

Symptoms and Functional Status of Patients With Atrial Fibrillation

State of the Art and Future Research Opportunities

Michiel Rienstra, MD, PhD; Steven A. Lubitz, MD, MPH; Saagar Mahida, MB, ChB;
Jared W. Magnani, MD; João D. Fontes, MD, MPH; Moritz F. Sinner, MD, MPH;
Isabelle C. Van Gelder, MD, PhD; Patrick T. Ellinor, MD, PhD*; Emelia J. Benjamin, MD, ScM*

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia and is associated with increased risks of stroke, heart failure, dementia, and death.^{1–8} Because the number of elderly individuals will increase over the years to come, the prevalence of AF is predicted to increase dramatically.⁹ Symptoms are a major reason that patients with AF seek medical attention. Approximately two thirds of all emergency department visits with a primary diagnosis of AF result in hospital admissions.¹⁰ AF and its related symptoms therefore represent a major therapeutic challenge and burden to health-care systems. The major goal of AF therapy is to reduce cardiovascular symptoms, morbidity, and mortality. Because the outcome of rate versus rhythm control therapies is similar,^{11,12} the degree of symptoms related to the arrhythmia is a major consideration during the selection of a treatment strategy. Given the cost and potential complications related to medications and ablation techniques used for rhythm control, an accurate evaluation of the symptoms and functional status of patients with AF is crucial.

Despite the fact that AF was described in humans in 1906,¹³ no standardized assessment of symptoms or functional status has been accepted as the gold standard. The management of AF stands in marked contrast to heart failure, for which there is a straightforward and widely used symptom scale. Although AF and heart failure often coexist and both may cause similar symptoms, the New York Heart Association functional class was not developed for use in AF per se. The lack of a standardized approach may result in part from the complex clinical decision-making process in patients with AF. Challenges arise because symptoms related to AF are highly variable, not only between patients but also in individual patients at different time points.

The most common symptoms include palpitations, chest pain, and a reduction in exercise tolerance. Yet, ≈15% to 30% of patients with AF are asymptomatic.^{14–16} The relation between symptoms or impaired functional status and the onset or recurrences of the arrhythmia is not always obvious. In addition, symptoms and impaired functional status may not be specific for AF because other cardiovascular conditions and risk factors for AF may cause similar symptoms. Furthermore, the magnitude of symptoms and functional status improvement attributable to specific AF therapies varies widely.

The aim of our review is to discuss the symptomatology and functional status of individuals with AF. We highlight current knowledge about the patient's experience of AF, as well as the pathophysiology and prognostic implications of symptoms related to AF. In addition, we provide an overview of the most frequently used tools to assess symptoms and functional status. Finally, we summarize current gaps in the literature on AF symptomatology and underscore important potential research directions.

Review Criteria

Our review was based on the authors' knowledge of the literature and a structured search of the PubMed database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) using the terms "symptoms," "atrial fibrillation," "functional status," "functional capacity," "asymptomatic," "quality of life," "rate," "ablation," "rhythm," and "control," alone or in combination. Further selection was based on abstracts and clinical relevance. When available, we focused on randomized controlled trials; if unavailable, we presented important observational

From the Cardiovascular Research Center, Massachusetts General Hospital, Charlestown (M.R., S.A.L., S.M., M.F.S., P.T.E.); Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands (M.R., I.C.V.G.); National Heart Lung and Blood Institute's and Boston University's Framingham Heart Study, Framingham, MA (M.R., J.W.M., J.D.F., M.F.S., E.J.B.); Cardiac Arrhythmia Service, Massachusetts General Hospital, Boston (S.A.L., P.T.E.); Cardiology Section (J.W.M., J.D.F., E.J.B.) and Preventive Medicine Section (E.J.B.), Department of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, MA; Department of Medicine I, University Hospital Grosshadern, Ludwig-Maximilians University Munich, Munich, Germany (M.F.S.); Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands, Utrecht, the Netherlands (I.C.V.G.); and Epidemiology Department, Boston University School of Public Health, Boston, MA (E.J.B.).

*Drs Ellinor and Benjamin contributed equally to this article.

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069450/-/DC1>.

Correspondence to Emelia J. Benjamin, MD, ScM, Framingham Heart Study, 73 Mount Wayte Ave, Ste 2, Framingham, MA 01702-5827. E-mail emelia@bu.edu

(*Circulation*. 2012;125:2933-2943.)

© 2012 American Heart Association, Inc.

Circulation is available at <http://circ.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069450

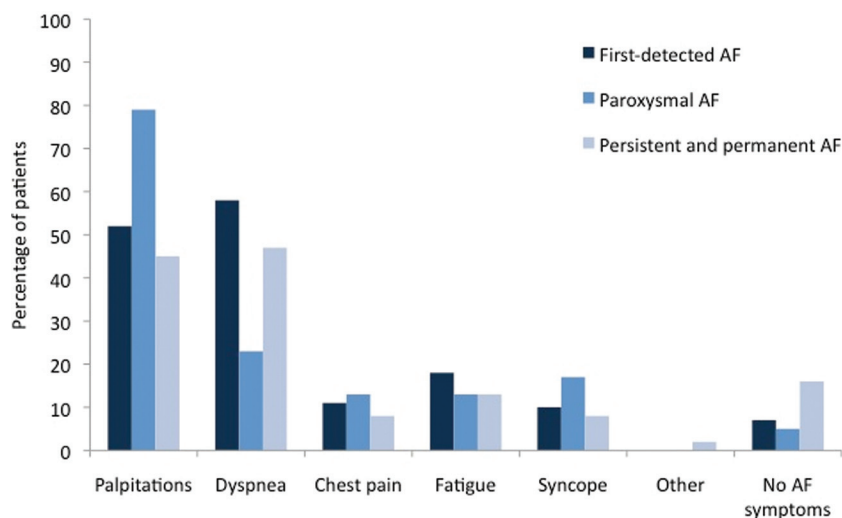


Figure 1. Symptoms according to type of atrial fibrillation (AF) in the French Etude en Activité Libérale de la Fibrillation Auriculaire (ALFA) study (data taken from Levy et al¹⁴).

studies. Our review is not intended to be all inclusive; rather, it represents the main studies published on this topic.

Symptoms Related to AF

AF symptomatology has been studied mainly in subjects referred for AF evaluation or treatment and therefore may be overestimated. The French Etude en Activité Libérale de la Fibrillation Auriculaire (ALFA) study reported that patients with paroxysmal AF are more symptomatic than patients with persistent and permanent AF (Figure 1).¹⁴

Patients may experience palpitations, dyspnea, chest pain, dizziness, and, less commonly, syncope or presyncope at some point during the life course of AF. Other, less specific symptoms reported in relation to AF include fatigue and anxiety. In the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation, 69% of AF patients had experienced symptoms related to the arrhythmia at some point since diagnosis. The majority of patients (54%) were asymptomatic at the time of the survey, and the lowest symptom burden was reported in patients with permanent AF (Table 1).¹⁷

There is substantial intraindividual and interindividual diversity in the type and severity of symptoms. Within an individual, symptoms may fluctuate widely over time. In addition, there is a wide heterogeneity in patterns of AF, precipitants of AF, and therapeutic approaches. There are major gaps in our knowledge about the relations of race and ethnicity, advancing age, sex, and socioeconomic status with AF-related symptoms and functional status.

Future Research

To determine whether AF therapies aimed at reducing symptoms are effective, it is imperative to know the natural history of AF-related symptoms. Research should focus on the incidence and prevalence of AF-related symptoms in different AF subsets, different age ranges, and other races and ethnicities, sexes, socioeconomic status, and hospital-based and community-based settings. The role of other cardiovascular diseases and different patterns of AF (paroxysmal, persistent and permanent AF) in generating symptoms needs to be determined. It is of great importance to know how AF-related symptoms change over time and whether AF therapies reduce AF-related symptoms. New imaging modalities (eg, magnetic resonance imaging, computer tomography, and positron emission tomography) and novel biomarkers (eg, natriuretic peptides) may facilitate the identification of specific AF endophenotypes related to particular AF symptoms. Emerging genomic, epigenomic, transcriptomic, proteomic, and metabolomic data also may increase the discovery of novel tissue-specific biomarkers or genomic markers that may correlate with distinct symptoms.

Mechanisms of AF-Related Symptoms

There is a striking paucity of data on the mechanisms by which AF causes symptoms.¹⁸ The investigation of the mechanistic link between symptoms and AF is complicated by the fact that AF often occurs in the presence of heart failure and valve disease, conditions that may present with

Table 1. Presence of Symptoms According to Type of Atrial Fibrillation

AF-Related Symptoms*	First Detected AF (n=978), %	Paroxysmal AF (n=1517), %	Persistent AF (n=1167), %	Permanent AF (n=1541), %
Current	77	77	73	55
Previous	7	16	15	20
Never	16	6	10	21
Heart failure NYHA class III/IV	17	8	15	25

AF indicates atrial fibrillation; NYHA, New York Heart Association.

*Includes palpitations, syncope, dyspnea, chest pain, dizziness, fatigue, and nonspecified symptoms. Modified from Nieuwlaet et al¹⁷ with permission of the publisher. © 2005, The European Society of Cardiology.

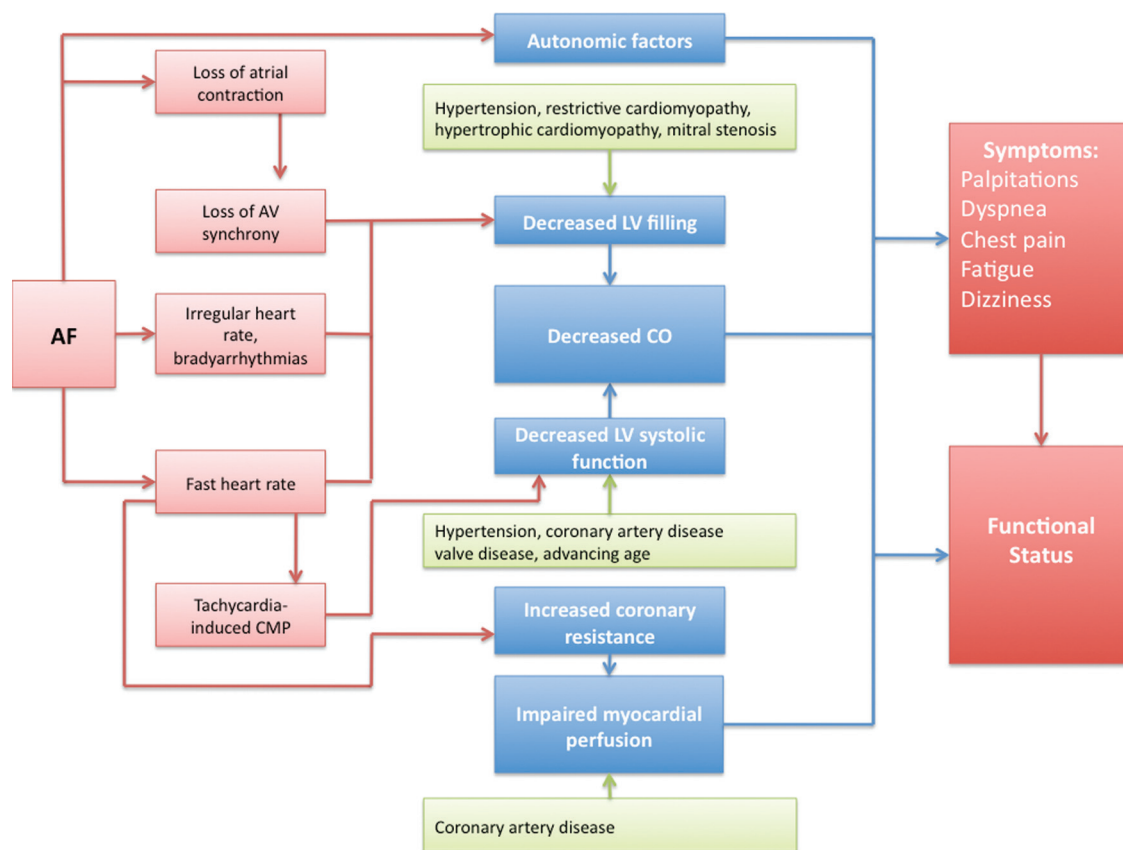


Figure 2. Conceptual model of pathophysiological mechanisms relating atrial fibrillation (AF) and symptoms. CO indicates cardiac output; CMP, cardiomyopathy.

similar symptoms. Heart failure is common in AF patients because both conditions share common risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, valve disease, and myocardial infarction¹⁹ and because each disorder can predispose to the other condition. Furthermore, systolic and diastolic heart failure and valve disease not only may mimic AF symptoms but also may aggravate AF symptoms and functional status. Symptoms related to AF are likely to be multifactorial as a result of both direct and indirect effects of the arrhythmia (Figure 2). At the present time, it is unclear whether symptom patterns are heritable.

Palpitations

A significant proportion of AF patients experience palpitations, defined as an increased perception of the heartbeat. The sensory and mechanistic pathways underlying palpitations have yet to be defined.^{20,21} Interestingly, previous studies have reported that the neural stimuli for palpitations may not originate from the myocardium. Barsky et al²² demonstrated that despite the absence of cardiac innervation, one third of heart transplant recipients were accurately aware of their resting heartbeat. Further research is necessary to identify afferent neural pathways that transmit sensory information during palpitations.

Chest Pain

Chest pain often occurs during episodes of AF, even in the absence of overt structural heart diseases.²³ Although chest

pain may be a nonspecific sensation of abnormal cardiac motion, it may also relate to impaired myocardial perfusion.²⁴ It is unlikely that impaired myocardial perfusion is due solely to fast ventricular rates during AF because chest pain also is observed in AF patients with slow ventricular rates.²⁵ Previous studies have shown that coronary vascular resistance is elevated in patients with AF.^{26,27} Other factors such as an irregularity of the ventricular response and an alteration in the sympathetic nervous system activation and renin-angiotensin system also may contribute to the development of chest pain.^{24,26,27}

Reduced Exercise Capacity, Dyspnea, and Fatigue

More than half of all AF patients experience a reduction in exercise capacity measured by New York Heart Association class.¹¹ Reduced functional capacity may be a nonspecific symptom or may be due to symptoms such as dyspnea.²⁸ Exercise performance depends on a number of factors, including cardiac output and oxygen transport, which in turn depend on respiratory function. It has been proposed that during AF cardiac output maybe compromised owing to impaired diastolic filling secondary to rapid ventricular rates.²⁹ Diastolic dysfunction in AF also may increase left-sided intracardiac pressures and predispose patients to episodes of subclinical pulmonary edema.³⁰ Interestingly, though, a hemodynamic study of patients in sinus rhythm or after the acute induction of AF demonstrated that the arrhyth-

mia was associated with normal or even low intracardiac pressures.³¹ Furthermore, structural heart diseases accompanying AF may be an important determinant of reduced exercise capacity. Finally, AF-related stroke may lead to disability and subsequently reduce exercise capacity.

Dyspnea and reduced functional capacity also may be an indirect consequence of AF. Multiple studies have shown that long-term AF may induce left ventricular dysfunction or a tachycardiomyopathy. The loss of atrioventricular synchrony and a rapid ventricular rate are the primary mechanisms thought to adversely affect ventricular function and overall hemodynamic status.^{32,33} However, AF can also predispose to left ventricular dysfunction and tachycardiomyopathy at normal heart rates, presumably as a result of the irregularity of RR intervals.^{32–35} Left ventricular dysfunction and heart failure may cause dyspnea and a reduction in exercise capacity. Conversion to sinus rhythm may improve left ventricular systolic function and reverse tachycardiomyopathy.^{36,37} Adequate rate control, however, may also improve left ventricular systolic dysfunction and AF-related symptoms.^{38,39}

Dizziness

Dizziness, syncope, and presyncope are relatively uncommon symptoms related to AF. Sympathovagal imbalance may play a role in patients with AF and dizziness.⁴⁰ Increased sympathetic and parasympathetic impulses can result in adverse hemodynamic effects; thus, predicting the specific effects of these impulses during AF is challenging.¹⁸ Other potential mechanisms of dizziness or syncope include sinus node dysfunction with pauses on conversion of AF to sinus rhythm or rapid ventricular rates in patients with underlying conditions such as hypertrophic cardiomyopathy, valvular stenosis, or an accessory pathway.⁴¹ In the absence of underlying cardiac conditions or a bypass tract, AF is unlikely to cause significant adverse hemodynamic effects.³¹

Future Research

An in-depth understanding of pathophysiological mechanisms underlying AF symptomatology is likely to enhance our ability to define more clearly the relation between symptoms and arrhythmia. Although it is difficult to dissect whether symptoms are caused by AF itself or by other cardiac diseases, well-designed studies including individuals with various types of AF that are stratified or adjusted for age, sex, race, socioeconomic status, pattern of AF, and medication use are warranted. The role of other cardiovascular diseases and different patterns of AF (paroxysmal, persistent and permanent AF) in generating symptoms needs to be determined. Emerging research in the fields of atrial imaging, biomarkers, and genomics of AF may elucidate pathophysiological mechanisms underlying AF-related symptoms.

Symptoms and Documentation of AF

In patients with AF, it often remains unclear why some patients are asymptomatic and others are severely symptomatic. Both somatic and psychological factors²⁰ are likely to contribute to the complex relation between symptoms and arrhythmia.^{42–44} A subanalysis of the Atrial Fibrillation

Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) trial reported that patients with asymptomatic AF have less severe cardiac disease.¹⁵

Approximately 15% to 30% of patients with AF are asymptomatic.^{14–16} Asymptomatic AF is often discovered incidentally, eg, during population surveys or when patients undergo routine physical examinations. In ≈15% to 25% of patients with AF, stroke is the initial presenting sign of AF.^{45,46} Similarly, data from patients with implantable pacemakers or defibrillators revealed that high percentages (up to 70%) of paroxysms of AF are asymptomatic.^{26,47–50} Thus, the simple awareness of symptoms is not a good discriminator of the presence or absence or of the severity of the arrhythmia.

In patients with persistent AF, particularly elderly patients, symptoms decrease or may even disappear with longer durations of the arrhythmia, and AF may become permanent.^{14,15,41} Conversely, the presence of symptoms may prompt the clinician to interrupt the progression from persistent to permanent AF by more vigorous pursuit of rhythm control strategies. Symptoms also may abate when patients are started on pharmacological therapy, in some cases despite the persistence of arrhythmia.^{51,52} For instance, the Suppression of Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmias (SOPAT) trial reported an inverse correlation between symptoms and use of antiarrhythmics and a direct correlation between symptoms and high ventricular rates.⁵³

The discordance between symptoms and the presence of AF is of particular relevance because, as mentioned previously, recurrence of symptomatic AF is currently used to evaluate the success of pulmonary vein ablation therapy.^{54–59} Not surprisingly, several reports demonstrated an underestimation of the recurrence rate of the arrhythmia and an overestimation of the success rate of pulmonary vein ablation because a high proportion of recurrences of AF are asymptomatic.^{60,61}

Future Research

Although it is known that there is a weak association between AF-related symptoms and the actual rhythm, little is known about influencing factors. Taking advantage of the implantable cardiac rhythm recorders such as implantable pacemakers, defibrillators, and loop recorders, we can study the longitudinal history of symptoms in the same individual and determine why some episodes of AF are symptomatic and others are asymptomatic. Information on the influence of AF therapies or daily activities on specific symptoms on the transition from symptomatic to asymptomatic AF is within reach. Furthermore, current interest in the heritability and genetics of AF offers an opportunity to study whether the presence or absence of AF-related symptoms is heritable.

AF-Related Symptoms Systematic Measures

In an attempt to provide a more objective assessment of symptoms and a more accurate measure of response to therapy, a number of questionnaires have been developed for patients with AF (summarized in Table 2). The majority of such questionnaires have been developed for research purposes. The most widely used symptom-scoring systems are

Table 2. Selected Scoring Systems for Symptoms Related to Atrial Fibrillation

Measure, Year Described	Description	Scores	Design/Validation Cohort	Comments/Limitations
Symptom Checklist–Frequency and Severity Scale, ^{62–65} 1989	Score based on severity and frequency of symptoms (palpitations, dyspnea, dizziness, exercise intolerance, chest discomfort, and syncope)	0–64 for frequency, 0–48 for severity	Validated in multiple cohorts (pacemaker, atrioventricular node ablation for AF, radiofrequency catheter ablation for supraventricular arrhythmias, and pulmonary vein ablation for AF)	Advantages: most extensively validated; reproducible Limitations: relatively time-consuming; uncertain generalizability
University of Toronto Atrial Fibrillation Severity Scale, ^{66–69} 1998	14-Item disease-specific scale—subjective and objective ratings of AF disease burden, including frequency, duration, and patient-perceived severity of episodes, and healthcare use	3–30	Validated in patients with paroxysmal and persistent AF included in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation	Advantages: validated and reproducible Limitations: relatively time-consuming; uncertain generalizability
Canadian Cardiovascular Society Severity of Atrial Fibrillation Scale, ^{70,71} 2009	Score determined in 3 steps: identification of the major AF-related symptoms (palpitations, dyspnea, dizziness/syncope, chest pain, weakness/fatigue), determination of symptom-rhythm correlation, and assessment of symptom impact on daily activities and quality of life	0–4	Designed by members of the Primary Panel of the Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference on Atrial Fibrillation; validated in a large cohort of paroxysmal, persistent, and permanent AF	Advantages: simple; correlates with SF-36 quality-of-life scores and University of Toronto Atrial Fibrillation Severity Scale Limitations: rather poor correlation with subjective AF burden; uncertain generalizability
Atrial Fibrillation 6 Scale, ⁷² 2009	6 Questions focusing on dyspnea at rest, exertion, limitations in daily life, and feeling of discomfort, fatigue and worry/anxiety	0–60 (1–10 on a Likert scale for each question)	Designed for patients at the AF clinic; validated in AF patients pericardioversion	Advantages: items based on patient interviews; satisfactory reliability and validity Limitations: relatively time-consuming; uncertain generalizability
EHRA classification, ⁷³ 2007	Classification based exclusively on patient-reported symptoms and impact on normal daily activities	EHRA class I–IV	Proposed by panel of experts of the European Heart Rhythm Association; no validation	Proposed advantage: simple Limitations: not used in studies yet; unknown validity, generalizability, and reproducibility

AF indicates atrial fibrillation; SF-36, Short-Form 36; and EHRA, European Heart Rhythm Association.

the Symptom Checklist–Frequency and Severity Scale (developed specifically for cardiac arrhythmias by Bubien et al and modified by Jenkins)⁶⁵ and the University of Toronto Atrial Fibrillation Severity Scale.^{66,67} Published validation data for the AF specific scales are sparse. Whether the reproducibility of the symptoms measures is sufficient and whether the symptom measures are generalizable to all AF subjects are unknown.

A panel of experts of the European Heart Rhythm Association proposed a novel AF-related classification based exclusively on patient-reported symptoms and impact on normal daily activities.⁷³ Although not yet validated, it has been recommended in the recent European Society of Cardiology guidelines.⁷⁴

The development and clinical use of scoring systems for AF-related symptoms is challenging for a number of reasons. First, there is a weak correlation between symptoms and arrhythmia. Second, systematic measures of both symptoms and functional capacity are strongly influenced by age, sex, race, socioeconomic situation, and concomitant cardiovascular conditions.^{75,76} Finally, the relations of

symptoms to meaningful outcomes and prognosis have not been well examined.⁷⁶ A number of potential solutions have been suggested, including combining existing AF-related symptoms measures with more generalized quality-of-life measures^{76,77} and developing shorter, more specific scales that focus on symptoms related to AF.^{57,78–80}

Recently, a novel questionnaire (Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life) has been developed and validated by a broad range of researchers involved in the development of the previous symptom measures.⁸¹ The 20-item Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life measure consists of a 4-item symptoms score, an 8-item daily activities score, a 6-item treatment concerns score, and a 2-item treatment satisfaction scale. The Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life score combines symptoms, functional status, and quality of life in 1 measure. The score has been shown to be valid, reliable, and responsive to clinical change. It represents an important step forward, although the tool will require further testing to assess whether it overcomes the limitations of the other AF-related symptom measures.

Future Research

As Coyne et al⁸⁰ suggested in 2005, for health-outcome quality-of-life measures in AF, more research is warranted to increase the validity, reproducibility, test-retest reliability, accuracy of day-to-day variability, and generalizability of the AF symptom measures. Most measures were developed and tested in specific hospital-based cohorts or randomized trials; the validity in other settings is unknown and needs more study. Furthermore, most measures have not been widely validated in different age groups, races, and ethnicities or in socioeconomic backgrounds. Whether these symptom scores have specificity for AF-related symptoms versus symptoms caused by other cardiac diseases is largely unknown. To increase the comparability of trials using symptoms as outcome measures, a consensus will need to emerge among investigators and clinicians on which measures to use rather than new measures being developed for each specific purpose. Finally, integrating these measures into the management of AF will be critical.

Functional Status Systematic Measures

As discussed previously, in a significant proportion of AF patients, a reduction in exercise tolerance is the major presenting symptom. Previous studies have reported that in many AF patients, the reduction in exercise tolerance is on the order of 15% to 20%.²⁸ It is therefore of clinical interest to measure functional status in patients with AF both as a means of measuring symptom burden and as an outcome measure for therapeutic interventions.⁸²

Similar to measures of AF-related symptoms, multiple tests are available for measuring functional status in AF, each of which has specific limitations (summarized in Table I in the online-only Data Supplement).⁸³ The most commonly used subjective measures are the New York Heart Association classification, Canadian Cardiovascular Society classification, Duke Activity Scale Index, and Goldman Specific Activity Scale. More objective measures include the 6-minute walk test or an exercise stress test.⁸³ Importantly, the published measures have not been specifically designed or validated in patients with AF.

A review of the literature indicates that different studies have variably used terms such as functional performance, functional capacity, level of impairment, quality-of-life health status, physical functioning, and activities of daily living to describe an individual's functional status.⁸³ Although many times these measures are used interchangeably, there are some subtle differences between the terminologies used to describe functional status. For instance, functional performance refers to the ability to perform day-to-day activities, specifically "to meet basic needs, fulfill usual roles, and maintain the health and well-being."⁸³ In contrast, functional capacity refers to an individual's maximum potential to carry out activities of daily living or self-care. Whereas the New York Heart Association classification, Canadian Cardiovascular Society Classification, and Goldman Specific Activity Scale are measures of functional performance, the Duke Activity Scale Index, the 6-minute walk, and exercise stress testing are measures of functional capacity.

The use of a variety of measures makes comparison of outcomes from different studies describing relations between functional status and AF difficult. Each of the functional status measures has specific characteristics in terms of sensitivity, discrimination, scaling, reliability, validity, and applicability. The lack of consistency between studies has led to challenges in interpreting study results and making comparisons between studies.

Although functional status measures have been of value for research purposes to quantify the functional limitation in patients with AF, they are associated with some major drawbacks. There is no clearly defined relation between AF and functional capacity. Plus, not much is known about confounding by age, sex, race, socioeconomic background, other cardiac diseases, and medication use.⁸³ As a result, the use of functional capacity as the sole outcome measure of AF therapies may be insufficient. In addition, some functional measures are associated with specific limitations; eg, exercise tests and walk tests may not be possible in elderly patients or patients with disabilities.

Future Research

Considerations on the validity, reproducibility, and generalizability of the instruments also are applicable to the functional status assessments in AF. Most measures were not developed specifically for AF, so investigating the value of functional measures in AF patients will be essential.

Impact of Therapies on AF-Related Symptoms

Trials that have investigated the relation of therapeutic interventions with symptom burden and functional status are summarized in Table II in the online-only Data Supplement.

Pharmacological Rate and Rhythm Control Therapies

Large randomized trials have demonstrated that a rate control strategy was noninferior to a rhythm control strategy in terms of cardiovascular morbidity and mortality. In the majority of trials that directly compared the 2 treatment strategies, neither strategy was superior for improving AF-related symptoms.^{11,12,78,84–86} It should be noted that severely symptomatic patients were not included in the large rate versus rhythm control trials. The effect of the treatment strategy on functional status in these trials was less clear and in some cases depended on the specific tool used to measure functional capacity. For instance, whereas improvements in exercise tolerance were reported in the rhythm control arm using objective measures such as a 6-minute walk test and treadmill exercise test,^{78,85,87} the results were not consistent when qualitative measures such as New York Heart Association and Canadian Cardiovascular Society classifications were used.^{78,84,85,87} Of note, the reported improvements in functional class were relatively modest. Interestingly, the presence of other cardiovascular conditions appeared to have a greater impact than AF per se in these trials.^{87,88} A number of substudies of rate versus rhythm control trials and a recently published randomized trial also investigated the relations between the achieved heart rate and symptoms in the rate

control arm.^{89–91} The rate control studies reported no relation between heart rate and symptoms or functional status.

Multiple small, nonrandomized studies have shown that rhythm control therapy with cardioversion results in an improvement in exercise capacity, typically within the range of 10% to 20%.^{28,37,92,93} Two trials compared different pharmacological rhythm control agents and found that restoration and maintenance of sinus rhythm were associated with improvements in both symptoms and functional status.^{94,95} However, once again, the magnitude of difference in these studies was modest; 15% to 20% relative changes in Symptom Checklist scores were seen.⁷⁶ Another trial compared different amiodarone regimes and found no improvement in symptoms with either treatment strategy.⁹⁶ Not surprisingly, the greatest improvement in symptom reduction and functional status, if any, was seen in those with the most severe symptoms and worst functional status at baseline.

Nonpharmacological Rate Control Therapies

In selected patients with severely symptomatic AF and uncontrollable heart rates despite antiarrhythmic drug therapy, atrioventricular node ablation with permanent pacemaker implantation may be an effective alternative. Many, mostly nonrandomized, studies have addressed the impact of this treatment strategy on symptoms related to AF and quality of life.⁹⁷ In 2 studies, atrioventricular node ablation and pacemaker implantation were associated with a reduction in symptom scores of 18% to 30%.^{98,99} Functional capacity was measured in one of the trials and did not significantly improve in the treatment arm. In a meta-analysis including 21 studies with a total of 1181 patients, both symptoms and functional status (measured with a variety of scales and scores) improved after ablation and pacing therapy.⁹⁷

An alternative rate control approach, which has been used only in research settings, is to implant a permanent pacemaker with ventricular response pacing algorithms in patients with intact atrioventricular node conduction.¹⁰⁰ The ventricular response pacing algorithm is designed to promote regularity of the ventricular rate while ensuring that the mean ventricular rate does not increase. However, in a small crossover study of 45 patients, ventricular response pacing reduced the severity of AF-related symptoms but did not improve functional status (Duke Activity Status Index and 6-minute walk test).¹⁰⁰

Nonpharmacological Rhythm Control Therapies

Alternatives for pharmacological rhythm control for the treatment of AF include maze surgery and pulmonary vein isolation (PVI) for AF. The use of maze surgery to treat isolated AF has decreased dramatically, mainly because of the emergence of less invasive alternatives. Several small series have shown the efficacy of the maze procedure; however, data on symptom reduction and functional status improvement are sparse.^{101,102} Multiple, mostly nonrandomized, PVI studies have reported an improvement in symptoms (measured with the Symptom Checklist or a derived score based on the Symptom Checklist).⁷⁶ A few small randomized controlled trials have compared PVI with other treatment

strategies.¹⁰³ In 2 randomized multicenter studies (n=112 and n=167, respectively) of patients with paroxysmal AF who failed on 1 antiarrhythmic drug,^{59,104} PVI was reported to be superior to antiarrhythmic drugs in terms of both short and intermediate maintenance of sinus rhythm and improvement in symptoms and functional status (as measured by the Symptom Checklist and an exercise test, respectively). In a trial of heart failure patients comparing PVI with atrioventricular node ablation and biventricular pacemaker implantation, PVI was reported to be superior in terms of functional status measured by 6-minute walk distance after 6 months.¹⁰⁵

It is difficult to compare results of PVI studies and results of pharmacological rhythm control studies because of differences in patient characteristics. However, it is likely that in the subset of patients with paroxysmal AF with a high symptom burden, PVI is more effective than pharmacological rhythm control in terms of short- to intermediate-term symptom alleviation,⁵⁹ even allowing for ascertainment bias from blended evaluation.¹⁰⁶

Exercise Training and Impact on AF-Related Symptoms

Interestingly, in a few studies, an exercise-training program improved the symptoms (Symptom Checklist) and functional status (exercise test) of AF patients.^{107–109} A specific exercise training program might be an interesting treatment approach for AF, although more research is needed to support this therapy.

Future Research

A more uniform and standardized approach to measure AF-related symptoms and functional status is of vital importance to the field. Another important area of inquiry involves the relation of symptom and functional status scores to study end points and prognosis. Randomized clinical trials specifically aiming to reduce AF-related symptoms and functional status are needed. In addition, prospective evaluation of AF-related symptoms and functional status and the use of specific therapies to reduce symptom burden are essential. Finally, the effects of AF-related symptoms and functional status on healthcare use and costs require further study.

Future Research Opportunities

In Table 3, we summarize potential future research topics detailed after each section to clarify the relation between AF and symptoms. To address these needs, we advocate a multipronged cross-disciplinary and translational research program capitalizing on experimental, observational databases and randomized controlled trials. The main opportunities for future research are (1) to determine the variation in AF-related symptoms by patient demographics, comorbid conditions, therapies, and AF subtype; (2) to determine pathophysiological mechanisms underlying AF-related symptoms; (3) to describe the temporal relations between the presence and absence of AF-related symptoms; (4) to enhance the validity, reproducibility, and generalizability of the AF-related symptoms and functional status measures; (5) to standardize the methods of measuring AF-related symptoms

Table 3. Future Directions

Field	Goals
Symptoms related to AF	<p>Incidence and prevalence of AF symptoms in different AF subsets in terms of age, race/ethnicity, sex, socioeconomic status, and setting (hospital-based or community-based)*</p> <p>Concomitant cardiovascular conditions related to AF-related symptoms</p> <p>Relation of specific AF therapies to variation in AF-related symptoms</p> <p>Longitudinal change in AF-related symptoms over time</p> <p>Patterns of AF (paroxysmal, persistent, and permanent AF) related to AF-related symptoms</p> <p>Utility of imaging and biomarkers to define specific endophenotypes of AF in relation to symptoms</p>
Pathophysiology of AF-related symptoms	<p>Pathophysiological mechanisms underlying AF-related symptoms in lone AF and in AF in the setting of concomitant cardiovascular conditions</p> <p>Pathophysiological mechanisms underlying the absence of AF-related symptoms</p> <p>Utility of imaging to (CT, MRI, PET) to increase our understanding of mechanisms underlying AF-related symptoms</p> <p>Relation of genomic markers and biomarkers to specific symptoms</p>
Temporal relation between AF and symptoms	<p>Temporal relation of actual AF episodes and symptoms</p> <p>Factors related to absence of AF-related symptoms</p> <p>Heritability of absence, presence, and severity AF-related symptoms</p>
Systematic AF-related symptom and functional status measures	<p>Increase in the validity, reproducibility and generalizability of the AF-related symptoms and functional status measures specifically in patients with AF, accounting for setting and type of AF*</p> <p>Relation of test performance to clinical characteristics such as age, sex, race/ethnicity, socioeconomic status, and comorbidities</p>
AF symptoms as an outcome measure of AF therapies	<p>Uniform and standardized measurements of AF-related symptoms in clinical trials (and clinical practice) to enhance the interpretability and comparability of AF trials*</p> <p>Relation of AF-related symptom and functional status measures to health outcomes including heart failure, stroke, and death*</p> <p>Relation of AF-related symptom and functional status measures to healthcare use and costs*</p> <p>Specific therapies or training to reduce or control AF-related symptoms and to improve prognosis*</p>

AF indicates atrial fibrillation; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; and PET, positron emission tomography.

*Key recommendations.

in both clinical trials and clinical practice to enhance the interpretability and comparability of AF trials; and (6) to determine whether AF-related symptom and functional status measures are related to meaningful health outcomes, healthcare use, and costs of care.

Conclusions

Although there are still multiple unanswered questions about the mechanisms of symptoms and functional status in AF and the impact of other cardiac diseases and AF therapies, the symptom burden associated with AF is a major consideration when deciding on the treatment strategy. According to the available literature, AF therapies are only moderately effective in relieving symptoms and improving functional status. With the emergence of ablation techniques as a treatment for AF, more accurate assessment of symptom burden and functional status is increasingly important. More systematic research is urgently warranted to answer the many unresolved questions concerning the relation between symptoms and AF.

Sources of Funding

Dr Rienstra is supported by a grant from the Netherlands Organization for Scientific Research (Rubicon grant 825.09.020). This work was supported by grants from the National Institutes of Health to Drs Benjamin and Ellinor (1R01HL092577), Dr Benjamin (R01AG028321, RC1-HL01056, 1R01HL102214), Drs Magnani (R21) and Benjamin (Evans Center for Interdisciplinary Biomedical Research ARC on Atrial Fibrillation at Boston University [http://www.bumc.bu.edu/evanscenteribr/]), Dr Ellinor (5R21DA027021, 1R01HL104156, 1K24HL105780), 6R01-NS 17950, and N01-HC 25195. Dr Magnani is supported by American Heart Association Award 09FTF219028. Dr Sinner is supported by the German Heart Foundation. Dr Van Gelder is supported by the Netherlands Heart Foundation, Interuniversity Cardiology Institute The Netherlands, AstraZeneca, Biotronik, Medtronic, Sanofi-aventis, Boehringer Ingelheim, St. Jude Medical, and Boston Scientific.

Disclosures

Dr Van Gelder receives honoraria from Medtronic, MSD, Sanofi-aventis, Boehringer Ingelheim, and AGA Medical. The other authors report no conflicts.

References

- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82:2N–9N.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1991;22:983–988.
- 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;98:946–952.
- Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham study. *Am Heart J*. 1996;131:790–795.
- Hannon N, Sheehan O, Kelly L, Marnane M, Merwick A, Moore A, Kyne L, Duggan J, Moroney J, McCormack PM, Daly L, Fitz-Simon N, Harris D, Horgan G, Williams EB, Furie KL, Kelly PJ. Stroke associated with atrial fibrillation: incidence and early outcomes in the North Dublin Population Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29:43–49.
- Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Lappe DL, Day JD. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm*. 2010;7:433–437.
- Dublin S, Anderson ML, Haneuse SJ, Heckbert SR, Crane PK, Breitner JC, McCormick W, Bowen JD, Teri L, McCurry SM, Larson EB. Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1369–1375.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, Tsang TS. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:986–992.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114:119–125.

10. Zimetbaum P, Reynolds MR, Ho KK, Gaziano T, McDonald MJ, McClennen S, Berezin R, Josephson ME, Cohen DJ. Impact of a practice guideline for patients with atrial fibrillation on medical resource utilization and costs. *Am J Cardiol.* 2003;92:677–681.
11. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JJ, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1834–1840.
12. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825–1833.
13. Einthoven W. Le telecardiogramme. *Arch Int Physiol.* 1906;4:132–164.
14. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study: the College of French Cardiologists. *Circulation.* 1999;99:3028–3035.
15. Flaker GC, Belew K, Beckman K, Vidaillat H, Kron J, Safford R, Mickel M, Barrell P. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2005;149:657–663.
16. Kerr C, Boone J, Connolly S, Greene M, Klein G, Sheldon R, Talajic M. Follow-up of atrial fibrillation: the initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 1996;17(suppl C):48–51.
17. Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2005;26:2422–2434.
18. MacRae CA. Symptoms in atrial fibrillation: why keep score? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:215–217.
19. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2003;91:2D–8D.
20. Sears SF, Serber ER, Alvarez LG, Schwartzman DS, Hoyt RH, Ujhelyi MR. Understanding atrial symptom reports: objective versus subjective predictors. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:801–807.
21. Bhandari AK, Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL, Cullen MT Jr, Hawkinson RW, Pritchett EL. Correlation of symptoms with occurrence of paroxysmal supraventricular tachycardia or atrial fibrillation: a transtelephonic monitoring study: the Flecaïnide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Am Heart J.* 1992;124:381–386.
22. Barsky AJ, Ahern DK, Brenner J, Surman OS, Ring C, Dec GW. Palpitations and cardiac awareness after heart transplantation. *Psychosom Med.* 1998;60:557–562.
23. Brown AM, Sease KL, Robey JL, Shofer FS, Hollander JE. The risk for acute coronary syndrome associated with atrial fibrillation among ED patients with chest pain syndromes. *Am J Emerg Med.* 2007;25:523–528.
24. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeifferberger J, Morawietz H, Strugala D, Wiswedel I, Rohl FW, Wolke C, Bergmann S, Bramlage P, Ravens U, Lendeckel U. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J.* 2009;30:1411–1420.
25. Connolly SJ, Schnell DJ, Page RL, Wilkinson WE, Marcelllo SR, Pritchett EL. Symptoms at the time of arrhythmia recurrence in patients receiving azimilide for control of atrial fibrillation or flutter: results from randomized trials. *Am Heart J.* 2003;146:489–493.
26. Kochiadakis GE, Skolidis EI, Kalebubas MD, Igoumenidis NE, Chrysostomakis SI, Kanoupakis EM, Simantirakis EN, Vardas PE. Effect of acute atrial fibrillation on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in humans. *Eur Heart J.* 2002;23:734–741.
27. Range FT, Schafers M, Acil T, Schafers KP, Kies P, Paul M, Hermann S, Brisse B, Breithardt G, Schober O, Wichter T. Impaired myocardial perfusion and perfusion reserve associated with increased coronary resistance in persistent idiopathic atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2007;28:2223–2230.
28. Ueshima K, Myers J, Graettinger WF, Atwood JE, Morris CK, Kawaguchi T, Froelicher VF. Exercise and morphologic comparison of chronic atrial fibrillation and normal sinus rhythm. *Am Heart J.* 1993;126:260–261.
29. Skinner NS Jr, Mitchell JH, Wallace AG, Sarnoff SJ. Hemodynamic consequences of atrial fibrillation at constant ventricular rates. *Am J Med.* 1964;36:342–350.
30. Lau CP, Leung WH, Wong CK, Cheng CH. Haemodynamics of induced atrial fibrillation: a comparative assessment with sinus rhythm, atrial and ventricular pacing. *Eur Heart J.* 1990;11:219–224.
31. Alboni P, Scarfo S, Fuca G, Paparella N, Yannacopulu P. Hemodynamics of idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1995;18:980–985.
32. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1039–1045.
33. Daoud EG, Weiss R, Bahu M, Knight BP, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Strickberger SA, Man KC, Morady F. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol.* 1996;78:1433–1436.
34. Natale A, Zimmerman L, Tomassoni G, Kearney M, Kent V, Brandon MJ, Newby K. Impact on ventricular function and quality of life of transcatheter ablation of the atrioventricular junction in chronic atrial fibrillation with a normal ventricular response. *Am J Cardiol.* 1996;78:1431–1433.
35. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:304–310.
36. Peters KG, Kienle MG. Severe cardiomyopathy due to chronic rapidly conducted atrial fibrillation: complete recovery after restoration of sinus rhythm. *Am J Med.* 1988;85:242–244.
37. Van Gelder IC, Crijns HJ, Blanksma PK, Landsman ML, Pasma JL, Van Den Berg MP, Meijler FL, Lie KI. Time course of hemodynamic changes and improvement of exercise tolerance after cardioversion of chronic atrial fibrillation unassociated with cardiac valve disease. *Am J Cardiol.* 1993;72:560–566.
38. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1992;69:1570–1573.
39. Lazzari JO, Gonzalez J. Reversible high rate atrial fibrillation dilated cardiomyopathy. *Heart.* 1997;77:486.
40. van den Berg MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE, Lefrandt JD, de Kam PJ, Crijns HJ. Impaired autonomic function predicts dizziness at onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2001;81:175–180.
41. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006;114:e257–e354.
42. Barsky AJ, Cleary PD, Barnett MC, Christiansen CL, Ruskin JN. The accuracy of symptom reporting by patients complaining of palpitations. *Am J Med.* 1994;97:214–221.
43. Zeldis SM, Levine BJ, Michelson EL, Morganroth J. Cardiovascular complaints: correlation with cardiac arrhythmias on 24-hour electrocardiographic monitoring. *Chest.* 1980;78:456–461.
44. Clark PI, Glasser SP, Spoto E Jr. Arrhythmias detected by ambulatory monitoring: lack of correlation with symptoms of dizziness and syncope. *Chest.* 1980;77:722–725.
45. Lin HJ, Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, D'Agostino RB. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke: the Framingham study. *Stroke.* 1995;26:1527–1530.
46. Asberg S, Henriksson KM, Farahmand B, Asplund K, Norrving B, Appelros P, Stegmayr B, Asberg KH, Terent A. Ischemic stroke and secondary prevention in clinical practice: a cohort study of 14,529 patients in the Swedish stroke register. *Stroke.* 2010;41:1338–1342.
47. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J.* 2004;25:1385–1394.

48. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1994;89:224–227.
49. Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, Schnell DJ, Marcello SR, Wilkinson WE, Pritchett EL. Asymptomatic or “silent” atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation*. 2003;107:1141–1145.
50. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R, Cook J, Paraschos A, Love J, Radoslovich G, Lee KL, Lamas GA. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the atrial diagnostics ancillary study of the Mode Selection Trial (MOST). *Circulation*. 2003;107:1614–1619.
51. Wolk R, Kulakowski P, Karczmarewicz S, Karpinski G, Makowska E, Czepiel A, Ceremuzynski L. The incidence of asymptomatic paroxysmal atrial fibrillation in patients treated with propranolol or propafenone. *Int J Cardiol*. 1996;54:207–211.
52. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000;4:369–382.
53. Patten M, Maas R, Karim A, Muller HW, Simonovsky R, Meinertz T. Event-recorder monitoring in the diagnosis of atrial fibrillation in symptomatic patients: subanalysis of the SOPAT trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:1216–1220.
54. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659–666.
55. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102:2619–2628.
56. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, Gulletta S, Gugliotta F, Pappone A, Santinelli V, Tortoriello V, Sala S, Zangrillo A, Crescenzi G, Benussi S, Alfieri O. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:185–197.
57. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006;354:934–941.
58. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Scavee C, Bordachar P, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2373–2383.
59. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118:2498–2505.
60. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerdts-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*. 2005;112:307–313.
61. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, Donnici G, De Simone A, Zoppo F, Turco P, Pascotto P, Fazzari M. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:873–876.
62. Bubien R, Packa D, Karst G, Kay G. Does activity sensing rate adaptive pacing improve quality of life? *Pacing Clin Electrophysiol*. 1989;12:688.
63. Kay G, Bubien R, Karst G. Metabolic versus activity sensors for rate-adaptive pacing: a prospective comparison utilizing quality of life measurements. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1989;12:641.
64. Bubien R, Kay G. A randomized comparison of quality of life and exercise capacity with DDD and VVIR pacing modes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1990;13:524.
65. Bubien RS, Knotts-Dolson SM, Plumb VJ, Kay GN. Effect of radiofrequency catheter ablation on health-related quality of life and activities of daily living in patients with recurrent arrhythmias. *Circulation*. 1996;94:1585–1591.
66. Maglio C, Sra J, Paquette M, Dorian P, Bygrave A, Wood K, Ayers G. Measuring quality of life and symptom severity in patients with atrial fibrillation [abstract]. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21:839.
67. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, Camm J, Akhtar M, Luderitz B. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1303–1309.
68. Paquette M, Roy D, Talajic M, Newman D, Couturier A, Yang C, Dorian P. Role of gender and personality on quality-of-life impairment in intermittent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2000;86:764–768.
69. Dorian P, Paquette M, Newman D, Green M, Connolly SJ, Talajic M, Roy D. Quality of life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 2002;143:984–990.
70. Dorian P, Cvitkovic SS, Kerr CR, Crystal E, Gillis AM, Guerra PG, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC, Wyse DG. A novel, simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: the CCS-SAF scale. *Can J Cardiol*. 2006;22:383–386.
71. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC, Rose MS, Wyse DG. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:218–224.
72. Harden M, Nystrom B, Kulich K, Carlsson J, Bengtson A, Edvardsson N. Validity and reliability of a new, short symptom rating scale in patients with persistent atrial fibrillation. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:65–75.
73. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network and the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2007;9:1006–1023.
74. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369–2429.
75. Reynolds MR, Lavelle T, Essebag V, Cohen DJ, Zimetbaum P. Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: the Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse Events and Lifestyle (FRACTAL) study. *Am Heart J*. 2006;152:1097–1103.
76. Reynolds MR, Ellis E, Zimetbaum P. Quality of life in atrial fibrillation: measurement tools and impact of interventions. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:762–768.
77. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119:448.e1–448.e19.
78. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:1789–1794.
79. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Alboni P, Musso G, Bongiorni MG, Gasparini M, Raviele A, Lolli G, Paparella N, Acquareone S. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation*. 1997;96:2617–2624.
80. Coyne K, Margolis MK, Grandy S, Zimetbaum P. The state of patient-reported outcomes in atrial fibrillation: a review of current measures. *Pharmacoeconomics*. 2005;23:687–708.
81. Spertus J, Dorian P, Bubien R, Lewis S, Godejohn D, Reynolds MR, Lakkireddy DR, Wimmer AP, Bhandari A, Burk C. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFEQT) questionnaire in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:15–25.
82. Atwood JE, Myers JN, Tang XC, Reda DJ, Singh SN, Singh BN. Exercise capacity in atrial fibrillation: a substudy of the Sotalol-Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T). *Am Heart J*. 2007;153:566–572.

83. Coyne KS, Allen JK. Assessment of functional status in patients with cardiac disease. *Heart Lung*. 1998;27:263–273.
84. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1690–1696.
85. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) study. *Chest*. 2004;126:476–486.
86. Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, Chung M, Rocco T Jr, Lader E, Constantine M, Sheppard R, Holmes D, Mateski D, Floden L, Prasun M, Greene HL, Shemanski L. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005;149:112–120.
87. Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, Greene HL, Hogan DB, Kellen JC, Kim SG, Martin LW, Rosenberg Y, Wyse DG. Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: results of the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) functional status substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1891–1899.
88. Rienstra M, van Gelder IC, Hagens VE, Veeger NJ, van Veldhuisen DJ, Crijns HJ. Mending the rhythm does not improve prognosis in patients with persistent atrial fibrillation: a subanalysis of the RACE study. *Eur Heart J*. 2006;27:357–364.
89. Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, Katcher MS, Rawlins M, Sacco JD, Chandler M. Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] study). *Am J Cardiol*. 2004;93:1247–1253.
90. Groenveld HF, Crijns HJ, Rienstra M, Van den Berg MP, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Does intensity of rate control influence outcome in persistent atrial fibrillation? Data of the RACE study. *Am Heart J*. 2009;158:785–791.
91. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363–1373.
92. Ueshima K, Myers J, Morris CK, Atwood JE, Kawaguchi T, Froelicher VF. The effect of cardioversion on exercise capacity in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1993;126:1021–1024.
93. Atwood JE, Myers J, Sullivan M, Forbes S, Sandhu S, Callahan P, Froelicher V. The effect of cardioversion on maximal exercise capacity in patients with chronic atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1989;118:913–918.
94. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation: Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:913–920.
95. Singh SN, Tang XC, Singh BN, Dorian P, Reda DJ, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Lopez B, Raisch DW, Ezekowitz MD. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:721–730.
96. Ahmed S, Ranchor AV, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Effect of continuous versus episodic amiodarone treatment on quality of life in persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2010;12:785–791.
97. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation*. 2000;101:1138–1144.
98. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, Redfield MM, Jenkins LS, Mianulli M, Wilkoff B. The ABLATE and PACE trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation: APT investigators. *J Interv Card Electrophysiol*. 1998;2:121–135.
99. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Hedde W, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1697–1702.
100. Tse HF, Newman D, Ellenbogen KA, Buhr T, Markowitz T, Lau CP. Effects of ventricular rate regularization pacing on quality of life and symptoms in patients with atrial fibrillation (Atrial Fibrillation Symptoms Mediated by Pacing to Mean Rates [AF Symptoms Study]). *Am J Cardiol*. 2004;94:938–941.
101. Jessurun ER, van Hemel NM, Defauw JA, Stofmeel MA, Kelder JC, de la Riviere AB, Ernst JM. Results of maze surgery for lone paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;101:1559–1567.
102. Hemels ME, Gu YL, Tuinenburg AE, Boonstra PW, Wiesel AC, Van Den Berg MP, van Veldhuisen DJ, van Gelder IC. Favorable long-term outcome of maze surgery in patients with lone atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:1773–1779.
103. Bonanno C, Paccanaro M, La Vecchia L, Ometto R, Fontanelli A. Efficacy and safety of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *J Cardiovasc Med*. 2010;11:408–418.
104. Reynolds MR, Walczak J, White SA, Cohen DJ, Wilber DJ. Improvements in symptoms and quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation treated with radiofrequency catheter ablation versus antiarrhythmic drugs. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:615–623.
105. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1778–1785.
106. Wyse DG, Anter E, Callans DJ. Cardioversion of atrial fibrillation for maintenance of sinus rhythm: a road to nowhere. *Circulation*. 2009;120:1444–1452.
107. Mertens DJ, Kavanagh T. Exercise training for patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiopulm Rehabil*. 1996;16:193–196.
108. Vanhees L, Schepers D, Defoor J, Brussels S, Tchursh N, Fagard R. Exercise performance and training in cardiac patients with atrial fibrillation. *J Cardiopulm Rehabil*. 2000;20:346–352.
109. Hegbom F, Stavem K, Sire S, Heldal M, Orning OM, Gjesdal K. Effects of short-term exercise training on symptoms and quality of life in patients with chronic atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2007;116:86–92.

KEY WORDS: arrhythmia ■ atrial fibrillation ■ review ■ signs and symptoms ■ exercise

Symptoms and Functional Status of Patients With Atrial Fibrillation: State of the Art and Future Research Opportunities

Michiel Rienstra, Steven A. Lubitz, Saagar Mahida, Jared W. Magnani, João D. Fontes, Moritz F. Sinner, Isabelle C. Van Gelder, Patrick T. Ellinor and Emelia J. Benjamin

Circulation. 2012;125:2933-2943

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069450

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2012 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://circ.ahajournals.org/content/125/23/2933>

Data Supplement (unedited) at:

<http://circ.ahajournals.org/content/suppl/2013/10/17/125.23.2933.DC1>

<http://circ.ahajournals.org/content/suppl/2015/03/02/125.23.2933.DC2>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Circulation* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Circulation* is online at:
<http://circ.ahajournals.org/subscriptions/>



Mise au point en médecine cardiovasculaire

Symptômes et statut fonctionnel des patients présentant une fibrillation atriale

Connaissances actuelles et futures voies de recherche

Michiel Rienstra, MD, PhD ; Steven A. Lubitz, MD, MPH ; Saagar Mahida, MB, ChB ;
Jared W. Magnani, MD ; Joao D. Fontes, MD, MPH ; Moritz F. Sinner, MD, MPH ;
Isabelle C. Van Gelder, MD, PhD ; Patrick T. Ellinor, MD, PhD* ; Emelia J. Benjamin, MD, ScM*

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent et augmente les risques d'accident vasculaire cérébral, d'insuffisance cardiaque, de démence et de décès.¹⁻⁸ Sachant que la population âgée ira croissant dans les années à venir, la prévalence de la FA est appelée à connaître une forte progression.⁹ Les symptômes induits par ce trouble sont l'une des raisons majeures qui conduisent les patients qui en sont atteints à consulter. Près des deux tiers des consultations en service d'urgences liées à un diagnostic primaire de FA donnent lieu à une hospitalisation.¹⁰ A ce titre, la FA et ses symptômes associés constituent un important enjeu thérapeutique et une lourde charge pour les systèmes de santé. Le principal objectif du traitement est d'atténuer les symptômes et de réduire la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire. Etant donné que les approches respectivement fondées sur la régularisation de la fréquence cardiaque et sur la restauration du rythme sinusal apparaissent comparables en termes de résultats,^{11,12} l'intensité des symptômes induits par le trouble du rythme constitue un important facteur à prendre en compte pour décider de la stratégie thérapeutique. De plus, eu égard au coût et aux éventuelles complications des thérapeutiques médicamenteuses et des techniques d'ablation employées pour restaurer le rythme sinusal, il est essentiel d'évaluer avec précision les symptômes et le statut fonctionnel des patients atteints de FA.

Bien que ce trouble ait été décrit chez l'Homme dès 1906,¹³ à ce jour, aucune modalité d'évaluation standardisée des symptômes ou du statut fonctionnel n'est encore unanimement reconnue comme méthode de référence. En cela, la prise en charge de la FA contraste hautement avec celle de l'insuffisance cardiaque, pour laquelle il existe une échelle

symptomatologique claire et largement utilisée. Bien que FA et insuffisance cardiaque coexistent souvent et que toutes deux puissent engendrer des symptômes similaires, les classes fonctionnelles de la New York Heart Association n'ont pas été édictées en vue d'être utilisées pour l'évaluation spécifique des FA. L'absence d'échelle standardisée pourrait en partie tenir à la complexité du processus décisionnel clinique chez les patients atteints d'une FA. Les difficultés proviennent de l'extrême variabilité des symptômes, non seulement d'un patient à l'autre, mais aussi au cours du temps chez un même individu.

Les symptômes les plus fréquents sont des palpitations, des précordialgies et une diminution de la tolérance à l'effort. Toutefois, environ 15 à 30 % des patients atteints de FA sont asymptomatiques.¹⁴⁻¹⁶ La relation entre les symptômes ou l'altération du statut fonctionnel et l'installation ou la récurrence du trouble du rythme n'est pas toujours évidente. De plus, la symptomatologie et la dégradation du statut fonctionnel peuvent ne pas être pathognomoniques du trouble dans la mesure où d'autres affections cardiovasculaires et facteurs de risque de FA sont susceptibles d'induire des symptômes analogues. Enfin, l'ampleur de l'amélioration des symptômes et du statut fonctionnel engendrée par les traitements spécifiques de la FA varie considérablement.

Dans cet article de synthèse, nous examinons la symptomatologie et le statut fonctionnel des individus atteints de FA. Nous faisons le point sur l'état des connaissances actuelles concernant l'expérience qu'a le patient de sa maladie ainsi que sur la physiopathologie et les conséquences pronostiques des symptômes liés à la FA. Nous décrivons également les instruments le plus couramment employés pour évaluer les

Centre de Recherche Cardiovasculaire, Hôpital Général du Massachusetts, Charlestown, Etats-Unis (M.R., S.A.L., S.M., M.F.S., P.T.E.) ; Service de Cardiologie, Centre Médical Universitaire de Groningue, Université de Groningue, Groningue, Pays-Bas (M.R., I.C.V.G.) ; National Heart Lung and Blood Institute et Etude Cardiologique de Framingham de l'Université de Boston, Framingham, Massachusetts, Etats-Unis (M.R., J.W.M., J.D.F., M.F.S., E.J.B.) ; Service des Troubles du Rythme Cardiaque, Hôpital Général du Massachusetts, Boston, Etats-Unis (S.A.L., P.T.E.) ; Unité de Cardiologie (J.W.M., J.D.F., E.J.B.) et Unité de Médecine Préventive (E.J.B.), Service de Médecine, Faculté de Médecine de l'Université de Boston, Boston, Massachusetts, Etats-Unis ; Service de Médecine I, Hôpital Universitaire de Grosshadem, Université Ludwig-Maximilian, Munich, Allemagne (M.F.S.) ; Institut Interuniversitaire de Cardiologie des Pays-Bas, Utrecht, Pays-Bas (I.C.V.G.) ; et Service d'Epidémiologie, Ecole de Santé publique de l'Université de Boston, Boston, Massachusetts, Etats-Unis (E.J.B.).

*Les Drs Ellinor et Benjamin ont contribué à cet article dans d'égales proportions.

Le supplément de données uniquement disponible en ligne peut être consulté, tout comme la version anglaise de cet article, sur le site : <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069450/-/DC1>.

Correspondance : Emelia J. Benjamin, MD, ScM, Framingham Heart Study, 73 Mount Wayte Ave, Ste 2, Framingham, MA 01702-5827, Etats-Unis. E-mail : emelia@bu.edu

(Traduit de l'anglais : Symptoms and Functional Status of Patients With Atrial Fibrillation. State of the Art and Future Research Opportunities. *Circulation*. 2012;125:2933-2943.)

© 2012 American Heart Association, Inc.

Circulation est disponible sur le site <http://circ.ahajournals.org>



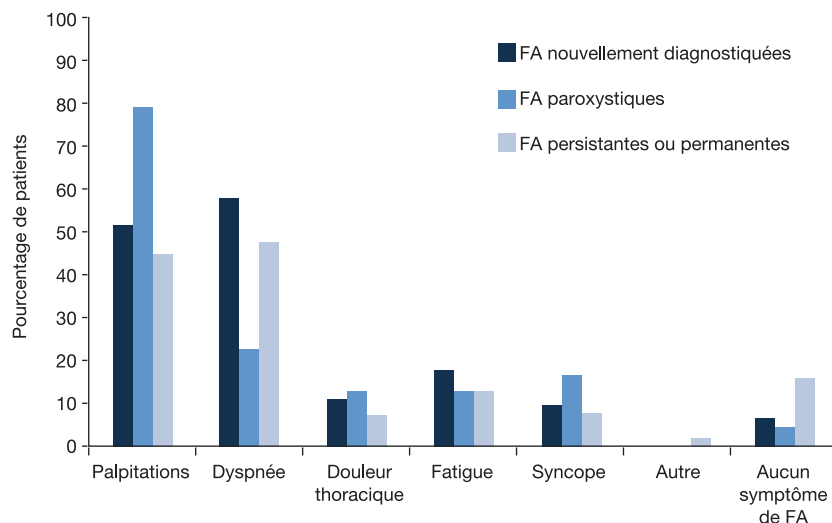


Figure 1. Symptômes selon le type de fibrillation atriale (FA). Source : étude française ALFA (Etude en Activité Libérale de la Fibrillation Atriale) (données extraites de Levy et al¹⁴).

symptômes et l'état fonctionnel. Pour terminer, nous faisons un état des actuelles lacunes de la littérature consacrée à la symptomatologie de la FA et nous analysons ce qui pourrait constituer les futurs grands axes de recherche.

Critères d'analyse

Notre revue de la littérature a été fondée sur la connaissance qu'en avaient les auteurs et sur une recherche systématique pratiquée dans la base de données PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) en utilisant les mots clés «symptoms» (symptômes), «atrial fibrillation» (fibrillation atriale), «functional status» (statut fonctionnel), «functional capacity» (capacité fonctionnelle), «asymptomatic» (asymptomatique), «quality of life» (qualité de vie), «rate» (fréquence), «ablation» (ablation), «rhythm» (rythme) et «control» (normalisation), seuls ou associés. Une sélection complémentaire a été effectuée en fonction des abstracts et de la pertinence clinique. Chaque fois que cela était possible, nous avons retenu les essais randomisés et contrôlés ; quand ces derniers faisaient défaut, nous nous sommes appuyés sur les grandes études observationnelles. Notre objectif n'était pas de réaliser une analyse exhaustive, mais de réunir les principales études publiées en la matière.

Symptômes liés à la FA

La symptomatologie de la FA ayant été essentiellement étudiée chez des patients adressés pour un bilan ou un traitement de leur trouble, il se pourrait qu'elle soit surestimée.

Selon l'étude française en Activité Libérale de la Fibrillation Atriale (ALFA), les patients atteints de FA paroxystique seraient davantage sujets à des symptômes que ceux présentant une forme FA persistante ou permanente (Figure 1).¹⁴

Les patients peuvent présenter des palpitations, une dyspnée, des précordialgies, des vertiges et, moins fréquemment, une syncope ou un état présyncopal à tout moment au cours de l'évolution de leur trouble. Les autres symptômes, moins spécifiques, imputés à la FA sont une fatigue et une anxiété. Dans l'Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation (enquête cardiologique européenne sur la fibrillation atriale), 69 % des patients ont déclaré avoir présenté des symptômes liés à leur maladie à un quelconque moment après que celle-ci avait été diagnostiquée. Une majorité de patients (54 %) était asymptomatique lorsque l'enquête a été menée, celle-ci ayant, en outre, montré que les patients atteints de FA permanente étaient ceux chez lesquels la symptomatologie était la moins sévère (Tableau 1).¹⁷

Il existe d'importantes variations aussi bien d'un individu à l'autre que chez un même sujet dans le type et la sévérité des symptômes. Chez un même patient, les symptômes peuvent fortement varier au cours du temps. On constate, en outre, une grande hétérogénéité dans les tableaux cliniques, les facteurs favorisants et les modalités de traitement de la FA. De nombreux points demeurent obscurs dans notre appréhension des influences exercées par l'origine ethnique, le vieillissement, le sexe et le niveau socio-économique sur les symptômes liés à la FA et sur le statut fonctionnel.

Tableau 1. Présence des symptômes selon le type de fibrillation atriale

Symptômes liés à la FA*	FA nouvellement diagnostiquée (n = 978), %	FA paroxystique (n = 1 517), %	FA persistante (n = 1 167), %	FA permanente (n = 1 541), %
Présents	77	77	73	55
Passés	7	16	15	20
Néant	16	6	10	21
IC de classe III–IV de la NYHA	17	8	15	25

FA : fibrillation atriale ; IC : insuffisance cardiaque ; NYHA : New York Heart Association.

*Comprennent : palpitations, syncope, dyspnée, douleur thoracique, vertiges, fatigue et symptômes non précisés. Adapté de Nieuwlaet et al¹⁷ avec l'autorisation de l'éditeur. © 2005, Société Européenne de Cardiologie.





Futures voies de recherche

Pour pouvoir juger de l'efficacité des traitements destinés à atténuer les symptômes occasionnés par la maladie, il est impératif de connaître l'histoire naturelle de ces derniers. Les études doivent donc viser à estimer l'incidence et la prévalence de ces symptômes en fonction du sous-type de FA, de la tranche d'âge, de l'origine ethnique, du sexe et du statut socio-économique, mais aussi à la fois en milieu hospitalier et en pratique libérale. Il convient également d'établir le rôle joué par les autres affections cardiovasculaires et par la forme que revêt la FA (paroxystique, persistante ou permanente) dans la survenue des symptômes. Il est extrêmement important de déterminer comment la symptomatologie évolue au cours du temps et si les traitements de la FA sont à même de l'amender. Les nouvelles techniques d'imagerie (telles que l'imagerie par résonance magnétique, la tomодensitométrie et la tomographie par émission de positons) et les biomarqueurs récemment découverts (dont les peptides natriurétiques) peuvent permettre d'identifier plus aisément les sous-phénotypes de FA à l'origine de symptômes particuliers. Les connaissances qui sont en train d'être acquises dans les domaines de la génomique, de l'épigénomique, de la transcriptomique, de la protéomique et de la métabolomique peuvent également faciliter la découverte de nouveaux biomarqueurs dotés d'une spécificité tissulaire ou de marqueurs génomiques susceptibles de pouvoir être rattachés à des symptômes précis.

Mécanismes des symptômes associés à la FA

Nous manquons cruellement de données sur les mécanismes à l'origine des symptômes liés à la FA.¹⁸ L'identification du lien mécaniste unissant cette dernière à sa symptomatologie est rendue difficile par le fait que le trouble survient souvent sur fond d'insuffisance cardiaque ou de valvulopathie, affections qui peuvent donner lieu à des symptômes analogues. L'insuffisance cardiaque est fréquemment associée à la FA à la fois parce que les deux pathologies sont sous-tendues par des facteurs de risque communs tels que l'hypertension artérielle, le diabète, la dysfonction valvulaire ou l'infarctus du myocarde¹⁹ et parce que chacune d'elles peut favoriser la survenue de l'autre. De plus, l'insuffisance cardiaque systolodiastolique et les valvulopathies peuvent non seulement simuler les symptômes de la FA, mais elles peuvent également les aggraver, de même que le statut fonctionnel. Les symptômes associés à la FA sont vraisemblablement multifactoriels en raison des effets à la fois directs et indirects exercés par le trouble (Figure 2). Pour l'heure, on ignore si le profil symptomatologique est ou non héréditaire.

Palpitations

Nombre de patients atteints de FA sont sujets à des palpitations, que l'on peut définir comme consistant en une perception accrue des battements cardiaques. On ignore quelles sont les voies sensorielles et les mécanismes qui

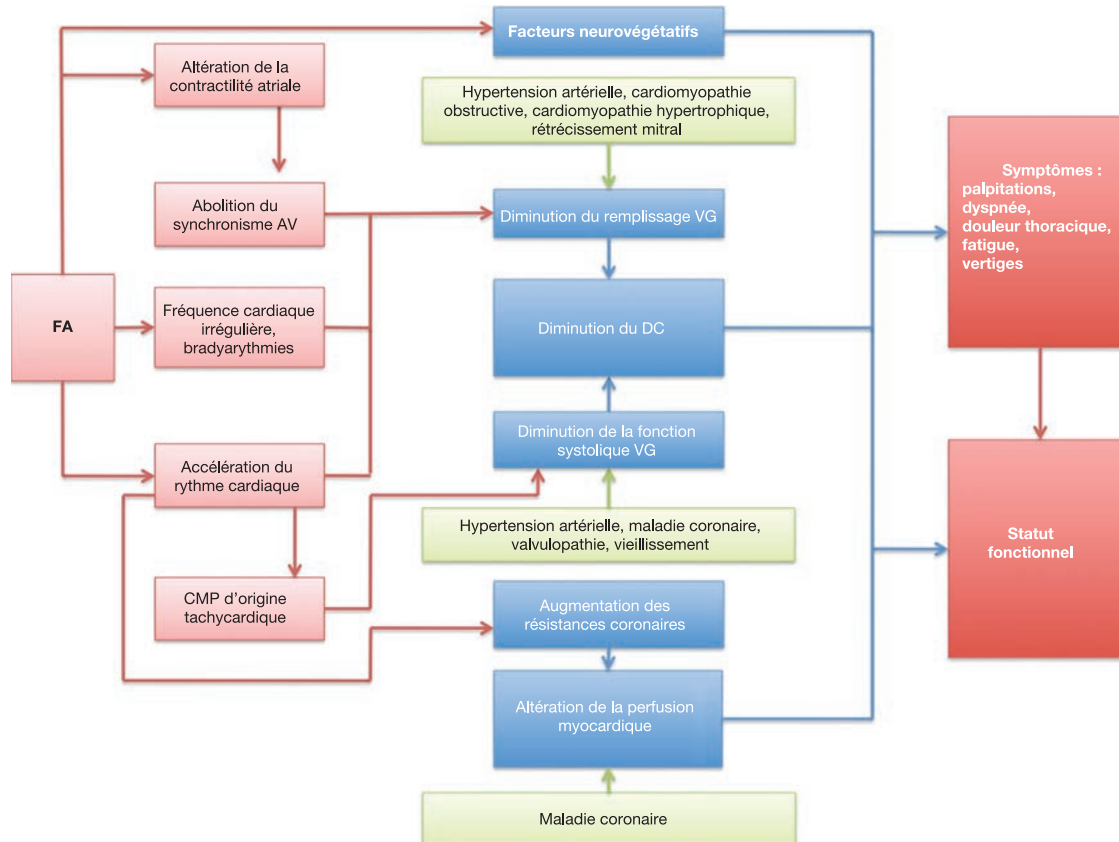


Figure 2. Algorithmique théorique des mécanismes physiopathologiques à l'origine de la symptomatologie de la fibrillation atriale (FA). AV : atrio-ventriculaire ; DC : débit cardiaque ; CMP : cardiomyopathie ; VG : ventriculaire gauche.





sous-tendent cette manifestation.^{20,21} Il est intéressant de noter que, selon certains travaux, les stimuli nerveux à l'origine des palpitations pourraient ne pas émaner du myocarde. Barsky et al²² ont notamment démontré que, malgré l'absence d'innervation cardiaque, un tiers des patients transplantés cardiaques ont pleinement conscience des battements de leur cœur au repos. Des études plus approfondies devront être menées pour identifier les voies neuronales afférentes responsables de la transmission des informations sensorielles conduisant à la sensation de palpitations.

Douleur thoracique

La survenue de précordialgies émaille fréquemment les épisodes de FA, cela même en l'absence de cardiopathie structurale manifeste.²³ Bien que la douleur thoracique puisse être l'expression dénuée de spécificité de mouvements cardiaques anormaux, elle peut aussi répondre à une détérioration de la perfusion myocardique.²⁴ Cette dernière ne semble pas pouvoir être uniquement imputée à l'accélération du rythme ventriculaire susceptible d'être engendrée par la FA, car des précordialgies sont également observées chez les patients en FA qui présentent un rythme ventriculaire lent.²⁵ De précédentes études ont montré que les résistances vasculaires coronaires sont augmentées chez les patients atteints de FA.^{26,27} La douleur thoracique pourrait être favorisée par d'autres facteurs tels que l'irrégularité de la réponse ventriculaire et le défaut d'activation du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine.^{24,26,27}

Diminution de la tolérance à l'effort, dyspnée et fatigue

Plus de la moitié des patients atteints de FA présentent une diminution de leur capacité d'effort mesurée selon la classification de la New York Heart Association.¹¹ Cette diminution de la capacité fonctionnelle peut constituer un symptôme non spécifique ou résulter d'un autre symptôme tel qu'une dyspnée.²⁸ La tolérance à l'effort est conditionnée par divers facteurs, dont le débit cardiaque et l'apport en oxygène, qui sont eux-mêmes dépendants de la fonction respiratoire. Certains pensent que, lors d'un épisode de FA, le débit cardiaque peut être altéré du fait d'un mauvais remplissage diastolique, secondaire à un rythme ventriculaire rapide.²⁹ Une telle dysfonction diastolique liée à la FA peut également augmenter les pressions au niveau du cœur gauche et, par là même, favoriser les épisodes d'œdème pulmonaire infra-clinique.³⁰ Un élément intéressant a toutefois été apporté par une étude hémodynamique réalisée chez des patients en rythme sinusal ou après induction aiguë d'une FA, laquelle a montré que le trouble du rythme va de pair avec l'existence de pressions intracardiaques normales, voire abaissées.³¹ Les affections cardiaques structurales qui accompagnent la FA peuvent, elles aussi, contribuer fortement à réduire la tolérance à l'effort. Enfin, la survenue d'un accident vasculaire cérébral ayant la FA pour origine peut entraîner une incapacité et une altération secondaire des aptitudes physiques.

La dyspnée et la diminution de la capacité fonctionnelle peuvent également être des conséquences indirectes de la FA.

De nombreuses études ont montré qu'une FA qui persiste durablement peut induire une dysfonction ventriculaire gauche ou une tachycardiomyopathie. L'abolition du synchronisme atrio-ventriculaire et l'existence d'un rythme ventriculaire rapide semblent être les deux mécanismes majeurs de l'altération de la fonction ventriculaire et du statut hémodynamique global.^{32,33} Toutefois, la FA peut également prédisposer à la dysfonction ventriculaire gauche et à la tachycardiomyopathie même lorsque la fréquence cardiaque est normale, le facteur en cause étant peut-être l'irrégularité des espaces RR.³²⁻³⁵ La dysfonction ventriculaire gauche et l'insuffisance cardiaque peuvent toutes deux induire une dyspnée et une diminution de la tolérance à l'effort. La restauration du rythme sinusal peut toutefois améliorer la fonction systolique ventriculaire gauche et faire disparaître la tachycardiomyopathie.^{36,37} Cela étant, le traitement de normalisation de la fréquence cardiaque peut, lui aussi, améliorer la dysfonction systolique ventriculaire gauche ainsi que les symptômes liés à la FA.^{38,39}

Vertiges

Il est relativement rare que la FA soit source de vertiges, de syncope ou d'état présyncopal. Un déséquilibre sympathovagal peut être en cause dans la survenue de vertiges chez les patients en FA.⁴⁰ L'augmentation des influx sympathiques et parasympathiques est susceptible d'avoir des effets hémodynamiques néfastes ; c'est pourquoi il est très difficile d'anticiper les effets précis qu'auront ces influx lors d'un épisode de FA.¹⁸ Les autres causes potentielles de vertiges ou de syncope sont la dysfonction sinusale avec survenue de pauses lors de la conversion de la FA en rythme sinusal et l'existence d'une fréquence ventriculaire rapide chez un patient atteint d'une affection sous-jacente telle qu'une cardiomyopathie hypertrophique, un rétrécissement valvulaire ou une voie de stimulation accessoire.⁴¹ En l'absence de pathologie cardiaque ou de voie auxiliaire, la FA est peu susceptible d'induire d'importantes altérations hémodynamiques.³¹

Futures voies de recherche

La parfaite compréhension des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les symptômes de la FA nous permettra certainement de mieux cerner les liens unissant ces derniers au trouble du rythme. Bien qu'il soit difficile de déterminer si les symptômes sont causés par la FA elle-même ou par d'autres affections cardiaques, il apparaît nécessaire de mener des études bien conçues portant sur des patients atteints de divers types de FA, stratifiés ou ajustés en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, du statut socio-économique, du tableau clinique et des médicaments prescrits. Il importe d'établir le rôle joué par les autres affections cardiovasculaires et par les différentes formes de FA (paroxystique, persistante ou permanente) dans la survenue des symptômes. Les travaux qui commencent à être menés dans les domaines de l'imagerie atriale, des marqueurs biologiques et de la génomique de la FA pourraient permettre d'élucider les mécanismes physiopathologiques à l'origine des symptômes associés à cette dernière.





Symptômes et bilan diagnostique de la FA

Il est souvent difficile de savoir pourquoi certains patients en FA sont asymptomatiques alors que d'autres présentent des symptômes sévères. Il est vraisemblable que des facteurs aussi bien somatiques que psychologiques²⁰ contribuent à la complexité de la relation entre symptômes et trouble du rythme.⁴²⁻⁴⁴ Une sous-analyse de l'étude AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management [Etude de suivi de la prise en charge des fibrillations atriales]) a révélé que les patients dont la FA est asymptomatique présentent une atteinte cardiaque moins sévère.¹⁵

Environ 15 à 30 % des patients atteints de FA sont asymptomatiques.¹⁴⁻¹⁶ La découverte du trouble est alors souvent fortuite, par exemple, à l'occasion d'une enquête de population ou lors d'un examen physique de routine. Chez près de 15 à 25 % des patients ayant développé une FA, l'accident vasculaire cérébral en est la manifestation inaugurale.^{45,46} De même, les données recueillies chez des patients porteurs d'un stimulateur cardiaque ou d'un défibrillateur automatique implantable montrent que, dans un pourcentage élevé de cas (jusqu'à 70 %), les épisodes de FA paroxystique sont asymptomatiques.^{26,47-93} De ce fait, la simple connaissance de la présence de symptômes ne constitue pas un bon critère pour juger de la présence ou de l'absence du trouble du rythme ni de sa sévérité.

Chez les patients atteints de FA persistante, notamment lorsqu'ils sont âgés, les symptômes régressent ou, parfois même, disparaissent avec la pérennisation du trouble du rythme, celui-ci pouvant alors devenir permanent.^{14,15,41} A l'inverse, la présence de symptômes peut inciter le médecin à empêcher la FA d'évoluer d'une forme persistante vers une forme permanente par une mise en œuvre plus énergique des stratégies de restauration du rythme sinusal. Les symptômes peuvent également s'amender lorsque le patient est placé sous traitement pharmacologique, parfois même en dépit de la persistance du trouble du rythme.^{51,52} C'est ainsi que l'essai SOPAT (Suppression of Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmias [Abolition des tachyarrhythmies atriales paroxystiques]) a montré que les symptômes sont inversement corrélés avec la prescription d'antiarythmiques et directement liés à l'existence d'une fréquence ventriculaire élevée.⁵³

La discordance entre les symptômes et la présence d'une FA revêt une importance particulière car, comme cela a été mentionné précédemment, c'est actuellement sur la réapparition d'une FA symptomatique que l'on se fonde pour juger de l'efficacité du traitement d'isolement des veines pulmonaires.⁵⁴⁻⁵⁹ En cela, il n'y a rien de surprenant à ce que plusieurs travaux aient montré que les taux de récurrence du trouble du rythme sont sous-estimés et les taux de succès du traitement ablatif surestimés parce que de très nombreuses récurrences de FA sont asymptomatiques.^{60,61}

Futures voies de recherche

S'il est connu que les symptômes associés à la FA ne sont que faiblement corrélés avec le rythme réel, nous n'avons, en revanche, qu'une médiocre connaissance des facteurs favorisants. En nous appuyant sur les dispositifs implantables

d'enregistrement du rythme cardiaque tels que les stimulateurs cardiaques, les défibrillateurs automatiques et les enregistreurs en boucle, il nous est possible d'effectuer l'étude longitudinale de l'évolution des symptômes chez un même individu de manière à établir pourquoi certains épisodes de FA sont symptomatiques et d'autres asymptomatiques. Cela peut également permettre de recueillir des informations sur la manière dont les traitements de la FA ou les activités quotidiennes influent sur certains symptômes particuliers en faisant évoluer le trouble d'une forme symptomatique à une forme asymptomatique. De plus, l'intérêt actuellement porté à la transmissibilité et au fondement génétique de la FA nous offre l'occasion de savoir si la présence ou l'absence de symptômes a un caractère héréditaire.

Evaluations systématisées des symptômes liés à la FA

Divers questionnaires (décrits dans le Tableau 2) ont été élaborés pour pouvoir évaluer plus objectivement les symptômes présents chez les patients atteints de FA et mieux apprécier leur réponse au traitement. Ces questionnaires ont pour la plupart été développés à des fins de recherche. Les plus utilisés de ces instruments d'évaluation des symptômes sont la Symptom Checklist-Frequency and Severity Scale (spécifiquement élaborée par Bubien et al et modifiée par Jenkins pour évaluer les troubles du rythme cardiaque)⁶⁵ et l'University of Toronto Atrial Fibrillation Severity Scale.^{66,67} Les données de validation publiées sur les échelles spécifiquement axées sur la FA sont inconsistantes. On ignore si les évaluations des symptômes offrent une reproductibilité suffisante et si elles sont généralisables à l'ensemble des patients atteints de FA.

Un groupe d'experts de l'European Heart Rhythm Association, sauf si l'anglais le permet a proposé une nouvelle classification des FA s'appuyant exclusivement sur les symptômes rapportés par le patient et sur leur retentissement sur les activités quotidiennes normales.⁷³ Bien qu'elle n'ait pas encore été validée, son emploi est préconisé par la Société européenne de cardiologie dans ses récentes recommandations.⁷⁴

L'élaboration et l'emploi clinique d'instruments de cotation des symptômes liés à la FA posent des difficultés pour plusieurs raisons. Premièrement, les symptômes sont médiocrement corrélés avec le trouble. Deuxièmement, l'évaluation systématisée des symptômes et de la capacité fonctionnelle est fortement influencée par l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le statut socio-économique et les affections cardiovasculaires associées.^{75,76} Enfin, les liens unissant les symptômes aux événements cliniques importants et au pronostic ne sont pas parfaitement élucidés.⁷⁶ Plusieurs solutions potentielles ont été proposées, consistant, par exemple, à combiner les échelles existantes de cotation des symptômes induits par la FA avec des instruments d'évaluation de la qualité de vie plus généraux^{76,77} ou à concevoir des échelles plus succinctes et plus spécifiquement centrées sur la symptomatologie.^{57,78-80}

Récemment, un nouveau questionnaire (Atrial Fibrillation Effect on Quality of Life) a été développé et validé par un vaste comité de chercheurs ayant pris part à l'élaboration de précédents instruments de cotation des symptômes.⁸¹ Cet



**Tableau 2. Synopsis de quelques instruments de cotation des symptômes associés à la fibrillation atriale**

Instrument, année de publication	Description	Scores	Modalités et cohortes de validation	Commentaires/limites
Symptom Checklist–Frequency and Severity Scale, ^{62–66} 1989	Score fondé sur la sévérité et la fréquence des symptômes (palpitations, dyspnée, vertiges, intolérance à l'effort, gêne thoracique et syncope)	0–64 pour la fréquence, 0–48 pour la sévérité	Validé dans différentes cohortes (stimulateur cardiaque, traitement de la FA par ablation du nœud sinusal, ablation des troubles du rythme supraventriculaire par cathéter de radiofréquence et traitement de la FA par isolement des veines pulmonaires)	Avantages : le mieux validé, reproductible Inconvénients : relativement long, caractère généralisable non assuré
University of Toronto Atrial Fibrillation Severity Scale, ^{66–69} 1998	Cotations à la fois subjective et objective de la gêne occasionnée par la FA, reposant sur une échelle spécifique à 14 items qui porte notamment sur la fréquence des épisodes, leur durée et la perception qu'a le patient de leur sévérité ainsi que sur la consommation de soins médicaux	3–30	Validé chez les patients atteints de FA paroxystiques ou persistantes inclus dans l'essai canadien sur la fibrillation atriale	Avantages : validé et reproductible Inconvénients : relativement long, caractère généralisable non assuré
Canadian Cardiovascular Society Severity of Atrial Fibrillation Scale, ^{70,71} 2009	Score établi en trois temps : identification des principaux symptômes imputables à la FA (palpitations, dyspnée, vertiges/syncope, précordialgies, sensation de faiblesse/fatigue), détermination de la corrélation entre les symptômes et le rythme cardiaque et évaluation de l'impact des symptômes sur les activités quotidiennes et la qualité de vie	0–4	Conçu par les membres du Comité principal de la conférence de consensus sur la fibrillation atriale de la Société cardiovasculaire canadienne ; validé dans une vaste cohorte de patients atteints de FA paroxystique, persistante ou permanente	Avantages : simple, bien corrélé avec les scores de qualité de vie SF-36 et de l'University of Toronto Atrial Fibrillation Severity Scale Inconvénients : assez mal corrélé avec le retentissement subjectif de la FA, caractère généralisable non assuré
Atrial Fibrillation 6 Scale, ⁷² 2009	Six questions portant sur la dyspnée de repos, la tolérance à l'effort, les limitations des activités quotidiennes et les sentiments d'inconfort, de fatigue et de préoccupation/anxiété	0–60 (emploi d'une échelle de Likert à 10 niveaux pour chaque question)	Conçu en vue de l'évaluation des patients explorés en centre de prise en charge de la FA ; validé chez des patients dont la FA avait été traitée par cardioversion externe	Avantages : items fondés sur l'interrogatoire de patients ; fiabilité et validité satisfaisantes Inconvénients : relativement long, caractère généralisable non assuré
Classification de l'EHRA, ⁷³ 2007	Classification exclusivement fondée sur les symptômes ressentis par le patient et sur leur impact sur les activités quotidiennes normales	Classe I–IV de l'EHRA	Proposé par le comité d'experts de l'EHRA ; non validé	Avantage revendiqué : sa simplicité Inconvénients : non encore utilisés dans les études ; absence de données sur sa validité, son caractère généralisable et sa reproductibilité

FA : fibrillation atriale ; SF-36 : Short Form 36 ; EHRA : European Heart Rhythm Association.

instrument d'évaluation comporte 20 items, dont 4 sont affectés à un score de symptômes, 8 à un score d'activités quotidiennes, 6 à un score de préoccupations liées au traitement et les 2 derniers à une échelle de satisfaction thérapeutique. Le questionnaire Atrial Fibrillation Effect on Quality of Life combine les évaluations des symptômes, du statut fonctionnel et de la qualité de vie sous forme d'un score global. Cet instrument a été reconnu valide, fiable et sensible à l'évolution clinique. Il constitue un important progrès, même si des études plus approfondies s'imposent pour déterminer s'il pallie les inconvénients des autres méthodes d'évaluation des symptômes associés à la FA.

Futures voies de recherche

Comme Coyne et al⁸⁰ l'ont suggéré en 2005, en matière d'évaluations de la qualité de vie liée à l'impact de la FA sur

l'état de santé, de plus amples études sont nécessaires pour accroître la validité, la reproductibilité, la fidélité des résultats lors de la répétition du même test, l'exactitude des variations au jour le jour et la généralisation des instruments de cotation des symptômes induits par ce trouble du rythme. Ces instruments ont essentiellement été développés et testés dans des cohortes hospitalières particulières ou pour les besoins d'essais randomisés ; dans la mesure où l'on ignore s'ils conservent leur validité dans d'autres contextes, il y a lieu d'entreprendre des études pour le déterminer. En outre, la plupart de ces instruments n'ont pas fait l'objet de validations élargies, portant sur des tranches d'âge, des ethnies et des contextes socio-économiques différents. On ne sait pas vraiment si ces scores d'évaluation sont spécifiques des symptômes liés aux FA ou s'ils s'appliquent également à ceux engendrés par d'autres affections cardiaques. Pour pouvoir





mieux comparer les essais à partir des symptômes pris comme critères de jugement, investigateurs et médecins devront s'accorder sur l'emploi d'instruments d'évaluation prédéfinis, plutôt que de concevoir de nouveaux instruments chaque fois qu'ils poursuivent un objectif précis. Enfin, il importera d'inclure ces scores d'évaluation dans la prise en charge des patients atteints de FA.

Evaluations systématisées du statut fonctionnel

Comme cela a été indiqué plus haut, pour un pourcentage élevé de patients atteints de FA, la diminution de la capacité d'effort est le principal symptôme conduisant à consulter. Des études ont montré que, chez nombre de patients, cette diminution de la tolérance à l'effort est de l'ordre de 15 à 20 %.²⁸ Il est donc cliniquement important d'évaluer le statut fonctionnel des patients en FA non seulement pour apprécier l'importance des symptômes, mais aussi pour juger de l'efficacité des interventions thérapeutiques.⁸²

Comme pour les symptômes induits par la FA, différents instruments ont été développés pour évaluer le statut fonctionnel, chacun d'eux ayant ses défauts propres (résumés dans le Tableau I du supplément de données uniquement disponible en ligne).⁸³ Les mesures subjectives les plus couramment utilisées sont la classification de la New York Heart Association, celle de la Canadian Cardiovascular Society, le Duke Activity Scale Index et l'échelle d'évaluation spécifique de l'activité de Goldman. Pour une appréciation plus objective du statut fonctionnel, il peut, par exemple, être fait appel à l'épreuve de marche de six minutes ou à une épreuve d'effort.⁸³ Il importe toutefois de souligner qu'aucune des méthodes d'évaluation publiées n'a été spécifiquement conçue ou validée pour les patients atteints de FA.

L'examen de la littérature montre que pour décrire le statut fonctionnel d'un individu, selon les études, il a été fait usage de terminologies aussi diverses que « performance fonctionnelle », « capacité fonctionnelle », « degré d'incapacité », « qualité de vie liée à l'état de santé », « fonctionnement physique » ou « aptitude à accomplir les activités de la vie quotidienne ».⁸³ Bien que, dans nombre de cas, ces termes soient utilisés indistinctement pour décrire le statut fonctionnel, de très légères différences existent néanmoins entre eux. Par exemple, le terme de « performance fonctionnelle » fait référence à la capacité à accomplir les activités quotidiennes ou, plus précisément, « à satisfaire aux besoins fondamentaux, à tenir sa place habituelle au sein de la société et à assurer sa bonne santé et son bien-être ».⁸³ En revanche, la « capacité fonctionnelle » désigne l'aptitude maximale de l'individu à effectuer les actes de la vie quotidienne ou à prendre soin de lui-même. Alors que la classification de la New York Heart Association, celle de la Canadian Cardiovascular Society et l'échelle d'évaluation spécifique de l'activité de Goldman évaluent la performance fonctionnelle, le Duke Activity Scale Index, l'épreuve de marche de six minutes et l'épreuve d'effort apprécient la capacité fonctionnelle.

L'emploi d'instruments d'évaluation différents rend difficile la comparaison entre les résultats des diverses études menées pour apprécier le statut fonctionnel des patients atteints de FA. Chacune de ces méthodes d'évaluation du statut fonctionnel répond à des caractéristiques qui lui sont propres

en termes de sensibilité, de pouvoir de discrimination, de système de cotation, de fiabilité, de validité et d'applicabilité. Ce défaut de concordance entre les études rend malaisées l'interprétation de leurs résultats et les comparaisons entre elles.

Bien que ces instruments d'évaluation soient d'une grande utilité dans le domaine de recherche pour évaluer le handicap fonctionnel chez les patients atteints de FA, ils présentent plusieurs défauts majeurs. En premier lieu, ils ne permettent pas d'établir de lien précis entre la FA et la capacité fonctionnelle. De plus, on connaît mal le rôle potentiel joué par les facteurs de confusion tels que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le contexte socio-économique, la présence d'autres pathologies cardiaques et la prescription de médicaments.⁸³ Dès lors, s'en tenir à la seule capacité fonctionnelle pour juger de l'impact des traitements de la FA peut ne pas être suffisant. A cela s'ajoute le fait que certaines approches d'évaluation du statut fonctionnel présentent des limites particulières ; c'est ainsi que, pour un patient âgé ou handicapé, il peut s'avérer impossible de pratiquer une épreuve d'effort ou un test de marche.

Futures voies de recherche

Les précédentes considérations concernant la validité, la reproductibilité et le caractère généralisable des instruments s'appliquent également à l'évaluation du statut fonctionnel des patients atteints de FA. La plupart de ces instruments n'ont pas été spécifiquement développés pour être utilisés dans la FA, ce qui rend indispensable d'examiner l'intérêt de telles évaluations fonctionnelles dans ce contexte précis.

Impact des traitements sur les symptômes liés à la FA

Les essais menés pour évaluer l'influence des interventions thérapeutiques sur la sévérité des symptômes et sur le statut fonctionnel sont résumés dans le Tableau II du supplément de données uniquement disponible en ligne.

Traitements pharmacologiques de normalisation de la fréquence cardiaque et de restauration du rythme sinusal

De vastes essais randomisés ont démontré la non-infériorité des stratégies de régularisation de la fréquence cardiaque comparativement à celles visant à restaurer le rythme sinusal en termes d'amélioration de la morbidité et de la mortalité d'origine cardiovasculaire. Toutefois, dans la majorité des essais ayant directement comparé les deux approches, aucune ne s'est montrée supérieure à l'autre s'agissant d'améliorer les symptômes associés à la FA.^{11,12,78,84-86} Il convient cependant de noter que les cohortes étudiées dans les grands essais ayant comparé les deux modalités ne comprenaient pas de patients sévèrement symptomatiques. Dans ces essais, l'effet exercé par la stratégie thérapeutique sur le statut fonctionnel a été moins manifeste et, dans certains cas, subordonné à l'instrument employé pour évaluer la capacité fonctionnelle. Ainsi, alors que l'emploi de méthodes objectives telles que l'épreuve de marche de six minutes ou l'épreuve d'effort sur tapis roulant a permis d'objectiver une amélioration de la tolérance à l'effort





dans le bras traité par restauration du rythme sinusal,^{78,85,87} les résultats ont été moins constants lorsqu'il a été fait appel à des évaluations qualitatives telles que la classification de la New York Heart Association ou celle de la Canadian Cardiovascular Society.^{78,84,85,87} Il est à noter que les améliorations de la classe fonctionnelle qui ont été observées étaient relativement modestes. Élément intéressant, dans ces études, la présence d'autres pathologies cardiovasculaires a paru avoir un plus fort impact que la FA elle-même.^{87,88} Dans plusieurs sous-études menées dans le cadre d'essais ayant comparé les stratégies de normalisation de la fréquence cardiaque et de restauration du rythme sinusal ainsi que dans un essai randomisé récemment publié, la relation entre le rythme cardiaque atteint et les symptômes a été examinée dans le bras de régularisation de la fréquence cardiaque.⁸⁹⁻⁹¹ Ces études n'ont objectivé aucun lien entre la fréquence cardiaque et les symptômes ou le statut fonctionnel.

De nombreux essais non randomisés de petite taille ont montré que la restauration du rythme sinusal avec cardioversion induit une amélioration de la tolérance à l'effort, habituellement comprise entre 10 et 20 %.^{28,37,92,93} Deux essais menés pour comparer différentes approches pharmacologiques de restauration du rythme sinusal ont établi que la restauration et le maintien de ce dernier avaient eu pour effets d'améliorer aussi bien les symptômes que le statut fonctionnel.^{94,95} Toutefois, là encore, les améliorations observées ont été modestes ; les modifications relatives des scores de la Symptom Checklist ont été de l'ordre de 15 à 20 %.⁷⁶ Dans un autre essai ayant comparé deux modalités d'administration de l'amiodarone, aucune des deux stratégies n'a entraîné d'amélioration des symptômes.⁹⁶ Comme cela était prévisible, la plus importante amélioration de la symptomatologie et du statut fonctionnel qui a été éventuellement constatée l'a été chez les patients qui présentaient initialement les symptômes les plus sévères et l'altération fonctionnelle la plus marquée.

Traitements non pharmacologiques de régularisation de la fréquence cardiaque

Chez certains patients en FA présentant des symptômes sévères et chez lesquels la prescription d'antiarythmiques n'a pas permis de normaliser la fréquence cardiaque, l'ablation du nœud atrio-ventriculaire avec implantation d'un stimulateur cardiaque à demeure peut constituer une option efficace. Plusieurs essais, pour la plupart non randomisés, ont exploré l'impact de cette stratégie thérapeutique sur les symptômes associés à la FA et sur la qualité de vie des patients.⁹⁷ Dans deux études, l'ablation du nœud atrio-ventriculaire avec pose d'un stimulateur cardiaque a eu pour effet de diminuer les scores de symptômes de 18 à 30 %.^{98,99} La capacité fonctionnelle, évaluée dans l'un de ces essais, n'a pas été significativement améliorée dans le bras de traitement. Dans une méta-analyse ayant porté sur 21 études et sur un total de 1 181 patients, le traitement ablatif avec implantation d'un stimulateur cardiaque a, en revanche, amélioré aussi bien les symptômes que le statut fonctionnel (les évaluations ayant été effectuées au moyen d'échelles et de scores de types variés).⁹⁷

Une autre stratégie de normalisation de la fréquence cardiaque, qui n'a encore été employée que dans un objectif de recherche, consiste à implanter, chez les patients dont les

voies de conduction atrio-ventriculaires sont intactes, un stimulateur cardiaque à demeure couplé à un algorithme de modulation de la réponse ventriculaire.¹⁰⁰ Cet algorithme est conçu pour assurer la régularité du rythme ventriculaire en empêchant que sa valeur moyenne augmente. Toutefois, dans une petite étude croisée menée chez 45 patients, la modulation de la réponse ventriculaire a diminué la sévérité des symptômes liés à la FA mais n'a pas amélioré le statut fonctionnel (évalué par le Duke Activity Status Index et par l'épreuve de marche de six minutes).¹⁰⁰

Traitements non pharmacologiques de restauration du rythme sinusal

Les approches envisageables en lieu et place de la restauration médicamenteuse du rythme sinusal chez les patients atteints de FA sont la technique chirurgicale dite de Cox-Maze et l'isolement des veines pulmonaires (IVP). Le recours à l'intervention de Cox-Maze pour traiter les FA isolées a considérablement diminué, essentiellement du fait du développement d'autres techniques thérapeutiques moins invasives. Plusieurs petites études ont montré l'efficacité de l'intervention de Cox-Maze ; toutefois, rares sont les données concernant son effet en termes d'amélioration des symptômes et du statut fonctionnel.^{101,102} Diverses études sur l'IVP, pour la plupart non randomisées, ont objectivé une amélioration des symptômes (évaluée en ayant recours à la Symptom Checklist ou à un score dérivé de cette dernière).⁷⁶ Quelques petits essais randomisés et contrôlés ont comparé l'IVP à d'autres stratégies thérapeutiques.¹⁰³ Dans deux études randomisées multicentriques ayant respectivement porté sur 112 et 167 patients atteints de FA paroxystique et qui n'avaient pas répondu à l'administration d'un antiarythmique isolé,^{59,104} l'IVP s'est montrée supérieure au traitement antiarythmique médicamenteux en termes de maintien du rythme sinusal à court et moyen termes et d'amélioration des symptômes et du statut fonctionnel (les évaluations ayant été respectivement fondées sur la Symptom Checklist et sur la réalisation d'une épreuve d'effort). Dans un essai mené chez des patients insuffisants cardiaques pour comparer l'IVP à l'ablation du nœud atrio-ventriculaire avec implantation d'un stimulateur biventriculaire, l'IVP est apparue supérieure quant à son impact sur le statut fonctionnel évalué six mois plus tard par une épreuve de marche de six minutes.¹⁰⁵

Il est difficile de comparer les résultats de l'IVP et ceux des stratégies pharmacologiques de restauration du rythme sinusal car les caractéristiques des patients inclus dans ces deux types d'études n'étaient pas totalement identiques. Il semble néanmoins que, dans le sous-groupe des patients sujets à des épisodes de FA paroxystique marqués par la présence de symptômes sévères, l'IVP soit plus efficace que la restauration pharmacologique du rythme sinusal en termes d'amélioration des symptômes à court et moyen termes,⁵⁹ cela même en tenant compte du biais de constatation découlant de l'évaluation combinée.¹⁰⁶

Impact de l'entraînement à l'effort sur les symptômes liés à la FA

Il convient de noter que, dans quelques études, la mise en œuvre d'un programme d'entraînement physique a permis





d'améliorer les symptômes (Symptom Checklist) et le statut fonctionnel (épreuve d'effort) chez des patients atteints de FA.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Un tel programme d'entraînement physique conçu selon des critères spécifiques pourrait donc constituer une intéressante modalité de prise en charge des FA, même si cela demande à être confirmé par des études complémentaires.

Futures voies de recherche

Il est crucial d'adopter une approche à la fois plus uniforme et mieux standardisée pour évaluer les symptômes et le statut fonctionnel chez les patients atteints de FA. Un autre aspect important qui demande à être précisé concerne la relation entre les scores d'évaluation des symptômes et du statut fonctionnel et les événements cibles et éléments pronostiques mesurés dans les études. Il est nécessaire de mener des essais cliniques randomisés visant spécifiquement à réduire les symptômes associés à la FA et à améliorer le statut

fonctionnel des patients. Il est, en outre, extrêmement important de procéder à une évaluation prospective des symptômes et du statut fonctionnel chez les patients atteints de FA ainsi que des traitements spécialement prescrits en vue de réduire l'importance des symptômes. Enfin, il y a également lieu d'étudier l'impact des symptômes et du statut fonctionnel sur la consommation de soins médicaux et sur les dépenses de santé.

Futures pistes de travail

Dans le Tableau 3, nous résumons les axes de recherche dont il est fait état à la fin de chaque rubrique et auxquels il nous semble souhaitable de s'intéresser pour clarifier le lien entre la FA et les symptômes qui lui sont associés. Pour satisfaire ces besoins, nous préconisons un programme de recherche trans-lationnelle pluridisciplinaire et à plusieurs facettes capitalisant sur les bases de données expérimentales et observationnelles et

Tableau 3. Orientations futures

Domaine	Objectifs
Symptômes liés à la FA	<p>Incidence et prévalence des symptômes liés à la FA dans les différents sous-groupes de patients établis en fonction de la tranche d'âge, de l'origine ethnique, du sexe, du statut socio-économique et du contexte de prise en charge (en milieu hospitalier ou en pratique libérale)*</p> <p>Affections cardiovasculaires concomitantes ayant une influence sur les symptômes associés à la FA</p> <p>Influences exercées par les traitements spécifiques de la FA sur l'évolution des symptômes qui lui sont associés</p> <p>Evolution longitudinale des symptômes induits par la FA au cours du temps</p> <p>Relation entre le type de FA (paroxystique, persistante ou permanente) et les symptômes présents</p> <p>Intérêt de l'imagerie et des biomarqueurs pour définir les sous-phénotypes de FA à l'origine de symptômes particuliers</p>
Physiopathologie des symptômes liés à la FA	<p>Mécanismes physiopathologiques à l'origine des symptômes observés selon que la FA est présente isolément ou concurremment à d'autres affections cardiovasculaires</p> <p>Mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'absence de traduction symptomatique de la FA</p> <p>Intérêt de l'imagerie à (TD, IRM, TEP) pour améliorer notre connaissance des mécanismes à l'origine des symptômes associés à la FA</p> <p>Liens unissant les marqueurs génomiques et les biomarqueurs à des symptômes particuliers</p>
Lien chronologique entre la FA et les symptômes	<p>Relation chronologique entre les épisodes de FA effectifs et les symptômes</p> <p>Facteurs contribuant à l'absence de traduction symptomatique de la FA</p> <p>Caractère héréditaire de l'absence, de la présence et de la sévérité des symptômes liés à la FA</p>
Evaluation systématisée des symptômes et du statut fonctionnel associés à la FA	<p>Amélioration de la validité, de la reproductibilité et du caractère généralisable des instruments d'évaluation des symptômes et du statut fonctionnel liés à la FA lors de leur emploi spécifique chez les patients atteints d'un tel trouble du rythme et ce, en prenant en compte le cadre de prise en charge et le type de FA*</p> <p>Relations entre le niveau de performance des instruments d'évaluation et les caractéristiques cliniques telles que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le statut socio-économique et les pathologies associées</p>
Evolution des symptômes engendrés par la FA en tant que critère d'efficacité du traitement de cette dernière	<p>Evaluations uniformes et standardisées des symptômes associés à la FA dans les essais cliniques (et en pratique clinique) de manière à pouvoir mieux interpréter et comparer les essais menés sur la FA*</p> <p>Relations entre les évaluations des symptômes et du statut fonctionnel associés à la FA et les événements cliniques tels que l'insuffisance cardiaque, l'accident vasculaire cérébral ou le décès*</p> <p>Liens unissant les évaluations des symptômes et du statut fonctionnel associés à la FA à la consommation de soins médicaux et au coût de ces derniers*</p> <p>Traitements ou formations visant spécifiquement à atténuer ou abolir les symptômes liés à la FA et à améliorer le pronostic*</p>

FA : fibrillation atriale ; TD : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TEP : tomographie à émission de positons.

*Recommandations clés.





sur les essais randomisés et contrôlés. Les principaux objectifs de recherche à retenir visent : (1) à établir les variations des symptômes associés à la FA en fonction des caractéristiques démographiques des patients, des pathologies associées, des modalités de traitement et des sous-types du trouble du rythme, (2) à identifier les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la symptomatologie, (3) à préciser les relations temporelles existant entre la présence et l'absence de symptômes, (4) à améliorer la validité, la reproductibilité et l'aptitude à la généralisation des instruments d'évaluation des symptômes et du statut fonctionnel chez les patients atteints de FA, (5) à standardiser les méthodes d'évaluation des symptômes employées tant dans les études cliniques que dans la pratique médicale afin de rendre les essais menés sur la FA plus aisés à interpréter et à comparer entre eux et (6) à déterminer si les évaluations des symptômes et du statut fonctionnel sont en corrélation effective avec le pronostic clinique, la consommation de soins et les dépenses de santé.

Conclusions

Bien que de nombreuses interrogations demeurent quant aux mécanismes régissant les symptômes et le statut fonctionnel dans la FA ainsi qu'aux influences exercées par les autres pathologies cardiaques et par les modalités de traitement de ce trouble du rythme, le poids des symptômes associés à ce dernier est un élément majeur à prendre en compte pour décider de la stratégie thérapeutique. L'examen de la littérature montre que les différentes stratégies de traitement ne sont que moyennement efficaces pour soulager les symptômes et améliorer le statut fonctionnel. L'avènement des techniques de traitement ablatif de la FA rend encore plus importante l'évaluation précise du profil symptomatique et du statut fonctionnel des patients. Il est urgent d'entreprendre des études plus systématisées afin de répondre aux multiples questions qui subsistent concernant la relation entre les symptômes et la FA.

Sources de financement

Le Dr Rienstra bénéficie d'une bourse de l'Organisation néerlandaise pour la recherche scientifique (bourse Rubicon 825.09.020). Ce travail a été financé par des dotations octroyées par les National Institutes of Health des Etats-Unis aux Drs Benjamin et Ellinor (1R01HL092577), au Dr Benjamin (R01AG028321, RC1-HL01056, 1R01HL102214), aux Drs Magnani (R21) et Benjamin (Evans Center for Interdisciplinary Biomedical Research ARC on Atrial Fibrillation de l'Université de Boston [<http://www.bumc.bu.edu/evanscenteribr/>]), au Dr Ellinor (5R21DA027021, 1R01HL104156, 1IC24HL105780), 6R01-NS 17950 et 01-HC 25195. Le Dr Magnani bénéficie d'un Prix 09FTF219028 décerné par l'American Heart Association. Le Dr Sinner bénéficie du soutien financier de la Fondation allemande de cardiologie. Le Dr Van Gelder bénéficie du soutien financier de la Fondation néerlandaise de cardiologie, de l'Institut interuniversitaire néerlandais de cardiologie, d'AstraZeneca, de Biotronik, de Medtronic, de Sanofi-Aventis, de Boehringer Ingelheim, de St. Jude Medical et de Boston Scientific.

Déclarations

Le Dr Van Gelder perçoit des honoraires de Medtronic, de MSD, de Sanofi-Aventis, de Boehringer Ingelheim et d'AGA Medical. Les autres auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts à signaler.

Références

1. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82:2N-9N.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1991;22:983-988.
3. 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;98:946-952.
4. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham study. *Am Heart J*. 1996;131:790-795.
5. Hannon N, Sheehan O, Kelly L, Marnane M, Merwick A, Moore A, Kyne L, Duggan J, Moroney J, McCormack PM, Daly L, Fitz-Simon N, Harris D, Horgan G, Williams EB, Furie KL, Kelly PJ. Stroke associated with atrial fibrillation: incidence and early outcomes in the North Dublin Population Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29:43-49.
6. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Lappe DL, Day JD. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm*. 2010;7:433-437.
7. Dublin S, Anderson ML, Haneuse SJ, Heckbert SR, Crane PK, Breitner JC, McCormick W, Bowen JD, Teri L, McCurry SM, Larson EB. Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1369-1375.
8. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, Tsang TS. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:986-992.
9. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114:119-125.
10. Zimetbaum P, Reynolds MR, Ho KK, Gaziano T, McDonald MJ, McClennen S, Berezin R, Josephson ME, Cohen DJ. Impact of a practice guideline for patients with atrial fibrillation on medical resource utilization and costs. *Am J Cardiol*. 2003;92:677-681.
11. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1834-1840.
12. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-1833.
13. Einthoven W. Le telecardiogramme. *Arch Int Physiol*. 1906;4:132-164.
14. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study: the College of French Cardiologists. *Circulation*. 1999;99:3028-3035.
15. Flaker GC, Belew K, Beckman K, Vidaillet H, Kron J, Safford R, Mickel M, Barrell P. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005;149:657-663.
16. Kerr C, Boone J, Connolly S, Greene M, Klein G, Sheldon R, Talajic M. Follow-up of atrial fibrillation: the initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 1996;17(suppl C):48-51.
17. Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2005; 26:2422-2434.
18. MacRae CA. Symptoms in atrial fibrillation: why keep score? *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:215-217.
19. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*. 2003;91:2D-8D.
20. Sears SF, Serber ER, Alvarez LG, Schwartzman DS, Hoyt RH, Ujhelyi MR. Understanding atrial symptom reports: objective versus subjective predictors. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:801-807.
21. Bhandari AK, Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL, Cullen MT Jr, Hawkinson RW, Pritchett EL. Correlation of





- symptoms with occurrence of paroxysmal supraventricular tachycardia or atrial fibrillation: a transtelephonic monitoring study: the Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Am Heart J*. 1992;124:381–386.
22. Barsky AJ, Ahern DK, Brener J, Surman OS, Ring C, Dec GW. Palpitations and cardiac awareness after heart transplantation. *Psychosom Med*. 1998;60:557–562.
 23. Brown AM, Sease KL, Robey JL, Shofer FS, Hollander JE. The risk for acute coronary syndrome associated with atrial fibrillation among ED patients with chest pain syndromes. *Am J Emerg Med*. 2007;25:523–528.
 24. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeifferberger J, Morawietz H, Strugala D, Wiswedel I, Rohl FW, Wolke C, Bergmann S, Bramlage P, Ravens U, Lendeckel U. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensinII type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J*. 2009;30:1411–1420.
 25. Connolly SJ, Schnell DJ, Page RL, Wilkinson WE, Marcello SR, Pritchett EL. Symptoms at the time of arrhythmia recurrence in patients receiving azimilide for control of atrial fibrillation or flutter: results from randomized trials. *Am Heart J*. 2003;146:489–493.
 26. Kochiadakis GE, Skolidis EI, Kaleubas MD, Igoumenidis NE, Chrysostomakis SI, Kanoupakis EM, Simantirakis EN, Vardas PE. Effect of acute atrial fibrillation on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in humans. *Eur Heart J*. 2002;23:734–741.
 27. Range FT, Schafers M, Acil T, Schafers KP, Kies P, Paul M, Hermann S, Brisse B, Breithardt G, Schober O, Wichter T. Impaired myocardial perfusion and perfusion reserve associated with increased coronary resistance in persistent idiopathic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2007;28:2223–2230.
 28. Ueshima K, Myers J, Graettinger WF, Atwood JE, Morris CK, Kawaguchi T, Froelicher VF. Exercise and morphologic comparison of chronic atrial fibrillation and normal sinus rhythm. *Am Heart J*. 1993;126:260–261.
 29. Skinner NS Jr, Mitchell JH, Wallace AG, Sarnoff SJ. Hemodynamic consequences of atrial fibrillation at constant ventricular rates. *Am J Med*. 1964;36:342–350.
 30. Lau CP, Leung WH, Wong CK, Cheng CH. Haemodynamics of induced atrial fibrillation: a comparative assessment with sinus rhythm, atrial and ventricular pacing. *Eur Heart J*. 1990;11:219–224.
 31. Alboni P, Scarfo S, Fuca G, Paparella N, Yannacopulu P. Hemodynamics of idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18:980–985.
 32. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1039–1045.
 33. Daoud EG, Weiss R, Bahu M, Knight BP, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Strickberger SA, Man KC, Morady F. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol*. 1996;78:1433–1436.
 34. Natale A, Zimmerman L, Tomassoni G, Kearney M, Kent V, Brandon MJ, Newby K. Impact on ventricular function and quality of life of transcatheter ablation of the atrioventricular junction in chronic atrial fibrillation with a normal ventricular response. *Am J Cardiol*. 1996;78:1431–1433.
 35. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:304–310.
 36. Peters KG, Kienle MG. Severe cardiomyopathy due to chronic rapidly conducted atrial fibrillation: complete recovery after restoration of sinus rhythm. *Am J Med*. 1988;85:242–244.
 37. Van Gelder IC, Crijns HJ, Blanksma PK, Landsman ML, Posma JL, Van Den Berg MP, Meijler FL, Lie KI. Time course of hemodynamic changes and improvement of exercise tolerance after cardioversion of chronic atrial fibrillation unassociated with cardiac valve disease. *Am J Cardiol*. 1993;72:560–566.
 38. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992;69:1570–1573.
 39. Lazzari JO, Gonzalez J. Reversible high rate atrial fibrillation dilated cardiomyopathy. *Heart*. 1997;77:486.
 40. van den Berg MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE, Lefrandt JD, de Kam PJ, Crijns HJ. Impaired autonomic function predicts dizziness at onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2001;81:175–180.
 41. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114:e257–e354.
 42. Barsky AJ, Cleary PD, Barnett MC, Christiansen CL, Ruskin JN. The accuracy of symptom reporting by patients complaining of palpitations. *Am J Med*. 1994;97:214–221.
 43. Zeldis SM, Levine BJ, Michelson EL, Morganroth J. Cardiovascular complaints: correlation with cardiac arrhythmias on 24-hour electrocardiographic monitoring. *Chest*. 1980;78:456–461.
 44. Clark PI, Glasser SP, Spoto E Jr. Arrhythmias detected by ambulatory monitoring: lack of correlation with symptoms of dizziness and syncope. *Chest*. 1980;77:722–725.
 45. Lin HJ, Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, D'Agostino RB. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1995;26:1527–1530.
 46. Asberg S, Henriksson KM, Farahmand B, Asplund K, Norrving B, Appelros P, Stegmayr B, Asberg KH, Terent A. Ischemic stroke and secondary prevention in clinical practice: a cohort study of 14,529 patients in the Swedish stroke register. *Stroke*. 2010;41:1338–1342.
 47. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J*. 2004;25:1385–1394.
 48. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1994;89:224–227.
 49. Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, Schnell DJ, Marcello SR, Wilkinson WE, Pritchett EL. Asymptomatic or “silent” atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation*. 2003;107:1141–1145.
 50. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinichak R, Cook J, Paraschos A, Love J, Radoslovich G, Lee KL, Lamas GA. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the atrial diagnostics ancillary study of the Mode Selection Trial (MOST). *Circulation*. 2003;107:1614–1619.
 51. Wolk R, Kulakowski P, Karczmarewicz S, Karpinski G, Makowska E, Czepiel A, Ceremuzynski L. The incidence of asymptomatic paroxysmal atrial fibrillation in patients treated with propranolol or propafenone. *Int J Cardiol*. 1996;54:207–211.
 52. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000;4:369–382.
 53. Patten M, Maas R, Karim A, Muller HW, Simonovsky R, Meinertz T. Event-recorder monitoring in the diagnosis of atrial fibrillation in symptomatic patients: subanalysis of the SOPAT trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:1216–1220.
 54. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659–666.
 55. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102:2619–2628.
 56. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, Gulletta S, Gugliotta F, Pappone A, Santinelli V, Tortorelli V, Sala S, Zangrillo A, Crescenzi G, Benussi S, Alfieri O. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:185–197.





57. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006;354:934–941.
58. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Scavee C, Bordachar P, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2373–2383.
59. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118:2498–2505.
60. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*. 2005;112:307–313.
61. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, Donnici G, De Simone A, Zoppo F, Turco P, Pascotto P, Fazzari M. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:873–876.
62. Bubien R, Packa D, Karst G, Kay G. Does activity sensing rate adaptive pacing improve quality of life? *Pacing Clin Electrophysiol*. 1989;12:688.
63. Kay G, Bubien R, Karst G. Metabolic versus activity sensors for rate adaptive pacing: a prospective comparison utilizing quality of life measurements. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1989;12:641.
64. Bubien R, Kay G. A randomized comparison of quality of life and exercise capacity with DDD and VVIR pacing modes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1990;13:524.
65. Bubien RS, Knotts-Dolson SM, Plumb VJ, Kay GN. Effect of radiofrequency catheter ablation on health-related quality of life and activities of daily living in patients with recurrent arrhythmias. *Circulation*. 1996;94:1585–1591.
66. Maglio C, Sra J, Paquette M, Dorian P, Bygrave A, Wood K, Ayers G. Measuring quality of life and symptom severity in patients with atrial fibrillation [abstract]. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21:839.
67. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, Camm J, Akhtar M, Luderitz B. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1303–1309.
68. Paquette M, Roy D, Talajic M, Newman D, Couturier A, Yang C, Dorian P. Role of gender and personality on quality-of-life impairment in intermittent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2000;86:764–768.
69. Dorian P, Paquette M, Newman D, Green M, Connolly SJ, Talajic M, Roy D. Quality of life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 2002;143:984–990.
70. Dorian P, Cvitkovic SS, Kerr CR, Crystal E, Gillis AM, Guerra PG, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC, Wyse DG. A novel, simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: the CCS-SAF scale. *Can J Cardiol*. 2006;22:383–386.
71. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC, Rose MS, Wyse DG. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:218–224.
72. Harden M, Nystrom B, Kulich K, Carlsson J, Bengtson A, Edvardsson N. Validity and reliability of a new, short symptom rating scale in patients with persistent atrial fibrillation. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:65–75.
73. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network and the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2007;9:1006–1023.
74. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohnloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369–2429.
75. Reynolds MR, Lavelle T, Essebag V, Cohen DJ, Zimetbaum P. Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: the Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse Events and Lifestyle (FRACTAL) study. *Am Heart J*. 2006;152:1097–1103.
76. Reynolds MR, Ellis E, Zimetbaum P. Quality of life in atrial fibrillation: measurement tools and impact of interventions. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:762–768.
77. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119:448.e1–448.e19.
78. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:1789–1794.
79. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Alboni P, Musso G, Bongiorni MG, Gasparini M, Raviele A, Lolli G, Paparella N, Acquarone S. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation*. 1997;96:2617–2624.
80. Coyne K, Margolis MK, Grandy S, Zimetbaum P. The state of patient-reported outcomes in atrial fibrillation: a review of current measures. *Pharmacoeconomics*. 2005;23:687–708.
81. Spertus J, Dorian P, Bubien R, Lewis S, Godejohn D, Reynolds MR, Lakkireddy DR, Wimmer AP, Bhandari A, Burk C. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFEQT) questionnaire in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:15–25.
82. Atwood JE, Myers JN, Tang XC, Reda DJ, Singh SN, Singh BN. Exercise capacity in atrial fibrillation: a substudy of the Sotalol-Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T). *Am Heart J*. 2007;153:566–572.
83. Coyne KS, Allen JK. Assessment of functional status in patients with cardiac disease. *Heart Lung*. 1998;27:263–273.
84. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1690–1696.
85. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) study. *Chest*. 2004;126:476–486.
86. Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, Chung M, Rocco T Jr, Lader E, Constantine M, Sheppard R, Holmes D, Mateski D, Floden L, Prasun M, Greene HL, Shemanski L. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005;149:112–120.
87. Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, Greene HL, Hogan DB, Kellen JC, Kim SG, Martin LW, Rosenberg Y, Wyse DG. Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: results of the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) functional status substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1891–1899.
88. Rienstra M, van Gelder IC, Hagens VE, Veeger NJ, van Veldhuisen DJ, Crijns HJ. Mending the rhythm does not improve prognosis in patients with persistent atrial fibrillation: a subanalysis of the RACE study. *Eur Heart J*. 2006;27:357–364.
89. Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, Katcher MS, Rawlins M, Sacco JD, Chandler M. Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] study). *Am J Cardiol*. 2004;93:1247–1253.
90. Groenveld HF, Crijns HJ, Rienstra M, Van den Berg MP, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Does intensity of rate control influence outcome in persistent atrial fibrillation? Data of the RACE study. *Am Heart J*. 2009;158:785–791.
91. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient





- versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363–1373.
92. Ueshima K, Myers J, Morris CK, Atwood JE, Kawaguchi T, Froelicher VF. The effect of cardioversion on exercise capacity in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1993;126:1021–1024.
 93. Atwood JE, Myers J, Sullivan M, Forbes S, Sandhu S, Callahan P, Froelicher V. The effect of cardioversion on maximal exercise capacity in patients with chronic atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1989;118:913–918.
 94. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation: Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:913–920.
 95. Singh SN, Tang XC, Singh BN, Dorian P, Reda DJ, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Lopez B, Raich DW, Ezekowitz MD. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:721–730.
 96. Ahmed S, Ranchor AV, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Effect of continuous versus episodic amiodarone treatment on quality of life in persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2010;12:785–791.
 97. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation*. 2000;101:1138–1144.
 98. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, Redfield MM, Jenkins LS, Mianulli M, Wilkoff B. The ABLATE and PACE trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation: APT investigators. *J Interv Card Electrophysiol*. 1998;2:121–135.
 99. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Heddle W, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1697–1702.
 100. Tse HF, Newman D, Ellenbogen KA, Buhr T, Markowitz T, Lau CP. Effects of ventricular rate regularization pacing on quality of life and symptoms in patients with atrial fibrillation (Atrial Fibrillation Symptoms Mediated by Pacing to Mean Rates [AF Symptoms Study]). *Am J Cardiol*. 2004;94:938–941.
 101. Jessurun ER, van Hemel NM, Defauw JA, Stofmeel MA, Kelder JC, de la Riviere AB, Ernst JM. Results of maze surgery for lone paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;101:1559–1567.
 102. Hemels ME, Gu YL, Tuinenburg AE, Boonstra PW, Wiesfeld AC, Van Den Berg MP, van Veldhuisen DJ, van Gelder IC. Favorable long-term outcome of maze surgery in patients with lone atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:1773–1779.
 103. Bonanno C, Paccanaro M, La Vecchia L, Ometto R, Fontanelli A. Efficacy and safety of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *J Cardiovasc Med*. 2010;11:408–418.
 104. Reynolds MR, Walczak J, White SA, Cohen DJ, Wilber DJ. Improvements in symptoms and quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation treated with radiofrequency catheter ablation versus antiarrhythmic drugs. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:615–623.
 105. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1778–1785.
 106. Wyse DG, Anter E, Callans DJ. Cardioversion of atrial fibrillation for maintenance of sinus rhythm: a road to nowhere. *Circulation*. 2009;120:1444–1452.
 107. Mertens DJ, Kavanagh T. Exercise training for patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiopulm Rehabil*. 1996;16:193–196.
 108. Vanhees L, Schepers D, Defoor J, Brusselle S, Tchursh N, Fagard R. Exercise performance and training in cardiac patients with atrial fibrillation. *J Cardiopulm Rehabil*. 2000;20:346–352.
 109. Hegbom F, Stavem K, Sire S, Heldal M, Orning OM, Gjesdal K. Effects of short-term exercise training on symptoms and quality of life in patients with chronic atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2007;116:86–92.

MOTS CLES : trouble du rythme cardiaque ■ fibrillation atriale ■ revue de la littérature ■ signes et symptômes ■ activité physique



SUPPLEMENTAL MATERIAL

Review – Symptoms and Functional Status of AF

Supplementary Table 1. Selected scoring systems for functional status assessment used in patients with AF.

Measure, Year Described	Description	Scores	Design / Validation Cohort	Comments / Limitations
New York Heart Association functional classification for heart failure,¹ 1964	Functional performance measure for categorizing degree of cardiovascular disability	Class I-IV	Designed for symptom grading in cardiac disease Validated in heart failure cohorts, used in multiple AF studies	<u>Advantages:</u> -Easy to use -Useful for its predictive value and as baseline for future evaluations -Used as outcome measure <u>Limitations:</u> -Subjective and insufficiently reproducible
Canadian Cardiovascular Society classification for angina pectoris,^{2,3} 1976	Functional classification to stratify severity of angina pectoris	Class I-IV	Designed for symptom grading in ischemic heart disease, used in multiple AF studies	<u>Advantages:</u> -Easy to use -Useful for its predictive value and as baseline for future evaluations <u>Limitations:</u> -Subjective and insufficiently reproducible

Review – Symptoms and Functional Status of AF

Measure, Year Described	Description	Scores	Design / Validation Cohort	Comments / Limitations
Exercise test, ^{4,5} 1928	Exercise treadmill test with standardized protocol	E.g. Bruce protocol stages 1-9	Designed for diagnosis of angina pectoris, assess functional capacity and hemodynamic response, used in multiple AF studies	<u>Advantages:</u> -Assessment of functional capacity as well as hemodynamic response -Objective -‘Gold standard’ measure for functional capacity <u>Limitations:</u> -Time-consuming and costly -Uncertain generalizability
Six-minute walk test, ⁶⁻⁸ 1976	Simple test to evaluate distance walked in 6 minutes	Distance in meters	Validated in cardiovascular and pulmonary diseases, including congestive heart failure, and AF	<u>Advantages:</u> -Simple, inexpensive, safe and reproducible -Corresponds more closely to activities of daily living <u>Limitation:</u> -Requires ability to ambulate
Goldman Specific Activity Scale, ⁹ 1981	Specific Activity Scale for the functional classification with pre-established questionnaire	Class I-IV	Used in multiple AF studies	<u>Advantages:</u> -Higher interobserver reliability and better correlation with exercise time than CCS or NYHA classifications <u>Limitation:</u> -Relatively time-consuming
Duke Activity Status Index, ¹⁰	Self-administered questionnaire with 12 scales (with a different weighting factor) – used to	0-58.2	Validated and correlated to peak oxygen uptake with exercise testing in cardiac	<u>Advantages:</u> -Self-reporting

Review – Symptoms and Functional Status of AF

Measure, Year Described	Description	Scores	Design / Validation Cohort	Comments / Limitations
1989	<p>assess functional activity and quality of life</p> <p>Questions chosen to represent the major aspects of the patient's activity: movement, personal hygiene, housework, sexual activity, and leisure.</p>		<p>patients to measure an individual's maximum potential to perform daily activities</p>	<p><u>Limitations:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Subjective and no direct measure of exercise performance -May be affected by individual patient emotional and mental factors, as well as cultural or socioeconomic influences

Review – Symptoms and Functional Status of AF

Supplementary Table 2. Selected studies of symptom burden and functional status in AF.

Study, Year Described	Design	Description	N	In- / Exclusion Criteria	Follow-Up	Outcome*
Pharmacological rate- and rhythm control therapies						
PIAF , ¹¹ 2000	Randomized controlled	Rate vs rhythm control	252	Symptomatic persistent AF	12 months	<ul style="list-style-type: none"> • No difference between rate and rhythm control arms in terms of symptoms • Increased functional capacity with 6 minute walk test • No significant difference in NYHA class
AFFIRM , ¹²⁻¹⁵ 2002	Randomized controlled	Rate vs rhythm control	4,060	Paroxysmal and persistent AF No severely symptomatic AF	3.5 years	<ul style="list-style-type: none"> • No difference between rate and rhythm control arms in terms of symptoms • Increased functional capacity with 6 minute walk test • No significant difference in NYHA class • No significant difference in functional capacity with lower heart rates in rate control arm
RACE , ¹⁶⁻¹⁸ 2002	Randomized controlled	Rate vs rhythm control	522	Persistent recurrent AF No severely symptomatic AF	2.3±0.6 years	<ul style="list-style-type: none"> • No difference between rate and rhythm control arms in terms of symptoms • No difference in functional capacity with lower target heart rates in rate control arm
STAF , ¹⁹ 2003	Randomized controlled	Rate vs rhythm control	200	Persistent AF	19.6±8.9 months	<ul style="list-style-type: none"> • No difference between rate and rhythm control arms in terms of symptoms • No significant difference in NYHA class
HOT-CAFÉ , ²⁰ 2004	Randomized controlled	Rate vs rhythm control	205	First episode of persistent AF	1.7±0.4 years	<ul style="list-style-type: none"> • Increased exercise capacity as measured by exercise treadmill test • No significant difference in NYHA class

Review – Symptoms and Functional Status of AF

Study, Year Described	Design	Description	N	In- / Exclusion Criteria	Follow-Up	Outcome*
Pharmacological rate- and rhythm control therapies						
CTAF , ^{21,22} 2000	Randomized controlled	Only rhythm control: amiodarone vs sotalol or propafenone	403	Paroxysmal or persistent AF	468±150 days	• Improvement in symptoms in all patients at 3 months
SAFE-T , ²³⁻²⁵ 2005	Randomized controlled	Only rhythm control: amiodarone vs sotalol vs placebo	665	Persistent AF	12-54 months	<ul style="list-style-type: none"> • Restoration of sinus rhythm resulted in improvement in symptoms and functional capacity • Most significant improvement noted in patients with most severe symptoms at baseline
CONVERT , ^{26, 27} 2008	Randomized controlled	Only rhythm control: episodic vs continuous amiodarone	209	Persistent recurrent AF	2.1 years	<ul style="list-style-type: none"> • No difference between episodic and continuous arms in terms of symptoms • Sinus rhythm was associated with an improvement in symptoms in the episodic but not the continuous treated group
RACE II , ²⁸ 2010	Randomized controlled	Lenient vs strict rate control	614	Permanent AF No severely symptomatic AF	3 years	<ul style="list-style-type: none"> • No difference between lenient and strict rate control arms in terms of symptoms • No significant difference in NYHA class

Review – Symptoms and Functional Status of AF

Study, Year Described	Design	Description	N	In- / Exclusion Criteria	Follow-Up	Outcome*
Non-pharmacological rate control therapies						
Ablate and Pace, ²⁹ 1998	Observational	AVN ablation and PM	156	Medically-refractory symptomatic permanent AF	12 months	• Greater than 30% reduction in symptom checklist scores in patients undergoing AVN ablation and PM
AIRCRAFT, ³⁰ 2003	Randomized controlled	AVN ablation and PM vs pharmacologic rate control	99	Medically-refractory symptomatic permanent AF	12 months	• 18% relative reduction in arrhythmia symptom scale in patients undergoing AVN ablation and PM. No change in functional status
AF-SYMPTOMS STUDY, ³¹ 2004	Crossover	Ventricular response pacing vs no pacing	45	Paroxysmal and persistent AF, standard PM indication (intact AVN)	6 weeks	• Ventricular response pacing reduced symptoms related to AF, however did not affect functional capacity
Non-pharmacological rhythm control therapies						
Weerasooriya et al, ³² 2005	Observational, non-randomized	PVI	63	Paroxysmal AF, failure on 2 AADs	12 months	• Successful PVI improved symptoms, in comparison to failure of PVI
Tondo et al, ³³ 2006	Observational, non-randomized	PVI	40 + 65 no LVEF <0.40	Paroxysmal/persistent AF, LVEF <0.40	14±2 months	• PVI improved functional capacity (6-MWT)
Hsu et al, ³⁴ 2004	Observational, non-randomized	PVI	58 + 58 no CHF	Symptomatic AF, failure on 2 AADs, LVEF <0.45, NYHA >II	12±7 months	• PVI improved both symptoms and functional capacity (NYHA class and exercise test)

Review – Symptoms and Functional Status of AF

Study, Year Described	Design	Description	N	In- / Exclusion Criteria	Follow-Up	Outcome*
Erdogan et al, ³⁵ 2003	Observational	PVI	30	Paroxysmal AF, failure on multiple AADs	34±11 months	• Successful PVI improves symptoms, in comparison to failure of PVI
Oral et al, ³⁶ 2006	Randomized controlled	PVI vs AAD	146	Chronic AF (>6 months)	12 months	• PVI was superior in reducing symptoms • Patients with sinus rhythm had a greater improvement in symptoms than those with recurrent AF
Non-pharmacological rhythm control therapies						
A4, ³⁷ 2008	Randomized controlled	PVI vs AAD	112	Paroxysmal AF, failure on 1 AAD	12 months	• PVI was superior in reducing symptoms and increasing functional capacity
Thermocool AF, ^{38,39} 2010	Randomized controlled	PVI vs AAD	167	Paroxysmal AF, failure on 1 AAD	9 months	• PVI was superior in reducing symptoms
PABA-CHF, ⁴⁰ 2008	Randomized controlled	PVI vs AVN ablation + biventricular PM	81	Symptomatic AF, failure on 1 AAD, LVEF <0.40, NYHA >II	6 months	• PVI was superior to AVN ablation and biventricular PM reducing symptom burden

*Includes results of substudies of large randomized trials. 6-MWT = Six-minute walk test; AAD = antiarrhythmic drugs; AVN = atrioventricular node ablation; LVEF = left-ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; PM = Pacemaker; PVI = pulmonary vein isolation. The search strategy included the authors' knowledge of the literature, and computerized searches of PubMed database using the terms "symptoms", "atrial fibrillation", "functional status", "functional capacity", "asymptomatic", "quality of life", "rate", "ablation", "rhythm", "control", alone or in combination. Further selection was based on abstracts and clinical relevance. When available we focused randomized controlled trials, if unavailable we presented important observational studies. Our review is not meant to be conclusive; rather it represents the main studies published on this topic.

Review – Symptoms and Functional Status of AF

Supplementary References

1. The criteria committee of the new york heart association. Diseases of the heart and blood vessels: Nomenclature and criteria for diagnosis. 6th ed. Boston: Little, brown. 1964
2. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54:522-523
3. Cox J, Naylor CD. The canadian cardiovascular society grading scale for angina pectoris: Is it time for refinements? *Ann Intern Med*. 1992;117:677-683
4. Feil H, Seigel M. Electrocardiographic changes during attacks of angina pectoris. *Am J Med Sci*. 1928;175:255
5. Master A, Oppenheimer E. A simple exercise tolerance test for circulatory efficiency with standard tables for normal individuals. *Am J Med Sci*. 1929;177:223
6. McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J*. 1976;1:822-823
7. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284:1607-1608
8. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk: A new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J*. 1985;132:919-923
9. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: Advantages of a new specific activity scale. *Circulation*. 1981;64:1227-1234
10. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, Cobb FR, Pryor DB. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the duke activity status index). *Am J Cardiol*. 1989;64:651-654
11. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-- pharmacological intervention in atrial fibrillation (piaf): A randomised trial. *Lancet*. 2000;356:1789-1794
12. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N.Engl.J.Med*. 2002;347:1825-1833
13. Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, Chung M, Rocco T, Jr., Lader E, Constantine M, Sheppard R, Holmes D, Mateski D, Floden L, Prasun M, Greene HL, Shemanski L. Quality of life in atrial fibrillation: The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (affirm) study. *Am.Heart J*. 2005;149:112-120
14. Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, Greene HL, Hogan DB, Kellen JC, Kim SG, Martin LW, Rosenberg Y, Wyse DG. Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: Results of the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (affirm) functional status substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1891-1899
15. Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, Katcher MS, Rawlins M, Sacco JD, Chandler M. Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management [affirm] study). *Am.J Cardiol*. 2004;93:1247-1253
16. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N.Engl.J.Med*. 2002;347:1834-1840
17. Hagens VE, Ranchor AV, van Sonderen EF, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, Kingma JH, Kingma T, Crijns HJ, Van Gelder IC. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. *J Am.Coll.Cardiol*. 2004;43:241-247
18. Groenveld HF, Crijns HJ, Rienstra M, Van den Berg MP, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Does intensity of rate control influence outcome in persistent atrial fibrillation? Data of the race study. *Am Heart J*. 2009;158:785-791

Review – Symptoms and Functional Status of AF

19. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: The strategies of treatment of atrial fibrillation (staf) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1690-1696
20. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: The results of the polish how to treat chronic atrial fibrillation (hot cafe) study. *Chest*. 2004;126:476-486
21. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian trial of atrial fibrillation investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:913-920
22. Dorian P, Paquette M, Newman D, Green M, Connolly SJ, Talajic M, Roy D. Quality of life improves with treatment in the canadian trial of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2002;143:984-990
23. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Jr., Raisch DW, Ezekowitz MD. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352:1861-1872
24. Singh SN, Tang XC, Singh BN, Dorian P, Reda DJ, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Jr., Lopez B, Raisch DW, Ezekowitz MD. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: A veterans affairs cooperative studies program substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:721-730
25. Atwood JE, Myers JN, Tang XC, Reda DJ, Singh SN, Singh BN. Exercise capacity in atrial fibrillation: A substudy of the sotalol-amiodarone atrial fibrillation efficacy trial (safe-t). *Am Heart J*. 2007;153:566-572
26. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ, Links TP, Wiesfeld AC, Hillege HL, Bosker HA, Lok DJ, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: A randomized trial. *Jama*. 2008;300:1784-1792
27. Ahmed S, Ranchor AV, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Effect of continuous versus episodic amiodarone treatment on quality of life in persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2010;12:785-791
28. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363-1373
29. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, Redfield MM, Jenkins LS, Mianulli M, Wilkoff B. The ablate and pace trial: A prospective study of catheter ablation of the av conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. Atrial investigators. *J Interv Card Electrophysiol*. 1998;2:121-135
30. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Huddle W, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M. The australian intervention randomized control of rate in atrial fibrillation trial (aircraft). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1697-1702
31. Tse HF, Newman D, Ellenbogen KA, Buhr T, Markowitz T, Lau CP. Effects of ventricular rate regularization pacing on quality of life and symptoms in patients with atrial fibrillation (atrial fibrillation symptoms mediated by pacing to mean rates [af symptoms study]). *Am J Cardiol*. 2004;94:938-941
32. Weerasooriya R, Jais P, Hocini M, Scavee C, MacLe L, Hsu LF, Sanders P, Garrigue S, Clementy J, Haissaguerre M. Effect of catheter ablation on quality of life of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2005;2:619-623
33. Tondo C, Mantica M, Russo G, Avella A, De Luca L, Pappalardo A, Fagundes RL, Picchio E, Laurenzi F, Piazza V, Biscaglia I. Pulmonary vein vestibule ablation for the

Review – Symptoms and Functional Status of AF

- control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:962-970
34. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Scavee C, Bordachar P, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N.Engl.J Med.* 2004;351:2373-2383
 35. Erdogan A, Carlsson J, Neumann T, Berkowitsch A, Neuzner J, Hamm CW, Pitschner HF. Quality-of-life in patients with paroxysmal atrial fibrillation after catheter ablation: Results of long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26:678-684
 36. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Jr., Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N.Engl.J.Med.* 2006;354:934-941
 37. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: The a4 study. *Circulation.* 2008;118:2498-2505
 38. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303:333-340
 39. Reynolds MR, Walczak J, White SA, Cohen DJ, Wilber DJ. Improvements in symptoms and quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation treated with radiofrequency catheter ablation versus antiarrhythmic drugs. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:615-623
 40. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2008;359:1778-1785