

MASARYKOVA UNIVERZITA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA
I. CHIRURGICKÁ KLINIKA

POSOUZENÍ EFEKTU KRYOABLACE LEVÉ SÍNĚ
ROZŠÍŘENÉ O ABLACI VEGETATIVNÍCH GANGLIÍ
V LÉČBĚ FIBRILACE SÍNÍ U PACIENTŮ PODSTUPUJÍCÍ
OPERACI SRDCE

Disertační práce v oboru chirurgie

Školitel:

doc. MUDr. Petr Němec, CSc. MBA

Autor:

MUDr. Jiří Bárta

Brno, 2018

Abstrakt

Úvod: Cílem naší studie bylo zjistit, zda rozšíření ablace levé síně o ablaci vegetativních ganglií povede k ovlivnění výsledků této metody chirurgické léčby fibrilace síní u pacientů se strukturálním onemocněním srdce podstupující operaci srdce ze sternotomie.

Metody: Sledovanou skupinu tvořilo 100 pacientů, kteří podstoupili kombinovaný kardiochirurgický výkon ze sternotomie na našem pracovišti v období mezi červencem 2012 a prosincem 2014. Pacienti byli indikováni k operaci z důvodu strukturálního onemocnění srdce a trpěli současně buď paroxysmální, perzistentní nebo dlouhodobě perzistující fibrilaci síní, pro kterou byla indikována konkomitantní ablace. U všech pacientů ve studii byla provedena kryoablace levé síně v rozsahu izolace plicních žil, box léze, spojovací léze s mitrálním anulem, resekce ouška LS a spojovací léze baze ouška s levostrannými plicními žilami. U 35 pacientů z této populace byla navíc na základě mapování provedena cílená radiofrekvenční ablace gangliových pletení srdečních síní spolu s discizí a ablací Marshalova ligamenta (skupina GP, n = 35). Kontrolní skupinu tvořili pacienti bez ablace ganglií (skupina LS, n = 65). Hlavním cílem sledování bylo nastolení a trvání sinusového rytmu v průběhu 1 roku.

Výsledky: Při vyhodnocení počtů pacientů se sinusovým rytmem v procentech bylo na konci 12. měsíce sledování dosaženo srovnatelných hodnot v obou skupinách (skupina GP – 93,75%, skupina LS – 86,67%, p = 0,485), srovnatelné výsledky byly sledovány i u pacientů se sinusovým rytmem bez antiarytmické léčby (skupina GP – 50%, skupina LS – 47%, p = 0,306). V naší populaci nebyla zjištěna statisticky významná závislost rekurence fibrilace síní na strukturálním onemocnění srdce ani na dilataci levé síně s předozadním rozměrem mezi 50 až 65 mm.

Závěr: Provedení cílené ablace gangliových pletení srdečních síní nevedlo k ovlivnění výsledků ablace levé síně v léčbě fibrilace síní v naší populaci pacientů v průběhu 12 měsíčního sledování.

Klíčová slova: fibrilace síní, ablace levé síně, ablace gangliových pletení, operace srdce ze sternotomie.

Abstract

Background: The aim of our study was to determine, whether enhancement of left atrial ablation by ganglionated plexi ablation leads to an influence in the outcomes of this surgical treatment of atrial fibrillation in patients with structural heart disease undergoing open-heart surgery.

Methods: The observed study group consisted of 100 patients, who had undergone a combined open-heart surgery at our department between July 2012 and December 2014. The patients were indicated for the surgical procedure due to structural heart disease, and suffered from paroxysmal, persistent, or long-standing persistent atrial fibrillation, for which concomitant ablation was indicated. In all cases, left atrial cryoablation was performed in the extent of isolation of pulmonary veins, box lesion, connecting lesion with mitral annulus, resection of the left atrial appendage and connecting lesion of the appendage base with left pulmonary veins. Furthermore, thirty-five of the patients underwent mapping and radiofrequency ablation of ganglionated plexi, together with dissection and ablation of the ligament of Marshall (Group GP, n = 35). The control group included patients without ganglionated plexi ablation (Group LA, n = 65). The primary objective of the follow up was to track the establishment and duration of sinus rhythm in the course of one-year follow-up.

Results: Evaluation of the percentage of the number of patients with a sinus rhythm has shown comparable values in both groups (Group GP - 93.75%, Group LA – 86.67%, p = 0.485); comparable results were also observed in patients with sinus rhythm without anti-arrhythmic treatment in the 12th month (Group GP – 50%, Group LA – 47%, p = 0.306). We did not observed a significant relationship between the recurrence of atrial fibrillation and the presence of structural heart diseases and the diameter of the left atrium ranging from 50 to 65 mm.

Conclusions: Performance of ganglionated plexi ablation did not lead to an influence of the outcomes of left atrial cryoablation in the treatment of atrial fibrillation in our population in the course of the one-year follow-up.

Keywords: atrial fibrillation, left atrial ablation, ganglionated plexi ablation, open-heart surgery.

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracoval samostatně pod vedením doc. MUDr. Petra Němce, CSc. MBA s využitím zdrojů uvedených v soupisu literatury.

.....
MUDr. Jiří Bárta

Poděkování

Rád bych poděkoval doc. MUDr. Radimovi Brátovi, Ph.D. za podporu během studia a za odborné konzultace v průběhu řešení studie, ing, Haně Tomáškové, Ph.D. za statistické zpracování dat, MUDr. Márii Gamratové za zpracování histologických preparátů a jejich fotodokumentaci a MUDr. Markovi Bortlíčkovi za velmi zdařilé ilustrace.

V neposlední řadě bych rád poděkoval všem kolegům za spolupráci a své rodině za toleranci.

Obsah

Abstrakt	2
Abstract	3
Předmluva	9
1 Autonomní nervový systém srdce	
1.1 Úvod.....	11
1.2 Funkce autonomního nervového systému srdce	11
1.2.1 Sympatikus	12
1.2.2 Parasympatikus	12
1.2.3 Neurohumorální interakce.....	13
1.3 Princip regulace srdečního ANS	13
1.4 Vnější srdeční ANS	14
1.5 Vnitřní srdeční ANS.....	15
1.6 Fyziologie přenosu signálu	19
1.6.1 Funkce G proteinu.....	19
1.6.2 Přenos sympatické stimulace.....	19
1.6.3 Přenos parasympatické stimulace	22
1.6.4 Deaktivace neurotransmiterů.....	25
1.7 ANS a akční potenciál buněk myokardu	25
1.7.1 Úvod	25
1.7.2 Akční potenciál kardiomyocytů.....	26
1.7.3 Refrakterita myokardu	28
1.7.4 Specifika průběhu AP myocytů srdečních síní a plicních žil.....	28
1.7.5 Vliv autonomního nervového systému na iontové kanály a na průběh AP kardiomyocytů	30
2 Autonomní nervový systém a fibrilace síní	
2.1 Definice fibrilace síní	32
2.2 Patogeneze fibrilace síní na podkladě následných depolarizací	33
2.3 Následné depolarizace a podíl ANS na jejich vzniku	36
2.3.1 Úloha sympatiku při vzniku následných depolarizací	36
2.3.2 Podíl parasympatické stimulace na vytvoření podmínek pro vznik následných depolarizací.....	37

2.3.3	Následné depolarizace jako výsledek interakcí mezi sympatikem a parasympatikem, EAD pozdní fáze 3	37
2.4	Role ANS při strukturální remodelaci myokardu srdečních síní	38
2.5	Topografie vzniku fibrilace síní	40
3	Epidemiologie a klasifikace fibrilace síní	
3.1	Epidemiologie	41
3.2	Klasifikace.....	42
4	Léčba fibrilace síní	
4.1	Kontrola srdečního rytmu.....	44
4.1.1	Akutní léčba FiS.....	44
4.1.2	Terapie k udržení sinusového rytmu	45
4.2	Kontrola srdeční frekvence	46
4.3	Antikoagulační léčba v prevenci tromboembolických komplikací FiS	47
4.4	Elektrická kardioverze	48
4.5	Katetrizační ablace	50
4.6	Chirurgická ablace.....	50
4.6.1	Radiofrekvenční ablace	52
4.6.2	Kryoablace.....	53
4.7	Klinické metody léčby fibrilace síní se zaměřením na autonomní nervový systém.....	55
4.7.1	Úvod	55
4.7.2	Ablace ganglion stellatum a renální denervace	56
4.7.3	Katetrizační ablace GP	56
4.7.4	Ablace GP jako součást stand-alone chirurgické ablace, mini-Maze	57
4.7.5	Ablace GP jako součást konkomitantní chirurgické ablace	58
5	Studie	
5.1	Úvod.....	59
5.2	Cíle studie.....	59
5.3	Výběr pacientů	60
5.4	Chirurgická technika.....	62
5.5	Statistické zpracování dat.....	67
5.6	Pooperační péče.....	67

5.6.1	Vedení antiarytmické medikace.....	67
5.6.2	Vedení antikoagulační medikace	68
5.7	Způsob sledování srdečního rytmu	69
5.8	Výsledky	69
5.8.1	Časné pooperační výsledky	69
5.8.2	Srdeční rytmus v průběhu hospitalizace	70
5.8.3	Výsledky ambulantního sledování.....	72
5.9	Vyhodnocení cílů studie	74
6	Diskuze	76
7	Závěr	82
8	Seznam použité literatury	83
9	Seznam použitých zkratk	117
10	Seznam obrázků	120
11	Seznam tabulek	121
12	Seznam grafů	122
13	Seznam odborných publikací autora	123
14	Souhrn poznatků disertační práce	125

Předmluva

I přes výrazný progresivní vývoj kardiologie a kardiochirurgie v posledních letech si kardiovaskulární onemocnění udržují svůj dlouholetý prim v příčinách úmrtí jak v České republice, tak v naprosté většině vyspělých zemí. Podle Českého statistického úřadu v České republice v roce 2015 zapříčinily kardiovaskulární onemocnění 51 tisíc případů úmrtí z celkového počtu 111 173 zemřelých. Byly příčinou 42% úmrtí mužů a 50% úmrtí žen.

I když supraventrikulární arytmie, respektive fibrilace síní (FiS) stojí jako nozologická jednotka na okraji v počtech příčin úmrtí, značnou měrou se podílí na zvýšení morbidity populace, zvyšuje riziko srdečního selhání a cévní mozkové příhody¹ a nepřímo tak významně navyšuje svůj podíl na mortalitě i z jiných příčin.² Nezanedbatelný je i socioekonomický dopad fibrilace síní zhoršením kvality života a zvýšením trvalé invalidity, absence v práci a prostředků vynaložených na její léčbu a hospitalizaci nemocných.^{3,4} Klinický význam fibrilace síní je potencován její prevalencí v populaci, která v současnosti dosahuje globálně 2% a má v posledních letech vzestupnou tendenci. Podle epidemiologických studií se předpokládá, že v roce 2050 dojde až ke zdvojnásobení počtu pacientů s touto arytmií.^{3,5,6}

Vzrůstající klinický a socioekonomický význam fibrilace síní je sledován vzrůstající pozorností odborných společností. Množství publikací a experimentálních i klinických studií s tematikou fibrilace síní se věnuje její patofyziologii, faktorům podílejících se na vzniku a udržení fibrilace a její léčbě s cílem získat o arytmií maximum informací, které slouží klinikům při volbě optimálního terapeutického postupu. A frekvence, s jakou dochází k aktualizaci guidelines managementu léčby fibrilace síní společností ESC (European Society of Cardiology) a EACTS (European Association for Cardio Thoracic Surgery) v posledních 10 letech, význam arytmie jen podtrhuje.

Jeden z mnoha faktorů, který je v souvislosti ve vztahu k fibrilaci síní intenzivně zkoumán, je autonomní nervový systém (ANS). Na schopnost ANS vytvořit podmínky ke vzniku FiS u některých pacientů poukázal Coumel⁷ již v roce 1978. V následujících letech byl podíl ANS na vzniku a trvání FiS potvrzen dalšími autory. Vyvolání FiS bylo prokázáno jak elektrickou^{8,9} tak chemickou¹⁰⁻¹³ stimulací ANS. Závěry vedly k pokusům o denervaci myokardu s cílem redukce výskytu FiS. Mezi metody, které se cestou ovlivněním ANS snaží arytmií eliminovat, můžeme zahrnout renální denervaci,

ablaci či blokátu ganglion stellatum (GS), ablaci gangliových pletení (GP), stimulaci krčního parasympatického nervového systému tzv. vagové manévry, subkutánní či transkutánní stimulaci a nové farmakologické a biologické terapeutické postupy.

Zatímco renální denervace je poměrně mladou metodou, která na eventuální rozšíření v praxi zatím čeká a její budoucnost bude determinována výsledky nadcházejících studií, ablace ganglion stellatum je metodou prováděnou již před mnoha lety, ale díky nepřesvědčivým výsledkům a velmi obtížné aplikovatelnosti na lidskou populaci zůstala na experimentální úrovni.¹⁴⁻¹⁷

Na druhou stranu se pozornost kliniků léta poměrně úspěšně obrací směrem k vnitřnímu srdečnímu ANS. Přesto, že se ukázala ablace autonomních ganglií v léčbě FiS jako nedostatečná,^{18,19} jsou prezentovány skvělé výsledky dosažené komplexními ablačními sety lézí s cílenou ablací gangliových pletení prováděných katetrizačně^{20,21} nebo z miniinvazivního chirurgického přístupu v rámci chirurgické léčby izolované fibrilace síní.²²⁻²⁵

V naší studii jsme se pokusili rozšířit kryoablaci levé síně (LS) o ablaci gangliových pletení v léčbě fibrilace síní u pacientů, kteří na našem pracovišti podstupují kombinovaný kardiochirurgický výkon ze sternotomie z důvodů systémového onemocnění srdce. Výsledky kryoablace LS v chirurgické léčbě FiS na našem pracovišti byly již před léty vyhodnoceny a publikovány²⁶ a cílem této studie bylo zjistit, zda ablace vegetativních ganglií povede k ovlivnění její účinnosti v dosažení a udržení sinusového rytmu.

1 Autonomní nervový systém srdce

1.1 Úvod

Autonomní nervový systém (dříve také vegetativní nervový systém) je část nervového systému, jehož hlavní funkcí je inervace srdce, žláz, hladkého svalstva vnitřních orgánů, cév a kůže a zprostředkování neuronální regulace vnitřního prostředí (homeostázy).²⁷ Jeho činnost je obecně nezávislá na kontrole vůlí. Skládá se ze 3 komponent: sympatiku, parasympatiku a enterické nervové soustavy. Sympatikus a parasympatikus jsou neustále v určitém stupni aktivity. Jejich vzájemná rovnováha či převaha jedné z komponent je přímo úměrná podmínkám, kterým je organismus vystaven. Sympatikus dominuje při zátěži, připravuje organismus na aktivitu, zprostředkovává tzv. "fight-or-flight" reakci.²⁸ Tonus parasympatiku převládá v době klidu a odpočinku a reguluje bazální funkce organismu, jako jsou trávení a vylučování.²⁹ Enterická nervová soustava je specializovaná pro inervaci gastrointestinálního traktu.

1.2 Funkce autonomního nervového systému srdce

Srdeční autonomní nervový systém se spolu s hormonálními a lokálními mechanismy podílí na regulaci funkce kardiovaskulárního systému,³⁰ jehož hlavním úkolem je distribuce okysličené krve a živin do tkání, odvod odpadních produktů metabolismu a zajištění tak strukturální a funkční integrity všech buněk organismu za jakýchkoliv okolností.³¹ ANS determinuje kontrolu nad kardiovaskulárním systémem na podkladě informací přijatých z periferních receptorů. Signál vzniklý podrážděním nebo útlumem receptorů je přenesen aferentní dráhou do center ANS v hypotalamu a mozkovém kmeni.³² Po zpracování informace je z center ANS odeslán signál cestou eferentní dráhy do cílových tkání, ve kterých dochází ke spuštění adekvátní odpovědi. Tato odpověď je výsledkem kaskády chemických reakcí iniciovaných vazbou uvolněných neurotransmiterů z nervových zakončení na buněčné receptory.

1.2.1 Sympatikus

Hlavními neurotransmitery sympatiku, kterými je vyvolána reakce cílové tkáně na adrenergní stimulaci, jsou noradrenalin a adrenalin. Zatímco noradrenalin je uvolňován především ze zakončení sympatických postgangliových vláken, adrenalin se do krve dostává z dřeně nadledvinek.²⁹ Dřeň nadledvinek je schopna, na rozdíl od postgangliových neuronů sympatiku, díky své enzymatické výbavě přeměnit noradrenalin na adrenalin, který tak představuje přibližně 80% její hormonální produkce.²⁹ Stimulace sympatiku zvyšuje periferní cévní rezistenci a srdeční výdej.^{33,34} Cévní rezistence stoupá díky vazokonstrikčnímu vlivu sympatiku na cévy.²⁸ Zvýšení srdečního výdeje je výsledkem komplexnějšího působení sympatiku na myokard. Sympatikus zesiluje kontrakce myokardu (pozitivní inotropie), zvyšuje srdeční frekvenci (pozitivní chronotropie) a zrychluje vedení vzruchů v převodním srdečním systému (pozitivní dromotropie).²⁹

1.2.2 Parasympatikus

Manifestace cholinergní stimulace je vyvolána interakcí receptorů cílové tkáně a neurotransmiteru acetylcholinu (ACH),^{29,35} který je uvolňován ze zakončení cholinergních nervových vláken ANS. Obecně má acetylcholin inhibiční vliv na srdeční frekvenci, na sílu kontrakcí myokardu^{36,37} a na tonus stěny periferních cév.³¹ Zpomalení srdeční frekvence je výsledkem snížení rychlosti vzniku vzruchu v sinoatriálním (SA) uzlu.³⁸ ACH současně zpomaluje vedení vzruchu převodním srdečním systémem³¹ a stěnami srdečních síní.³⁹ Cholinergní efekt na sílu kontrakce myokardu může být vyjádřen nepřímo útlumem aktivity sympatických jader v míše,⁴⁰ které se projeví snížením vazokonstrikčního a pozitivně inotropního efektu sympatiku, nebo ovlivněním transportu Ca^{2+} a jeho intracelulární koncentrace během akčního potenciálu (AP) kardiomyocytů.⁴¹ V experimentální studii byl rovněž sledován přímý negativní inotropní efekt v myocytech komor po stimulaci draslíkového kanálu I_{KACH} acetylcholinem.⁴²

1.2.3 Neurohumorální interakce

ANS v řízení kardiovaskulárního systému úzce spolupracuje s hormonálními mechanismy, které na oběh působí prostřednictvím celé škály vasoaktivních hormonů.⁴³ Zatímco neurogenní systém odpovídá na změny v oběhu prakticky bezprostředně, hormonální mechanismy prodlužují neurogenní působení ve tkáních a zodpovídají za nastartování kompenzačních mechanismů.⁴⁰ Příkladem takové interakce mezi ANS a hormonálním systémem je působení angiotenzinu II, který kromě vasokonstrikce cév kůže a ledvin stimuluje uvolňování adrenalinu ze dřeně nadledvinek a současně stimuluje sympatikus i centrálně a zvyšuje odpověď jeho vasomotorické větve.⁴⁴ Tonus parasympatiku naopak snižuje tím, že inhibuje uvolňování acetylcholinu ze zakončení pregangliových neuronů.⁴⁵

Hormonální mechanismy mohou navíc pravděpodobně samy přispívat ke vzniku a udržování fibrilace síní. V experimentální studii⁴⁶ na laboratorních myších s nadměrnou expresí angiotenzin konvertujícího enzymu v myokardu byla prokázána dilatace srdečních síní s fibrózou a fibrilací síní.

Pro úzký vzájemný vztah nervového a humorálního systému jsou často oba označovány společným názvem neurohumorální systém (neurohumorální regulace).

Do řízení kardiovaskulárního systému zasahují také lokální mechanismy. Ty ovlivňují mikrocirkulaci přímo ve tkáních a pracují nezávisle na neurohumorálním systému.³⁰

1.3 Princip regulace srdečního ANS

Řízení kardiovaskulárního systému autonomním nervovým systémem se děje na podkladě mechanických a chemických změn v cévním řečišti, které jsou detekovány periferními receptory (baroreceptory a chemoreceptory).⁴⁷ Informace získané receptory vedou k determinaci aktivity sympatiku a parasympatiku a k jejich relevantní kontrole nad kardiovaskulárním systémem.

Baroreceptory jsou druhem mechanoreceptorů, které se nachází primárně v oblasti oblouku aorty a karotickém sinu, dále pak v srdci a kolem velkých cév plic a snímají střední arteriální tlak.⁴⁸

Chemoreceptory jsou lokalizovány ve stěně aorty a karotid a detekují změny koncentrací O₂, CO₂ a změny pH.⁴⁹ Ve srovnání s baroreceptory jejich vliv na řízení ANS není tak významný.

Odpověď sympatiku na signál z baroreceptorů probíhá mechanismem negativní zpětné vazby.⁵⁰ Aktivace receptorů vzestupem krevního tlaku vede k útlumu aktivity sympatických center v míše, snížení tonu sympatiku, vazodilataci a k poklesu tlaku krve (TK). A obráceně, inhibice receptorů poklesem tlaku je následována vzestupem tonu sympatiku, vasokonstrikcí, zvýšením srdečního výdeje a vzestupem TK k normálním hodnotám.

Změny tonu sympatiku jsou paralelně doprovázeny adekvátními změnami tonu parasympatiku.³¹ Vzestup tlaku, který vede ke snížení tonu sympatiku, současně stimuluje aktivitu neuronů jader vagu. Signál z receptorů do center ANS je veden aferentní dráhou. Tvoří ji viscerální vlákna nervus glossopharyngeus a nervus vagus a končí v jádrech hypotalamu, prodloužené míchy a krční míchy, v centrech srdečního ANS.⁵¹ Jádra ANS jsou propojeny jednak navzájem hustou nervovou sítí zvanou retikulární formace a jednak s vyššími centry centrálního nervového systému (CNS) – mozkovou kůrou a limbickým systémem, který je zodpovědný za emocionální zabarvení odpovědi.²⁹ Přenos signálu z center ANS do cílových tkání je zprostředkován visceromotorickou eferentní dráhou, která je z anatomického, ale i funkčního hlediska dělena na dva oddíly: zevní a vnitřní.^{52,53} Nervová vlákna zevního srdečního ANS spojují CNS a srdce. Vnitřním srdečním ANS jsou označovány neurony, respektive vzájemně bohatě propojené shluky neuronů, které jsou uloženy uvnitř perikardiální dutiny^{53,54} a které mohou samy o sobě zasahovat do řízení srdeční činnosti.⁵³

1.4 Vnější srdeční ANS

Sympatikus vnějšího srdečního ANS se formuje z krčních sympatických ganglií, z 2. až 4., někdy až ze 7. hrudního ganglia a z ganglion stellatum (g. cervicothoracicum)⁵⁵ uloženého v oblasti přechodu krční a hrudní páteře. Vlastní nervová vlákna eferentní dráhy sympatiku jsou tvořena axony postgangliových neuronů, jejichž těla jsou uložena ve výše jmenovaných gangliích.⁵⁶

Parasympatická dráha vnějšího srdečního ANS je tvořena pregangliovými vlákny, které vycházejí z jádra nukleus ambiguus v prodloužené míše, běží jako součást nervus vagus a

končí v gangliích na povrchu srdce, převážně v tukové tkáni mezi vena cava superior a aortou.⁵⁷

I když jsou oba oddíly ANS, sympatikus a parasympatikus, po anatomické stránce oddělovány a popisovány separátně, funkčně jsou propojeny s možností se vzájemně ovlivňovat. V ganglion stellatum, které je hlavním zdrojem neuronů srdečního sympatiku, byly prokázány buňky produkující cholin acetyltransferasu,⁵⁸ která je zodpovědná za syntézu parasympatického neurotransmiteru acetylcholinu. Na druhou stranu byla během výzkumu zjištěna přítomnost sympatické komponenty v nervus vagus.^{59–61} K dalšímu propojení systémů přispívají i motorická (eferentními) a senzorická (aferentními) nervová vlákna, která nervy sympatiku a parasympatiku doprovázejí.

1.5 Vnitřní srdeční ANS

Další, z velké části samostatnou složkou podílející se na řízení srdeční funkce, je vnitřní srdeční autonomní nervový systém.⁵³ Je tvořen množstvím srdečních ganglií, z nichž každé obsahuje přibližně 200-1000 neuronů.^{53,54} Celkový počet ganglií v epikardu síní a komor srdce se odhaduje na více než 1500.⁶² Většina těchto ganglií je organizována do shluků, tzv. pletení či plexů vytvářející integrační centra, ve kterých dochází ke vzájemným interakcím mezi vnějším a vnitřním ANS, mezi sympatikem a parasympatikem a k modulaci těchto vzájemných interakcí.^{13,53,63} Jsou lokalizovány v tukových polštářích na povrchu síní a komor kolem ústí velkých cév, v místech, kde k srdci přicházejí vlákna zevního srdečního ANS (obrázek 1).^{53,64} Vlákna vedoucí podél ascendentní aorty a plicnice končí v gangliových pleteních u kořenů těchto cév.^{52,53} Z těchto pletení vystupují vlákna vnitřního ANS inervující především komory. Vlákna zevního ANS vedoucí podél plicních žil (PŽ) a dutých žil končí v pleteních síní,^{52,53} odkud vystupují vlákna vnitřního ANS inervující jak síně, tak komory. A právě tyto gangliové pleteně inervující myokard síní hrají významnou roli ve vzniku fibrilace síní. V literatuře se můžeme setkat s několika koncepty, podle kterých jsou nervové pleteně vnitřního srdečního ANS děleny. Jednotlivé koncepty se liší jak v počtech uváděných pletení, tak v jejich názvosloví. Místa s nejčastějším výskytem GP síní jsou znázorněny na obrázku 2.

Worobiew^{62,65,66} popisuje 6 skupin pletení: 2 arteriální (1., 2.) a 4 síňové (3.-6.):

1. levý přední plexus
2. pravý přední plexus, mezi aortou a plicnicí
3. pravý zadní plexus, mezi horní dutou žílou (HDŽ) a pravou horní plicní žílou (PHPŽ),
4. levý zadní plexus, na levé straně zadní stěny levé síně,
5. přední síňový plexus, na přední stěně obou síní,
6. gangliový plexus Hallerova sinu, mezi pravou a levou horní PŽ.

Armour^{53,54,62} popisuje dokonce 10 lokalit s výskytem gangliových pletení, 5 na síních:

1. strop pravé síně (PS),
2. strop levé síně,
3. zadní stěna pravé síně,
4. mediální oblast zadní stěny levé síně,
5. dolní laterální oblast zadní stěny levé síně.

a 5 na komorách:

1. okolí kořene aorty,
2. odstupy levé a pravé koronární tepny,
3. odstup ramus interventricularis posterior (RIP),
4. odstup ramus marginalis dexter (RMD),
5. odstup ramus marginalis sinister (RMS).

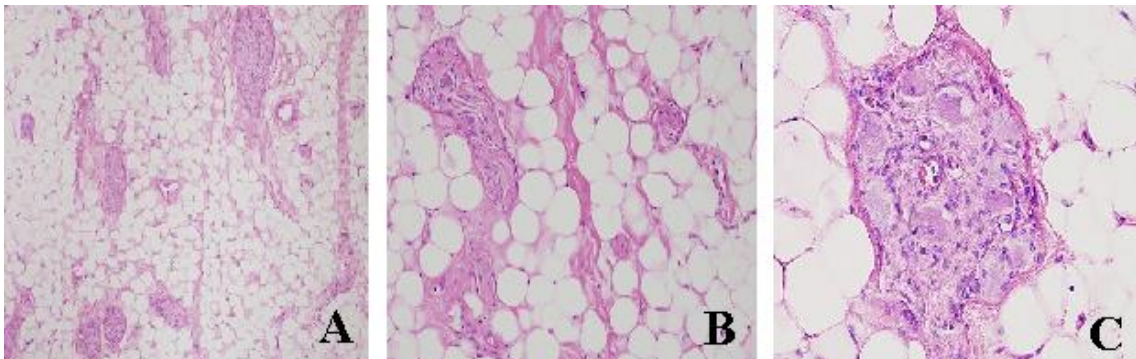
Pauza⁶² ve své práci rozděluje gangliové pleteně na 2 arteriální (1., 2.) a 5 síňových (3.-7.):

1. levý a
2. pravý koronární plexus, mezi aortou a plicnicí, kolem odstupů levé a pravé koronární tepny a podél jejich průběhů,
3. přední plexus pravé síně, mezi pravou a levou síní, v horní části sulcus terminalis, v oblasti ústí HDŽ,
4. přední plexus levé síně,
5. levý zadní subplexus, před ústím levé horní plicní žíly (LHPŽ),
6. střední zadní plexus, na zadní stěně LS mezi pravými a levými PŽ,
7. zadní plexus pravé síně, na zadní stěně PS, mezi HDŽ a PHPŽ.

Vzhledem k tomu, že vztah k fibrilaci síní je připisován síňovým gangliovým pletením, používá se častěji pro jejich mapování a ablaci jednodušší a přehlednější schéma těchto ganglií publikované Scherlagem⁶⁷ v r. 2009, který je rozdělil do 4 hlavních skupin:

1. přední pravá GP, mezi pravými PŽ, vlevo od Waterstonovy rýhy
2. dolní pravá GP, mezi pravou dolní plicní žilou (PDPŽ) a dolní dutou žilou (DDŽ)
3. horní levá GP, mezi LHPŽ a plicnicí
4. dolní levá GP, pod a za ústím levé dolní plicní žíly (LDPŽ).

Gangliové pleteně kolem pravostranných plicních žil hrají významnou roli v regulaci funkce sinoatriálního (SA) a atrioventrikulárního (AV) uzlu převodního systému srdečního^{13,62,68–70} a vykazují podstatně vyšší aktivitu než levostranné GP.^{71,72}

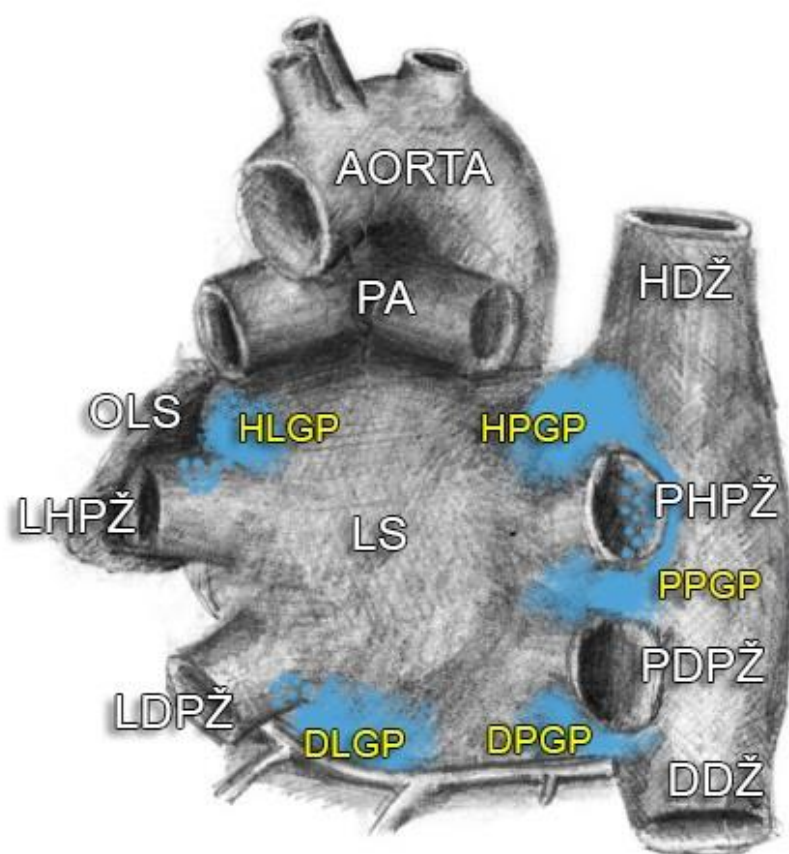


Obrázek 1 **Fotografie vegetativních ganglií uložených v tukových polštářích levé síně**

Histologický preparát stěny levé síně při ústí pravé horní plicní žíly.

Zvětšení 4x (A), 10x (B), 20x (C).

(autor snímků MUDr. Mária Gamratová, Ústav patologie FN Ostrava)



Obrázek 2 **Lokalizace gangliových pletení srdečních síní**

HPGP: horní pravá gangliová pleteň, nad pravou horní plicní žílou (PHPŽ), za ústím horní duté žíly (HDŽ)

PPGP: přední pravá gangliová pleteň, mezi ústím pravé horní (PHPŽ) a pravé dolní (PDPŽ) plicní žíly a ventrálně k pravé síni

DPGP: dolní pravá gangliová pleteň, mezi PDPŽ a dolní dutou žílou (DDŽ)

HLGP: horní levá gangliová pleteň, mezi levou horní plicní žílou (LHPŽ) a plicnicí (PA)

DLGP: dolní levá gangliová pleteň, pod a za ústím levé dolní plicní žíly (LDPŽ)

OLS - ouško levé síně

(autor kresby MUDr. Marek Bortlíček)

1.6 Fyziologie přenosu signálu

1.6.1 Funkce G proteinu

Přenos signálu z autonomní nervové soustavy na buňky cílové tkáně se děje prostřednictvím vazby neurotransmiterů na receptory v membránách buněk. Receptory ANS mohou být buď přímo iontovými kanály řízené ligandem (např. cholinergní nikotinový N-receptor) nebo patří do početné skupiny receptorů vázaných s G proteinem (např. alfa a beta-adrenergní receptory, muskarinové cholinergní receptory). Vlastní G protein navázaný na receptor se skládá ze tří podjednotek: α , β , γ .⁷³ Podjednotky β a γ jsou prakticky nepřetržitě pevně spojeny a jsou označovány také jako $G\beta\gamma$ podjednotka. Pokud je receptor v klidovém stavu, jsou podjednotky $G\alpha$ a $G\beta\gamma$ G proteinu vzájemně vázány.⁷⁴ Po aktivaci receptoru vazbou neurotransmiteru se sníží afinita $G\alpha$ podjednotky k podjednotce $G\beta\gamma$ a přeruší se jejich vzájemná vazba.⁷⁵ Disociací aktivované podjednotky iniciují spuštění kaskády chemických reakcí, výsledkem kterých je vyvolání požadované odpovědi buněk na autonomní stimulaci.⁷⁶ Klíčovými efektory ANS v buňkách myokardu jsou iontové přenašeče a měniče, prostřednictvím jejichž aktivací či inaktivací ANS aktivně moduluje průběh akčního potenciálu kardiomyocytů.

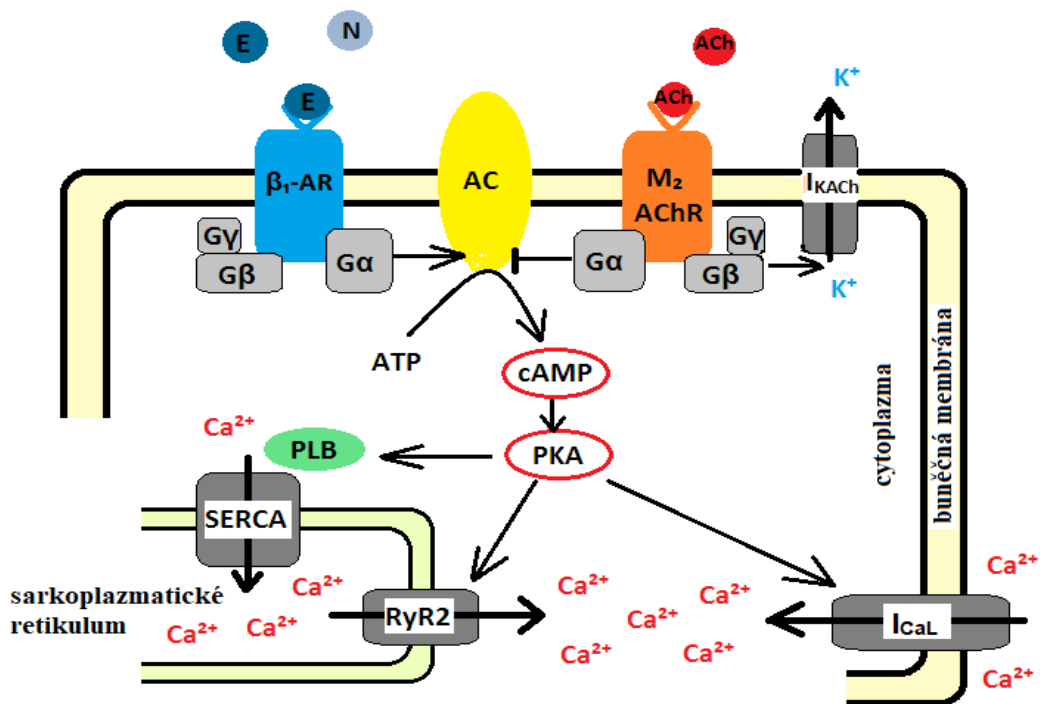
Široká škála buněčných receptorů ANS⁷⁷ a podtypů G proteinu,⁷⁸ se kterými jsou receptory spřaženy, umožňuje jednomu neurotransmiteru u různého, ale i stejného typu buněk vyvolat odlišný druh odpovědi.

1.6.2 Přenos sympatické stimulace

Sympatická stimulace ve tkáních je zprostředkována vazbou adrenergních neurotransmiterů adrenalinu a noradrenalinu na adrenergní receptory, které patří do skupiny receptorů spřažené s G proteinem.⁷⁹ V literatuře je popisováno 9 podtypů adrenergních receptorů - 3 α_1 , 3 α_2 a 3 β ,⁷⁷ a přibližně 20 podtypů G proteinu,⁷⁸ se kterými se adrenergní receptory mohou vázat.

Alfa-receptory hrají významnou roli v regulaci krevního tlaku. Sympatikus jejich prostřednictvím ovlivňuje především tonus hladké svaloviny cév. Silný vasokonstrikční efekt (a to především u velkých cév jako např. aorta, arteria pulmonalis, mesenterické

cévy, koronární tepny...) je sledován především po stimulaci alfa₁-receptorů.⁸⁰ Receptory alfa₂ na rozdíl od alfa₁ se v cílových tkáních vyskytují jen sporadicky. Jejich hlavní lokalizací jsou axony postgangliových neuronů, kde se podílí na regulaci uvolňování noradrenalinu.⁸¹ Jejich stimulace může vyvolat buď presynaptickou inhibici,^{82,83} nebo snížení uvolňování noradrenalinu z nervových zakončení.²⁹ Sympatiku je tak umožněno prostřednictvím tohoto receptoru řídit svou vlastní aktivitu. Beta-adrenergními receptory zprostředkovávají působení sympatiku v srdečním svalu a jejich stimulace vede ke zvýšení srdeční frekvence, kontraktility myokardu a zrychlení vedení vzruchu převodním srdečním systémem. Beta-receptory mají 3 podtypy – beta₁, beta₂ a beta₃.⁷⁷ Z této skupiny receptorů hraje ve stimulaci myokardu dominantní úlohu receptor beta₁.⁸⁴ Vazba neurotransmiteru na β-receptor aktivuje G protein a vede k disociaci jeho podjednotek. Uvolněná G_α podjednotka aktivuje adenylátcyklázu (AC) konvertující adenosintrifosfát (ATP) na cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), který je považován za beta-adrenergního sekundárního posla⁸⁵ a zprostředkovává intracelulární přenos sympatické stimulace spuštěním celé řady kaskád chemických reakcí (obrázek 3). Jednou z hlavních reakcí je aktivace proteinkinázy A (PKA) fosforylující membránové proteiny s funkcí iontových měničů a přenašečů, ke kterým patří např. vápníkový kanál typu L (L-type Ca²⁺ kanál, I_{CaL}), ryanodinový kanál na membráně sarkoplazmatického retikula (RyR2), ultrarychlý K⁺ kanál (I_{Kur}), opožděný K⁺ kanál (I_{Ks}), Cl⁻ kanál závislý na PKA (I_{Cl}), Ca²⁺ ATPáza sarkoplazmatického retikula (SERCA) nebo fosfolamban.^{85,86}



Obrázek 3 Schéma nitrobuněčného přenosu signálu adrenergní a cholinergní stimulace

V myocytech sílí se adrenergní neurotransmitery (adrenalin (E) a noradrenalin (N)) vážou na beta₁-adrenergní receptor (β₁-AR) spřažený s G-proteinem, který svou G_α podjednotkou stimuluje adenylátcyklázu (AC). AC katalyzuje adenosintrifosfát na cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), který aktivací proteinkinázy A (PKA) spouští celou řadu dalších metabolických pochodů v buňce. Jednou z hlavních je fosforylace membránových proteinů s funkcí iontových kanálů, jako jsou kalciový kanál typu L (I_{CaL}) a ryanodinový kanál sarkoplazmatického retikula (RyR2). Fosforylace proteinu fosfolamban (PLB) aktivuje Ca²⁺-ATPázu sarkoplazmatického retikula (SERCA), která ukládá kalciové ionty do cytoplazmy sarkoplazmatického retikula na konci kontrakce. Acetylcholin (ACh) vazbou na muskarinový M₂ podtyp acetylcholinového receptoru (M₂-AChR) aktivuje G-protein. Jeho G_α podjednotka inhibuje aktivitu AC, G_{βγ} podjednotka stimuluje acetylcholinem vrátkovaný K⁺ kanál (I_{KACH}). Aktivace I_{KACH} spouští únik K⁺ iontů z buňky do extracelulárního prostoru.

1.6.3 Přenos parasymptické stimulace

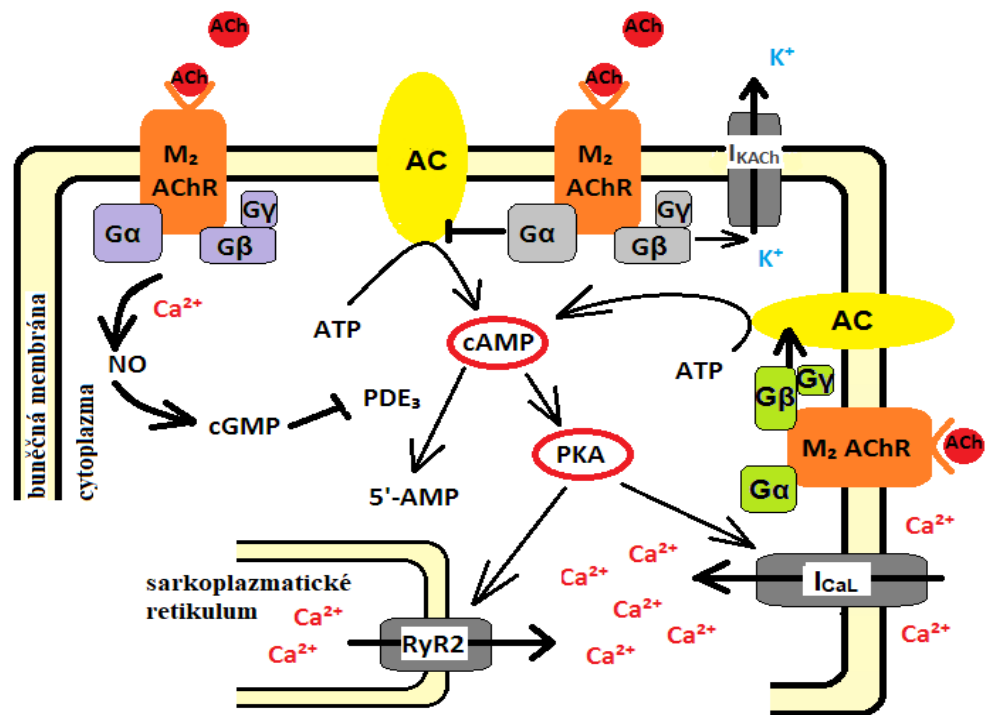
Mediátorem parasymptické větve ANS je acetylcholin, který vzniká v nervových zakončeních neuronů parasymptiku syntézou cholinu a acetylkoenzymu A působením acetyltransferázy.⁸⁵ Po jeho uvolnění z nervových zakončení dochází k přenosu signálu prostřednictvím jeho vazby na jeden ze dvou typů cholinergních receptorů: nikotinový N-receptor nebo muskarinový M-receptor.

Nikotinový N-receptor je rychlý, ligandem řízený iontový kanál, který umožňuje transport sodných, kaliových a vápenatých iontů přes membránu.⁸⁷ Je vázán na postgangliové neurony ANS. Stimulace N-receptoru a následně vyvolané změny koncentrací iontů vedou k depolarizaci postgangliového neuronu a tím ke zprostředkování přenosu (vedení) signálu po autonomní nervové dráze.^{29,88} Název receptoru je odvozen od exogenního ligandu nikotinu, který má schopnost vázat se na receptor stejně jako ACH a vyvolat identickou odpověď.^{31,89}

Muskarinový receptor (M-receptor) zprostředkovává přenos signálu z nervových vláken parasymptiku na buňky efektorové tkáně a stejně jako adrenergní receptory patří do skupiny receptorů spřažených s G proteinem.^{29,89} Muskarinový receptor dostal název po alkaloidu muskarin obsažený v plodnicích hub *Amanita muscaria*.⁸⁹ Alkaloid vazbou na M-receptor působí výrazně parasymptomimeticky a při silné otravě může způsobit smrt zástavou dechu a srdečním selháním. Je známo 5 podtypů muskarinového receptoru – M₁₋₅.⁸⁹⁻⁹¹ Dominantní úlohu v regulaci srdeční frekvence hraje M₂-receptor. Je bohatě zastoupen ve všech tkáních lidského organismu a jako jediný z muskarinových receptorů se nachází na membránách srdečních buněk člověka.^{35,92}

M₂-receptor se váže přednostně na G_i G protein, prostřednictvím kterého parasymptikus aktivuje acetylcholinem vrátkovaný K⁺-kanál I_{KACH} a inhibuje AC a syntézu cAMP (obrázek 3 a 4).⁹²⁻⁹⁴ I_{KACH} je zastoupen především v SA a AV uzlu a v myokardu síní.⁹⁵⁻⁹⁸ Jeho cholinergní aktivace vyvolává zpomalení tvorby impulzů v SA uzlu^{38,99,100} a zpomalení vedení impulzů přes AV uzel.^{101,102} V myocytech síní hraje I_{KACH} významnou roli v regulaci klidového potenciálu a v repolarizaci akčního potenciálu (viz kapitola 1.7.5).^{95,103}

Nicméně byl prokázán duální efekt M_2 -receptorů.⁹⁴ Stimulace receptoru může kromě inhibice syntézy cAMP vyvolat naopak i vzestup jeho intracelulární hladiny. Ke zvýšení hladiny cAMP může dojít buď přímou cholinergní aktivací adenylátcyklázy, která katalyzuje syntézu cAMP z ATP, nebo inhibicí fosfodiesterázy 3 (PDE₃), která hydrolýzou rozkládá cAMP na 5'-adenosinmonofosfát (5'-AMP) (obrázek 4).¹⁰⁴ Za určitých podmínek tak může parasymptikus prostřednictvím aktivace cAMP-dependentních iontových kanálů vyvolat odpověď charakteristickou pro β -adrenergní stimulaci.³⁶ Příčinou tohoto "paradoxního jevu" může být jednak stimulace M_2 -receptorů vysokou koncentrací muskarinových agonistů v závislosti na množství a aktivitě receptorů,^{94,105,106} nebo heterogenita podtypů G proteinu, se kterými se M_2 -receptory vážou.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Kromě majoritní vazby s G_i G proteinem byla experimentálními studii prokázána přímá interakce M_2 -receptoru s G_s , G_q a G_{11} G proteiny, které mohou být zodpovědné za zvýšení syntézy sekundárních poslů jako cAMP nebo inositol fosfát.^{108,110} Důkazy o zvýšení syntézy cAMP po stimulaci M_2 -receptorů, která byla iniciována konkrétně G_α podjednotkou G_s G proteinu ($G_{s\alpha}$ podjednotkou) předložil ve své studii Michal a kol.¹¹¹ Z koexistence inhibičního i stimulačního vlivu parasymptiku na stejný typ buněk vyplývá, že odpověď cílové tkáně vzniká balancováním mezi oběma antagonistickými reakcemi a výsledný efekt je pak určen tou z nich, která v daný okamžik převládá.³⁶



Obrázek 4 Schéma variací nitrobuňkových signálních drah cholinergní stimulace zprostředkované různými typy G proteinu

Acetylcholin (ACh) se váže v myocytech na muskarinový M_2 podtyp cholinergního receptoru spřaženého s G-proteinem (M_2 -AChR). Hlavním úkolem cholinergní stimulace je aktivace acetylcholinem vrátkovaného K^+ kanálu ($I_{K_{ACh}}$), která je zprostředkována $G\beta\gamma$ podjednotkou a inhibice adenylátcyklázy (AC) $G\alpha$ podjednotkou téhož G proteinu (šedě zbarvený G-protein).

Dalším typem odpovědi na parasymptickou stimulaci M_2 -AChR může být naopak zvýšení hladiny cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP). cAMP prostřednictvím proteinkinázy A (PKA) aktivuje fosforylaci membránových iontových kanálů, jako jsou kalciový kanál typu L (I_{CaL}) a ryanodinový kanál sarkoplazmatického retikula (RyR2). Tato odpověď může být zprostředkována přímou aktivací AC (zeleně zbarvený G-protein), která syntetizuje cAMP z adenosintrifosfátu (ATP), nebo inhibicí fosfodiesterázy 3 (PDE_3) cestou produkce oxidu dusného (NO) a cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) (fialově zbarvený G-protein), která cAMP hydrolyzuje na 5'-adenosinmonofosfát (5'-AMP).

1.6.4 Deaktivace neurotransmiterů

Pro přenos následných signálů a zaručení vysoké efektivity řídicí funkce ANS je bezpodmínečně nutná rychlé eliminace neurotransmiterů z junkce mezi neurony a mezi neuronem a cílovou (efektorovou) buňkou.²⁹ Acetylcholin je enzymaticky degradován hydrolyzou přímo v synapsi enzymem acetylcholinesterázou na cholin a acetát.

Noradrenalin je ze synapsí zpět vychytáván do axonů sympatických vláken, odkud byl uvolněn a kde může být dále metabolizován monoaminoxydázou (MAO). Katecholaminy z dřeně nadledvinek uvolněné do krevního oběhu jsou inaktivovány v játrech.

Z výsledků podrobného výzkumu přenosu signálu autonomního nervového systému vyplývá, že přenos jak sympatické tak parasympatické informace neprobíhá po jednoduché signální dráze „receptor - G protein – efektor“, ale že jde o celý komplex procesů a interakcí, které mohou být modulovány na různých úrovních.¹¹²

1.7 ANS a akční potenciál buněk myokardu

1.7.1 Úvod

Schopnost ovlivnění funkce iontových kanálů umožňuje autonomnímu nervovému systému zasahovat do průběhu akčního potenciálu buněk převodního srdečního systému, kardiomyocytů síní a komor a ovlivňovat tak srdeční frekvenci, rychlost šíření vzruchu a kontraktilitu myokardu. Změny v průběhu AP myocytů srdečních síní vyvolané ANS hrají významnou roli v jejich elektrické remodelaci a ve vzniku fibrilace síní.

Membránový potenciál je vyjádřen napětím na buněčné membráně, které je determinováno rozložením iontů uvnitř a vně buněk, jejich koncentračním a elektrickým gradientem, propustností buněčné membrány a aktivitou iontových pump.¹¹³ Klidový membránový potenciál vykazují všechny živé buňky a u nevzrušivých typů buněk hraje klíčovou roli v jejich proliferaci a diferenciaci.¹¹⁴ Vzrušivé buňky (nervové, svalové, endokrinní) mají schopnost reagovat na podnět změnami propustnosti membrány pro ionty, což má za následek významnou změnu potenciálu.¹¹⁵ Změna klidového na tzv.

akční potenciál je nezbytná pro správnou funkci těchto buněk, jako je například přenos signálu, kontrakce či sekrece.

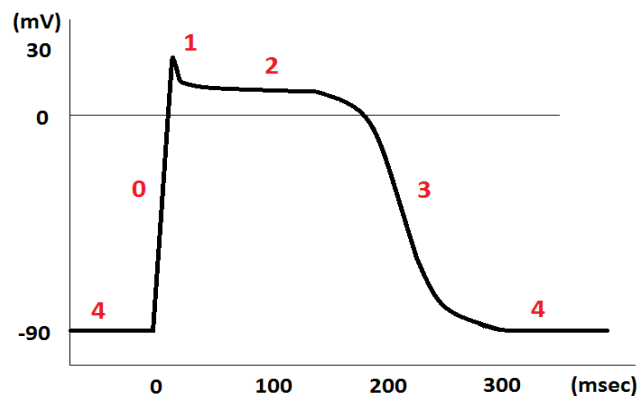
1.7.2 Akční potenciál kardiomyocytů

Akční potenciál kardiomyocytů (obrázek 5) se svým průběhem výrazně liší od membránových potenciálů nervových buněk¹¹⁶ i buněk převodního srdečního systému.¹¹⁷

Klidový AP kardiomyocytů (fáze 4) je stejně jako u jiných buněk dán nerovnoměrnou distribucí iontů: vysokou koncentrací Na^+ iontů extracelulárně a K^+ iontů intracelulárně. Jde o stav udržovaný aktivní činností sodno-draselné pumpy (Na^+/K^+ ATPáza), která díky energii získané z jedné molekuly ATP přečerpá proti koncentračnímu gradientu dva ionty K^+ do buňky a tři ionty Na^+ ven z buňky.¹¹⁸ Tok K^+ iontů do nitra buněk v této fázi je rovněž umožněn vnitřním usměrňovačem I_{K1} .¹¹³ Hodnota klidového potenciálu dosahuje přibližně - 90mV v myokardu komor a - 80 mV v myokardu síní. Otevřením rychlých, napětově řízených sodíkových kanálů (I_{Na}) dojde k průniku Na^+ do buňky ve směru koncentračního gradientu a dochází k depolarizaci (fáze 0). Změna hodnot membránového potenciálu z - 90 mV na + 20 až 30 mV probíhá velmi rychle, během 1-3 ms. Permeabilita buněčné membrány pro kaliové ionty je snížena. Uzavřením rychlých sodíkových kanálů I_{Na} a přechodným otevřením kanálů pro K^+ ionty (rychlého přechodného vnějšího draslíkového proudu I_{to} ,⁸⁶ a ultrarychlého K^+ kanálu I_{Kur})¹¹⁹ je depolarizace ukončena a dochází ke krátkému poklesu hodnoty potenciálu o 5-15 mV (fáze 1 - částečná repolarizace). Následuje fáze 2 - fáze plató, která je specifická pro srdeční svalovinu a je charakteristická rovnováhou iontů prostupující buněčnou membránou ven a dovnitř buňky. Tato rovnováha je dána zvýšenou permeabilitou membrány pro Ca^{2+} ionty (aktivací I_{CaL}).¹¹³ Vtok (influx) Ca^{2+} iontů vyrovnává únik (eflux) K^+ iontů. Udržení pozitivních hodnot potenciálu (0 až +15 mV) a depolarizace myocytů trvá přibližně po dobu 100 až 300 ms.

Na konci fáze plató se snižuje permeabilita membrány pro Ca^{2+} ionty a potenciál je částečně udržován vtokem Na^+ iontů. To je zprostředkováno $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ měničem I_{NCX} .^{120,121} Tento kanál zprostředkovává na membráně výměnu 3 sodíkových iontů z mimobuněčného prostoru do buňky za 1 kalciový iont v opačném směru.¹²¹ Konečná fáze (fáze 3 - repolarizace) je zahájena uzavřením kanálů pro Ca^{2+} ionty. Pokles napětí

na membráně k negativním hodnotám aktivuje hlavní repolarizační draslíkové kanály (rychlý K^+ kanál I_{Kr} ¹¹³ a pomalý K^+ kanál I_{Ks})¹²² a reaktivuje vnitřní usměrňovač I_{K1} .¹¹³ Eflux K^+ iontů těmito kanály po koncentračním gradientu trvá až do dosažení hodnot klidového potenciálu membrány (fáze 4).¹²³ Jeho vysoká negativní hodnota je opět aktivně udržována činností Na^+/K^+ ATPázy s podílem toku K^+ iontů cestou vnitřního usměrňovače I_{K1} .¹¹³



Obrázek 5 Akční potenciál kardiomyocytů

Fáze 4 - klidový potenciál. Klidový potenciál myocytů má hodnotu kolem -90 mV. Je určen nerovnoměrnou koncentrací iontů uvnitř a vně buněk: vysoká koncentrace Na^+ iontů extracelulárně a K^+ iontů intracelulárně. Stav je výsledkem aktivity Na^+/K^+ ATPázy.

Fáze 0 - depolarizace. K depolarizaci dochází otevřením rychlých sodíkových kanálů a masivním tokem Na^+ iontů intracelulárně podle koncentračního gradientu. Hodnota napětí na vnitřní straně buněčné membrány se během 1-3 ms změní z minus 90 mV na plus 20-30 mV.

Fáze 1 – částečná repolarizace. Dochází k uzavření Na^+ kanálů a otevření kanálů pro K^+ ionty.

Fáze 2 - fáze plató. Tato fáze je typická pro srdeční sval. Kalciové kanály typu L zůstávají otevřeny. Tok Ca^{2+} iontů do cytoplazmy vyrovnává únik K^+ iontů. Pozitivní hodnota napětí na membráně (0-15 mV) setrvává po dobu přibližně 100-300 ms. Tok sodíkových iontů do buňky je zprostředkován Na^+/Ca^{2+} iontovým přenašečem.

Fáze 3 - repolarizace. Jde o konečnou fázi akčního potenciálu způsobenou uzavřením Ca^{2+} kanálů a otevřením kanálů K^+ iontů. Únik K^+ iontů extracelulárně vede k obnově klidového potenciálu (fáze 4).

1.7.3 Refrakterita myokardu

Rychlé, napětím řízené sodíkové kanály, které jsou aktivované v úvodu depolarizace, mají schopnost se uzavírat při vzestupu hodnoty napětí na - 50 až - 45 mV.¹⁰¹ K jejich opětovnému otevření stejně velkým impulzem je zapotřebí pokles napětí k původní hodnotě klidového membránového potenciálu. Tato vlastnost Na⁺ kanálů má za následek, že myocyty se přibližně v prvních dvou třetinách akčního potenciálu vyskytují v tzv. absolutní refrakterní fázi. Ve fázi pozdní repolarizace se stává buňka dráždivá, ale pouze nadprahovým impulzem, je v tzv. relativní refrakterní fázi.

Absolutní refrakterní fáze má za úkol bránit kardiomyocyty před rozvojem tetanických stahů¹²⁴ a před změnami směru šíření vzruchů, jejich kroužení a vzniku reentry mechanismů tachyarytmií.¹⁰¹

1.7.4 Specifika průběhu AP myocytů srdečních síní a plicních žil

Tkáň síní a přilehlé části (rukávce) plicních žil vykazují jisté strukturální a elektrofyziologické specifika, které jsou dávány do přímé souvislosti se vznikem spuštěné aktivity a reentry okruhů.

Z elektrofyziologického hlediska je sledována diference průběhu AP myocytů plicních žil, síní a komor daná odchylkami v denzitě a zastoupení iontových kanálů.¹²⁵ V síních byla prokázána nižší denzita vnitřního usměrňovače I_{K1}, který zde navíc vykazuje pomalejší vodivost a kratší dobu aktivace.^{126–128} Díky tomu klidový membránový potenciál síní nedosahuje takových negativních hodnot jako myokard komor⁸⁶ a terminální fáze repolarizace probíhá pomaleji.¹²⁹ Na druhou stranu jsou v síních výrazněji zastoupeny kanály pro K⁺ ionty, konkrétně rychlý přechodný vnější draslíkový proud I_{to}, ultrarychlý K⁺ kanál I_{Kur},^{86,119} K⁺ kanál aktivovaný Ca²⁺ I_{KCa},¹³⁰ a acetylcholinem vrátkovaný K⁺ kanál I_{KACH},⁹⁵ které jsou zodpovědné za rychlou repolarizaci myocytů síní, kratší dobu trvání AP a triangulární tvar jeho křivky.^{131–133} Ultrarychlý K⁺ kanál I_{Kur} je výhradně lokalizován v myokardu síní^{129,134,135} a v myocytech komor zcela chybí.¹³¹ Studie zabývající se I_{Kur} poukázaly na změnu průběhu fáze plató AP síní ve smyslu jeho prodloužení a elevace vyvolané blokací tohoto kanálu^{136,137} a na možnost využití této blokace k ukončení FiS.¹³⁸ Na

mechanizmu blokace I_{Kur} a prodloužení doby repolarizace je založen účinek antiarytmik III. třídy Vaughanovy-Williamsovy klasifikace.^{139,140}

Z identických důvodů je v posledních letech podrobně zkoumán rovněž K^+ kanál aktivovaný kalciumem I_{KCa} .¹⁴¹ Densita a funkční význam i tohoto kanálu převažuje v myokardu síní.^{130,142–144} Xiao-Yan Qi a spol.¹⁴³ dokonce prokázal, že ještě větší zastoupení než v síních má tento kanál ve stěně plicních žil. I_{KCa} se podílí na repolarizaci kardiomyocytů¹⁴³ a ovlivňuje tak hlavně délku AP.¹⁴¹ Míra zkrácení doby AP zprostředkovaná kanálem je závislá na nitrobuněčné koncentraci Ca^{2+} .¹⁴⁵ I_{KCa} hraje významnou roli v remodelaci síní a v udržení fibrilace síní.¹⁴³ Jeho zvýšená exprese byla zjištěna u pacientů s perzistentní FiS¹⁴⁶ a odchylky v genech kódující I_{KCa} (resp. části jeho struktury) jsou považovány za signifikantní rizikový faktor vzniku FiS u mužů.¹⁴⁷ U laboratorních zvířat bylo blokadou I_{KCa} prokázáno prodloužení doby trvání AP a ukončení fibrilace síní.¹⁴⁸ Další podrobnější výzkum blokátorů I_{KCa} , obdobně jako u kaliového kanálu I_{Kur} , nese určitý potenciál v hledání nové cesty antiarytmické léčby.

Acetylcholinem vrátkovaný K^+ kanál I_{KACH} je frekventovaně zastoupen kromě myokardu síní rovněž v SA a AV uzlu. Významně se podílí na parasympatické regulaci pacemakerové aktivity SA uzlu, na obnově klidové srdeční frekvence po fyzické zátěži (resp. sympatické stimulaci) a na vedení impulzů AV uzlem.³⁸ Jeho význam ve vagové modulaci akčního potenciálu myocytů síní je popsán v kapitole 1.7.5.

V myocytech plicních žil byla potvrzena vyšší densita kanálů I_{Ks} a I_{Kr} a nižší densita I_{to} a I_{CaL} při srovnatelném zastoupení I_{Na} a I_{NCX} .^{149,150} Díky tomu je klidový potenciál myocytů PŽ ve srovnání s myocyty síní snáz depolarizovatelný a akční potenciál má nižší vrcholovou rychlost a kratší dobu trvání.

Tato kombinace může podle některých autorů vytvářet podklad pro snadný vznik reentry okruhů v této lokalitě.¹⁴⁵ Proti této teorii však stojí výsledky dalších studií, které poukazují na to, že rozdíly v délce trvání AP¹⁵¹ a v hospodaření s Ca^{2+} ionty¹⁵² v myocytech PŽ a síní jsou příliš malé na to, aby hrály zásadní roli v udržení FiS a vzniku spontánní ektopické aktivity v rukávcích PŽ za normálních podmínek nebyl dokonce ani prokázán.^{151,153} Avšak k jejímu vyvolání může pravděpodobně dojít při změně těchto bazálních podmínek (viz kapitola 2.3.3).

1.7.5 Vliv autonomního nervového systému na iontové kanály a na průběh AP kardiomyocytů

Autonomní nervový systém srdce ovlivňuje cestou aktivity iontových kanálů průběh akčního potenciálu kardiomyocytů, zasahuje do jejich vlastností a funkcí a cíleně tak modifikuje délku a sílu kontrakcí myokardu a rychlost vzniku a vedení vzruchu převodním srdečním systémem a myokardem.³⁹

Sympatikus zasahuje do průběhu AP především ovlivněním cytoplazmatické koncentrace Ca^{2+} iontů (obrázek 3). Adrenergní stimulace prostřednictvím svého sekundárního posla cAMP iniciuje fosforylaci vápníkového kanálu typu L I_{CaL} .^{36,86} Jeho aktivací se spouští tok Ca^{2+} iontů z extracelulárního prostoru do buňky. Zvýšená cytoplazmatická koncentrace Ca^{2+} potencuje fosforylaci dalších proteinů s funkcí iontových kanálů či přenašečů. V membráně sarkoplazmatického retikula je takto aktivován ryanodinový kanál,¹⁵⁴ jehož aktivace otevírá další, ještě významnější cestu ke zvýšení cytoplazmatické koncentrace Ca^{2+} iontů jejich uvolněním z této buněčné organely.¹⁵⁵ Množství Ca^{2+} uvolněného ze sarkoplazmatického retikula může být až 10x vyšší než množství, které do buňky prošlo cestou I_{CaL} z mimobuněčného prostoru.¹⁵⁶ Výsledné zvýšení koncentrace Ca^{2+} iontů v cytoplazmě může dosáhnout až 100násobku klidových hodnot. Takovéto zvýšení nitrobuněčné hladiny Ca^{2+} je nezbytné pro zahájení a průběh svalové kontrakce a je zprostředkovatelem pozitivního inotropního efektu sympatiku.^{105,106}

Intracelulární Ca^{2+} má rovněž vliv na dobu trvání AP.¹⁵⁷ Nárůst hladiny Ca^{2+} na jednu stranu inaktivuje I_{CaL} a vede ke zkrácení AP, na druhou stranu zvyšuje aktivitu I_{NCX} a dobu trvání AP prodlužuje. Výsledná doba trvání AP je závislá na tom, který efekt v danou chvíli převažuje.

Sympatikus cestou cAMP rovněž stimuluje další repolarizační kaliové a chloridové kanály (I_{Ks} , I_{KCa} , I_{Cl}).^{141,157–159} Vzestup jejich aktivity během adrenergní stimulace vede za fyziologických podmínek ke zkrácení doby trvání AP a QT intervalu.¹⁶⁰ Účelem zkrácení AP během narůstající srdeční frekvence při sympatické stimulaci je zachování dostatečně dlouhé diastoly potřebné k adekvátnímu plnění komor a průtoku krve koronárním řečištěm.¹⁵⁷

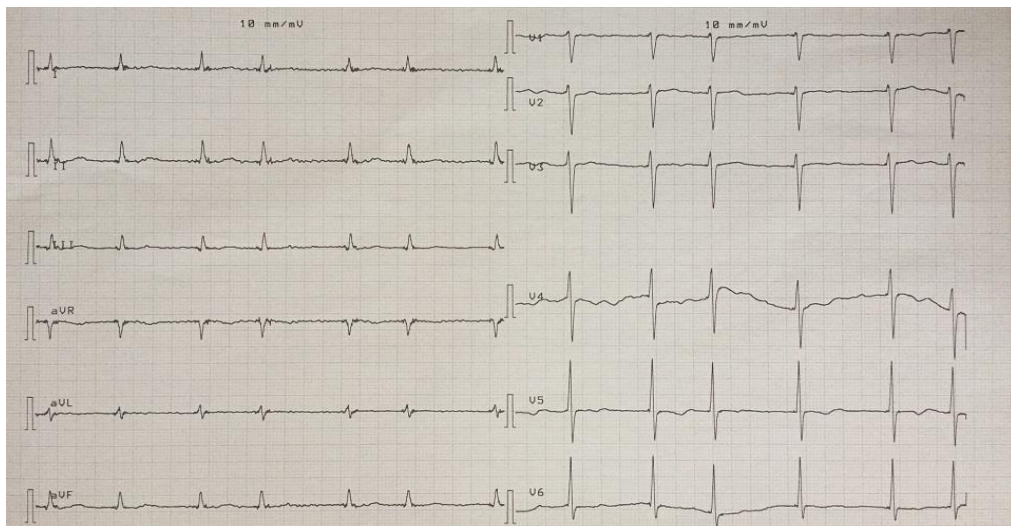
Parasympatikus díky variabilitě nitrobuněčných signálních drah může ovlivňovat průběh AP několika způsoby (obrázek 4). Hlavní signální dráha cholinergní stimulace je zprostředkována $G\beta\gamma$ podjednotkou G_i G proteinu, která aktivuje acetylcholinem vrátkovaný K^+ kanál I_{KACH} . V myokardu síní hraje I_{KACH} významnou roli v regulaci klidového potenciálu a ve fázi repolarizace.^{95,103} Jeho aktivace spouští tok kaliových iontů ven z buňky ve fázi depolarizace a způsobuje urychlení repolarizace,¹⁶¹ nebo dokonce až hyperpolarizaci.¹⁶² To má za následek zkrácení doby trvání akčního potenciálu a efektivní refrakterní periody v myokardu síní^{119,128,163} a zpomalení rychlosti šíření vzruchu stěnami síní.³⁹ Zkrácení doby trvání AP vyvolané ACH vede k omezení influxu Ca^{2+} cestou kalciového kanálu I_{CaL} . Aktivita I_{CaL} může být současně negativně ovlivněna také cholinergní inhibicí syntézy cAMP.¹⁰⁶

Na druhou stranu díky duálnímu efektu může parasympatikus stimulovat syntézu cAMP aktivací adenylátcyklázy¹⁰⁴ a tím působit pozitivně na iontové kanály závislé na cAMP (I_{CaL} , I_{Cl}) a vyvolat v cílové tkáni odpověď obdobnou stimulaci sympatiku.¹⁶⁴

2 Autonomní nervový systém a fibrilace síní

2.1 Definice fibrilace síní

Fibrilace síní je supraventrikulární arytmie a srdeční rytmus je při ní iniciován elektrickým signálem pocházejícím z plicních žil nebo ze stěny srdečních síní mimo převodní systém srdeční. Je charakterizována nekoordinovanými stahy síní s následným zhoršením mechanické funkce síní. P vlny jsou na elektrokardiogramu nahrazeny rychlou oscilací izoelektrické linie nebo fibrilačními vlnami (obrázek 6). Interval RR je absolutně nepravidelný a frekvence komor je závislá na převodních vlastnostech AV uzlu, medikaci či tonu vegetativního nervového systému.¹⁶⁵ Z elektrofyzilogického pohledu je pro FiS charakteristické zkrácení doby trvání AP a efektivní (absolutní) refrakterní periody.¹⁶⁶ V závislosti na zkrácení doby trvání obou parametrů dochází u FiS k významné regresi schopnosti adaptace srdeční frekvence.^{167–169}



Obrázek 6 12svodový elektrokardiografický záznam fibrilace síní

2.2 Patogeneze fibrilace síní na podkladě následných depolarizací

Fibrilace síní vzniká na podkladě přítomnosti automatického ektopického fokusu,^{170–173} nebo reentry okruhu, resp. okruhů.^{173–175} Důležitým faktorem pro rozvoj fibrilace síní je přítomnost spouštěče (triggeru), který je zodpovědný za zahájení arytmie, a substrátu nezbytného pro její udržení.¹⁷⁶ Spouštěčem může být například sympatická, parasympatická stimulace nebo abnormální aktivita ANS, bradykardie, tachykardie, supraventrikulární extrasystola, přídatná atrioventrikulární dráha nebo rychlá spuštěná ektopická aktivita např. z oblasti ústí plicních žil vyvolaná následnou depolarizací.^{167,176,177}

Následnými depolarizacemi se označují oscilace membránového potenciálu,¹⁷⁸ které se mohou vyskytnout v relativní refrakterní fázi buňky,¹⁷⁹ tedy na konci fáze plató a fázi repolarizace akčního potenciálu. Takovéto oscilace mohou za určitých podmínek vyvolat nový akční potenciál,¹⁸⁰ který může spustit některou ze síňových či komorových arytmií.¹⁸¹ Jsou popisovány 3 základní typy následných depolarizací: časná následná depolarizace fáze 2 (EAD fáze 2) (early afterdepolarization), časná následná depolarizace fáze 3 (EAD fáze 3) a pozdní následná depolarizace (DAD, delayed afterdepolarization).^{85,182} Kromě těchto 3 typů je v literatuře popisován ještě jeden typ, tzv. časná následná depolarizace pozdní fáze 3 (viz kapitola 2.3.3).^{85,183,184}

Časná následná depolarizace je zpomalení nebo až zvrát v repolarizaci buněčné membrány.¹⁸¹ Objevuje se buď na konci fáze plató (EAD fáze 2) (obrázek 7A) nebo v průběhu repolarizace (EAD fáze 3) (obrázek 7B). Na molekulární úrovni je EAD způsobena převážně dvěma typy iontových kanálů: L-typem Ca^{2+} kanálu I_{CaL} nebo $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ měničem I_{NCX} .^{181,185–190} EAD je vyvolána působením obou kanálů společně, přičemž jeden z nich hraje vždy dominantní a druhý minoritní úlohu.¹⁸¹ V případě dominance vápníkového kanálu I_{CaL} je EAD vyvolána jeho reaktivací.^{186,189} Zvýšený transport Ca^{2+} iontů do buňky přes I_{CaL} je sledován sekundárním uvolněním Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula. Vzniklá depolarizace membrány vede za normálních podmínek ke spuštění obranných mechanismů. Ty zahrnují zvýšený eflux K^+ iontů aktivovanými kanály pro K^+ ionty (I_{Kr} , I_{Ks}) a inaktivaci I_{CaL} . Pokud převyšuje činnost těchto obranných mechanismů, následuje repolarizace k hodnotám klidového potenciálu. V případě převahy I_{CaL} však může dojít k selhání repolarizace a k vyvolání spuštěné aktivity, jenž může vyústit v následný stah či v běh následných stahů.¹⁸⁶

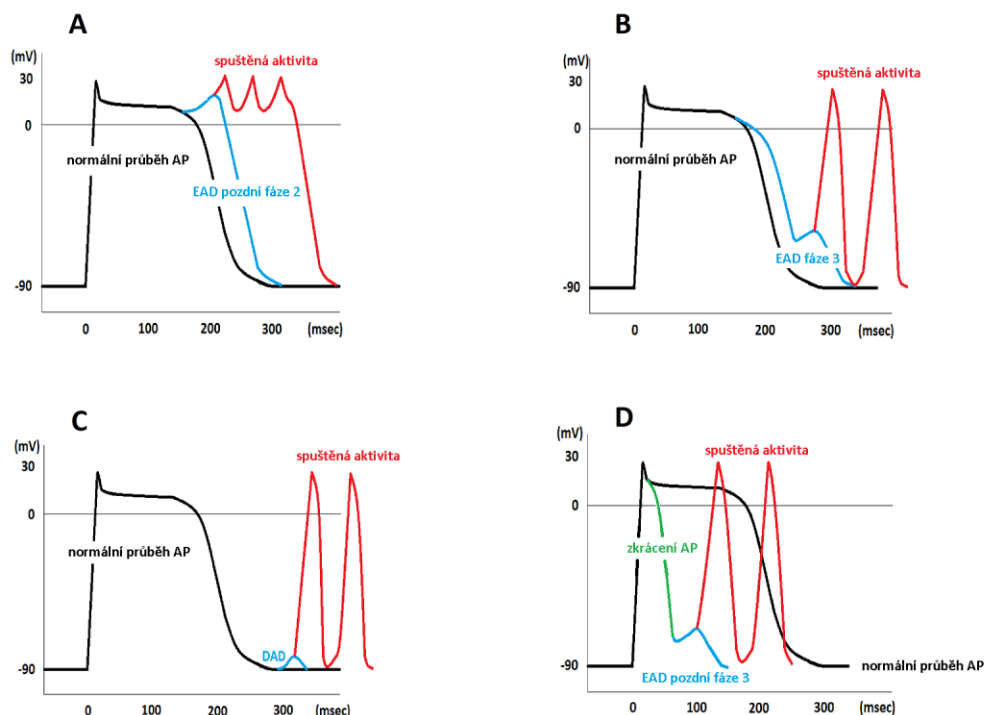
Takováto převaha I_{CaL} může nastat např. během bradykardie, kdy jsou K^+ kanály hluboce uzavřeny a k jejich aktivaci je zapotřebí více času.¹⁹¹

Druhým kanálem, který může stát za vznikem EAD, je Na^+/Ca^{2+} měnič I_{NCX} . Jestliže během repolarizace dojde k sekundárnímu spontánnímu uvolnění Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula, reaktivace I_{NCX} indukovaná vápenatými ionty a změnou napětí může zpomalit nebo zvrátit repolarizaci.¹⁸⁵ Zpomalení repolarizace dává dostatečný prostor k regeneraci a následné reaktivaci I_{CaL} kanálu.

Pozdní následná depolarizace (obrázek 7C) je definována jako oscilace membránového potenciálu po ukončení repolarizace AP.¹⁹² Je způsobena abnormálním spontánním uvolněním Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula během diastoly.¹⁹³ Uvolnění Ca^{2+} může být způsobeno defektní funkcí Ca^{2+} dependentního ryanodinového kanálu v membráně sarkoplazmatického retikula,¹⁷⁸ který je během diastoly normálně uzavřen, nebo přeplněním organely vápenatými ionty.^{192,194} Přeplnění sarkoplazmatického retikula Ca^{2+} ionty bylo sledováno např. po β -adrenergní stimulaci receptorů, po vysokofrekvenční stimulaci, nebo během prolongované depolarizace.¹⁷⁸

Defektní funkce RyR2 je nejčastěji způsobena mutací genu. Je typická pro katecholaminové polymorfni komorové tachykardie a svým přispěním ke vzniku DAD může hrát roli i ve spuštění FiS.¹⁹⁵

Zatímco je tedy vznik DAD vyvolán náhodným nespecifickým uvolněním Ca^{2+} iontů, vznik EAD je dán abnormální aktivitou konkrétních iontových kanálů.¹⁷⁸



Obrázek 7 Typy následných depolarizací

A: Časná následná depolarizace pozdní fáze 2 (EAD pozdní fáze 2, early afterdepolarization) - depolarizace na konci fáze plató.

B: Časná následná depolarizace fáze 3 (EAD fáze 3) - depolarizace během fáze repolarizace. Může být vyvolána dvěma typy iontových kanálů: kalciovým kanálem typu L (I_{CaL}) nebo Na^+ / Ca^{2+} iontovým měničem.

C: Pozdní následná depolarizace (DAD, delayed afterdepolarization) - depolarizace po ukončení repolarizační fáze. Je způsobena abnormálním uvolněním Ca^{2+} iontů ze sarkoplazmatického retikula.

D: Časná následná depolarizace pozdní fáze 3 (EAD pozdní fáze 3). Je výsledkem interakce sympatické a parasympatické stimulace. Stimulace sympatiku vede ke zvýšení intracelulární hladinu Ca^{2+} iontů a stimulace parasympatiku ke zkrácení doby trvání akčního potenciálu a refrakterní periody myocytů.

2.3 Následné depolarizace a podíl ANS na jejich vzniku

2.3.1 Úloha sympatiku při vzniku následných depolarizací

Sympatikus může vytvořit podmínky pro vznik jak časných, tak pozdních následných depolarizací⁸⁵ díky stimulaci kalciového kanálu I_{CaL} . Mechanismus vzniku EAD spočívá v adrenergní stimulaci I_{CaL} , která vede ke zvýšení transportu Ca^{2+} iontů do buňky z extracelulárního prostoru. To je sledováno adekvátně intenzivním uvolněním Ca^{2+} iontů ze sarkoplazmatického retikula cestou RyR2,¹⁹⁶ které tak dále potencuje elevaci cytoplazmatické koncentrace Ca^{2+} .

Sympatikem vyvolaný vysoký přísun Ca^{2+} iontů z mimobuněčného prostoru do cytoplazmy kanálem I_{CaL} může mít rovněž za následek přeplňování sarkoplazmatického retikula vápenatými ionty, které jsou zde ukládány na konci akčního potenciálu Ca^{2+} -ATPázou sarkoplazmatického retikula (SERCA, sarco/endoplasmatic reticulum Ca^{2+} -ATPase).¹⁵⁴ Spontánní uvolnění Ca^{2+} iontů z takto přeplněného sarkoplazmatického retikula během diastoly může být pak příčinou vzniku pozdní následné depolarizace.^{155,178,193,197}

Ke zvýšení nitrobuněčného poolu Ca^{2+} po adrenergní stimulaci, které může mít predispozici ke vzniku spuštěné aktivity, dochází např. při vystavení organismu akutnímu stresu.⁸⁵ Spuštěná ektopická aktivita vzniklá na podkladě EAD fáze 2 je charakteristická pro vznik fibrilace síní u pacientů se syndromem vrozeného prodlouženého QT intervalu.^{198,199} U těchto pacientů je vznik EAD usnadněn defektní funkcí kanálu I_{Ks} způsobenou mutací genů kódující bílkoviny jeho podjednotek. Dysfunkční I_{Ks} se stává nedostatečným konkurentem kanálu I_{CaL} a není schopen balancovat délku trvání AP. Dochází k převaze adrenergně stimulovaného I_{CaL} , nárůstu cytoplazmatické koncentrace Ca^{2+} a ke vzniku podmínek pro vyvolání následné depolarizace a spuštěné aktivity.¹⁸⁶

2.3.2 Podíl parasympatické stimulace na vytvoření podmínek pro vznik následných depolarizací

Zatímco sympatická stimulace vyvolává identickou odpověď v myokardu síní i komor, parasympatická stimulace nikoli.⁵³ V síních parasympatikus cestou své hlavní signální dráhy stimuluje acetylcholinem vrátkovaný K^+ kanál I_{KACH} . Experimentálními studiiemi byl prokázán úzký vztah stimulace I_{KACH} jak k indukci fibrilace síní, tak ke vzniku reentry okruhů.^{200,201} Cholinergní aktivace I_{KACH} má za následek zkrácení doby trvání akčního potenciálu a efektivní refrakterní periody v myokardu síní,¹⁶⁹ přičemž míra zkrácení refrakterní periody je dependentní na koncentraci ACH či na intenzitě parasympatické stimulace.^{145,202} Tento cholinergní efekt vykazuje významnou regionální variabilitu,²⁰³ čímž přispívá ke vzniku a prohloubení elektrofyziologické heterogenity kardiomyocytů.²⁰⁴ Ta je považována za základní příčinu arytmogeneze^{205,206} a vytváří v tomto případě podklad proarytmogenního chování parasympatiku v síních.^{207,208} K prohloubení elektrofyziologické heterogenity mezi myokardem síní a komor může vést rovněž acetylcholinem vyvolaná rebound stimulace iontových kanálů I_{CaL} v myocytech síní a I_{Cl} v myocytech komor,^{162,209–212} která byla demostrovaná v několika studiích.²¹³

V myokardu komor působí parasympatikus na rozdíl od síní antiarytmicky. Jeho stimulace zde vyvolává prodloužení doby trvání akčního potenciálu a efektivní refrakterní periody.^{214,215} Rozdílná odpověď síní a komor na vagovou stimulaci lze nejspíše vysvětlit výše popsanou diferenciací v expresi acetylcholin-dependentních iontových kanálů v obou srdečních oddílech.

2.3.3 Následné depolarizace jako výsledek interakcí mezi sympatikem a parasympatikem, EAD pozdní fáze 3

Podle některých autorů je vznik spuštěné aktivity a vznik fibrilace síní výsledkem interakce mezi aktivitou sympatiku a parasympatiku²¹⁶ nebo nerovnováhou (dysbalancí) mezi oběmi větvemi ANS.^{217–221} Tato kombinace sympatické a parasympatické stimulace je schopna vyvolat další typ následné depolarizace, tzv. EAD pozdní fáze 3 (obrázek 7D). Burashnikov a kol.¹⁸³ popsal tuto následnou depolarizaci ve své experimentální studii v roce 2003 jako nový mechanismus vzniku fibrilace síní. Vznik

EAD pozdní fáze 3 byl ve studii zaznamenán bezprostředně po ukončení uměle vyvolané tachykardie nebo fibrilace síní za současné instalace acetylcholinu. ACh vedl u následujících normálních stahů k významnému zkrácení doby trvání akčního potenciálu, které bylo nezbytným faktorem k vyvolání této následné depolarizace.

Za vznikem EAD pozdní fáze 3 stojí právě diskrepance mezi nitrobuněčnou koncentrací Ca^{2+} iontů a délkou efektivní refrakterní periody.^{67,85,183,222} Během tachykardie a sympatické stimulace roste koncentrace Ca^{2+} iontů v buňce a sarkoplazmatickém retikulu.²²³ Po ukončení tachykardie dochází k uvoňování Ca^{2+} iontů a k úpravě jejich koncentrace $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ měničem I_{NCX} . Jde o přechodnou fázi hyperkontraktility a prodloužené doby trvání AP. Acetylcholin stimulací I_{KACH} vede naopak ke zkrácení pozdní fázi repolarizace, zkrácení doby AP a za současné vysoké koncentrace Ca^{2+} iontů v buňce jsou tak vytvořeny podmínky pro vznik EAD pozdní fáze 3. EAD pozdní fáze 3 je hybridem mezi časnou a pozdní následnou depolarizací¹⁸³ a stejně jako ostatní následné depolarizace může být stimulem ke vzniku extrasystol nebo fibrilace síní.^{85,183,184,222}

Komplikovanost mechanismů vlivu ANS na vznik FiS je podtržen navíc účastí non-adrenergických a non-cholinergních mediátorů, jako např. vasoaktivní intestinální polypeptid. Nejenže tyto mediátory mohou modulovat vliv ANS na dobu trvání AP a na rychlost vedení vzruchu, ale svým přímým působením na iontové kanály samy o sobě přispívají k vyvolání FiS.^{224–227}

2.4 Role ANS při strukturální remodelaci myokardu srdečních síní

Elektrická remodelace myocytů typická pro vznik fibrilace síní je sledována rozvojem strukturální remodelace, která je považována za nezbytný faktor pro udržení arytmií a přechodu do její perzistentní, resp. permanentní formy.^{145,166,182,228–230} Pro strukturální remodelaci jsou charakteristické změny jak kardiomyocytů, tak změny v morfologii okolní tkáně. Dochází k hypertrofii buněk,^{166,167,231} úbytku sarkomér, akumulaci glykogenu a anomáliím mitochondrií.^{232,233} Jsou popisovány změny ve struktuře buněčné membrány, abnormality v expresi a funkci iontových kanálů a přenašečů.^{234–236} K nejvýznamnějším faktorům strukturální remodelace patří intersticiální fibróza,^{166,229,237} na jejímž vzniku se významně podílí kalciové ionty a sympatická

stimulace. β -adrenergní stimulace zvyšuje vazbu Ca^{2+} iontů na protein kalmodulin.⁸⁵ Vzniklý komplex moduluje funkci dalších cílových proteinů. Jedním z nich je kalcineurin, fosfatáza regulující aktivitu nitrobuněčných enzymů a transkripčních procesů. Kalcineurin aktivuje T lymfocyty²³⁸ a proces vedoucí k apoptóze myocytů,^{239,240} která je velmi často popisována u dlouhodobě fibrilujícího myokardu síní.²⁴¹ Kalcineurin zásahem do genové transkripce rovněž indukuje hypertrofii myokardu^{239,240} a startuje profibrotický program.⁸⁵ Odumřelé kardiomyocyty jsou nahrazeny fibroblasty, které se mohou pojit se zbylými myocyty a mohou narušovat jejich elektrofyziologické vlastnosti. Ovlivněním klidového potenciálu, excitability, repolarizace a depolarizace myocytů zasahuje fibróza do vedení elektrického impulzu, narušuje plynulost jeho šíření a zpomaluje ho.^{229,242} Prohloubením elektrické heterogenity myokardu²⁴³ tak dává fibróza základ pro vznik ektopické aktivity a reentry okruhů.²²⁸

Pro remodelaci síní je rovněž charakteristické zkrácení doby trvání AP a refrakterní periody kardiomyocytů,¹⁶⁸ které je výsledkem vlivu dlouhodobé rychlé aktivity síní. Ta způsobuje zkrácení AP a refrakterní periody jednak zvýšením aktivity Na^+/K^+ -ATPázy a I_{NCX} cestou zpětné vazby²⁴⁴ a jednak tzv. downregulací vnitřního kanálu I_{CaL} ²⁴⁵ a rozšířením kaliových kanálů I_{K1} a I_{KACH} .^{201,246}

Downregulací I_{CaL} je nazýván komplex posttranskripčních mechanismů, které ve výsledku vedou ke snížení denzity I_{CaL} . Může jít přitom o zvýšenou defosforylaci kanálu při snížené aktivitě kalcium-kalmodulin-dependentní proteinkinázy II (CaMKII) a zvýšené aktivitě proteinfosfatázy²⁴⁷ nebo o patologii ve struktuře kanálu sledovanou jeho funkční dysfunkcí.²⁴⁷

Sama fibrilace síní tak podporuje změny, které vedou k rozvoji strukturální remodelace,²⁴⁸ která zase zpětně podporuje udržení arytmie.^{208,232} Paroxysmy FiS se postupně prodlužují a arytmie se překlápí do persistentní nebo následně až do permanentní formy.

2.5 Topografie vzniku fibrilace síní

Nejfrekventovaněji zmiňovanou oblast vzniku fibrilace síní bývá bezpochyby junkce plicních žil a levé síně. V experimentálních studiích byla zachycena a popsána frakcionace elektrogramu z této oblasti,^{249,250} která byla vysvětlena pomalým vedením a/nebo kondukčním blokem mezi plicními žilami a přilehlou stěnou levé síně. Hocini a kol.²⁵¹ vysvětluje toto zpomalení vedení či kondukční blok náhlou změnou orientace vláken. Myocyty plicních žil ve srovnání s myocyty síní vykazují z pohledu elektrofyzologie jisté rozdíly.^{222,252} Je pro ně charakteristická nižší hodnota klidového potenciálu, nižší amplituda a kratší doba trvání akčního potenciálu. Za bazálních podmínek jsou tyto rozdíly malé a ke vzniku spontánní ektopické aktivity nevedou. Na druhou stranu změna podmínek může vést ke zvýraznění těchto rozdílů a prohloubení heterogenity. Myocyty plicních žil se podle Scherlaga a kol.⁶⁷ vyznačují výrazně vyšší senzitivitou k parasympatické i sympatické stimulaci ve srovnání s přilehlými myocyty LS. Vznik časně následné depolarizace pak souvisí s časovou disproporcí mezi velmi krátkou dobou trvání akčního potenciálu vyvolanou vagovou stimulací a dobou propustnosti membrány pro Ca^{2+} ionty v myocytech PŽ ovlivněnou aktivitou sympatiku.^{10,67} Autonomní stimulace tak může velmi snadno v této lokalizaci vytvořit podmínky ke vzniku následné depolarizace a spuštěné aktivity.

Mezi další lokality, které byly popsány jako zdroje spuštěné aktivity a iniciace FiS, patří oblast ústí horní duté žíly,^{253–255} ústí dolní duté žíly,²⁵⁶ zadní stěna levé síně,¹⁷² crista terminalis,²⁵⁷ ústí koronárního sinu²⁵⁸ a perzistující levostranná horní dutá žíla.⁸ Často zmiňovaným zdrojem ektopické aktivity je Marshallovo ligamentum (LOM, ligament of Marshall).^{8,257,259} Ligamentum bylo popsáno Johnem Marshalllem²⁶⁰ v roce 1850 jako embryonální rudiment levostranné horní duté žíly, který v epikardu vytváří řasu lokalizovanou za ouškem levé síně a horní levou plicní žilou.^{260,261} Předpokládá se, že právě iniciace FiS vycházející z ligameta je velmi výrazně ovlivněna sympatickou²⁶² a parasympatickou²⁶³ aktivitou a hyperaktivita sympatiku v LOM může být stěžejní i pro vznik komorové tachyarytmie.²²⁶ Na pracovištích provádějící ablací GP bývá velmi často součástí ablačního protokolu rovněž discize a ablace toho ligamenta.

3 Epidemiologie a klasifikace fibrilace síní

3.1 Epidemiologie

Jedna z prvních a nejznámějších studií zabývajících se epidemiologií FiS byla The Framingham Heart Study,²⁶⁴ která proběhla v Massachusetts. Byla zahájena v r. 1948 a trvala 38 let. Studii absolvovalo 2090 mužů a 2641 žen. Prevalence FiS se pohybovala od 0,5% ve věkové skupině do 60 ti let až do 8,8% ve skupině nad 80 let. Podle studie je riziko vzniku FiS u mužů 1,5krát vyšší než u žen. Diabetes, hypertenze, srdeční selhávání s městnáním, infarkt myokardu a chlopenní srdeční vady byly signifikantními rizikovými faktory vzniku arytmií.

V období od 1. 7. 1996 do 31. 12. 1997 proběhla v USA studie ATRIA,⁵ do které bylo zařazeno 1,89 milionů lidí. Prevalence FiS v celé populaci dosáhla 0,95%, u mužů 1,1% a u žen 0,8%. U mladších 55 let byla prevalence FiS 0,1%, u starších 80 let 9%. Autoři studie předpokládají u občanů USA nárůst počtu pacientů s FiS z 2,3 milionů v roce 1995 na 5,6 milionů v roce 2050. Nárůst prevalence FiS potvrzují i výsledky studie pacientů starších 65 let žijících v USA z let 1991 až 2007.⁶ Studie srovnává incidenci a prevalenci FiS v roce 1993 a 2007. Zatímco incidence zůstává relativně stabilní (27,3/1000 osob za rok v r. 1993 vs. 28,3/1000 osob za rok v r. 2007), prevalence se zdvojnásobila (41,1/1000 nemocných v r. 1993, 85,8/1000 nemocných v r. 2007).

Studie evropské populace přinášejí obdobné výsledky. V německé populaci v letech 2007 a 2008 dosáhla prevalence FiS 2,1%.²⁶⁵ Průměrný věk nemocných s FiS byl 73,1 let a 55,5% nemocných byli muži. Prevalence FiS v italské populaci podle výsledků studie z roku 2012 byla 2,04% s významným nárůstem s věkem pacientů (0,16% u skupiny 16-50 let, 9% u skupiny 76-85 let, 10,7% u starších 85 let).³ Autor odhaduje, že v Evropské unii do roku 2030 bude každoročně diagnostikováno přibližně 120 000 až 250 000 nových případů.

Stanovení reálné prevalence FiS v populaci přitom komplikuje častá absence symptomů. Asymptomatická FiS se může vyskytovat až v 10-25% případů.²⁶⁶

Prevalence FiS je vyšší u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (ICHS, srdeční selhávání, onemocnění srdečních chlopní), hypertenzí, obezitou, diabetem a renální insuficiencí.²⁶⁷ Na druhou stranu se fibrilace síní sama významně podílí na rozvoji srdečního selhání a závažných tromboembolických komplikací a na zvýšení morbidit a

mortality.²⁶⁸ U mužů je fibrilace síní spojena s 1,5násobným zvýšením rizika úmrtí. U žen, u kterých je prevalence ve srovnání s muži nižší, zvyšuje FiS riziko úmrtí až dvojnásobně.²⁶⁹

3.2 Klasifikace

Poslední guidelines²⁷⁰ Evropské kardiologické společnosti (ESC) ve spolupráci s Evropskou společností srdeční a hrudní chirurgie (EACTS) doporučují následující klasifikaci fibrilace síní:

Poprvé

diagnostikovaná FiS: Jde o první záchyt arytmie, která nebyla dosud diagnostikována, a to bez ohledu na přítomnost arytmie, délku jejího trvání či na závažnost symptomů, které jí doprovází.

Paroxysmální FiS: Jako paroxysmální FiS jsou označovány epizody arytmie, které netrvají déle než 7 dní. Epizody této arytmie většinou končí spontánně do 48 hodin. Mezi paroxysmální FiS řadíme i arytmie, které jsou ukončeny do 7 dnů farmakologickou nebo elektrickou kardioverzí.

Perzistující FiS: Perzistující FiS je arytmie trvající nepřetržitě déle než 7 dní. Jako perzistentní FiS jsou označovány také epizody arytmie, které jsou ukončeny farmakologicky nebo elektrickou kardioverzí po nejméně 7 dnech trvání arytmie.

Dlouhodobě

perzistující FiS: Fibrilace síní trvající nepřetržitě 12 měsíců a déle.

Permanentní FiS: Pojem permanentní FiS by měl být vymezen pro arytmiu, která je tolerována a akceptována pacientem i ošetřujícími lékaři, kdy rezignujeme na restaurování či udržení sinusového rytmu.

V literatuře se můžeme setkat s dělením fibrilace síní podle dalších aspektů.

Jako idiopatická, nebo také „lone“ fibrilace síní byla označována arytmie u pacientů, u kterých nebylo diagnostikováno jiné onemocnění srdce.²⁷¹ V současnosti po přehodnocení patofyziologie, prognózy a léčebných postupů fibrilace síní již není doporučeno tento termín užívat.

Jako valvulární fibrilace síní je označována arytmie, která je diagnostikována u pacientů s významnou chlopenní vadou nebo u pacientů, kteří podstoupili operaci chlopně pro

významnou vadu.^{272,273} Arytmie zachycená u pacientů bez postižení srdečních chlopní je pak označována termínem nonvalvulární fibrilace síní.²⁷³ Toto dělení FiS bývá frekventovaně užíváno ve studiích zabývajících se účinkem nových orálních antikoagulancií (NOACs, new oral anticoagulants).

Studie srovnávají účinek NOACs u pacientů s nonvalvulární FiS s pacienty s FiS a chlopenní vadou nebo s chlopenní protézou.²⁷⁴⁻²⁷⁶ Dělení pacientů do těchto dvou klinických podjednotek zůstává diskutabilní, ale je akceptováno v klinické praxi.²⁷³

4 Léčba fibrilace síní

Mezi léčebné postupy užívané k léčbě fibrilace síní zahrnujeme farmakologickou léčbu, elektrickou kardioverzi a ablační terapii.

Samotná léčba s využitím těchto postupů může být vedena dvěma směry:

- a) ke kontrole rytmu, se snahou o verzi na sinusový rytmus a jeho udržení
- b) ke kontrole srdeční frekvence s dosažením klidové frekvence komor pod 110/min.²⁷⁷

4.1 Kontrola srdečního rytmu

4.1.1 Akutní léčba FiS

V případě léčby arytmie trvající méně než 48 hod u symptomatického pacienta je snaha o co nejrychlejší farmakologickou nebo elektrickou kardioverzi (EKV), která může být v tomto případě provedena bez nutnosti antikoagulační přípravy pacienta.²⁷⁷ Pokud arytmie trvá déle, kardioverzi předchází léčba ke snížení srdeční frekvence s nasazením antikoagulační medikace v prevenci tromboembolických komplikací.

Nejběžnějšími antiarytmiky, která se užívají k akutní farmakologické verzi fibrilace síní, jsou amiodaron, propafenon, flecainid a vernakalant.²⁷⁰

Mezi nejúčinnější patří amiodaron.²⁷⁷ Může být podán pacientům s příznaky srdečního selhávání, s ICHS nebo jiným strukturálním onemocněním srdce (podrobněji viz kapitola 4.1.2).²⁷⁸

Flecainid a propafenon jsou ve farmakologické verzi rovněž velmi účinnými antiarytmiky,^{279,280} jejich užití je však limitováno u pacientů se strukturálním onemocněním srdce pro jejich proarytmogenní účinky.^{281,282}

Elektrická kardioverze (viz kapitola 4.4) je rychlou a efektivní metodou volby v navození sinusového rytmu.²⁸³ Na rozdíl od farmakoterapie však vyžaduje přípravu pacienta. Provádí se nalačno v sedaci za dohledu anesteziologa s monitorací vitálních funkcí. Podávání antiarytmické medikace (amiodaron, sotalol) před EKV zlepšuje její efektivitu a snižuje riziko rekurence arytmie.^{284–287}

4.1.2 Terapie k udržení sinusového rytmu

Rozhodnutí o nasazení dlouhodobé antiarytmické medikace a výběr vhodného antiarytmika by mělo být výsledkem komplexního pohledu. Je třeba vzít na vědomí kardiální i nekardiální nežádoucí účinky antiarytmik, typ fibrilace síní, přítomnost kardiálního onemocnění a ostatních nekardiálních komorbidit, přítomnost či absenci symptomů a preference pacienta.^{270,288} Bezpečnost terapie by měla stát před její účinností.²⁷⁰

O udržení SR se snažíme u pacientů s paroxysmální a perzistentní FiS. U pacientů s prvním záchytem FiS není nasazení antiarytmické medikace doporučováno a není nezbytné u pacientů asymptomatických či oligosymptomatických.²⁷⁷ U symptomatických pacientů bez strukturálního onemocnění srdce jsou nejčastěji nasazována antiarytmika propafenon nebo sotalol. U pacientů se strukturálním onemocněním srdce je lékem první volby amiodaron.^{277,278}

Amiodaron byl v roce 1962 registrován nejdříve jako antianginózum a až v roce 1986 také jako antiarytmikum. Je především blokátorem draselných kanálů a řadí se primárně do III. třídy Vaughan-Williamsovy klasifikace. Jeho účinek je však mnohem komplexnější. Působí rovněž na kanály sodných a vápenatých iontů a má alfa a betalytické účinky. Kombinuje tak v sobě (kromě antiarytmik III. třídy) biochemické vlastnosti antiarytmik i třídy I., II. a IV.²⁸⁹⁻²⁹² V léčbě FiS je jedním z nejúčinnějším antiarytmikem, mnohem účinnější než antiarytmická I. třídy bez zvýšení rizika mortality²⁹³ a v udržení sinusového rytmu dosahuje podstatně lepších výsledků než ostatní antiarytmika III. třídy.^{294,295} Efekt amiodaronu slábne s délkou trvání fibrilace. Zatím co u paroxysmální formy arytmiie se daří udržet sinusový rytmus až u 75-79% pacientů,^{281,296} u perzistentní formy je to "jen" u 50-60% nemocných.²⁹⁷

Mezi pacienty s onemocněním srdce je amiodaron zvláště účinný u pacientů po operaci mitrální chlopně pro revmatickou vadu²⁹⁸ nebo u pacientů po mitrální valvuloplastice.²⁹⁹

V kontrastu s jeho efektivitou v léčbě FiS však stojí množství nekardiálních nežádoucích účinků (tyreotoxicita, hepatotoxicita, polyneuropatie, fotosenzitivita, plicní fibróza, akumulace korneálních depozit, dermatologické abnormality, gastrointestinální obtíže)^{300,301} a jeho proarytmogenní efekt.³⁰² Amiodaron může vést k prodloužení Q-T intervalu a rozvoji komorové tachykardie Torsade de Pointes. Přes intenzivní výzkum se doposud nepodařilo farmakologickým firmám vyvinout antiarytmikum, které by

amiodaron překonalo. Nové preparáty, které jsou sice ve srovnání s amiodaronem méně toxické, jsou současně v terapii FiS i méně efektivní.^{277,303}

4.2 Kontrola srdeční frekvence

Při léčebné strategii kontroly srdeční frekvence je snaha o udržení frekvence srdečních komor ≤ 110 tepů za minutu. Doporučení se opírá o závěry studie Race II,³⁰⁴ která porovnávala výsledky léčby srdeční frekvence u dvou skupin pacientů s FiS, z nichž v jedné skupině byla udržována srdeční frekvence nižší než 80/min a ve druhé nižší než 110/min. Srovnáním obou skupin nebyly zjištěny rozdíly ve skladně symptomů, stupni NYHA (New York Heart Association) klasifikace, délky hospitalizace či kvalitě života. Volba této léčebné strategie se odvíjí od typu fibrilace, věku pacienta, míry vyjádření symptomatologie a přítomnosti dalších kardiálních a nekardiálních komorbidit.³⁰⁵

Ke kontrole frekvence jsou doporučovány především beta-blokátory (antiarytmika II. třídy) a blokátory kalciového kanálu (antiarytmika IV. třídy diltiazem a verapamil).²⁷⁷ Dále mohou být použity digoxin a amiodaron. Volba preparátu nebo jejich vzájemná kombinace a způsob podání se řídí aktuálním stavem pacienta, stavem hemodynamiky a přítomností či absencí symptomů. V případě nutnosti rychlého nástupu účinku farmaka je preferováno parenterální podání preparátu za monitorace pacienta.²⁷⁷

Beta-blokátory jsou lékem první volby u naprosté většiny pacientů.²⁷⁰ Kromě výborných výsledků v kontrole srdeční frekvence dosahují rovněž zlepšení symptomatologie a mají nízkou frekvenci nežádoucích účinků.³⁰⁶ Pacienty jsou obecně velmi dobře tolerovány. Digoxin by se měl užívat v kombinaci s beta-blokátory nebo blokátory kalciových kanálů. Podání amiodaronu je indikováno v případě selhání kombinované terapie beta-blokátorů a/nebo blokátorů kalciového kanálu s digoxinem, nebo v případě potřeby akutního snížení srdeční frekvence u hemodynamicky nestabilních pacientů.

Při selhání farmakologické léčby u symptomatického pacienta může být zvážena možnost ablace atrioventrikulárního uzlu a implantace trvalé kardiostimulace VVI.³⁰⁷

4.3 Antikoagulační léčba v prevenci tromboembolických komplikací FiS

Fibrilace síní představuje pro pacienty vysoké riziko vzniku cévní mozkové příhody (CMP).³⁰⁸ 20-30% pacientů s ischemickou CMP mají diagnostikovanou FiS a FiS je příčinou vzniku 20-25% všech CMP.³⁰⁹ Cévní mozkové příhody, které jsou v příčinné souvislosti s fibrilací síní, jsou navíc mnohem závažnější, než CMP jiné etiologie.

Antikoagulační léčba může významně zabránit vzniku CMP, redukovat mortalitu a vést tak k lepší kvalitě a prodloužení života u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku CMP.^{310,311} Ke stanovení rizika vzniku CMP a ostatních tromboembolických (TE) komplikací u pacientů s fibrilací síní se v současnosti užívá CHA₂DS₂-VASc skóre.²⁷⁰ Toto stratifikační schéma má vysokou prediktivní hodnotu vzniku CMP a ostatních TE komplikací a poměrně přesně selektuje pacienty s nízkým rizikem komplikací (CHA₂DS₂-VASc skóre = 0), kteří nevyžadují antikoagulační medikaci.²⁷⁷ Perorální antikoagulační medikace přináší klinický benefit většině pacientů již s jedním rizikovým faktorem.³¹² Výjimku tvoří ženy mladší 65 let, u kterých bylo prokázáno nižší riziko CMP ve srovnání se stejně starou skupinou mužů.³¹³ Na základě těchto zjištění je doporučováno nasazení perorální antikoagulační medikace u mužů s hodnotou CHA₂DS₂-VASc skóre 1 a více a u žen s hodnotou 2 a více.²⁷⁰

Přes veškerá doporučení a výsledky studií by měl být stále kladen důraz na individuální přístup k pacientovi, zvážit závažnost rizika antikoagulační medikace a vzít v úvahu preference pacienta.

K predikci rizika krvácení při antikoagulační medikaci, obzvláště pak u pacientů užívající Warfarin, se v klinické praxi doporučuje HAS-BLED skóre.³¹⁴ Jak z porovnání stratifikačních schémat CHA₂DS₂-VASc a HAS-BLED vyplývá, některé faktory zvyšující riziko vzniku CMP či TE komplikací současně zvyšují riziko krvácení. Tato skutečnost podtrhuje nutnost individualizace terapeutického přístupu. Vysoké riziko krvácení dle HAS-BLED skóre by neměla vést k vysazení antikoagulační medikace, ale k identifikaci a korekci léčitelných faktorů.²⁷⁰

4.4 Elektrická kardioverze

Elektrická kardioverze je terapeutická metoda k navození sinusového rytmu, jejíž účinnost přesahuje účinnost antiarytmické medikace³¹⁵ a jako k metodě volby verze FiS na SR je k ní často přistupováno z důvodu známek oběhového selhávání nebo selhání antiarytmické medikace.²⁸³

Úspěšnost bifázické kardioverze v navození SR přesahuje 90%³¹⁶⁻³¹⁸ a je ovlivněna řadou faktorů, především typem FiS a velikosti levé síně.²⁸³ Pokud FiS trvá déle než 12 měsíců³¹⁹ a/nebo rozměry levé síně přesahující 60 mm^{315,320,321} je úspěšnost EKV v navození SR a jeho udržení podstatně nižší.

Pokud arytmie trvá déle než 48 hod, je u pacientů před EKV z důvodu prevence tromboembolických příhod vyžadováno nastavení antikoagulační medikace warfarinem. Účinná antikoagulace s hodnotou INR (Internal Normalized Ratio) 2-3 by měla trvat minimálně 3 týdny před a minimálně 4 týdny po EKV.^{270,283} Podle studie ACUTE³²² je v prevenci tromboembolických příhod stejně bezpečnou alternativou k antikoagulační medikaci provedení jícnové echokardiografie, která je schopna poměrně přesně přítomnost intrakardiálního trombu vyloučit (obrázek 8 a 9).



Obrázek 8 Ouško levé síně vyplněné trombem u pacienta s fibrilací síní

(foto archiv autora)



Obrázek 9 Zobrazení ouška levé síně jícnovým echokardiografickým vyšetřením k vyloučení přítomnosti trombu

LK – levá komora, LS – levá síň

(foto archiv autora)

EKV bez předchozí antikoagulační přípravy může být provedena u FiS trvající méně než 48 hodin a může být zvážena u pacientů hemodynamicky nestabilních, s rychlou odpovědí komor, která se nedaří adekvátně farmakologicky kontrolovat.²⁸³ Antiarytmika (amiodaron, sotalol) podána před EKV zlepšují její efektivitu a snižují riziko rekurence arytmie.^{284–287}

Elektrofyzilogickým principem EKV je přerušení reentry okruhů v krátkém okamžiku akčního potenciálu většiny myocytů a navození normální elektrické aktivity.³²³ Provádí se bifázickým výbojem 100 J. V případě neúspěchu se výboj opakuje maximální bifázickou energií. Kardioverze je prováděna ambulantně nebo během krátké hospitalizace. Jde o krátký, ale bolestivý výkon, který vyžaduje adekvátní hloubku analgosedace za dohledu anesteziologa. Na druhou stranu jde o výkon bezpečný, u něhož se komplikace vyskytují poměrně zřídka (do 1%).^{323,324} Mohou se vyskytnout popáleniny, komplikace spojeny s analgosedací, tromboembolické komplikace nebo arytmie (komorové a supraventrikulární tachykardie, fibrilace komor, bradykardie). Po výkonu následuje krátká monitorace vitálních funkcí pacienta. Po propuštění do ambulantní dispenzarizace pokračuje vedení antikoagulační a antiarytmické medikace.

4.5 Katetrizační ablace

Katetrizační ablace je indikována v případě selhání farmakologické léčby nebo při její intoleranci pacientem nebo v případě, že pacient preferuje invazivní léčbu.²⁷⁰ Primárním cílem katetrizační ablace je elektrická izolace plicních žil³²⁵ prováděná buď radiofrekvenční ablací nebo kryobalonovým katetrem.³²⁶ Při recidivě FiS po katetrové izolaci PŽ lze proceduru i několikrát opakovat a eventuálně rozšířit o další lineární nebo bodové léze nebo ablaci rotorů.³²⁷ U pacientů s typickým flutterem síní se provádí ablace kavotrikuspidálního istmu.

Úspěšnost metody v dosažení sinusového rytmu ovlivňuje řada faktorů: typ FiS, strukturální onemocnění srdce, obezita, velikosti LS, hypertenze, pohlaví, věk a další.^{328,329} U paroxysmální FiS se úspěšnost primární ablace pohybuje kolem 70% a u ostatních typů FiS kolem 50% na konci 12 měsíčního sledování.³³⁰ Opakováním procedury je dosahováno výrazně lepších výsledků. Zde je publikována 80 až 90% úspěšnost v nastolení a udržení SR, a to jak u paroxysmální FiS, tak u neparoxysmálních typů fibrilace.^{330,331}

Katetrizační ablace je komplexní výkon spojený s rizikem výskytu závažných komplikací. Mezi peri a postprocedurální komplikace popsané v literatuře patří stenózy plicních žil, poranění n. phrenicus, srdeční tamponáda, TIA nebo CMP a poranění jícnu.^{332–335} Výkon by měl být proto prováděn ve specializovaných centrech,³³⁶ ve kterých je míra výskytu komplikací nízká a je srovnatelná s mírou komplikací, které jsou spojeny s užíváním antiarytmické medikace.³³⁷

4.6 Chirurgická ablace

Principem chirurgické ablace je snaha o vytvoření sady lineárních, transmurálních lézí ve stěně pravé a levé síně srdeční, které vedou ke kondukčnímu bloku, a které eliminují všechny potenciální reentry okruhy rotující kolem ústí plicních žil a chlopenních anulů,^{338,339} ale současně zachovávají cestu pro aktivaci obou síní a AV uzlu ze sinusového uzlu.^{338,340,341} Konkomitantní chirurgická ablace pro fibrilaci síní je odbornými společnostmi doporučována u symptomatických pacientů podstupující kardiochirurgickou operaci ve třídě IIa a u asymptomatických pacientů ve třídě IIb.^{270,342} Provedení chirurgické ablace jako samostatného výkonu může být rovněž

zváženo u symptomatických pacientů v případě selhání katetrizační ablace s přihlédnutím k preferencím pacienta.²⁷⁰

Základy pro chirurgickou léčbu FiS položil v 80 letech James L. Cox, který na metodě úzce spolupracoval se svými kolegy kardiologem Johnem P. Boineauem a kardiofyziologem Richardem B. Schuesslerem.³⁴⁰ První operace pro FiS na otevřeném srdci byla provedena Jamesem Coxem 25. září 1987.³⁴³ Léze srdečních síní byly vytvářeny precizně lokalizovanými incizemi podobnými bludišti (maze) a jejich následnou suturou. Pro označení operace pevně zakořenil nejen mezi kardiochirurgy název nesoucí jméno autora "Cox Maze I".

Na základě získaných zkušeností a výsledků operací došlo v následujících letech k opakovanému přepracování techniky a setu atriotomií za vzniku operací nesoucí názvy Cox Maze II a Cox Maze III.³⁴⁴ Ve srovnání s předchozími verzemi, Cox Maze III procedurou bylo dosaženo vyššího účinku v nastolení sinusového rytmu (přes 90%) se zachováním lepší dlouhodobé funkce sinusového uzlu a transportní funkce levé síně s nižší frekvencí postprocedurální implantace trvalé kardiostimulace.^{343,345–348} Na Mayo Clinic v USA v 90 letech provedli technikou Cox Maze III přes 200 operací s velmi dobrými výsledky.³⁴⁹ Přes 75% pacientů podstoupilo kombinovaný kardiochirurgický výkon pro přidružené srdeční onemocnění, korekce FiS byla dosažena u 90% pacientů a celková časná mortalita souboru byla 1,4%. Implantace trvalého kardiostimulátoru byla indikována ve 3,2% případů. Na druhou stranu je operace Cox Maze III prováděná technikou "cut and sew" považována za velmi extenzivní výkon spojený s nezanedbatelnými pooperačními krevními ztrátami a s dlouhou dobou mimotělního oběhu a kardioplegické zástavy.³⁵⁰ Proto dalším přelomovým krokem, který techniku Cox Maze posunul vpřed a vedl k jejímu rozšíření mezi kardiochirurgy, bylo zavedení alternativních zdrojů (energií) do klinické praxe. Dlouhé transmurální linie vytvářené těmito energiemi (především radiofrekvenční energií a kryoenergií) nahrazují "rizikové" chirurgické incize.^{345,351–358} Tento způsob chirurgické ablace, který je podstatně méně invazivní, snadno reprodukovatelný a kratší, se začal užívat již koncem 90 let 20. století.^{359,360} K jejímu významnějšímu rozšíření dochází ale až po roce 2002, kdy sada lézí Cox Maze III provedená radiofrekvenční energií nebo kryoenergií byla uvedena oficiálně do praxe pod názvem Cox Maze IV.³⁶¹ Podle STS databáze (The Society of Thoracic Surgeons National Database) již v roce 2005 podstoupilo Cox Maze IV

proceduru 12 737 nemocných, což potvrzuje, k jak významnému rozmachu metody během krátkého časového intervalu došlo.

4.6.1 Radiofrekvenční ablace

Při aplikaci radiofrekvenční energie dochází k tvorbě ablačních lézí působením tepla. Teploty dosahující 60 až 80 st. Celsia způsobují koagulační nekrózu buněk a okolních struktur tkáně.^{362,363} Tepelná energie rozpouští membránové lipidy a inaktivuje proteiny. To vede k rozpadu stavby buněk i k destrukci kolagenních struktur mezibuněčného prostoru.³⁶⁴ Během 8 týdnů je nekrotická tkáň nahrazena fibrózou (jizvou) a ohraničena chronickou zánětlivou infiltrací.³⁶⁵ Mezi prvními použil radiofrekvenci Sheinman v experimentální studii k ablací Hisova svazku v roce 1981.³⁶⁶ O rozšíření RF v klinické praxi se zasloužil Thomas,³⁶⁰ který v letech 1995 až 1998 provedl se svými kolegy radiofrekvenční ablací pro fibrilaci síní u 25 pacientů.

Zpočátku byla užívána radiofrekvence monopolární. Tvorba ablací monopolární RF byla ale doprovázena obtížemi s dávkováním energie a jejím šířením do okolí, což mělo negativní dopad na transmuralitu a kontinuitu lézí.³⁶⁷ Po užití monopolární RF byly popsány závažné komplikace (poškození arteria circumflexa, poranění jícnu, atrioesofageální píštěl)^{368–370} a vytvořené léze byly navíc vysoce trombogenní s rizikem následné embolizace.³⁷¹ Na přelomu 20. a 21. století došlo postupně k přechodu od monopolární k bipolární radiofrekvenci. Bipolární RF umožňuje přesnější dávkování energie a její distribuci a rozložení ve tkáni.³⁷² To je sledováno dosažením velmi kvalitní transmuralní léze za použití podstatně nižší dávky energie a redukcí poškození okolních struktur. Tvorba RF lézí není ovlivněna krevním průtokem, což umožňuje její provedení na bijícím srdci, bez užití mimotělního oběhu.^{373,374} Je proto s výhodou užívána při chirurgických ablacích pro FiS z miniinvazivních operačních přístupů (tzv. mini-Maze procedury).^{23,24,71,375} Pro provedení kompletní biatriální ablace je ale vyžadována kombinace bipolární RF s unipolární RF nebo s kryoablací, které jsou nezbytné ke tvorbě linie k mitrálnímu a trikuspidálnímu anulu.^{367,376}

4.6.2 Kryoablace

Kryoablační linie jsou vytvářeny zmrazením tkáně (obrázek 10 a 11).³⁷⁷ K dosažení nízkých teplot se používají plyny argon a oxid dusný. Při ablací jsou tkáně velmi rychle zmrazeny podle typu použitého kryoablačního systému na teploty buď mínus 60-80 st. C (např. cryoICE/Atricure, plyn oxid dusný)^{346,378,379} nebo mínus 120-160 st. C (např. Cardioblate Cryoflex/Medtronic, plyn argon).³⁸⁰ Působením tak nízké teploty na tkáň tloušťky 4 mm je dosažena efektivní transmurní léze během 60 sekund.³⁸¹ Kryosystémy lze kombinovat s různými typy sond. Nejpoužívanější jsou flexibilní sondy, umožňující chirurgovi přizpůsobit její tvar typu linie a anatomii srdečních oddílů. Tvorba ledových krystalů během mrazení je příčinou vzniku adheze mezi tkání a sondou, která zajišťuje jejich dokonalý vzájemný kontakt a brání dislokaci sondy.



Obrázek 10 **Kryoablace levé síně**

Zadní obvod linie izolující pravostranné plicní žíly (modrá šipka). Přední část obvodu je tvořena incizí levé síně



Obrázek 11 **Kryoablace pravé síně**

Linie spojující incizi pravé síně s ouškem

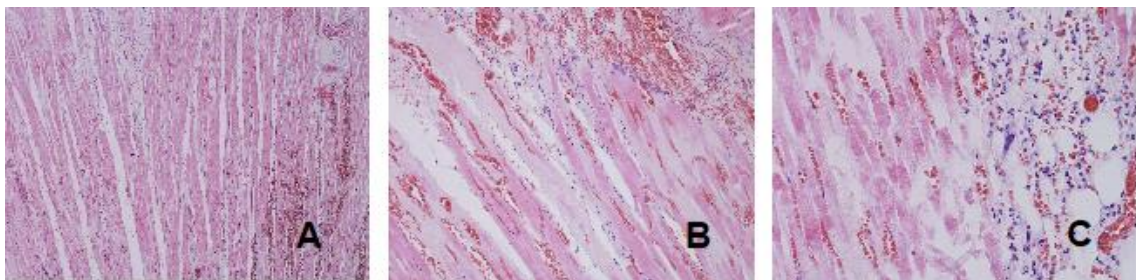
(foto archiv autora)

Pro formování kryolýze jsou charakteristické 3 fáze:^{362,382}

1. fáze (fáze mrazení a tání) probíhá během vlastní kryoablace. Vlivem nízké teploty se intra a extracelulárně tvoří ledové krystaly vedoucí ke změně propustnosti buněčné membrány a k ireverzibilnímu poškození buněčných organel.³⁴⁶

2. fáze (fáze hemoragie a zánětlivé reakce) nastupuje přibližně za 48 hodin. Je charakteristická prokrvácením, edémem a iniciací zánětlivé reakce. Během 1 týdne dochází k demarkaci léze (obrázek 12).

V 3. fázi (fáze fibrózy) je v průběhu následujících 2 až 4 týdnů nahrazená tkáň kolagenním vazivem infiltrovaným tukovými buňkami. Mimobuněčné matrix po aplikaci kryoenergie zůstává intaktní.³⁴⁶ Vytvořená jizva je vysoce homogenní,^{364,383} s jasně diferencovanými okraji a nízkým arytmogenním potenciálem.^{384–386}



Obrázek 12 **Změny ve stěně levé síně v místě kryoablační linie 4. den**

Fotografie histologického preparátu stěny levé síně z místa kryoablační linie 4 dny po ablacii zachycující nekrotické kardiomyocyty (hypereosinofilní buňky se ztrátou barvitelnosti jader). Dále jsou patrná ložiska prokrvácení a reaktivní zánětlivá celulizace tvořená neutrofily mezi nekrotickými buňkami.

Zvětšení 4x (A), 10x (B), 20x (C).

(autor snímků MUDr. Mária Gamratová, Ústav patologie FN Ostrava)

Z principu tvorby kryoablačních lézí vyplývá, že opakováním kryoablace v tomtéž místě na rozdíl od RF, u které následné ablace vedou k extenzi a prohloubení léze, k dalšímu rozšíření léze nedochází.³⁸⁷

Kryoablační linie, díky zachování intaktního endotelu a nižší aktivaci trombocytů nesou velmi nízké riziko tromboembolických komplikací.³⁸⁸ Incidence vzniku trombu v místě kryolýze dosahuje přibližně 30% (proti 76% incidenci při užití RF).³⁸⁹

I když bylo popsáno lehké poranění jícnu během experimentální kryoablace u ovcí,³⁹⁰ je tato metoda považována za velmi bezpečnou s minimálním rizikem poškození okolních tkání.³⁷⁰ Relativní nevýhodou kryoablačních systémů se může zdát jejich fixní nastavení neumožňující jakoukoli změnu během výkonu a jedinou proměnnou, kterou může operátor ovlivnit, je doba mrazení.

Zásadnější pro praxi, nicméně sporné, je užití mimotělního oběhu během kryoablace. Průtok krve ohříváním tkáně ovlivňuje negativně tvorbu transmurální léze a snižuje účinnost kryoablace.^{390,391} Z tohoto důvodu se kryoablace na většině pracovišť provádí na mimotělním oběhu a ventovaném srdci. V novějších publikacích se ale můžeme setkat s užitím kryoablace na bijícím srdci bez mimotělního oběhu.³⁹² Jejich autoři poukazují na vysokou efektivitu kryoablačního systému i v tomto případě a předkládají důkazy o vytváření srovnatelně kvalitních transmurálních lézí jako při endokardiální kryoablací na bezkrevném srdci. Určitou roli při dosažení těchto výsledků může hrát technologický vývoj, díky kterému kryoablační systémy v současnosti dosahují podstatně vyšší výkonnosti.

Užití radiofrekvenční energie a kryoenergie při ablací v léčbě fibrilace síní bylo porovnáno v klinických studiích^{377,393–398} a podle jejich závěrů jsou obě metody srovnatelné, bez signifikantního rozdílu s ohledem na celkovou bezpečnost.³²⁶

4.7 Klinické metody léčby fibrilace síní se zaměřením na autonomní nervový systém

4.7.1 Úvod

Závěry studií věnované významu ANS na vznik a trvání fibrilace síní vnesly do problematiky FiS naději, že případná modulace autonomní inervace může přinést další terapeutické možnosti v léčbě FiS. Mezi metody, které se cestou ovlivněním ANS snaží eliminovat FiS, můžeme zahrnout ablací či blokádu ganglion stellatum, renální denervaci, ablací gangliových pletení, stimulaci krčního parasympatického nervového systému (tzv. vagové manévry), subkutánní či transkutánní stimulaci a další nové farmakologické a biologické terapeutické postupy.

4.7.2 Ablace ganglion stellatum a renální denervace

Pokusy ablace ganglion stellatum s cílem redukce výskytu FiS u laboratorních psů byly prováděny již před mnoha lety, ale díky nepřesvědčivým výsledkům a velmi obtížné aplikovatelnosti na lidskou populaci zůstaly na experimentální úrovni.¹⁴⁻¹⁷ Ablace GS sice vedla ke zrušení fibrilace síní či supraventrikulární tachykardie vyvolanou sympatovagálními vlivy, ale nebyla schopna zabránit další recidivě arytmie a jejímu trvání.³⁹⁹ Navíc byla ablace GS doprovázena nežádoucími ireverzibilními změnami v sympatickém nervovém systému.

Renální denervace je poměrně mladou metodou, která je prováděna v indikovaných případech u pacientů se závažnou rezistentní hypertenzí.^{400,401} Podle závěrů nedávných studií může renální denervace zlepšit výsledky katetrizačních izolací plicních žil v léčbě FiS.⁴⁰²⁻⁴⁰⁴ Na širší rozšíření v praxi ale tato metoda zatím čeká a její budoucnost se bude odvíjet od výsledků nadcházejících studií.⁴⁰⁵

4.7.3 Katetrizační ablace GP

V klinické praxi se pozornost obrací především směrem k vnitřnímu srdečnímu ANS. Ablace gangliových pletení je již léta úspěšně prováděna mnohými intervenčními arytmology i kardiochirurgy. Na skutečnost, že ablace GP může přispět k ukončení fibrilace síní během ablačního výkonu poukázal Platt⁴⁰⁶ v r. 2004. Šlo o první klinickou studii, ve které byla popsána identifikace GP kolem ústí plicních žil vysokofrekvenční stimulací. Ablací těchto míst u pacientů s perzistentní FiS dosáhl autor ukončení fibrilace u 96% pacientů během 6 měsíčního sledování.

Izolovaná ablace gangliových pletení se ale ukázala v léčbě FiS jako nedostatečná^{18,19,407} a odbornými společnostmi v současnosti není doporučována.⁴⁰⁸ Jsou však prezentovány skvělé výsledky, které jsou dosahovány komplexními katetrizačními^{20,21} i chirurgickými²²⁻²⁵ ablačními sety lézí, jejichž součástí je i cílená ablace gangliových pletení.

Pappone a kol.²¹ publikoval výsledky studie u 297 pacientů s paroxysmální FiS, kteří podstoupili katetrizační RF ablací v rozsahu izolace plicních žil s úplnou vagovou denervací (tzn. zrušení všech vagálních reflexů v okolí ústí PŽ). Na konci 12 měsíčního sledování bylo 99% pacientů bez FiS.

Katritsis a kol.²⁰ porovnával výsledky radiofrekvenční izolace PŽ s izolací PŽ rozšířenou o mapování a ablaci GP u pacientů s paroxysmální FiS. Na konci 12 měsíčního sledování bylo ve skupině pacientů po izolaci PŽ bez arytmie 60,6% a ve druhé skupině (izolace PŽ + ablaci GP) 85,3% pacientů.

Srovnání selektivní ablaci GP mapováním vysokofrekvenční stimulací s ablací GP podle jejich anatomické lokalizace provedl Pokushalov a kol.⁴⁰⁹ Bez arytmie bylo na konci 13 měsíčního sledování 42,5% pacientů po selektivní ablaci GP a 77,5% pacientů po extenzivní ablaci GP podle anatomických oblastí.

4.7.4 Ablace GP jako součást stand-alone chirurgické ablaci, mini-Maze

V oboru kardiochirurgie je ablaci GP nejčastěji uváděna v souvislosti se stand-alone chirurgickou ablací pro fibrilaci síní z miniinvazivních přístupů. Operace byly z počátku prováděny z jednostranné nebo oboustranné torakotomie,^{22,410} s použitím nebo bez použití mimotělního oběhu. Za průkopníka miniinvazivní chirurgické léčby FiS lze bezesporu považovat Randall K. Wolfa,²² který již v letech 2003 až 2004 provedl videoasistovanou izolaci plicních žil z bilaterální torakotomie bez mimotělního oběhu u 29 pacientů.

S postupem doby se operace začaly a již několik let úspěšně provádí z plně torakoskopického přístupu na bijícím srdci bez ECC (mimotělní oběh, extracorporeal circulation).^{23–25} Studie přinášejí velmi dobré výsledky této operace "mini-Maze" v léčbě paroxysmální, perzistentní i dlouhodobě perzistující fibrilace síní u pacientů bez strukturálního onemocnění srdce. Nabytí nových zkušeností a vývoj vhodného instrumentária umožnil rozvoj metody a rozšíření izolace plicních žil o ablaci vegetativních ganglií a o další ablační linie vycházející z Cox Maze procedury přizpůsobené miniinvazivnímu přístupu. Rozšíření izolace plicních žil o linie ve stěně levé síně a směrem k aortálnímu anulu vedlo k dalšímu zlepšení výsledků procedury mini-Maze, a to především u pacientů s perzistentní a dlouhodobě perzistující fibrilací síní.^{25,25,314,411–413} U těchto typů fibrilace je rozšířeným setem lézí včetně ablaci GP dosahováno na konci 12 měsíčního sledování 77-87% úspěšnosti v dosažení sinusového rytmu.^{23,413,414}

Výsledky torakoskopických ablaci mohou být navíc podpořeny adjuvantní medikamentózní terapií. Wang a kol.⁴¹⁵ publikoval zvýšení úspěšnosti torakoskopické

izolace PŽ s ablací GP v kombinaci s terpaí irbesartanem u pacientů s dlouhodobě perzistující FiS. SR bylo dosaženo u 92,7% pacientů s farmakem v medikaci a v kontrolní skupině bez medikace u 67,5%.

Miniinvazivní chirurgická ablace je považovaná za bezpečnou metodu bez nárůstu mortality a závažných kardiálních komplikací.^{23,25,413,416,417} Mezi literárně publikované komplikace, které se vyskytly v průběhu operace nebo po výkonu, patří například implantace trvalé kardiostimulace,^{25,414,417} poranění bráničního nervu,^{414,416,418} hemothorax,^{413,414,416} pneumothorax,^{23,413,416} infekce rány,⁴¹⁸ TIA (tranzitorní ischemická ataka),⁴¹⁴ plicní embolie,⁴¹⁴ pneumonie⁴¹³ nebo poranění plicnice.^{25,418} Frekvence publikovaných komplikací je ale nízká a pohybuje se v jednotkách procent.

4.7.5 Ablace GP jako součást konkomitantní chirurgické ablace

Technika mapování a ablace vegetativních ganglií během kombinované kardiokirurgické operace ze sternotomie je prakticky totožná s jejím provedením během mini-Maze procedury. Minimální rozdíly můžeme spatřit pouze v instrumentáriu, které je přizpůsobeno operačnímu přístupu. V publikovaných studiích jsou chirurgy užívány bipolární radiofrekvenční instrumenty,^{419–421} které umožňují mapování, radiofrekvenční ablaci, stimulaci a senzování elektrického potenciálu. Snadné přepínání funkcí na konzole umožňuje změnu funkce instrumentu bez změny jeho polohy v operačním poli. V průběhu mapování se sleduje odpověď ganglií na vysokofrekvenční stimulaci. Za indikační kritérium pro ablaci ganglií (= pozitivní odpověď) je u sinusového rytmu považováno dvojnásobné prodloužení intervalu R–R.⁶⁸ V případě fibrilace síní je indikačním kritériem zpomalení frekvence komor minimálně o 50% a současně pokles tlaku krve o více než 20 mmHg.^{68,409} Ablace aktivních ganglií se provádí opakovaně, až do vyhasnutí pozitivní odpovědi ganglia na kontrolní stimulaci.

Na rozdíl od katetrizačních a miniinvazivních chirurgických ablací, na téma ablace GP v rámci konkomitantní chirurgické ablace je publikováno poměrně málo. Autoři ve studiích porovnávají různé techniky ablací⁴²⁰ nebo se věnují mapování ganglií a tvorbě map podle jejich aktivity.⁷² Závěry randomizovaných studií srovnávající účinnost ablační terapie s provedením a bez provedení ablace GP jsou navíc rozporuplné.^{419,421}

5 Studie

5.1 Úvod

V léčbě fibrilace síní u pacientů, kteří podstupují na našem pracovišti kardiochirurgický výkon ze sternotomie, je v indikovaných případech již mnoho let standardně prováděna kryoablace levé síně. V letech 2012 až 2014 jsme se rozhodli u vybrané skupiny pacientů, kteří byli indikováni ke konkomitantní ablací, rozšířit kryoablaci levé síně o ablací vegetativních ganglií srdečních síní na základě jejich cíleného mapování.

5.2 Cíle studie

1. Vyhodnotit podíl pacientů se sinusovým rytmem a fibrilací síní v jednotlivých etapách sledování a provést srovnání dat v rámci skupin pacientů s provedenou ablací vegetativních ganglií a bez ablace GP
2. Provést srovnání počtů pacientů se sinusovým rytmem a fibrilací síní v rámci jednotlivých typů fibrilace síní
3. Vyhodnotit frekvenci závažných perioperačních a pooperačních komplikací a 30 denní a celkové mortality
4. Analyzovat výskyt poruch srdečního rytmu v pooperačním období
5. Analyzovat frekvenci užívání antiarytmické medikace, farmakologické verze, elektrické kardioverze a implantace trvalé kardiostimulace
6. Posoudit závislost rekurence fibrilace síní na dilataci levé síně s předozadním rozměrem mezi 50 a 65 mm a na strukturálním onemocnění srdce

5.3 Výběr pacientů

Do studie bylo zařazeno celkem 100 po sobě jdoucích pacientů, kteří podstoupili operaci srdce na pracovišti kardiochirurgického centra Fakultní nemocnice Ostrava v období od července 2012 do prosince 2014. Základní indikací ke kardiochirurgické operaci bylo strukturální onemocnění srdce. U pacientů byla rovněž diagnostikována paroxysmální, perzistentní nebo dlouhodobě perzistující fibrilace síní, pro kterou byla indikována konkominantní chirurgická ablace. U všech pacientů ve studii byla provedena kryoablace levé síně v identickém rozsahu (rozsah lézí viz kapitola 5.4). U náhodně vybraných 35 pacientů (skupina GP) byla navíc ablace levé síně rozšířena o cílené mapování a radiofrekvenční ablaci vegetativních ganglií. Kontrolní skupinu tvořilo zbývajících 65 pacientů, u kterých byla provedena pouze kryoablace levé síně bez mapování a ablace GP (skupina LS). Kryoablace levé síně je na našem pracovišti standardním operačním výkonem a všichni kardiochirurgové užívají srovnatelnou techniku. Naopak ablace GP s mapováním na našem pracovišti standardně prováděna není a vyžaduje edukaci ke zvládnutí operační techniky. Operace pacientů skupiny GP byly provedeny jedním chirurgem.

Předoperační data pacientů obou skupin jsou prezentovány a porovnány v tabulce 1.

Obě skupiny byly srovnatelné a nevykazovaly signifikantní rozdíl ve sledovaných předoperačních proměnných s výjimkou incidence CMP/TIA v anamnéze, kde byla vyšší incidence této komorbidity v kontrolní skupině (skupina GP 2 (6%) vs. skupina LS 14 (22%), $p = 0,040$). Zastoupení jednotlivých typů fibrilace síní bylo v obou skupinách rovněž srovnatelné a je prezentováno v tabulce 2.

Do studie byli zařazeni pacienti s dilatovanou levou síní s předozadním rozměrem do 65 mm

Tabulka 1 Srovnání předoperačních údajů pacientů obou skupin

	Skupina GP <i>n</i> = 35	Skupina LS <i>n</i> = 65	<i>p</i>
Věk	69 ± 6,4	69 ± 7,4	0,617
Pohlaví (M/Ž)	18/17 (51/49)	31/34 (48/52)	0,721
Body mass index	31 ± 4,9	30 ± 4,9	0,099
Hypertenze	32 (91)	53 (81)	0,186
Diabetes mellitus	9 (26)	12 (18)	0,396
Kreatinin v séru (umol/l)	103 ± 45,4	102 ± 27,2	0,298
CMP/TIA	2 (6)	14 (22)	0,040
Reoperace	0	1 (2)	
NYHA klasifikace	2	2	0,999
Euroscore II	4 ± 2,4	4 ± 4,7	0,301
CHA ₂ DS ₂ -VASc skóre	3,8 ± 1,4	3,6 ± 1,5	0,387
Rozsah indikovaných intervencí:			
pouze CABG	5 (14)	3 (5)	
jeden jiný výkon než CABG	4 (12)	8 (12)	
2 a více výkonů	26 (74)	54 (83)	0,227
EFLK (%)	45 ± 10,2	50 ± 9,8	0,057
EFLK > 50%	15 (43)	42 (65)	
EFLK 30-50%	17 (49)	20 (31)	
EFLK < 30%	3 (8)	3 (4)	0,109
Rozměr levé síně (mm)	45 ± 4,8	47 ± 5,5	0,544
Enddiastolický rozměr LK (mm)	54 ± 6,7	51 ± 5,8	0,086

Data jsou uvedena v průměrech se směrodatnou odchylkou nebo v absolutních počtech a procentech.

M - muži; Ž - ženy; CMP - cévní mozková příhoda; TIA - tranzitorní ischemická ataka; NYHA - New York Heart Association; CHA₂DS₂-VASc - Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, vascular disease, sex; CABG - coronary artery bypass graft; EFLK - ejekční frakce levé komory; LK - levá komora

Tabulka 2 Srovnání skupin podle typu fibrilace síní

Typ fibrilace síní	Skupina GP <i>n</i> = 35	Skupina LS <i>n</i> = 65	<i>p</i>
Paroxysmální	14 (40)	28 (43)	0,838
Perzistentní	15 (43)	25 (38)	
Dlouhodobě perzistující	6 (17)	12 (18)	

Data jsou uvedena v absolutních počtech a procentech

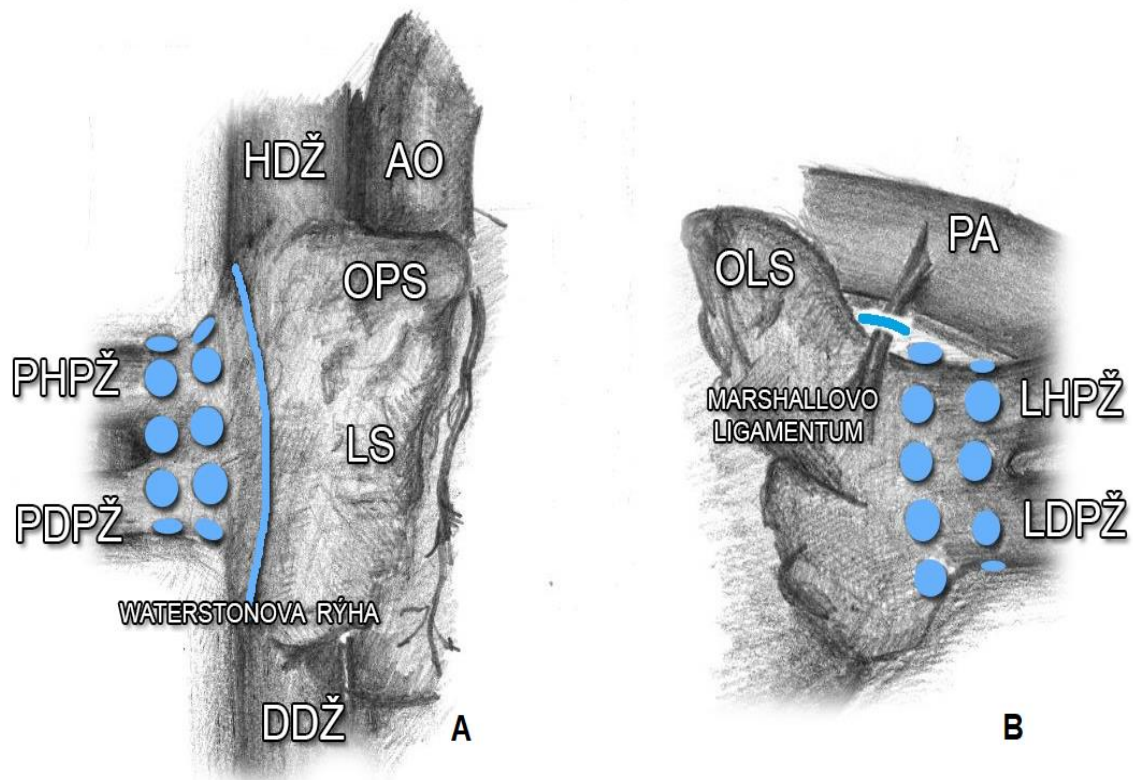
5.4 Chirurgická technika

Všichni pacienti ze studie byli operováni ze střední sternotomie. Chirurgický výkon na srdci včetně ablace levé síně byl proveden na mimotělního oběhu v kardioplegické zástavě s bikavální kanylací a ventováním arteria pulmonalis. Pokud se neprováděla aortotomie, zavádělo se rovněž dvoucestné sání do ascendentní aorty.

U pacientů ze skupiny GP bylo provedeno ještě před spuštěním mimotělního oběhu mapování a cílená ablace vegetativních ganglií kolem ústí pravostranných plicních žil. Ganglia byla ablována v případě záchyty jejich pozitivní odpovědi na vysokofrekvenční stimulaci během mapování. V oblasti kolem levostranných PŽ bylo mapování a ablace GP provedena po spuštění mimotělního oběhu, ještě před kardioplegickou zástavou.

Rozsah mapování ganglií byl proveden dle schématu na obrázku 13.

Součástí procedury byla rovněž discize a ablace Marshalova ligamenta.



Obrázek 13 Schéma mapování vegetativních ganglií

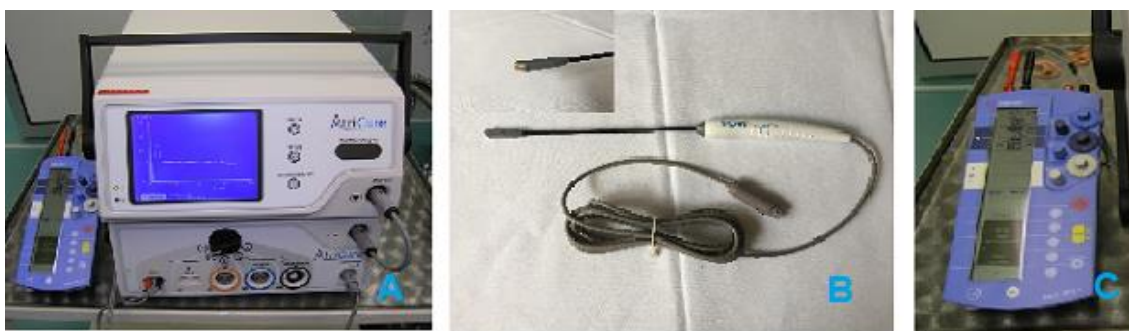
A: Mapování v okolí ústí pravostranných plicních žil

B: Mapování v okolí ústí levostranných plicních žil

AO – aorta, DDŽ – dolní dutá žíla, HDŽ – horní dutá žíla, LDPŽ – levá dolní plicní žíla, LHPŽ – levá horní plicní žíla, LS – levá síň, OLS – ouško levé síně, OPS – ouško pravé síně, PA – plicnice, PDPŽ - pravá dolní plicní žíla, PHPŽ – pravá horní plicní žíla.

(autor kresby MUDr. Marek Bortlíček)

K mapování a ablaci GP byla použita radiofrekvenční ablační jednotka AtriCure ("Ablation Sensing Unit & Switch Box") (obrázek 14A) a multifunkční pero "Isolator multifunctional pen" (AtriCure, West Chester, Ohio, USA) (obrázek 14B). Vysokofrekvenční stimulace k mapování (1000 impulzů/min, potenciál 18 V, šíře impulzu 1,5 ms) byla zajištěna externím stimulátorem PACE 203 H (OSCOR Inc., Palm Harbor, USA) (Obrázek 14C).



Obrázek 14

A: radiofrekvenční ablační jednotka AtriCure

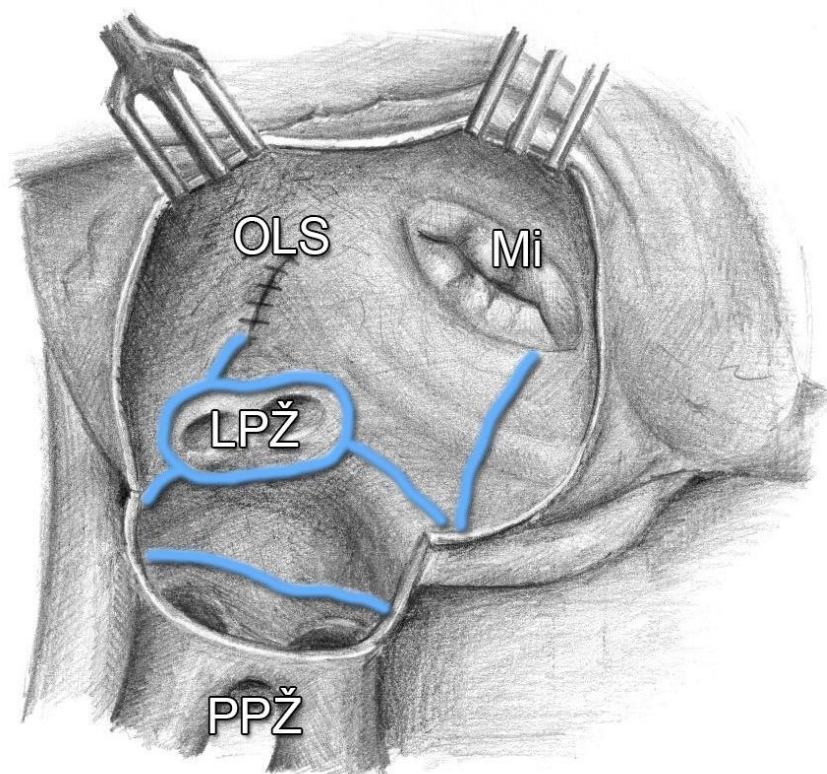
B: multifunkční pero "Isolator multifunctional pen" AtriCure

C: externí stimulátor PACE 203 H OSCOR

(s laskavým svolením zástupce firmy)

Za pozitivní odpověď ganglií na vysokofrekvenční stimulaci během mapování a současně indikačním kritériem pro jejich ablací bylo považováno u sinusového rytmu dvojnásobné prodloužení intervalu R–R a u fibrilace síní zpomalení frekvence komor minimálně o 50% s poklesem tlaku krve o více než 20 mmHg. V případě záchytu pozitivní odpovědi, byla po přepnutí funkce instrumentária bez změny jeho pozice v operačním poli provedena vlastní ablace ganglia. Po ablaci následovala kontrolní stimulace. V případě trvání pozitivní reakce byla ablace opakovaná, až do vyhasnutí odpovědi ganglia.

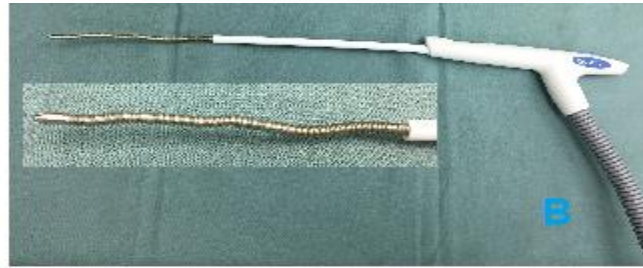
Další fáze operace byla shodná pro obě skupiny pacientů. Po naložení příčné aortální svorky a podání kardioplegie následoval chirurgický výkon na srdci. Jeho součástí byla kryoablace levé síně v rozsahu izolace pravostranných a levostranných PŽ, box léze (izolace zadní stěny LS), léze istmu levé síně (spojovací léze s mitrálním anulem), resekce ouška levé síně a spojovací léze baze ouška s levostrannými PŽ (obrázek 15). K provedení kryoablačních lézí byl použit přístroj Cardioblade Cryoflex (The Cardioblade CryoFlex Argon-powered Cryoablation System, Medtronic USA, Inc.) (obrázek 13A) a flexibilní sonda Cardioblade CryoFlex (Medtronic USA, Inc.) (Obrázek 16B).



Obrázek 15 Schéma kryoablace levé síně

Modré linie znázorňují izolaci pravostranných plicních žil (PPŽ) a levostranných plicních žil (LPŽ), box lézi (izolace zadní stěny levé síně spojením horních a dolních pravých a levých plicních žil), spojovací lézi s anule mitrální chlopně (Mi) a spojovací lézi LPŽ s bazí ouška levé síně (OLS) po jeho resekci (autor kresby MUDr. Marek Bortlíček)

Léze byly tvořeny působením teploty minus 120 až minus 160°C po dobu 60 sekund. Pokud kardiochirurgický výkon vyžadoval otevření levé síně z důvodů např. výkonu na mitrální chlopni nebo extirpace myxomu, byla kryoablace LS provedena endokavitálně. V ostatních případech byly linie tvořeny přiložením sondy epikardiálně. Spektrum kardiochirurgických výkonů, délka mimotělního oběhu a kardioplegické zástavy jsou prezentovány v tabulce 3.



Obrázek 16

**A: Konzola pro chirurgickou kryoablaci
Cardioblade CryoFlex Medtronic**

**B: Flexibilní chirurgická kryosonda
Cardioblade CryoFlex Medtronic**

(s laskavým svolením zástupce firmy)

Tabulka 3 Srovnání skupin podle typu kardiochirurgických výkonů a perioperačních údajů

	Skupina GP <i>n</i> = 35	Skupina LS <i>n</i> = 65	<i>p</i>
Plastika mitrální chlopně	19 (54)	40 (62)	0,863
Náhrada mitrální chlopně			
- mechanickou protézou	2 (6)	2 (3)	
- bioprotézou	4 (11)	7 (11)	
Plastika trikuspidální chlopně	17 (49)	34 (52)	0,721
Náhrada aortální chlopně			0,570
- mechanickou protézou	1 (3)	2 (3)	
- bioprotézou	5 (14)	15 (23)	
CABG	15 (43)	26 (40)	0,782
Jiné	4 (11)	15 (23)	0,157
Doba kardioplegické zástavy	87 ± 26,4	97 ± 27,8	0,429
Doba mimotělního oběhu	140 ± 41,4	135 ± 36,8	

Data jsou uvedena v průměrech se směrodatnou odchylkou nebo v absolutních počtech a procentech. CABG - coronary artery bypass graft

5.5 Statistické zpracování dat

Pro popis souboru byla použita základní popisná statistika (medián, aritmetický průměr, směrodatná odchylka, frekvenční tabulky).

U kvantitativních znaků byl proveden test normality Shapiro-Wilkův test.

Na základě rozložení dat byl pro srovnání souboru použit t-test pro dva výběry nebo neparametrický Wilcoxonův test pro dva výběry.

Pro testování rozdílů u kvalitativních znaků byl použit chí-kvadrát test, pokud nebyla splněna podmínka pro jeho použití, byl použit Fisherův exaktní test.

Pro hodnocení parametrů před zákrokem a rok po zákroku byl pro kvantitativní znaky použit párový t-test a pro znaky kvalitativní test symetrie.

Pro grafické znázornění byly použity sloupcové grafy.

Statistické testy byly hodnoceny na hladině významnosti 5%.

Pro zpracování byl použit program Stata verze 13.

Statistická analýza byla provedena na Centru epidemiologického výzkumu lékařské fakulty University Ostrava. (Center for Epidemiological Research, Faculty of Medicine, University of Ostrava).

5.6 Pooperační péče

5.6.1 Vedení antiarytmické medikace

U pacientů, kteří užívali antiarytmika před operací, bylo pokračováno v medikaci i pooperačně, pokud nebyla z nějakého důvodu (např. bradykardie) kontraindikována. V terapii nového záchytu FiS v pooperačním období byla užitá antiarytmika amiodaron, digoxin a propafenon. Antiarytmikem první volby byl amiodaron. Saturace antiarytmikem byla zahájena intravenózní infuzí, která byla následována perorální medikací. Pokud nedošlo k farmakologické verzi po dosažení účinné hladiny amiodaronu (> 6 gramů), byla provedena elektrická kardioverze.

V podávání amiodaronu bylo pokračováno ještě 1 měsíc po propuštění. Jeho následné vysazení záviselo na srdečním rytmu.

V případě kontraindikace amiodaronu byla nasazena jiná vhodná antiarytmika nebo kombinace antiarytmik.

Antiarytmika třídy II (β -blokátory) byla ze statistického vyhodnocení četnosti antiarytmik vyloučena.

5.6.2 Vedení antikoagulační medikace

Antikoagulační léčba warfarinem byla standardně nasazena všem pacientům po operaci chlopně.

U pacientů, u kterých nebyl proveden výkon na chlopni a užívali antikoagulancia z důvodu FiS již předoperačně, bylo po operaci v její medikaci pokračováno.

U ostatních pacientů byla antikoagulační medikace v pooperačním období nasazena jen v případě záchytu fibrilace síní, jejíž trvání přesahovalo 24 hod.

Pacientům po ablaci se sinusovým rytmem v pooperačním období nebo se záchytem jen krátkých paroxysmů fibrilace síní trvajících do 24 hod, a u kterých nebyl proveden výkon na chlopních, antikoagulační medikace nasazena nebyla.

Do doby dosažení účinné warfarinizace (hladina INR ≥ 2) byl pacientům aplikován subkutánně nízkomolekulární heparin.

Dávka warfarinu byla volena dle vyšetření protrombinového času a požadovaného rozmezí terapeutické hladiny INR.

Délka trvání antikoagulace byla volena podle typu indikace antikoagulační medikace. Trvání terapie pouze z důvodu FiS bylo 3 měsíce s cílovou hladinou INR 2,0-2,5. Další vedení medikace se odvíjelo od srdečního rytmu.

Po implantaci mechanické chlopní protezy byla pacientům nasazena trvalá antikoagulace s cílovou hodnotou INR 2,5-3 u protezy v aortální pozici a 3-3,5 u protezy v mitrální pozici.

Pacientum po plastice chlopně nebo s implantovanou chlopní bioprotezou byla nasazena antikoagulační terapie s cílovou hodnotou INR 2,5-3,5 po dobu 3 měsíců. Další pokračování antikoagulační medikace nebo změna na antiagregační medikaci se odvíjela od srdečního rytmu.

5.7 Způsob sledování srdečního rytmu

Vyhodnocení srdečního rytmu u pacientů ve studii probíhalo 7. pooperační den, 3. a 12. měsíc od operace. Všichni pacienti po operaci měli během hospitalizace telemetrickou monitoraci srdečního rytmu. 7. pooperační den bylo provedeno vyhodnocení srdečního rytmu z telemetrického záznamu za posledních 24 hod. Ve 3. a 12. měsíci sledování byli pacienti vyšetřeni kardiologem na naší ambulanci. Vyšetření zahrnovalo odběr anamnézy, fyzikální vyšetření, 12 svodové EKG a ECHO. Vlastní vyhodnocení srdečního rytmu proběhlo na základě získaných dat z 24 hod EKG Holter vyšetření, které bylo provedeno buď na naší ambulanci nebo v režii rajonního kardiologa. Jako rekurence FiS (selhání léčby) byl hodnocen záchyt arytmie trvající 30 sekund a déle.

5.8 Výsledky

5.8.1 Časné pooperační výsledky

Perioperačně ani pooperačně se nevyskytly žádné komplikace spojené s ablačním výkonem na levé síni ani s ablací vegetativních ganglií. Do 30 dnů od operace zemřel ve skupině GP jeden pacient (2,9%), ve skupině LA zemřeli tři pacienti (4,6%). Průměrná délka hospitalizace v našem souboru byla $15,7 \pm 5,9$ dní (v rozmezí 7 – 37) (ve skupině GP $15,0 \pm 5,1$ dní, ve skupině LS $16,3 \pm 6,8$ dní).

Ze závažných pooperačních komplikací se vyskytly revize pro krvácení ($n = 4$), renální insuficience vyžadující hemodialýzu ($n = 5$), reoperace pro paravalvulární leak ($n = 1$), CMP/TIA ($n = 1$), osteomyelitida sternu ($n = 1$), MODS (The Multiple Organ Dysfunction Syndrome) ($n = 3$), srdeční selhávání ($n = 3$), akutní infarkt myokardu ($n = 1$), respirační insuficience vyžadující reintubaci ($n = 6$), bronchopneumonie ($n = 8$). Tyto komplikace se vyskytly celkem u 18 pacientů (skupina GP 7 (20%), skupina LA 11 (17%), $p = 0,702$). Vyšší počty závažných komplikací v počtu dvou až pěti se vyskytly celkem u 8 pacientů. K těmto pacientům patřili všichni 4 pacienti, kteří zemřeli do 30 dnů od operace.

5.8.2 Srdeční rytmus v průběhu hospitalizace

V průběhu hospitalizace byla zaznamenána fibrilace síní nebo flutter síní celkem u 70 pacientů (23 ve skupině GP (66%, n = 35), 47 ve skupině LS (72%, n = 65)) (tabulka 4). Ve skupině GP byla FiS zachycena u 20 (57%, n = 35) a flutter u 3 (9%, n = 35) pacientů. Ve skupině LS byla FiS zachycena u 41 (63%, n = 65) a flutter u 6 (9%, n = 65) pacientů.

Úspěšná farmakologická verze s nastolením sinusového rytmu a s jeho udržení po zbývajících dobu hospitalizace proběhla u 35 pacientů (50%, n = 70), (10 ve skupině GP (43%, n = 23), 25 ve skupině LS (53%, n = 47)). 33 farmakologických verzí proběhlo po nasycení amiodaronem, 1 po podání digoxinu a 1 po podání propafenonu.

Frekvence antiarytmické medikace je znázorněna v tabulce 5.

Předoperačně užívalo antiarytmika celkem 38 pacientů. 16 pacientům z nich byla antiarytmika po operaci vysazena, u 10 z nich z důvodu bradykardie nebo junkčního rytmu, u zbývajících 6 z důvodů absence arytmie v celém průběhu hospitalizace po operaci. U 11 pacientů byla antiarytmika digoxin (7) a propafenon (4) změněna na amiodaron.

Z důvodu pooperační fibrilace nebo flutteru síní byla nově nasazena antiarytmika celkem 36 pacientům (amiodaron 35, propafenon 1).

Tabulka 4 Frekvence typů srdečního rytmu v pooperačním období

	Skupina GP <i>n</i> = 35	Skupina LS <i>n</i> = 65	<i>p</i>
Sinusový rytmus	12 (34)	18 (28)	0,856
Fibrilace síní	20 (57)	41 (63)	
Flutter síní	3 (9)	6 (9)	
Poruchy rytmu vyžadující implantaci trvalé kardiostimulace	3 (9)	5 (8)	

Data jsou uvedena v absolutních počtech a procentech

K elektrické kardioverzi bylo přistoupeno v pooperačním období celkem ve 28 případech. Sinusový rytmus byl nastolen a udržen do propuštění u 15 pacientů (55%, n = 28). 16 EKV bylo provedeno po nasycení amiodaronem a sinusového rytmu bylo tímto způsobem dosaženo u 9 pacientů. U 1 pacienta nastala po EKV asystolie, pro kterou byla následně provedena implantace trvalé KS.

Před operací měli v našem souboru implantovaný trvalý kardiostimulátor 4 pacienti. V pooperačním období vyžadovalo implantaci trvalé kardiostimulace celkem 8 pacientů (8,3%, n = 96), 3 ze skupiny GP (8,8%, n = 34) a 5 ze skupiny LS (8,1%, n = 62) (p = 1,000) (tabulka 4). Závažné poruchy srdečního rytmu, které vedly k implantaci trvalé kardiostimulace, zahrnovaly SSS (sick sinus syndrom), AV blok III. st., junkční rytmus, brady forma FiS a asystolie. Jednomu pacientovi z této skupiny byla v rámci kardiochirurgické operace provedena implantace epikardiální elektrody z důvodu záchytu fibrilace komor před operací. Po operaci následovala plánovaná implantace ICD.

Z operačních výkonů byly u pacientů s pooperační implantací KS provedeny výkony na mitrální a trikuspidální chlopni (6x), revaskularizace myokardu (3x) a náhrada aortální chlopně (2x).

Při ukončení hospitalizace odcházelo 75 (78%, n = 96) pacientů se sinusovým rytmem (29 ve skupině GP (85%, n = 34), 46 ve skupině LS (74%, n = 62). 12 pacientů mělo fibrilaci síní a 9 stimulovanou akci srdeční.

S antiarytmickou medikací bylo propuštěno celkem 56 pacientů (58%, n = 96) (16 ve skupině GP (53%, n = 34), 40 ve skupině LS (65%, n = 62). 54 pacientů užívalo amiodaron, 2 pacienti propafenon (tabulka 5).

Tabulka 5 Srovnání frekvence antiarytmické medikace

Antiaritmická medikace	Skupina GP	Skupina LS	<i>p</i>
- před operací	<i>n</i> = 35	<i>n</i> = 65	
celkem	9 (26)	27 (42)	
amiodaron	3	14	
propafenon	2	4	
digoxin	4	9	0,581
- při dimisi	<i>n</i> = 34	<i>n</i> = 62	
celkem	16 (47)	40 (65)	
amiodaron	15	39	
propafenon	1	1	
digoxin	0	0	0,138
- 12. měsíc sledování	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 60	
celkem	16 (50)	32 (53)	
amiodaron	14	29	
propafenon	1	3	
digoxin	1	0	
verapamil	0	1	0,682

Data jsou uvedena v absolutních počtech a procentech

5.8.3 Výsledky ambulantního sledování

V průběhu 1letého sledování ve skupině GP 1 pacient zemřel a 1 pacient ze studie odstoupil, ve skupině LS zemřeli 2 pacienti.

Během intervalu sledování nebyla zjištěna žádná závažná komplikace ve vztahu k primárnímu kardiochirurgickému výkonu vyžadující reintervenci.

V závěrečné statistické analýze byla zpracována data jen těch pacientů, kteří setrvali ve studii po celou dobu sledování (skupina GP *n* = 32, skupina LA *n* = 60).

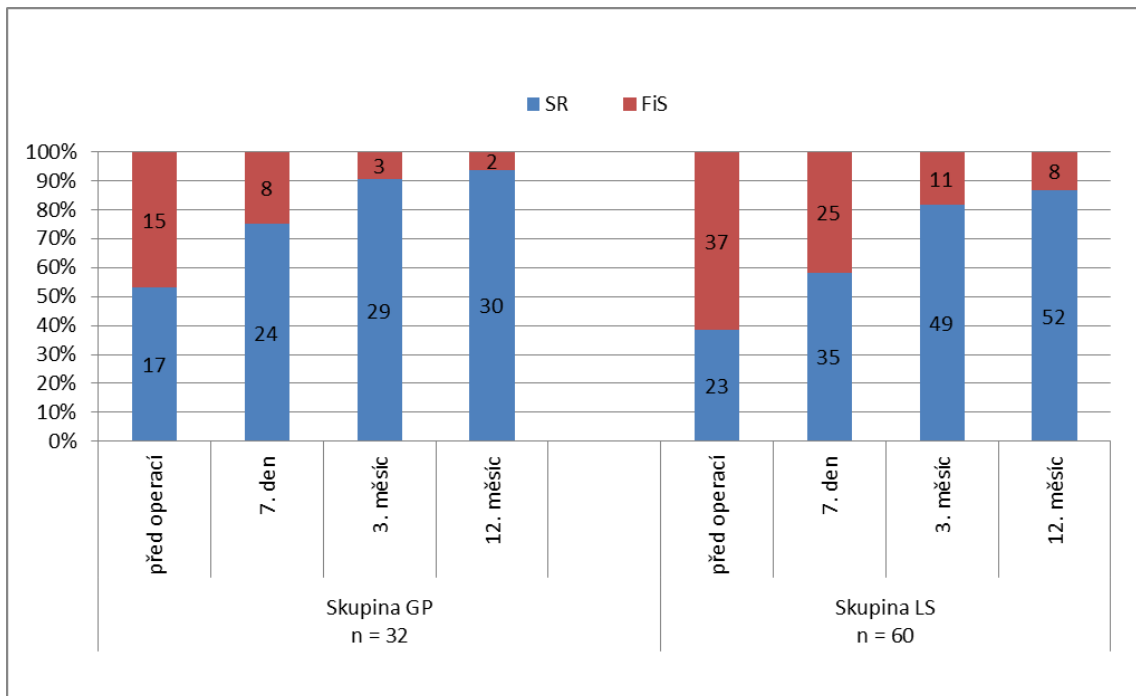
Počty pacientů se sinusovým rytmem a fibrilací síní v jednotlivých etapách sledování jsou znázorněny v grafech. V grafu 1 jsou navzájem porovnávány skupiny GP a LS a v grafu 2 je znázorněno srovnání srdečního rytmu v závislosti na typu fibrilace síní.

Sinusového rytmu bylo nezávisle na typu FiS dosaženo v jednom roce ve skupině GP u 30 (94%) a ve skupině LS u 52 pacientů (87%) ($p = 0,485$). Srovnatelné výsledky v obou skupinách byly dosaženy i v počtech pacientů se SR bez antiarytmik (skupina GP 16 (50%), skupina LS 28 (47%), $p = 0,184$).

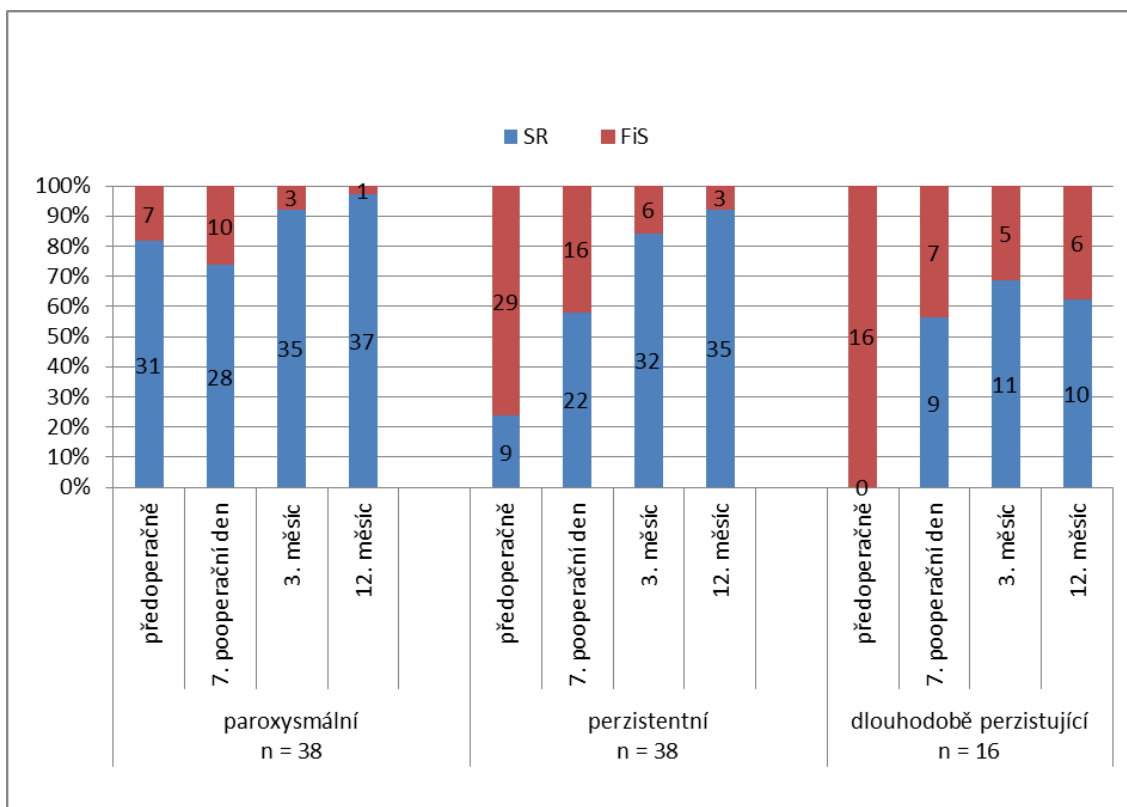
Dle typu fibrilace bylo na konci sledování dosaženo sinusového rytmu u více než 90% pacientů s paroxysmální nebo perzistentní FiS (97% paroxysmální, 92% perzistentní). U pacientů s dlouhodobě perzistující FiS byla frekvence SR signifikantně nižší (63%, $p = 0,003$).

Jeden pacient vyžadoval implantaci trvalé kardiostimulace pro brady formu FiS v 11. měsíci od operace. Výsledná četnost implantace trvalé kardiostimulace na konci sledování dosáhla necelých 10%.

V dalším šetření byl hledán vztah mezi rekurencí FiS a dilatací levé síně s předoperačním předozadním rozměrem mezi 50 a 65 mm a mezi rekurencí FiS a strukturálním onemocněním srdce. V naší populaci nebyl mezi rekurencí FiS a výše uvedenými proměnnými zjištěn statisticky významný vztah.



Graf 1 Incidence sinusového rytmu (SR) a fibrilace síní (FiS) v obou sledovaných skupinách



Graf 2 Incidence sinusového rytmu (SR) a fibrilace síní (FiS) podle typu fibrilace síní

5.9 Vyhodnocení cílů studie

1. Ablace vegetativních ganglií neovlivnila výsledky ablační terapie ve sledované skupině pacientů. Sinusového rytmu bylo nezávisle na typu FiS dosaženo v jednom roce sledování ve skupině GP u 30 (94%, n = 32) a ve skupině LS u 52 pacientů (87%, n = 60) ($p = 0,485$). Srovnatelné výsledky v obou skupinách byly dosaženy i v počtech pacientů se SR bez antiarytmik (skupina GP 16 (50%, n = 32), skupina LS 28 (47%, n = 60), $p = 0,184$).
2. Podle typu fibrilace síní bylo na konci sledování dosaženo sinusového rytmu u 97% pacientů s paroxysmální a 92% s perzistentní FiS. U pacientů s dlouhodobě perzistující FiS byla frekvence SR signifikantně nižší: 63%, $p = 0,003$.

3. Peroperačně se nevyskytly žádné komplikace spojené s ablačním výkonem na levé síni ani s ablací vegetativních ganglií. Frekvence výskytu závažných pooperačních komplikací byla srovnatelná v obou sledovaných skupinách (skupina GP 7 (20%), skupina LS 11 (17%), $p = 0,702$). Srovnatelná byla rovněž délka hospitalizace (ve skupině GP $15,0 \pm 5,1$ dní, ve skupině LS $16,3 \pm 6,8$ dní), 30 denní mortalita (ve skupině GP 1 (2,9%, $n = 35$), ve skupině LS 3 (4,6%, $n = 65$)) i celková mortalita během 1 roku sledování (ve skupině GP 2 (6%, $n = 35$), ve skupině LS 5 (8%, $n = 65$)).

4. Ablace vegetativních ganglií neovlivnila v naší populaci incidenci fibrilace síní a flutteru síní v pooperačním období. Ve skupině GP byla FiS zachycena u 20 (57%, $n = 35$) a flutter u 3 (9%, $n = 35$) pacientů. Ve skupině LS byla FiS zachycena u 41 (63%, $n = 65$) a flutter u 6 (9%, $n = 65$) pacientů.

5. Frekvence a spektrum antiarytmické medikace v pooperačním období i během následujícího ambulantního sledování byly srovnatelné v obou skupinách. Antiarytmika v medikaci mělo při dimisi celkem 56 (58%, $n = 96$) pacientů (ve skupině GP 16 (47%, $n = 34$), ve skupině LS 40 (65%, $n = 62$)) a celkem 48 (52%, $n = 92$) pacientů na konci 1letého sledování (ve skupině GP 16 (50%, $n = 32$), ve skupině LS 32 (53%, $n = 60$)).
V pooperačním období u pacientů s fibrilací síní nebo flutterem proběhlo celkem 33 úspěšných farmakologických verzí (10 ve skupině GP (43%, $n = 23$), 25 ve skupině LS (53%, $n = 47$)).
Během hospitalizace bylo provedeno celkem 28 EKV, 16 EKV z nich po nasycení amiodaronem. Úspěšnost v navození sinusového rytmu s jeho udržení do propuštění byla kolem 56%.
Celkem 9 pacientů (9,8%, $n = 92$) vyžadovalo implantaci trvalé kardiostimulace, 8 pacientů v pooperačním období (3 ze skupiny GP (8,8%, $n = 34$), 5 ve skupině LS (8,1%, $n = 62$)) ($p = 1,000$) a 1 pacient ze skupiny LS 11. měsíc po operaci.

6. V analýze rizik jsme neprokázali vztah mezi rekurencí FiS a dilatací levé síně s předoperačním předozadním rozměrem mezi 50 a 65 mm a mezi rekurencí FiS a strukturálním onemocněním srdce.

6 Diskuze

Tématem této dizertační práce je autonomní nervový systém srdce, jeho vztah k fibrilaci síní a význam ablace autonomních ganglií v léčbě FiS. Ve studii referujeme zkušenosti našeho pracoviště s ablací vegetativních ganglií v chirurgické léčbě FiS u pacientů, kteří podstupují kardiochirurgickou operaci ze sternotomie pro strukturální onemocnění srdce a současně trpí některým z typů FiS, pro kterou je indikována rovněž chirurgická ablace.

Autonomní nervový systém, resp. interakce mezi jeho jednotlivými komponenty či jeho dysfunkce hrají významnou roli ve vzniku a udržení fibrilace síní.^{422–424} Klíčová role ve vztahu k této arytmii je přisuzována především gangliovým pletením srdečních síní, které zprostředkovávají a modulují interakce mezi zevním a vnitřním srdečním ANS a mezi ANS a myokardem síní.^{13,425} V publikacích, které se blíže zabývají mapováním ganglií, je popisována podstatně vyšší aktivita GP lokalizovaných kolem pravostranných PŽ (pravostranná horní a dolní GP, pravostranná přední GP) než u pletení levostranných.^{71,72,420}

Ačkoli jsme v průběhu našeho výzkumu nevedli přesný protokol o četnosti výskytu aktivity a ablací GP v jednotlivých oblastech, ve shodě s těmito studiemi jsme i my sledovali podstatně vyšší aktivitu pravostranných GP, a to především horní a přední pravé gangliové pleteně.

Znalost lokalizace nejčastěji aktivních ganglií umožňuje časově náročnější cílenou ablací ganglií na základě mapování nahradit snadnější ablací podle anatomie, která umožní signifikantně zkrátit dobu mimotělního oběhu.⁴²⁰

Přesto, že byl jasně prokázán vztah mezi ANS a FiS, význam vlastní ablace vegetativních ganglií zůstává diskutabilní.

Slibné výsledky ablací vegetativních ganglií prezentují většinou studie věnované chirurgické léčbě izolované fibrilace síní. V roce 2005 publikoval Scherlag⁶⁸ výsledky srovnání izolace plicních žil s izolací PŽ rozšířenou o ablací GP u laboratorních psů s paroxysmální a perzistentní FiS. Operace byly provedeny z torakotomie. Zatímco v první skupině (izolace PŽ) bylo bez arytmie 70% jedinců, ve druhé skupině (izolace PŽ + GP) to bylo 91%. Jednalo se ale o velmi krátký interval sledování.

Obdobné rozšíření izolace plicních žil o ablaci GP z torakotomie již v klinické studii provedl McClelland a kol.⁴¹⁰ u 20 pacientů s paroxysmální a perzistentní FiS. Sinusového rytmu dosáhl u 75% pacientů z celé skupiny a 87,5% u pacientů ze skupiny s paroxysmální FiS.

Srovnatelných výsledků dosáhl videoasistovanou bilaterální izolací plicních žil s autonomní denervací rovněž Edgerton a kol.⁴¹⁷ u 75 pacientů s paroxysmální a perzistentní/dlouhodobě perzistující FiS. Na konci 12 měsíčního sledování dosáhl úspěšnosti v dosažení SR u 83,7% u pacientů s paroxysmální FiS a 56,5% s perzistentní/dlouhodobě perzistující FiS.

Na tyto výsledky navazuje řada studií, jejich autoři rozšířili o ablaci GP různě rozsáhlé chirurgické sety lézí (od izolace PŽ až po kompletní mini-MAZE) provedené z torakoskopického přístupu.^{23,25,413,414,416,418} Autoři dosahují přibližně 80–90% úspěšnosti v navození a udržení SR. Studie jsou většinou nerandomizované s 12 měsíční dobou sledování.

Na rozdíl od výsledků miniinvazivní chirurgické léčby izolované FiS, dat o ablaci GP v rámci konkomitantní Maze procedury je podstatně méně a přinášejí rozporuplné výsledky. V roce 2011 publikoval Ware a kol.⁴²¹ výsledky randomizované studie srovnávající konkomitantní Maze s ablací GP u 20 pacientů s Maze procedurou bez ablace GP. Pacienti podstupovali operaci srdce pro onemocnění mitrální a/nebo aortální chlopně. Na konci 12 měsíčního sledování bylo ve skupině s ablací GP 90% pacientů bez arytmie a pouze 50% v kontrolní skupině, kde byla provedena MAZE procedura bez intervence na vegetativních gangliích.

Na druhou stranu Gelsomino a kol.⁴¹⁹ význam ablace GP ve své studii neprokázal. Studie zahrnovala 519 pacientů s perzistentní a dlouhodobě perzistující fibrilací síní, u kterých byla provedena konkomitantní RF ablace v různém rozsahu s nebo bez ablace vegetativních ganglií. Průměrná délka sledování byla 36,7 měsíců. Srovnáním skupin pacientů s ablací a bez ablace GP nebyl shledán rozdíl v procentech pacientů se sinusovým rytmem, a to jak u pacientů s antiarytmickou medikací (86,4% vs. 79,7%, $p = 0,07$), tak ani u pacientů bez antiarytmické medikace (75,5% vs. 67,8%, $p = 0,08$).

Shodně s autory této studie jsme ani v naší studii neprokázali vliv ablace GP na výsledky chirurgické ablace. Vyhodnocujeme sice data podstatně menšího počtu pacientů, ale podle předoperačních kritérií jsou obě skupiny srovnatelné a umožňují statistické vyhodnocení.

V dosažení srovnatelných výsledků chirurgické ablace s i bez ablace GP může hrát určitou roli topografie GP. Většina plexů leží v místech, kudy jsou vedeny standardní ablační linie a tudíž je předpoklad, že dojde k jejich eliminaci (alespoň většiny z nich) již během standardního ablačního výkonu bez cíleného zaměření na ganglia.⁴¹⁹ Teorie se opírá o výsledky studie McClellanda a kol.,⁴¹⁰ ve které autoři zjistili, že během bipolární radiofrekvenční izolace plicních žil byla eliminována aktivita až 79% vegetativních ganglií.

Dalším argumentem proti ablaci GP může být riziko vzniku dysfunkce ANS. Tato dysfunkce ANS, která je vysoce rizikovým faktorem vzniku FiS,⁴²²⁻⁴²⁴ může být vyvolána právě ablací GP.⁴²⁶ Mao a kol.⁴²⁶ v experimentální studii sledoval po ablaci GP zvýšenou náchylnost zvířat ke vzniku fibrilace síní a zachytil u nich progresivní rozvoj tachyarytmií. Další experimentální studie^{427,428} poukazují na skutečnost, že zvýšení rizika incidence FiS přináší parciální ablaci GP. Ta zvyšuje heterogenitu refrakterity myocytů síní a může vést ke vzniku makro-reentry. Rozsah provedení ablaci GP je omezen operačním přístupem a vzhledem k jejich topografii a variabilitě mohou být některá GP i přes vyspělou technologii instrumentů a zkušenosti kardiochirurga pro ablaci nedostupná.⁴²⁹

V neposlední řadě stojí proti ablaci GP i zjištění v oblasti obnovy funkce srdečního autonomního systému po RF i kryoablaci. Sympatickou reinervaci popsal Kaye a kol.⁴³⁰ v roce 1993 u pacientů po transplantaci srdce. Lze namítnout, že v případě transplantace srdce se jedná pouze o přerušení nervových vláken a ne o přímou destrukci neuronů srdečního nervového systému. Další experimentální studie nám ale předkládají jasné důkazy o reinervaci i po radiofrekvenční denervaci^{428,431} a kryoablaci.^{432,433} Po radiofrekvenci byla sledována reinervace v průměru 4 týdny po ablaci. Po instalaci kryoenergie dochází k obnově funkce sensorických a motorických nervů během několika měsíců.

Častým předmětem diskuzí na poli konkomitantní chirurgické ablaci pro fibrilaci síní je rozsah setu lézí. Ve sporu zde stojí na jedné straně doporučení k provedení ablaci v co největším rozsahu, aby její účinnost byla co nejvyšší, a délka operačního výkonu na straně druhé, se snahou neprodlužovat už tak poměrně dlouhý kombinovaný kardiochirurgický zákrok. Poměrně snadná a rychlá izolace plicních žil je dnes považována za dostačující pouze u pacientů s paroxysmální fibrilací síní⁴³⁴ a odbornými společnostmi je doporučována v případě konkomitantního výkonu u asymptomatických

pacientů ve třídě IIB.²⁷⁰ Řada studií dokládá výrazné zlepšení efektu izolace plicních žil rozšířením o komplexní ablací levé síně, zvláště u pacientů s perzistentní nebo dlouhodobě perzistující FiS,^{314,411–413,435} u nichž je absence box léze považována za rizikový faktor rekurence FiS.⁴¹⁹ Deneke a kol.⁴³⁶ dokonce ablací levé síně dosáhl srovnatelných výsledků v nastolení SR s ablací biatriální (75% vs. 82%). Přesto je biatriální ablace podle posledních doporučení upřednostňována.²⁷⁰ V meta-analýze srovnávající biatriální ablací s ablací levé síně, kterou provedl Barnett a kol.⁴³⁷ v roce 2006, byla v léčbě FiS biatriální ablace efektivnější (úspěšnost v rozsahu 92,0-87,1%) než výkon omezený na levou síň (úspěšnost v rozsahu 86,1-73,4%). Její lepší výsledky se projeví hlavně u pacientů s perzistentní a dlouhodobě perzistující fibrilací síní a u delšího intervalu sledování. Ve shodě s tímto nálezem jsou i výsledky studií Gillinova a kol.⁴³⁸ a Onoratiho a kol.⁴³⁹ Gelsomino a kol.⁴¹⁹ sice dospěl k závěru, že obě metody, jak biatriální ablace, tak kompletní ablace levé síně, jsou vhodné k chirurgické léčbě FiS, ale při analýze rizik byla zjištěna signifikantně nižší incidence rekurence FiS u pacientů s biatriální ablací než u pacientů s ablací levé síně (18,5% vs. 36,5%, p=0.001). Absence lézí pravé síně byla shledána jako jeden z prediktorů rekurence FiS.

Na našem pracovišti dlouhodobě dosahujeme provedením ablace levé síně dobrých výsledků v nastolení a trvání SR u skupiny pacientů s paroxysmální a perzistentní FiS.^{26,440} Nicméně ve skupině pacientů s dlouhodobě perzistující FiS se vyskytuje signifikantně vyšší rekurence arytmií, která narůstá s intervalem sledování.²⁶ Výsledky nás vedly k přehodnocení rozsahu chirurgické ablace prováděné na našem pracovišti a ve shodě s posledními doporučeními jsme se rozhodli v indikovaných případech provádět biatriální Maze proceduru.

Biatriální ablační procedura je dnes považována za bezpečnou metodu chirurgické léčby FiS. Dle databáze společnosti hrudní chirurgie neovlivňuje konkomitantní ablaci mortalitu ani morbiditu. Její provedení podle posledního přepracování je poměrně snadné a rychlé se zachováním vysoké účinnosti. Provedení ablace pravé síně je směřováno do doby reperfuze a díky tomu neovlivňuje čas aortální svorky, dobu mimotělního oběhu či dobu samotné operace.⁴⁴¹ Při indikaci k ablací, obzvláště u kombinovaných operací, by mělo být přihlédnuto k celkovému stavu pacienta, jeho dalším komorbiditám, k rozsahu celkového kardiochirurgického výkonu a přínosu ablační procedury pro pacienta.

Jednu z významných komplikací ablace představuje implantace trvalé kardiostimulace. Její četnost kolísá v rozmezí mezi 1 – 11%,^{26,419,442–445} nicméně je srovnatelná s četností po operacích srdce bez ablace.^{443,446,447} Elani a kol.⁴⁴⁶ uvádí kromě absence sinusového rytmu před operací jako další prediktory implantace trvalé KS reoperaci, čas svorky a kombinovaný výkon na chlopních. Nízké hodnoty implantací prezentuje například Merin a kol. (1,4%) s vyšší frekvencí u pacientů po náhradě aortální chlopně (5,7%) a Gelsomino a kol. (0,6%). Na druhou stranu jsou i práce prezentující podstatně vyšší frekvenci implantace trvalé KS. Např. ve studii Prasada a kol.³⁴⁸ byla trvalá KS implantována 23% pacientů po konkomitantní ablaci. Šlo však o skupinu pacientů, z nichž u poloviny byl diagnostikován sick sinus syndrom již předoperačně. Ve skupině pacientů s normální funkcí sinusového uzlu před operací dosáhla implantace necelých 8%.

V našem souboru vyžadovalo implantaci trvalé KS 8 (8,3%) pacientů v pooperačním období a jeden pacient v průběhu sledování. Na konci 12 měsíčního sledování dosáhla celková frekvence implantace trvalé KS necelých 10%.

Nedílnou součástí chirurgické terapie fibrilace síní je na mnoha pracovištích i eliminace ouška levé síně. Provádí se z důvodu rizika tromboembolických komplikací. Studií zabývajících se touto tematikou je celá řada a některé z nich zpracoval ve své analýze např. Dawson a kol.⁴⁴⁸ Ke známým studiím patří rovněž studie LAAOS,⁴⁴⁹ jejíž třetí pokračování by mělo být ukončeno a vyhodnoceno v roce 2020. I když prozatím nebyl jednoznačně prokázán benefit eliminace ouška LS, na našem pracovišti tento výkon provádíme u všech pacientů s FiS podstupující operaci srdce, a to jednak jako součást ablace, nebo bez ablace jako samostatný výkon. Jde o zákrok, který lze úspěšně provést bez výraznějšího prodloužení času operace a zvýšení rizika perioperačního krvácení.⁴⁴⁹ Stran operační techniky je doporučováno užití instrumentů určených cíleně k okluzi ouška LS, než užití stapleru nebo techniky "cut and sew".³⁴² V tomto směru jsou publikovány velmi dobré výsledky užití AtriClipu (the AtriClip (Atricure, Inc, Westchester, OH, USA), jehož implantace vede nejen k ideální okluzi ouška a prevenci CMP, ale i k dosažení elektrické izolace ouška a redukci rekurence FiS.⁴⁵⁰ Podvaz (ligace) nebo uzávěr ouška tabákovým stehem nejsou doporučována pro vysokou frekvenci rekanalizace.^{451,452}

Na našem pracovišti "prozatím" provádíme eliminaci ouška levé síně techniku "cut and sew". Výskyt tromboembolických komplikací v populaci pacientů naší současné studie na konci jednoletého sledování dosáhl 2,2%. V předchozí studii²⁶ z našeho pracoviště byl výskyt tromboembolických příhod 4,6% na konci jednoletého, respektive 5,9% na konci dvouletého období sledování. Výsledky odpovídají frekvenci tromboembolických příhod u pacientů po chirurgické ablaci v publikovaných studiích.⁴⁵³

Jedním z významných faktorů ovlivňující rekurenci FiS je velikost levé síně. Gillinov a kol.⁴⁴⁴ uvádí výrazně vyšší rekurenci FiS u pacientů s předozadním rozměrem levé síně 60 mm (15%) ve srovnání s pacienty s rozměrem síně 40 mm (5%). Rekurence FiS u pacientů s rozměrem LS nad 80 mm ve studii Damiana a kol.⁴⁵⁴ dosáhla dokonce 50%. Redukční výkony provedené na levé síni nebyly v prevenci rekurence úspěšné.

Při analýze našeho souboru nebyla zjištěna signifikantní závislost rekurence FiS na velikosti LS o předozadním rozměru mezi 50 a 65 mm. Tento výsledek může být ovlivněn nízkým počtem pacientů v této skupině (5 pacientů ve skupině GP, 19 pacientů ve skupině LS) a faktem, že v našem souboru prakticky nejsou pacienti s rozměrem nad 60 mm, respektive jediný pacient ze skupiny GP měl rozměr LS 63 mm. Na našem pracovišti na základě publikovaných výsledků u pacientů s předozadním rozměrem levé síně nad 60 - 65 mm konkomitantní ablační výkon standardně neindikujeme.

7 Závěr

Provedení ablace vegetativních ganglií srdečních síní neovlivnilo výsledky konkomitantní kryoablace levé síně v naší populaci pacientů, kteří na našem pracovišti podstoupili operaci srdce pro strukturální onemocnění a současně trpěli paroxysmální, perzistentní nebo dlouhodobě perzistující fibrilací síní. Ablací ganglií rovněž nebyla ovlivněna incidence fibrilace síní a flutteru síní v pooperačním období a ani míra antiarytmické medikace. Vzhledem k nejednotným výsledkům dosud publikovaných studií zabývajících se problematikou ablace vegetativních ganglií a trvajícím nejasnému efektu tohoto výkonu v léčbě FiS jsme od jejího provádění na našem pracovišti prozatím upustili. Další postoj k ablací GP bude utvářen výsledky následujících studií a doporučeními odborných společností. Se záměrem zlepšit naše dlouhodobé výsledky chirurgické ablace a vzhledem k nižší účinnosti ablace levé síně v dosažení SR a jeho udržení u pacientů s dlouhodobě perzistující FiS jsme se na našem pracovišti začali soustředit na provádění biatriální MAZE procedury.

8 Seznam použité literatury

1. 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(10):946-952.
2. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):695-703.
3. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-220. doi:10.2147/CLEP.S47385
4. Hamer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA, Phillips BG, Pritchett ELC. Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1994;74(8):826-829. doi:10.1016/0002-9149(94)90448-0
5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-2375.
6. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(1):85-93. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962688
7. Coumel P, Attuel P, Lavalley J, Flammang D, Leclercq JF, Slama R. The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1978;71(6):645-656.
8. Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U, Lazzara R, Jackman WM. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1878-1886. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.057
9. Zhou J, Scherlag BJ, Edwards J, Jackman WM, Lazzara R, Po SS. Gradients of atrial refractoriness and inducibility of atrial fibrillation due to stimulation of ganglionated plexi. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(1):83-90. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00679.x
10. Po SS, Scherlag BJ, Yamanashi WS, et al. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm*. 2006;3(2):201-208. doi:10.1016/j.hrthm.2005.11.008
11. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, Glukhov AV, Yushmanova AV, Rosenshtraukh LV. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):483-490. doi:10.1016/j.jacc.2003.09.030

12. Scherlag B, Hou, Y Y-L, Lin J, et al. An Acute Model for Atrial Fibrillation Arising from a Peripheral Atrial Site: Evidence for Primary and Secondary Triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(5):519-527. doi:10.1111/j.1540-8167.2007.01087.x
13. Hou Y, Scherlag BJ, Lin J, et al. Ganglionated plexi modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: effects on sinus rate, atrioventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):61-68. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.066
14. Zhou Q, Hu J, Guo Y, et al. Effect of the stellate ganglion on atrial fibrillation and atrial electrophysiological properties and its left-right asymmetry in a canine model. *Exp Clin Cardiol*. 2013;18(1):38-42.
15. Jayachandran J, Hanish S, Winkle W. Homogeneous sympathetic denervation prevents sustained atrial fibrillation in a rapid atrial paced model. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 1998(21):830.
16. Yano K, Mitsuoka T, Hirata T, Hano O, Hirata M, Matsumoto Y. Effect of bilateral stellectomy on electrical instability of the atrium in the dog with hypokalemia. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 1992;15(3):314-323.
17. Ogawa M, Tan AY, Song J, et al. Cryoablation of stellate ganglia and atrial arrhythmia in ambulatory dogs with pacing-induced heart failure. *Heart Rhythm*. 2009;6(12):1772-1779. doi:10.1016/j.hrthm.2009.08.011
18. Zhou Q, Hou Y, Yang S. A meta-analysis of the comparative efficacy of ablation for atrial fibrillation with and without ablation of the ganglionated plexi. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2011;34(12):1687-1694. doi:10.1111/j.1540-8159.2011.03220.x
19. Katritsis D, Giazitzoglou E, Sougiannis D, Goumas N, Paxinos G, Camm AJ. Anatomic Approach for Ganglionic Plexi Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2008;102(3):330-334. doi:10.1016/j.amjcard.2008.03.062
20. Katritsis DG, Giazitzoglou E, Zografos T, Pokushalov E, Po SS, Camm AJ. Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: a randomized study. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2011;8(5):672-678. doi:10.1016/j.hrthm.2010.12.047
21. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(3):327-334. doi:10.1161/01.CIR.0000112641.16340.C7
22. Wolf RK, Schneeberger EW, Osterday R, et al. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(3):797-802. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.03.041
23. Yilmaz A, Geuzebroek GSC, Van Putte BP, et al. Completely thoracoscopic pulmonary vein isolation with ganglionic plexus ablation and left atrial appendage amputation for treatment of atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(3):356-360. doi:10.1016/j.ejcts.2010.01.058

24. Edgerton JR, Edgerton ZJ, Weaver T, et al. Minimally Invasive Pulmonary Vein Isolation and Partial Autonomic Denervation for Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(1):35-39. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.03.071
25. Sirak J, Jones D, Schwartzman D. The five-box thoracoscopic maze procedure. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(3):986-989. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.05.022
26. Kolek M, Brat R. Cardiac rhythm and atrial transport function after surgical ablation of atrial fibrillation using cryoenergy: predictors and effectiveness of the procedure. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov.* 2010;154(1):55-68.
27. Jänig W. Autonomic Nervous System. In: Schmidt RF, Thews G, eds. *Human Physiology.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1989:333-370. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-73831-9_16.
28. Gordan R, Gwathmey JK, Xie L-H. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol.* 2015;7(4):204-214. doi:10.4330/wjc.v7.i4.204
29. McCorry LK. Physiology of the Autonomic Nervous System. *Am J Pharm Educ.* 2007;71(4):78.
30. Davis MJ, Hill MA, Kuo L. Chapter 6 - Local Regulation of Microvascular Perfusion. In: Tuma RF, Durán WN, Ley K, eds. *Microcirculation (Second Edition).* San Diego: Academic Press; 2008:161-284. doi:10.1016/B978-0-12-374530-9.00006-1
31. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, et al. Autonomic Regulation of Cardiovascular Function. In: *Neuroscience.* 2nd ed. Sunderland MA: Sinauer Associates; 2001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11075/>.
32. Darby SA. Chapter 10 - Neuroanatomy of the Autonomic Nervous System. In: *Clinical Anatomy of the Spine, Spinal Cord, and Ans (Third Edition).* Saint Louis: Mosby; 2014:413-507. doi:10.1016/B978-0-323-07954-9.00010-4
33. Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature.* 2002;415(6868):206-212. doi:10.1038/415206a
34. Liggett SB. Long-distance affair with adrenal GRK2 hangs up heart failure. *Nat Med.* 2007;13(3):246-248. doi:10.1038/nm0307-246
35. Miao Y, Nichols SE, Gasper PM, Metzger VT, McCammon JA. Activation and dynamic network of the M2 muscarinic receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(27):10982-10987. doi:10.1073/pnas.1309755110
36. Belevych AE, Sims C, Harvey RD. ACh-induced rebound stimulation of L-type Ca(2+) current in guinea-pig ventricular myocytes, mediated by Gβγ-dependent activation of adenylyl cyclase. *J Physiol.* 2001;536(Pt 3):677-692. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.00677.x
37. Vogel WK, Sheehan DM, Schimerlik MI. Site-directed mutagenesis on the m2 muscarinic acetylcholine receptor: the significance of Tyr403 in the binding of agonists and functional coupling. *Mol Pharmacol.* 1997;52(6):1087-1094.

38. Mesirca P, Marger L, Toyoda F, et al. The G-protein-gated K⁺ channel, IK_{ACh}, is required for regulation of pacemaker activity and recovery of resting heart rate after sympathetic stimulation. *J Gen Physiol*. 2013;142(2):113-126. doi:10.1085/jgp.201310996
39. Olshansky B. Interrelationships between the autonomic nervous system and atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;48(1):57-78. doi:10.1016/j.pcad.2005.06.004
40. Špinar J, Štejfa M. Kardiovaskulární regulace. In: Štejfa M, ed. *Kardiologie*. 3rd ed. Praha (Czechia): Grada; 2007:35-58.
41. Petit-Jacques J, Bois P, Bescond J, Lenfant J. Mechanism of muscarinic control of the high-threshold calcium current in rabbit sino-atrial node myocytes. *Pflugers Arch*. 1993;423(1-2):21-27.
42. McMorn SO, Harrison SM, Zang WJ, Yu XJ, Boyett MR. A direct negative inotropic effect of acetylcholine on rat ventricular myocytes. *Am J Physiol*. 1993;265(4 Pt 2):H1393-1400. doi:10.1152/ajpheart.1993.265.4.H1393
43. Pittman RN. *Regulation of Tissue Oxygenation*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54104/>. Accessed December 20, 2016.
44. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006;86(3):747-803. doi:10.1152/physrev.00036.2005
45. Potter EK. Angiotensin inhibits action of vagus nerve at the heart. *Br J Pharmacol*. 1982;75(1):9-11.
46. Xiao HD, Fuchs S, Campbell DJ, et al. Mice with cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme (ACE) have atrial enlargement, cardiac arrhythmia, and sudden death. *Am J Pathol*. 2004;165(3):1019-1032. doi:10.1016/S0002-9440(10)63363-9
47. Fahim M. Cardiovascular sensory receptors and their regulatory mechanisms. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2003;47(2):124-146.
48. Kougiaris P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2010;16(1):RA1-8.
49. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1747-1762. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.015
50. Thrasher TN. Unloading arterial baroreceptors causes neurogenic hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;282(4):R1044-1053. doi:10.1152/ajpregu.00431.2001
51. Schott GD. Visceral afferents: their contribution to "sympathetic dependent" pain. *Brain J Neurol*. 1994;117 (Pt 2):397-413.
52. Armour JA. Functional anatomy of intrathoracic neurons innervating the atria and ventricles. *Heart Rhythm*. 2010;7(7):994-996. doi:10.1016/j.hrthm.2010.02.014

53. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res*. 2014;114(6):1004-1021. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.302549
54. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec*. 1997;247(2):289-298.
55. Kawashima T. The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. *Anat Embryol (Berl)*. 2005;209(6):425-438. doi:10.1007/s00429-005-0462-1
56. Čihák R. *Anatomie 3*. 2nd ed. Praha: Grada; 2004.
57. Chiou C-W, Eble JN, Zipes DP. Efferent Vagal Innervation of the Canine Atria and Sinus and Atrioventricular Nodes. *Circulation*. 1997;95(11):2573. doi:10.1161/01.CIR.95.11.2573
58. Shen MJ, Chang H-C, Park H-W, et al. Low-level vagus nerve stimulation upregulates small conductance calcium-activated potassium channels in the stellate ganglion. *Heart Rhythm*. 2013;10(6):910-915. doi:10.1016/j.hrthm.2013.01.029
59. Randall WC, Priola DV, Pace JB, Randall DC, Harold Spurgeon DC. Responses of Individual Cardiac Chambers to Stimulation of the Cervical Vagosympathetic Trunk in Atropinized Dogs. *Circ Res*. 1967;20(5):534. doi:10.1161/01.RES.20.5.534
60. Armour JA, Hopkins DA. Anatomy of the extrinsic efferent autonomic nerves and ganglia innervating the mammalian heart. In: Randall WC, ed. *Nervous Control of Cardiovascular Function*. New York: Oxford University Press; 1984:21-45.
61. Armour JA, Randall WC. Functional anatomy of canine cardiac nerves. *Acta Anat (Basel)*. 1975;91(4):510-528.
62. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R. Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec*. 2000;259(4):353-382.
63. Lin J, Scherlag BJ, Niu G, et al. Autonomic elements within the ligament of Marshall and inferior left ganglionated plexus mediate functions of the atrial neural network. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(3):318-324. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01315.x
64. Pauza DH, Pauziene N, Tamasauskas KA, Stropus R. Hilum of the heart. *Anat Rec*. 1997;248(3):322-324.
65. Worobiew W. Plica nervina atrii sinistri. *Zeitschr Ges Anat Abt 1 Zeitschr Anat U Ent Unklungsgesch*. 1928;86(5/6):509-516.
66. Worobiew W. Die Nerven des menschlichen und tierischen Herzens. *Deutsche Medizin Wochenschrift*. 1925;36:1509-1535.
67. Scherlag B, Nakagawa H, Patterson E, Jackman W, Lazzara R, Po SS. The autonomic nervous system and atrial fibrillation: The roles of pulmonary vein isolation and ganglionated plexi ablation. *J Atr Fibrillation*. 2009;2(aug-sep):2.

68. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, et al. Electrical Stimulation to Identify Neural Elements on the Heart: Their Role in Atrial Fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2005;13(1):37-42. doi:10.1007/s10840-005-2492-2
69. Lachman N, Syed FF, Habib A, et al. Correlative anatomy for the electrophysiologist, part II: cardiac ganglia, phrenic nerve, coronary venous system. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(1):104-110. doi:10.1111/j.1540-8167.2010.01882.x
70. Ardell JL, Randall WC. Selective vagal innervation of sinoatrial and atrioventricular nodes in canine heart. *Am J Physiol*. 1986;251(4 Pt 2):H764-773.
71. Mehall JR, Kohut Jr RM, Schneeberger EW, Taketani T, Merrill WH, Wolf RK. Intraoperative Epicardial Electrophysiologic Mapping and Isolation of Autonomic Ganglionic Plexi. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(2):538-541. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.09.022
72. Kondo Y, Ueda M, Watanabe M, et al. Identification of Left Atrial Ganglionated Plexi by Dense Epicardial Mapping as Ablation Targets for the Treatment of Concomitant Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36(11):1336-1341. doi:10.1111/pace.12169
73. Lefkowitz RJ, Pierce KL, Luttrell LM. Dancing with different partners: protein kinase a phosphorylation of seven membrane-spanning receptors regulates their G protein-coupling specificity. *Mol Pharmacol*. 2002;62(5):971-974.
74. Gilman AG. G proteins: transducers of receptor-generated signals. *Annu Rev Biochem*. 1987;56:615-649. doi:10.1146/annurev.bi.56.070187.003151
75. Fleming JW, Wisler PL, Watanabe AM. Signal transduction by G proteins in cardiac tissues. *Circulation*. 1992;85(2):420-433.
76. Lohse MJ, Engelhardt S, Eschenhagen T. What is the role of beta-adrenergic signaling in heart failure? *Circ Res*. 2003;93(10):896-906. doi:10.1161/01.RES.0000102042.83024.CA
77. Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, et al. International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev*. 1994;46(2):121-136.
78. Morris AJ, Malbon CC. Physiological regulation of G protein-linked signaling. *Physiol Rev*. 1999;79(4):1373-1430. doi:10.1152/physrev.1999.79.4.1373
79. Brum PC, Rolim NPL, Bacurau AVN, Medeiros A. Neurohumoral activation in heart failure: the role of adrenergic receptors. *An Acad Bras Ciênc*. 2006;78:485-503.
80. Shannon R, Chaudhry M. Effect of alpha1-adrenergic receptors in cardiac pathophysiology. *Am Heart J*. 2006;152(5):842-850. doi:10.1016/j.ahj.2006.05.017
81. Hein L, Altman JD, Kobilka BK. Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission. *Nature*. 1999;402(6758):181-184. doi:10.1038/46040
82. Philipp M, Hein L. Adrenergic receptor knockout mice: distinct functions of 9 receptor subtypes. *Pharmacol Ther*. 2004;101(1):65-74.

83. Philipp M, Brede M, Hein L. Physiological significance of alpha(2)-adrenergic receptor subtype diversity: one receptor is not enough. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;283(2):R287-295. doi:10.1152/ajpregu.00123.2002
84. Brodde OE. Beta-adrenoceptors in cardiac disease. *Pharmacol Ther*. 1993;60(3):405-430.
85. Chen P-S, Chen LS, Fishbein MC, Lin S-F, Nattel S. Role of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapy. *Circ Res*. 2014;114(9):1500-1515. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303772
86. Grandi E, Pandit SV, Voigt N, et al. Human atrial action potential and Ca²⁺ model: sinus rhythm and chronic atrial fibrillation. *Circ Res*. 2011;109(9):1055-1066. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.253955
87. Dani JA. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Structure and Function and Response to Nicotine. *Int Rev Neurobiol*. 2015;124:3-19. doi:10.1016/bs.irn.2015.07.001
88. Albuquerque EX, Pereira EF, Castro NG, et al. Nicotinic receptor function in the mammalian central nervous system. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;757:48-72.
89. Albuquerque EX, Pereira EFR, Alkondon M, Rogers SW. Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*. 2009;89(1):73-120. doi:10.1152/physrev.00015.2008
90. Bonner TI. The molecular basis of muscarinic receptor diversity. *Trends Neurosci*. 1989;12(4):148-151. doi:10.1016/0166-2236(89)90054-4
91. Eglen RM. Muscarinic receptor subtype pharmacology and physiology. *Prog Med Chem*. 2005;43:105-136. doi:10.1016/S0079-6468(05)43004-0
92. Hartzell HC. Regulation of cardiac ion channels by catecholamines, acetylcholine and second messenger systems. *Prog Biophys Mol Biol*. 1988;52(3):165-247.
93. Shoykhet M, Clark RSB. Chapter 57 - Structure, Function, and Development of the Nervous System. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ, eds. *Pediatric Critical Care (Fourth Edition)*. Saint Louis: Mosby; 2011:783-804. doi:10.1016/B978-0-323-07307-3.10057-6
94. Michal P, Lysikova M, Tucek S. Dual effects of muscarinic M(2) acetylcholine receptors on the synthesis of cyclic AMP in CHO cells: dependence on time, receptor density and receptor agonists. *Br J Pharmacol*. 2001;132(6):1217-1228. doi:10.1038/sj.bjp.0703931
95. Lomax AE, Rose RA, Giles WR. Electrophysiological evidence for a gradient of G protein-gated K⁺ current in adult mouse atria. *Br J Pharmacol*. 2003;140(3):576-584. doi:10.1038/sj.bjp.0705474
96. Loffelholz K, Pappano AJ. The parasympathetic neuroeffector junction of the heart. *Pharmacol Rev*. 1985;37(1):1-24.
97. Noma A, Trautwein W. Relaxation of the ACh-induced potassium current in the rabbit sinoatrial node cell. *Pflugers Arch*. 1978;377(3):193-200.

98. Giles W, Noble SJ. Changes in membrane currents in bullfrog atrium produced by acetylcholine. *J Physiol.* 1976;261(1):103-123.
99. Krapivinsky G, Gordon EA, Wickman K, Velimirovic B, Krapivinsky L, Clapham DE. The G-protein-gated atrial K⁺ channel IK_{ACh} is a heteromultimer of two inwardly rectifying K⁽⁺⁾-channel proteins. *Nature.* 1995;374(6518):135-141. doi:10.1038/374135a0
100. Wickman K, Krapivinsky G, Corey S, et al. Structure, G protein activation, and functional relevance of the cardiac G protein-gated K⁺ channel, IK_{ACh}. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;868:386-398.
101. Rokyta R, a kolektiv. *Fyziologie a patologická fyziologie: pro klinickou praxi.* Praha (Czechia): Grada; 2015.
102. Drici MD, Diochot S, Terrenoire C, Romey G, Lazdunski M. The bee venom peptide tertiapin underlines the role of I(K_{ACh}) in acetylcholine-induced atrioventricular blocks. *Br J Pharmacol.* 2000;131(3):569-577. doi:10.1038/sj.bjp.0703611
103. Kaibara M, Nakajima T, Irisawa H, Giles W. Regulation of spontaneous opening of muscarinic K⁺ channels in rabbit atrium. *J Physiol.* 1991;433:589-613.
104. Harvey RD, Belevych AE. Muscarinic regulation of cardiac ion channels. *Br J Pharmacol.* 2003;139(6):1074-1084. doi:10.1038/sj.bjp.0705338
105. Dukes ID, Vaughan Williams EM. Effects of selective alpha 1-, alpha 2-, beta 1-and beta 2-adrenoceptor stimulation on potentials and contractions in the rabbit heart. *J Physiol.* 1984;355:523-546.
106. McDonald TF, Pelzer S, Trautwein W, Pelzer DJ. Regulation and modulation of calcium channels in cardiac, skeletal, and smooth muscle cells. *Physiol Rev.* 1994;74(2):365-507. doi:10.1152/physrev.1994.74.2.365
107. Vogel WK, Mosser VA, Bulseco DA, Schimerlik MI. Porcine m2 muscarinic acetylcholine receptor-effector coupling in Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem.* 1995;270(26):15485-15493.
108. Jakubík J, Bacáková L, Lisá V, el-Fakahany EE, Tucek S. Activation of muscarinic acetylcholine receptors via their allosteric binding sites. *Proc Natl Acad Sci.* 1996;93(16):8705. doi:10.1073/pnas.93.16.8705
109. Bonhaus DW, Chang LK, Kwan J, Martin GR. Dual activation and inhibition of adenylyl cyclase by cannabinoid receptor agonists: evidence for agonist-specific trafficking of intracellular responses. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;287(3):884-888.
110. Ashkenazi A, Winslow JW, Peralta EG, et al. An M2 muscarinic receptor subtype coupled to both adenylyl cyclase and phosphoinositide turnover. *Science.* 1987;238(4827):672-675.
111. Michal P, El-Fakahany EE, Doležal V. Muscarinic M₂ Receptors Directly Activate G_{q/11} and G_s G-Proteins. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;320(2):607. doi:10.1124/jpet.106.114314

112. Verkerk AO, Geuzebroek GSC, Veldkamp MW, Wilders R. Effects of acetylcholine and noradrenalin on action potentials of isolated rabbit sinoatrial and atrial myocytes. *Front Physiol.* 2012;3:174. doi:10.3389/fphys.2012.00174
113. Klabunde RE. *Cardiovascular Physiology Concepts*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer; 2011.
114. Yang M, Brackenbury WJ. Membrane potential and cancer progression. *Front Physiol.* 2013;4:185. doi:10.3389/fphys.2013.00185
115. Rosina J, Kolářová H, Stanek J. *Biofyzika pro studenty zdravotnických oborů*. Praha (Czechia): Grada; 2006.
116. Pinnell J, Turner S, Howell S. Cardiac muscle physiology. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2007;7(3):85-88. doi:10.1093/bjaceaccp/mkm013
117. Kittnar O. *Lékařská Fyziologie*. 1st ed. Praha (Czechia): Grada; 2011.
118. Kittnar O, Mlček M. *Atlas Fyziologických Regulací: 329 Schémat*. 1. vyd. Praha: Grada; 2009.
119. Bytesnik J. Současné trendy v antiarytmické medikamentózní léčbě fibrilace síní. *Interv Akutní Kardiologie.* 2009;8(6):307-310.
120. Eisner DA, Sipido KR. Sodium calcium exchange in the heart: necessity or luxury? *Circ Res.* 2004;95(6):549-551. doi:10.1161/01.RES.0000143419.87518.9e
121. Ottolia M, Torres N, Bridge JHB, Philipson KD, Goldhaber JL. Na/Ca exchange and contraction of the heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2013;61:28-33. doi:10.1016/j.yjmcc.2013.06.001
122. Jost N, Papp JG, Varro A. Slow delayed rectifier potassium current (IKs) and the repolarization reserve. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc.* 2007;12(1):64-78. doi:10.1111/j.1542-474X.2007.00140.x
123. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and Molecular Electrophysiology of Atrial Fibrillation Initiation, Maintenance, and Progression. *Circ Res.* 2014;114(9):1483. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302226
124. Smith DL, Fernhall B. *Advanced Cardiovascular Exercise Physiology*. Champaign, IL: Human Kinetics; 2011.
125. Gaborit N, Le Bouter S, Szuts V, et al. Regional and tissue specific transcript signatures of ion channel genes in the non-diseased human heart. *J Physiol.* 2007;582(Pt 2):675-693. doi:10.1113/jphysiol.2006.126714
126. Giles WR, Imaizumi Y. Comparison of potassium currents in rabbit atrial and ventricular cells. *J Physiol.* 1988;405:123-145.
127. Varró A, Nánási PP, Lathrop DA. Potassium currents in isolated human atrial and ventricular cardiocytes. *Acta Physiol Scand.* 1993;149(2):133-142. doi:10.1111/j.1748-1716.1993.tb09605.x

128. Koumi S, Backer CL, Arentzen CE. Characterization of inwardly rectifying K⁺ channel in human cardiac myocytes. Alterations in channel behavior in myocytes isolated from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;92(2):164-174.
129. Wang Z, Yue L, White M, Pelletier G, Nattel S. Differential distribution of inward rectifier potassium channel transcripts in human atrium versus ventricle. *Circulation*. 1998;98(22):2422-2428.
130. Xu Y, Tuteja D, Zhang Z, et al. Molecular identification and functional roles of a Ca²⁺-activated K⁺ channel in human and mouse hearts. *J Biol Chem*. 2003;278(49):49085-49094. doi:10.1074/jbc.M307508200
131. Pandit SV, Zlochiver S, Filgueiras-Rama D, et al. Targeting atrioventricular differences in ion channel properties for terminating acute atrial fibrillation in pigs. *Cardiovasc Res*. 2011;89(4):843-851. doi:10.1093/cvr/cvq359
132. Li GR, Feng J, Yue L, Carrier M, Nattel S. Evidence for two components of delayed rectifier K⁺ current in human ventricular myocytes. *Circ Res*. 1996;78(4):689-696.
133. Fatkin D, Otway R, Vandenberg JJ. Genes and atrial fibrillation: a new look at an old problem. *Circulation*. 2007;116(7):782-792. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.688889
134. Wang Z, Fermini B, Nattel S. Delayed rectifier outward current and repolarization in human atrial myocytes. *Circ Res*. 1993;73(2):276-285.
135. Wang Z, Fermini B, Nattel S. Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier K⁺ current similar to Kv1.5 cloned channel currents. *Circ Res*. 1993;73(6):1061-1076.
136. Wettwer E, Hala O, Christ T, et al. Role of I_{Kur} in controlling action potential shape and contractility in the human atrium: influence of chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;110(16):2299-2306. doi:10.1161/01.CIR.0000145155.60288.71
137. Schotten U, de Haan S, Verheule S, et al. Blockade of atrial-specific K⁺-currents increases atrial but not ventricular contractility by enhancing reverse mode Na⁺/Ca²⁺-exchange. *Cardiovasc Res*. 2007;73(1):37-47. doi:10.1016/j.cardiores.2006.11.024
138. Blaauw Y, Gogelein H, Tieleman RG, van Hunnik A, Schotten U, Allessie MA. "Early" class III drugs for the treatment of atrial fibrillation: efficacy and atrial selectivity of AVE0118 in remodeled atria of the goat. *Circulation*. 2004;110(13):1717-1724. doi:10.1161/01.CIR.0000143050.22291.2E
139. Page RL, Roden DM. Drug therapy for atrial fibrillation: where do we go from here? *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:899.
140. Ehrlich JR, Nattel S. Atrial-selective pharmacological therapy for atrial fibrillation: hype or hope? *Curr Opin Cardiol*. 2009;24(1):50-55. doi:10.1097/HCO.0b013e32831bc336
141. Diness JG, Bentzen BH, Sorensen US, Grunnet M. Role of Calcium-activated Potassium Channels in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;66(5):441-448. doi:10.1097/FJC.0000000000000249

142. Nattel S. Calcium-activated potassium current: a novel ion channel candidate in atrial fibrillation. *J Physiol.* 2009;587(Pt 7):1385-1386. doi:10.1113/jphysiol.2009.170621
143. Qi X-Y, Diness JG, Brundel BJM, et al. Role of small-conductance calcium-activated potassium channels in atrial electrophysiology and fibrillation in the dog. *Circulation.* 2014;129(4):430-440. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003019
144. Skibsbye L, Poulet C, Diness JG, et al. Small-conductance calcium-activated potassium (SK) channels contribute to action potential repolarization in human atria. *Cardiovasc Res.* 2014;103(1):156-167. doi:10.1093/cvr/cvu121
145. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev.* 2011;91(1):265-325. doi:10.1152/physrev.00031.2009
146. Li M, Li T, Lei M, et al. [Increased small conductance calcium-activated potassium channel (SK2 channel) current in atrial myocytes of patients with persistent atrial fibrillation]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2011;39(2):147-151.
147. Ellinor PT, Lunetta KL, Glazer NL, et al. Common Variants in KCNN3 are Associated with Lone Atrial Fibrillation. *Nat Genet.* 2010;42(3):240-244. doi:10.1038/ng.537
148. Diness JG, Sorensen US, Nissen JD, et al. Inhibition of small-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels terminates and protects against atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(4):380-390. doi:10.1161/CIRCEP.110.957407
149. Ehrlich JR, Cha T-J, Zhang L, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol.* 2003;551(Pt 3):801-813. doi:10.1113/jphysiol.2003.046417
150. Melnyk P, Ehrlich JR, Pourrier M, Villeneuve L, Cha T-J, Nattel S. Comparison of ion channel distribution and expression in cardiomyocytes of canine pulmonary veins versus left atrium. *Cardiovasc Res.* 2005;65(1):104-116. doi:10.1016/j.cardiores.2004.08.014
151. Cha T-J, Ehrlich JR, Zhang L, Chartier D, Leung TK, Nattel S. Atrial tachycardia remodeling of pulmonary vein cardiomyocytes: comparison with left atrium and potential relation to arrhythmogenesis. *Circulation.* 2005;111(6):728-735. doi:10.1161/01.CIR.0000155240.05251.D0
152. Coutu P, Chartier D, Nattel S. Comparison of Ca²⁺-handling properties of canine pulmonary vein and left atrial cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(5):H2290-2300. doi:10.1152/ajpheart.00730.2005
153. Maupoil V, Bronquard C, Freslon J-L, Cosnay P, Findlay I. Ectopic activity in the rat pulmonary vein can arise from simultaneous activation of alpha1- and beta1-adrenoceptors. *Br J Pharmacol.* 2007;150(7):899-905. doi:10.1038/sj.bjp.0707177
154. Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Eur Heart J.* 2012;33(15):1870-1877. doi:10.1093/eurheartj/ehs079

155. Dobrev D, Voigt N, Wehrens XH. The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 2011;89(4):734-743. doi:10.1093/cvr/cvq324
156. Sipido KR, Wier WG. Flux of Ca²⁺ across the sarcoplasmic reticulum of guinea-pig cardiac cells during excitation-contraction coupling. *J Physiol*. 1991;435:605-630.
157. Weiss JN, Qu Z, Chen P-S, et al. The dynamics of cardiac fibrillation. *Circulation*. 2005;112(8):1232-1240. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529545
158. Hume JR, Harvey RD. Chloride conductance pathways in heart. *Am J Physiol*. 1991;261(3 Pt 1):C399-412. doi:10.1152/ajpcell.1991.261.3.C399
159. Zygmunt AC. Intracellular calcium activates a chloride current in canine ventricular myocytes. *Am J Physiol*. 1994;267(5 Pt 2):H1984-1995. doi:10.1152/ajpheart.1994.267.5.H1984
160. Shimizu W, Kurita T, Matsuo K, et al. Improvement of repolarization abnormalities by a K⁺ channel opener in the LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 1998;97(16):1581-1588.
161. Oberhauser V, Schwertfeger E, Rutz T, Beyersdorf F, Rump LC. Acetylcholine release in human heart atrium: influence of muscarinic autoreceptors, diabetes, and age. *Circulation*. 2001;103(12):1638-1643.
162. Wang YG, Lipsius SL. A Cellular Mechanism Contributing to Postvagal Tachycardia Studied in Isolated Pacemaker Cells From Cat Right Atrium. *Circ Res*. 1996;79(1):109. doi:10.1161/01.RES.79.1.109
163. Patterson E, Scherlag BJ, Zhou J, et al. Antifibrillatory actions of cisatracurium: an atrial specific M2 receptor antagonist. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(8):861-868. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01123.x
164. Endoh M. Regulation of force and intracellular calcium transients by cyclic AMP generated by forskolin, MDL 17,043 and isoprenaline, and its modulation by muscarinic receptor agents: a novel mechanism for accentuated antagonism. *Basic Res Cardiol*. 1989;84(1):69-83. doi:10.1007/BF02650348
165. Čihák R, Heinc P. Doporučení pro léčbu pacientů s fibrilací síní. *Cor Vasa*. 2004;46:K67-K77.
166. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(1):62-73. doi:10.1161/CIRCEP.107.754564
167. Dobrev D, Ravens U. Remodeling of cardiomyocyte ion channels in human atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol*. 2003;98(3):137-148. doi:10.1007/s00395-003-0409-8
168. Boutjdir M, Le Heuzey JY, Lavergne T, et al. Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium: factor of arrhythmia? *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 1986;9(6 Pt 2):1095-1100.

169. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbone JM. Atrial L-Type Ca²⁺ Currents and Human Atrial Fibrillation. *Circ Res.* 1999;85(5):428-436. doi:doi/10.1161/res.85.5.428
170. Scherf D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N.* 1947;64(2):233-239.
171. Scherf D, Morgenbesser LJ, Nightingale EJ, Schaeffeler KT. Further studies on mechanism of auricular fibrillation. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N.* 1950;73(4):650-654.
172. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-666. doi:10.1056/NEJM199809033391003
173. Iwasaki Y, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial Fibrillation Pathophysiology. *Circulation.* 2011;124(20):2264-6674. doi:abs/10.1161/circulationaha.111.019893#
174. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1962;140(6):183-188.
175. Allesie M, Lammers W, Bonke F, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes D, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias.* Grune & Stratton; 1985:265-276.
176. Allesie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;103(5):769-777.
177. Hoffman BF, Rosen MR. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ Res.* 1981;49(1):1-15.
178. Volders PGA, Vos MA, Szabo B, et al. Progress in the understanding of cardiac early afterdepolarizations and torsades de pointes: time to revise current concepts. *Cardiovasc Res.* 2000;46(3):376-392. doi:10.1016/S0008-6363(00)00022-5
179. Cranefield PF, Aronson RS. *Cardiac Arrhythmias: The Role of Triggered Activity and Other Mechanisms.* Mount Kisco, New York: Futura Publishing Company; 1988.
180. Fozzard H.A. Afterdepolarizations and triggered activity. In: Holtz J, Drexler H, Just H, eds. *Cardiac Adaptation in Heart Failure.* Steinkopff; 1992. https://doi.org/10.1007/978-3-642-72477-0_10.
181. Weiss JN, Garfinkel A, Karagueuzian HS, Chen P-S, Qu Z. Early Afterdepolarizations and Cardiac Arrhythmias. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc.* 2010;7(12):1891-1899. doi:10.1016/j.hrthm.2010.09.017
182. Wakili R, Voigt N, Kääh S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest.* 2011;121(8):2955-2968. doi:10.1172/JCI46315
183. Burashnikov A, Antzelevitch C. Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-

- induced triggered activity. *Circulation*. 2003;107(18):2355-2360.
doi:10.1161/01.CIR.0000065578.00869.7C
184. Choi E-K, Chang P-C, Lee Y-S, et al. Triggered firing and atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis induced by overexpression of TGF-beta1. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2012;76(6):1354-1362.
 185. Szabo B, Sweidan R, Rajagopalan CV, Lazzara R. Role of Na⁺:Ca²⁺ Exchange Current in Cs⁺-Induced Early Afterdepolarizations in Purkinje Fibers. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5(11):933-944. doi:10.1111/j.1540-8167.1994.tb01133.x
 186. January CT, Riddle JM. Early afterdepolarizations: mechanism of induction and block. A role for L-type Ca²⁺ current. *Circ Res*. 1989;64(5):977-990.
 187. January CT, Chau V, Makielski JC. Triggered activity in the heart: cellular mechanisms of early after-depolarizations. *Eur Heart J*. 1991;12(suppl_F):4-9.
doi:10.1093/eurheartj/12.suppl_F.4
 188. January CT, Shorofsky S. Early Afterdepolarizations: Newer Insights into Cellular Mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1990;1(2):161-169. doi:10.1111/j.1540-8167.1990.tb01058.x
 189. Choi B-R, Burton F, Salama G. Cytosolic Ca²⁺ triggers early afterdepolarizations and Torsade de Pointes in rabbit hearts with type 2 long QT syndrome. *J Physiol*. 2002;543(Pt 2):615-631.
 190. Luo CH, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res*. 1994;74(6):1071-1096.
 191. Silva J, Rudy Y. Subunit interaction determines IKs participation in cardiac repolarization and repolarization reserve. *Circulation*. 2005;112(10):1384-1391.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.543306
 192. Wit AL, Rosen MR. Afterdepolarizations and triggered activity: distinction from automaticity as an arrhythmogenic mechanism. In: Fozzard H.A., Haber E, Jennings RB, eds. *The Heart and Cardiovascular System*. New York: Raven Press; 1992:2113-2164.
 193. Voigt N, Heijman J, Wang Q, et al. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(2):145-156. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006641
 194. Berlin JR, Cannell MB, Lederer WJ. Cellular origins of the transient inward current in cardiac myocytes. Role of fluctuations and waves of elevated intracellular calcium. *Circ Res*. 1989;65(1):115-126.
 195. Pizzale S, Gollob MH, Gow R, Birnie DH. Sudden death in a young man with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(12):1319-1321. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01211.x
 196. Francis GS. Modulation of peripheral sympathetic nerve transmission. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(1):250-254.

197. Yeh Y-H, Wakili R, Qi X-Y, et al. Calcium-handling abnormalities underlying atrial arrhythmogenesis and contractile dysfunction in dogs with congestive heart failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1(2):93-102. doi:10.1161/CIRCEP.107.754788
198. Johnson JN, Tester DJ, Perry J, Salisbury BA, Reed CR, Ackerman MJ. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc.* 2008;5(5):704-709. doi:10.1016/j.hrthm.2008.02.007
199. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1988;31(2):115-172.
200. Kooroor P, Wickman K, Maguire CT, et al. Evaluation of the role of IKACHin atrial fibrillation using a mouse knockout model. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(8):2136-2143. doi:10.1016/S0735-1097(01)01304-3
201. Cha T-J, Ehrlich JR, Chartier D, Qi X-Y, Xiao L, Nattel S. Kir3-based inward rectifier potassium current: potential role in atrial tachycardia remodeling effects on atrial repolarization and arrhythmias. *Circulation.* 2006;113(14):1730-1737. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561738
202. Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI, Cox JL, Boineau JP. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res.* 1992;71(5):1254-1267.
203. Liu L, Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. *Am J Physiol.* 1997;273(2 Pt 2):H805-816.
204. Fareh S, Villemaire C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation.* 1998;98(20):2202-2209.
205. Aslanidi OV, Robinson R, Cheverton D, Boyett MR, Zhang H. Electrophysiological substrate for a dominant reentrant source during atrial fibrillation. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* 2009;2009:2819-2822. doi:10.1109/IEMBS.2009.5333573
206. Smith RM, Velamakanni SS, Tolkacheva EG. Interventricular heterogeneity as a substrate for arrhythmogenesis of decoupled mitochondria during ischemia in the whole heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;303(2):H224-233. doi:10.1152/ajpheart.00017.2012
207. Zipes DP, Mihalick MJ, Robbins GT. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness. *Cardiovasc Res.* 1974;8(5):647-655.
208. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995;92(7):1954-1968.
209. Wang YG, Lipsius SL. Acetylcholine elicits a rebound stimulation of Ca²⁺ current mediated by pertussis toxin-sensitive G protein and cAMP-dependent protein kinase A in atrial myocytes. *Circ Res.* 1995;76(4):634-644.

210. Zakharov SI, Harvey RD. Rebound stimulation of the cAMP-regulated Cl⁻ current by acetylcholine in guinea-pig ventricular myocytes. *J Physiol*. 1997;499 (Pt 1):105-120.
211. Song Y, Shryock JC, Belardinelli L. Potentiating effect of acetylcholine on stimulation by isoproterenol of L-type Ca²⁺ current and arrhythmogenic triggered activity in guinea pig ventricular myocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9(7):718-726.
212. Wang YG, Huser J, Blatter LA, Lipsius SL. Withdrawal of acetylcholine elicits Ca²⁺-induced delayed afterdepolarizations in cat atrial myocytes. *Circulation*. 1997;96(4):1275-1281.
213. Luo H, Si J, Zhang F, Yang Z, Wang R. Cardiac inotropic rebound effect after washout of acetylcholine is associated with electrophysiological heterogeneity in Langendorff-perfused rabbit heart. *Exp Ther Med*. 2014;7(3):755-757. doi:10.3892/etm.2014.1486
214. Martins JB, Zipes DP. Effects of sympathetic and vagal nerves on recovery properties of the endocardium and epicardium of the canine left ventricle. *Circ Res*. 1980;46(1):100-110.
215. Ng GA, Brack KE, Coote JH. Effects of direct sympathetic and vagus nerve stimulation on the physiology of the whole heart--a novel model of isolated Langendorff perfused rabbit heart with intact dual autonomic innervation. *Exp Physiol*. 2001;86(3):319-329.
216. Amar D, Zhang H, Miodownik S, Kadish AH. Competing autonomic mechanisms precede the onset of postoperative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1262-1268.
217. Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM, et al. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 1999;22(5):743-749.
218. Tomita T, Takei M, Saikawa Y, et al. Role of autonomic tone in the initiation and termination of paroxysmal atrial fibrillation in patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(6):559-564.
219. Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov N, Van Nooten G, Clement DL, Jordaens L. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 1998;82(1):22-25.
220. Herweg B, Dalal P, Nagy B, Schweitzer P. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1998;82(7):869-874.
221. Zimmermann M, Kalusche D. Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with focal ectopy originating from the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12(3):285-291.
222. Patterson E, Lazzara R, Szabo B, et al. Sodium-calcium exchange initiated by the Ca²⁺ transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(6):1196-1206. doi:10.1016/j.jacc.2005.12.023
223. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002;415(6868):198-205. doi:10.1038/415198a

224. Xi Y, Chao Z-YJ, Yan W, et al. Neuronally released vasoactive intestinal polypeptide alters atrial electrophysiological properties and may promote atrial fibrillation. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc.* 2015;12(6):1352-1361. doi:10.1016/j.hrthm.2015.03.003
225. Yang D, Xi Y, Ai T, et al. Vagal stimulation promotes atrial electrical remodeling induced by rapid atrial pacing in dogs: evidence of a noncholinergic effect. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* 2011;34(9):1092-1099. doi:10.1111/j.1540-8159.2011.03133.x
226. Liu Y, Scherlag BJ, Fan Y, et al. Inducibility of Atrial Fibrillation After GP Ablations and “Autonomic Blockade”: Evidence for the Pathophysiological Role of the Nonadrenergic and Noncholinergic Neurotransmitters. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(2):188-195. doi:10.1111/j.1540-8167.2012.02449.x
227. Henning RJ, Sawmiller DR. Vasoactive intestinal peptide: cardiovascular effects. *Cardiovasc Res.* 2001;49(1):27-37.
228. Yue L, Xie J, Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2011;89(4):744-753. doi:10.1093/cvr/cvq329
229. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):802-809. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.064
230. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res.* 2014;114(9):1453-1468. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303211
231. Workman AJ, Kane KA, Rankin AC. Cellular bases for human atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2008;5(6-2):S1-S6. doi:10.1016/j.hrthm.2008.01.016
232. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation.* 1995;91(5):1588-1595.
233. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation.* 1997;96(9):3157-3163.
234. Everett TH 4th, Wilson EE, Verheule S, Guerra JM, Foreman S, Olgin JE. Structural atrial remodeling alters the substrate and spatiotemporal organization of atrial fibrillation: a comparison in canine models of structural and electrical atrial remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(6):H2911-2923. doi:10.1152/ajpheart.01128.2005
235. Li D, Melnyk P, Feng J, et al. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation.* 2000;101(22):2631-2638.
236. Boixel C, Gonzalez W, Louedec L, Hatem SN. Mechanisms of L-type Ca(2+) current downregulation in rat atrial myocytes during heart failure. *Circ Res.* 2001;89(7):607-613.
237. Shi Y, Ducharme A, Li D, Gaspo R, Nattel S, Tardif JC. Remodeling of atrial dimensions and emptying function in canine models of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2001;52(2):217-225.

238. Molkenkin JD, Lu JR, Antos CL, et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell*. 1998;93(2):215-228.
239. Erickson JR, Joiner MA, Guan X, et al. A dynamic pathway for calcium-independent activation of CaMKII by methionine oxidation. *Cell*. 2008;133(3):462-474. doi:10.1016/j.cell.2008.02.048
240. Zhang R, Khoo MSC, Wu Y, et al. Calmodulin kinase II inhibition protects against structural heart disease. *Nat Med*. 2005;11(4):409-417. doi:10.1038/nm1215
241. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(5):1577-1586.
242. Burstein B, Comtois P, Michael G, et al. Changes in connexin expression and the atrial fibrillation substrate in congestive heart failure. *Circ Res*. 2009;105(12):1213-1222. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.183400
243. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999;100(1):87-95.
244. Grandi E, Pasqualini FS, Bers DM. A novel computational model of the human ventricular action potential and Ca transient. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;48(1):112-121. doi:10.1016/j.yjmcc.2009.09.019
245. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res*. 1997;81(4):512-525.
246. Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, Yeh Y-H. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev*. 2007;87(2):425-456. doi:10.1152/physrev.00014.2006
247. Christ T, Boknik P, Wohrl S, et al. L-type Ca²⁺ current downregulation in chronic human atrial fibrillation is associated with increased activity of protein phosphatases. *Circulation*. 2004;110(17):2651-2657. doi:10.1161/01.CIR.0000145659.80212.6A
248. Burstein B, Qi X-Y, Yeh Y-H, Calderone A, Nattel S. Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: A novel consideration in atrial remodeling. *Cardiovasc Res*. 2008;76(3):442. doi:10.1016/j.cardiores.2007.07.013
249. Hwang C, Karagueuzian HS, Chen PS. Idiopathic paroxysmal atrial fibrillation induced by a focal discharge mechanism in the left superior pulmonary vein: possible roles of the ligament of Marshall. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10(5):636-648.
250. Spach MS, Barr RC, Jewett PH. Spread of excitation from the atrium into thoracic veins in human beings and dogs. *Am J Cardiol*. 1972;30(8):844-854. doi:10.1016/0002-9149(72)90009-4
251. Hocini M, Ho SY, Kawara T, et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*. 2002;105(20):2442-2448.

252. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc.* 2005;2(6):624-631. doi:10.1016/j.hrthm.2005.02.012
253. Chang KC, Lin YC, Chen JY, Chou HT, Hung JS. Electrophysiological characteristics and radiofrequency ablation of focal atrial tachycardia originating from the superior vena cava. *Jpn Circ J.* 2001;65(12):1034-1040.
254. Lee SH, Tai CT, Lin WS, et al. Predicting the arrhythmogenic foci of atrial fibrillation before atrial transeptal procedure: implication for catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11(7):750-757.
255. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation.* 2000;102(1):67-74.
256. Mansour M, Ruskin J, Keane D. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the ostium of the inferior vena cava. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13(12):1292-1295.
257. Hwang C, Wu T-J, Doshi RN, Peter CT, Chen P-S. Vein of Marshall Cannulation for the Analysis of Electrical Activity in Patients With Focal Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2000;101(13):1503-1505. doi:10.1161/01.CIR.101.13.1503
258. Natale A, Pisanó E, Beheiry S, et al. Ablation of right and left atrial premature beats following cardioversion in patients with chronic atrial fibrillation refractory to antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol.* 85(11):1372-1375. doi:10.1016/S0002-9149(00)00774-8
259. Rodriguez-Manero M, Schurmann P, Valderrabano M. Ligament and vein of Marshall: A therapeutic opportunity in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2016;13(2):593-601. doi:10.1016/j.hrthm.2015.10.018
260. Marshall J. On the Development of the Great Anterior Veins in Man and Mammalia; Including an Account of Certain Remnants of Foetal Structure Found in the Adult, a Comparative View of These Great Veins in the Different Mammalia, and an Analysis of Their Occasional Peculiarities in the Human Subject. *Philos Trans R Soc Lond.* 1850;140:133-170.
261. Hwang C, Fishbein MC, Chen P-S. How and when to ablate the ligament of Marshall. *Heart Rhythm.* 2006;3(12):1505-1507. doi:10.1016/j.hrthm.2006.09.014
262. Kim DT, Lai AC, Hwang C, et al. The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1324-1327.
263. Ulphani JS, Arora R, Cain JH, et al. The ligament of Marshall as a parasympathetic conduit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(3):H1629-1635. doi:10.1152/ajpheart.00139.2007
264. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994;271(11):840-844.

265. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2013;15(4):486-493. doi:10.1093/europace/eus333
266. Fitzmaurice DA, Hobbs FDR, Jowett S, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335(7616):383. doi:10.1136/bmj.39280.660567.55
267. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2412-2420. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.184
268. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113(5):359-364.
269. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I-L, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34(14):1061-1067. doi:10.1093/eurheartj/ehs469
270. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2016;18(11):1609-1678. doi:10.1093/europace/euw295
271. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1715-1723. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.023
272. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, et al. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(10):530-539. doi:10.1016/j.acvd.2015.06.002
273. Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2014;16(12):1720-1725. doi:10.1093/europace/euu178
274. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-817. doi:10.1056/NEJMoa1007432
275. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151. doi:10.1056/NEJMoa0905561
276. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to age. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2014;78(6):1349-1356.
277. Heinc P, Kováčik F, Moravec O, Přeček J, Táborský M. Nová doporučení pro léčbu fibrilace síní. *Interní Medicína Praxi*. 2013;15(2):52-58.

278. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):255-262.
279. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2003;87(2-3):121-128.
280. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):542-547.
281. Heinc P. Soucasny pohled na antiarytmika. *Klin Farmakol Farm*. 2009;23(2):64-70.
282. Podrid PJ, Anderson JL. Safety and tolerability of long-term propafenone therapy for supraventricular tachyarrhythmias. The Propafenone Multicenter Study Group. *Am J Cardiol*. 1996;78(4):430-434.
283. Hutyra M. Elektrická kardioverze. In: Táborský M, ed. *Fibrilace Síní*. Praha: Mladá fronta; 2011:125-133.
284. Singh SN, Tang XC, Reda D, Singh BN. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial. *Heart Rhythm*. 2009;6(2):152-155. doi:10.1016/j.hrthm.2008.10.036
285. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2000;21(1):66-73. doi:10.1053/euhj.1999.1734
286. Lau CP, Lok NS. A comparison of transvenous atrial defibrillation of acute and chronic atrial fibrillation and the effect of intravenous sotalol on human atrial defibrillation threshold. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 1997;20(10 Pt 1):2442-2452.
287. Lai LP, Lin JL, Lien WP, Tseng YZ, Huang SK. Intravenous sotalol decreases transthoracic cardioversion energy requirement for chronic atrial fibrillation in humans: assessment of the electrophysiological effects by biatrial basket electrodes. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1434-1441.
288. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160(11):760-773. doi:10.7326/M13-1467
289. Singh BN, Williams EMV. The effect of amiodarone, a new anti-anginal drug, on cardiac muscle. *Br J Pharmacol*. 1970;39(4):657-667.
290. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res*. 1997;35(1):13-29.
291. Nattel S, Singh BN. Evolution, mechanisms, and classification of antiarrhythmic drugs: focus on class III actions. *Am J Cardiol*. 1999;84(9A):11R-19R.
292. Wu L, Rajamani S, Shryock JC, et al. Augmentation of late sodium current unmasks the proarrhythmic effects of amiodarone. *Cardiovasc Res*. 2008;77(3):481-488. doi:10.1093/cvr/cvm069

293. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation*. 1999;100(19):2025-2034.
294. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Sutton A, et al. A randomized trial of prophylactic antiarrhythmic agents (amiodarone and sotalol) in patients with atrial fibrillation for whom direct current cardioversion is planned. *Am Heart J*. 2006;151(4):863.e1-6. doi:10.1016/j.ahj.2005.09.009
295. Vilvanathan VK, Srinivas Prabhavathi Bhat BC, Nanjappa MC, et al. A randomized placebo-controlled trial with amiodarone for persistent atrial fibrillation in rheumatic mitral stenosis after successful balloon mitral valvuloplasty. *Indian Heart J*. 2016;68(5):671-677. doi:10.1016/j.ihj.2016.02.013
296. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(13):913-920. doi:10.1056/NEJM200003303421302
297. Gold RL, Haffajee CI, Charos G, Sloan K, Baker S, Alpert JS. Amiodarone for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1986;57(1):124-127.
298. Brodsky MA, Allen BJ, Walker CJ 3rd, Casey TP, Luckett CR, Henry WL. Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of a dilated left atrium. *Am J Cardiol*. 1987;60(7):572-575.
299. Kavthale SS, Fulwani MC, Vajifdar BU, Vora AM, Lokhandwala YY. Atrial fibrillation: how effectively can sinus rhythm be restored and maintained after balloon mitral valvotomy? *Indian Heart J*. 2000;52(5):568-573.
300. Podrid PJ. Amiodarone: reevaluation of an old drug. *Ann Intern Med*. 1995;122(9):689-700.
301. Jiravská Godula B, Jiravský O, Vávra P, Branny M. Nežádoucí účinky amiodaronu. *Klin Farmakol Farm*. 2004;18:171-174.
302. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome: a systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(2):143-149. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.043
303. Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(7):668-678. doi:10.1056/NEJMoa0803778
304. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, et al. Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1363-1373. doi:10.1056/NEJMoa1001337
305. Haman L. Antiarytmika. In: Táborský M, ed. *Fibrilace Síní*. 1st ed. Praha: Mladá fronta; 2011:107-124.

306. Kotecha D, Manzano L, Krum H, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of beta blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1855.
307. Lim K-T, Davis MJE, Powell A, et al. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2007;9(7):498-505. doi:10.1093/europace/eum091
308. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-988.
309. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Time trends of ischemic stroke incidence and mortality in patients diagnosed with first atrial fibrillation in 1980 to 2000: report of a community-based study. *Stroke*. 2005;36(11):2362-2366. doi:10.1161/01.STR.0000185927.63746.23
310. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-867.
311. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):492-501.
312. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(5):1364-1367. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012609
313. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GYH, Lane DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2014;107(12):955-967. doi:10.1093/qjmed/hcu054
314. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12. doi:10.1093/europace/euq160
315. Gelder IC, Crijns HJGM. Cardioversion of Atrial Fibrillation and Subsequent Maintenance of Sinus Rhythm. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;20(10):2675-2683. doi:10.1111/j.1540-8159.1997.tb06116.x
316. Neri G, Alitto F, Zamprogno R, et al. [Efficacy and safety of ambulatory electric cardioversion of atrial fibrillation with monophasic and biphasic shock]. *Ital Heart J Suppl Off J Ital Fed Cardiol*. 2001;2(12):1315-1318.
317. Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation*. 2000;101(11):1282-1287.
318. Page RL, Kerber RE, Russell JK, et al. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1956-1963.

319. Van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS, Tieleman RG, Crijns HJ. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *Am J Cardiol.* 1999;84(9A):147R-151R.
320. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol.* 1991;68(1):41-46.
321. Volgman AS, Soble JS, Neumann A, et al. Effect of left atrial size on recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion: atrial dimension versus volume. *Am J Card Imaging.* 1996;10(4):261-265.
322. Klein AL, Grimm RA, Black IW, et al. Cardioversion guided by transesophageal echocardiography: the ACUTE Pilot Study. A randomized, controlled trial. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography. *Ann Intern Med.* 1997;126(3):200-209.
323. Lukl J. Elektrická kardioverze. In: Lukl J, ed. *Fibrilace Síní.* 1st ed. Praha: Grada; 2009.
324. Shelton RJ, Allinson A, Johnson T, Smales C, Kaye GC. Four years experience of a nurse-led elective cardioversion service within a district general hospital setting. *EP Eur.* 2006;8(1):81-85. doi:10.1093/europace/euj009
325. Kuck K-H, Hoffmann BA, Ernst S, et al. Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(1):e003337. doi:10.1161/CIRCEP.115.003337
326. Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2235-2245. doi:10.1056/NEJMoa1602014
327. Providencia R, Lambiase PD, Srinivasan N, et al. Is There Still a Role for Complex Fractionated Atrial Electrogram Ablation in Addition to Pulmonary Vein Isolation in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation? Meta-Analysis of 1415 Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(5):1017-1029. doi:10.1161/CIRCEP.115.003019
328. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(2):160-166. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.061
329. Hussein AA, Saliba WI, Martin DO, et al. Natural history and long-term outcomes of ablated atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(3):271-278. doi:10.1161/CIRCEP.111.962100
330. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e004549. doi:10.1161/JAHA.112.004549

331. O'Neill MD, Wright M, Knecht S, et al. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1105-1112. doi:10.1093/eurheartj/ehp063
332. Nair KKM, Shurrab M, Skanes A, et al. The prevalence and risk factors for atrioesophageal fistula after percutaneous radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: the Canadian experience. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing*. 2014;39(2):139-144. doi:10.1007/s10840-013-9853-z
333. Dagues N, Hindricks G, Kottkamp H, et al. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(9):1014-1019. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01493.x
334. Gupta A, Perera T, Ganesan A, et al. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(6):1082-1088. doi:10.1161/CIRCEP.113.000768
335. Hsu L-F, Jais P, Hocini M, et al. Incidence and prevention of cardiac tamponade complicating ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2005;28 Suppl 1:S106-109. doi:10.1111/j.1540-8159.2005.00062.x
336. Peichl P. Katetrizační ablace fibrilace síní. *Postgraduální medicína*. 2010(5):523-528.
337. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*. 2014;35(8):501-507. doi:10.1093/eurheartj/ehz457
338. Cox J, Schuessler R, D'Agostino H, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101(4):569—583.
339. Gaynor SL, Diodato MD, Prasad SM, et al. A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(4):535-542. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.02.044
340. La Meir M. Surgical options for treatment of atrial fibrillation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014;3(1):30-37. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2014.01.07
341. Schuessler RB, Damiano RJ. Mechanisms of human atrial fibrillation: Lessons learned from 20 years of atrial fibrillation surgery. *J Interv Card Electrophysiol*. 2007;20(3):59-64. doi:https://doi.org/10.1007/s10840-007-9175-0
342. Dunning J, Nagendran M, Alfieri OR, et al. Guideline for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*. August 2013. doi:10.1093/ejcts/ezt413
343. Cox JL, Ad N, Palazzo T, et al. Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;12(1):15-19.
344. Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, Boineau JP. An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg*. 1996;224(3):267-273; discussion 273-275.

345. Henry L, Ad N. The Surgical Treatment for Atrial Fibrillation: Ablation Technology and Surgical Approaches. Bolotin G, Nir R-R, eds. *Rambam Maimonides Med J*. 2013;4(3):e0021. doi:10.5041/RMMJ.10121
346. Weimar T, Lee AM, Ray S, Schuessler RB, Damiano RJJ. Evaluation of a novel cryoablation system: in vivo testing in a chronic porcine model. *Innov Phila Pa*. 2012;7(6):410-416. doi:10.1097/IMI.0b013e31828534e5
347. Gaynor SL, Schuessler RB, Bailey MS, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(1):104-111. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.08.042
348. Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, et al. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(6):1822-1827. doi:10.1016/S0022-5223(03)01287-X
349. Schaff HV, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Danielson GK. Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;12(1):30-37.
350. Funatsu T, Kobayashi J, Nakajima H, Iba Y, Shimahara Y, Yagihara T. Long-term results and reliability of cryothermic ablation based maze procedure for atrial fibrillation concomitant with mitral valve surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2009;36(2):267-271; discussion 271. doi:10.1016/j.ejcts.2009.03.032
351. Chen M-C, Chang J-P, Chen Y-L. Surgical treatment of atrial fibrillation with concomitant mitral valve disease: an Asian review. *Chang Gung Med J*. 2008;31(6):538-545.
352. Kalarus Z, Zembala M, Kowalski O, et al. Minimally invasive, hybrid ablation in a patient with persistent atrial fibrillation - early experience. *Kardiol Pol*. 2009;67(9):1057-1062.
353. Burkhardt DJ, Natale A. New Technologies in Atrial Fibrillation Ablation. *Circulation*. 2009;120(15):1533-1541.
354. Ehrlich JR, Hohnloser SH. Milestones in the management of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6(11 Suppl):S62-67. doi:10.1016/j.hrthm.2009.07.016
355. Pappone C, Santinelli V. Atrial fibrillation ablation: how far have we come? *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(10):1087-1091.
356. Lee AM, Melby SJ, Damiano RJ. The Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Surg Clin North Am*. 2009;89(4):1001-xi. doi:10.1016/j.suc.2009.06.001
357. Ad N. The multi-purse string maze procedure: a new surgical technique to perform the full maze procedure without atriotomies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(3):717-722. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.04.043
358. McCarthy PM, Kruse J, Shalji S, et al. Where does atrial fibrillation surgery fail? Implications for increasing effectiveness of ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(4):860-867. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.12.038

359. Benussi S, Pappone C, Nascimbene S, et al. A simple way to treat chronic atrial fibrillation during mitral valve surgery: the epicardial radiofrequency approach. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2000;17(5):524-529.
360. Thomas SP, Nunn GR, Nicholson IA, et al. Mechanism, localization and cure of atrial arrhythmias occurring after a new intraoperative endocardial radiofrequency ablation procedure for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(2):442-450.
361. Robertson JO, Saint LL, Leidenfrost JE, Damiano RJJ. Illustrated techniques for performing the Cox-Maze IV procedure through a right mini-thoracotomy. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014;3(1):105-116. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2013.12.11
362. Leila R, Raluca P, Yves DG, Dirk S, Bruno S. Cryoablation Versus Radiofrequency Ablation in AVNRT: Same Goal, Different Strategy. *J Atr Fibrillation*. 2015;8(1):1220. doi:10.4022/jafib.1220
363. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1713-1723. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.064
364. Lall SC, Damiano RJJ. Surgical ablation devices for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing*. 2007;20(3):73-82. doi:10.1007/s10840-007-9186-x
365. Huang SK, Bharati S, Lev M, Marcus FI. Electrophysiologic and histologic observations of chronic atrioventricular block induced by closed-chest catheter desiccation with radiofrequency energy. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 1987;10(4 Pt 1):805-816.
366. Gonzalez R, Scheinman M, Margaretten W, Rubinstein M. Closed-chest electrode-catheter technique for His bundle ablation in dogs. *Am J Physiol*. 1981;241(2):H283-287. doi:10.1152/ajpheart.1981.241.2.H283
367. Černý Š. Chirurgická ablace fibrilace síní. *Postgraduální medicína*. 2011;2011(1):43-45.
368. Kottkamp H, Hindricks G, Autschbach R üdige., et al. Specific linear left atrial lesions in atrial fibrillation: Intraoperative radiofrequency ablation using minimally invasive surgical techniques. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(3):475-480. doi:10.1016/S0735-1097(02)01993-9
369. Gillinov AM, Pettersson G, Rice TW. Esophageal injury during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(6):1239-1240. doi:10.1067/mtc.2001.118041
370. Doll N, Borger MA, Fabricius A, et al. Esophageal perforation during left atrial radiofrequency ablation: Is the risk too high? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(4):836-842. doi:10.1067/mtc.2003.165
371. Epstein MR, Knapp LD, Martindill M, et al. Embolic complications associated with radiofrequency catheter ablation. Atakr Investigator Group. *Am J Cardiol*. 1996;77(8):655-658.
372. Bruners P, Lipka J, Günther RW, Schmitz-Rode T, Mahnken AH. Bipolar Radiofrequency ablation: Is the shape of the coagulation volume different in comparison to monopolar

- RF-ablation using variable active tip lengths? *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2008;17(5):267-274. doi:10.1080/13645700802384122
373. Prasad SM, Maniar HS, Schuessler RB, Damiano RJJ. Chronic transmural atrial ablation by using bipolar radiofrequency energy on the beating heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124(4):708-713.
374. Gillinov AM, McCarthy PM. Atricure bipolar radiofrequency clamp for intraoperative ablation of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(6):2165-2168; discussion 2168.
375. Zheng S, Li Y, Han J, et al. Long-Term Results of a Minimally Invasive Surgical Pulmonary Vein Isolation and Ganglionic Plexi Ablation for Atrial Fibrillation. Schnabel RB, ed. *PLoS ONE.* 2013;8(11):e79755. doi:10.1371/journal.pone.0079755
376. Černý Š. Chirurgická ablace fibrilace síní. In: Táborský M, ed. *Fibrilace Síní.* Praha: Mladá fronta; 2011:177-198.
377. Mandell J, Amico F, Parekh S, Snow J, Germano J, Cohen TJ. Early experience with the cryoablation balloon procedure for the treatment of atrial fibrillation by an experienced radiofrequency catheter ablation center. *J Invasive Cardiol.* 2013;25(6):288-292.
378. Kim JB, Cho W-C, Jung SH, Chung CH, Choo SJ, Lee JW. Alternative energy sources for surgical treatment of atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery: microwave ablation vs cryoablation. *J Korean Med Sci.* 2010;25(10):1467-1472. doi:10.3346/jkms.2010.25.10.1467
379. Ghavidel AA, Javadpour H, Shafiee M, Tabatabaie M-B, Raiesi K, Hosseini S. Cryoablation for surgical treatment of chronic atrial fibrillation combined with mitral valve surgery: a clinical observation. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2008;33(6):1043-1048. doi:10.1016/j.ejcts.2008.03.019
380. Mack CA, Milla F, Ko W, et al. Surgical Treatment of Atrial Fibrillation Using Argon-Based Cryoablation During Concomitant Cardiac Procedures. *Circulation.* 2005;112(9 suppl):11-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.524363
381. Doll N, Kiaii BB, Fabricius AM, et al. Intraoperative left atrial ablation (for atrial fibrillation) using a new argon cryocatheter: early clinical experience. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(5):1711-1715; discussion 1715.
382. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology.* 1998;37(3):171-186. doi:10.1006/cryo.1998.2115
383. Holman WL, Ikeshita M, Douglas JMJ, Smith PK, Cox JL. Cardiac cryosurgery: effects of myocardial temperature on cryolesion size. *Surgery.* 1983;93(2):268-272.
384. Holman WL, Ikeshita M, Douglas JMJ, Smith PK, Lofland GK, Cox JL. Ventricular cryosurgery: short-term effects on intramural electrophysiology. *Ann Thorac Surg.* 1983;35(4):386-393.
385. Wetstein L, Mark R, Kaplan A, Mitamura H, Sauermelch C, Michelson EL. Nonarrhythmogenicity of therapeutic cryothermic lesions of the myocardium. *J Surg Res.* 1985;39(6):543-554.

386. Lustgarten DL, Keane D, Ruskin J. Cryothermal ablation: Mechanism of tissue injury and current experience in the treatment of tachyarrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis*. 1999;41(6):481-498. doi:10.1016/S0033-0620(99)70024-1
387. Schwagten B, Van Belle Y, Jordaens L. Cryoablation: how to improve results in atrioventricular nodal reentrant tachycardia ablation? *Europace*. 2010;12(11):1522-1525. doi:10.1093/europace/euq294
388. Siu D, Tse H-F. *Focal Cryoablation of Atrial Fibrillation.*; 2011. doi:10.1016/B978-1-4377-1615-3.00014-9
389. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, et al. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*. 2003;107(15):2045-2050. doi:10.1161/01.CIR.0000058706.82623.A1
390. Doll N, Kornherr P, Aupperle H, et al. Epicardial treatment of atrial fibrillation using cryoablation in an acute off-pump sheep model. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;51(5):267-273. doi:10.1055/s-2003-43086
391. Milla F, Skubas N, Briggs WM, et al. Epicardial beating heart cryoablation using a novel argon-based cryoclamp and linear probe. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(2):403-411. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.10.048
392. Gallegos RP, Rivard AL, Rajab TK, et al. Transmural Atrial Fibrosis after Epicardial and Endocardial Argon-Powered CryoMaze Ablation. *J Card Surg*. 2011;26(2):240-243. doi:10.1111/j.1540-8191.2011.01214.x
393. Aryana A, Singh SM, Kowalski M, et al. Acute and Long-Term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Using the Second-Generation Cryoballoon versus Open-Irrigated Radiofrequency: A Multicenter Experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(8):832-839. doi:10.1111/jce.12695
394. Wasserlauf J, Pelchovitz DJ, Rhyner J, et al. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2015;38(4):483-489. doi:10.1111/pace.12582
395. Basu S, Nagendran M, Maruthappu M. How effective is bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(4):741-748. doi:10.1093/icvts/ivs311
396. Camm CF, Nagendran M, Xiu PY, Maruthappu M. How effective is cryoablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;13(4):410-414. doi:10.1510/icvts.2011.271676
397. Luik A, Kunzmann K, Hormann P, et al. Cryoballoon vs. open irrigated radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: long-term FreezeAF outcomes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):135. doi:10.1186/s12872-017-0566-6
398. Hunter RJ, Baker V, Finlay MC, et al. Point-by-Point Radiofrequency Ablation Versus the Cryoballoon or a Novel Combined Approach: A Randomized Trial Comparing 3 Methods of Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation (The Cryo Versus RF Trial). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(12):1307-1314. doi:10.1111/jce.12846

399. Tan AY, Zhou S, Ogawa M, et al. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. *Circulation*. 2008;118(9):916-925. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.776203
400. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal Sympathetic-Nerve Ablation for Uncontrolled Hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361(9):932-934. doi:10.1056/NEJMc0904179
401. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2009;373(9671):1275-1281. doi:10.1016/S0140-6736(09)60566-3
402. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1163-1170. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.036
403. Kosiuk M, Jedrzej, Pokushalov M Phd, Evgeny, Hilbert M Sebastian, Hindricks M Gerhard, Bollmann M PhD, Andreas, S. Steinberg M Jonathan. The Role of Renal Sympathetic Denervation in Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2014;6(5):987. doi:10.4022/jafib.987
404. Linz D, Mahfoud F, Schotten U, et al. Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2012;60(1):172-178. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191965
405. Qiu M, Yin Y, Shan Q. Renal sympathetic denervation versus antiarrhythmic drugs for drug-resistant hypertension and symptomatic atrial fibrillation (RSDforAF) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:168. doi:10.1186/1745-6215-14-168
406. Platt M, Mandapati R, Scherlag BJ, et al. Limiting the number and extent of radiofrequency applications to terminate atrial fibrillation and subsequently prevent its inducibility. *Heart Rhythm*. 2004.
407. Scanavacca M, Sosa E. Catheter ablation techniques for selective cardiac autonomic denervation to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6(9):1265-1266. doi:10.1016/j.hrthm.2009.06.010
408. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. August 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs253
409. Pokushalov E, Romanov A, Shugayev P, et al. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2009;6(9):1257-1264. doi:10.1016/j.hrthm.2009.05.018
410. McClelland JH, Duke D, Reddy R. Preliminary results of a limited thoracotomy: new approach to treat atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(12):1289-1295. doi:10.1111/j.1540-8167.2007.00977.x

411. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential Pulmonary-Vein Ablation for Chronic Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2006;354(9):934-941. doi:10.1056/NEJMoa050955
412. Lockwood D, Nakagawa H, Peyton MD, et al. Linear left atrial lesions in minimally invasive surgical ablation of persistent atrial fibrillation: techniques for assessing conduction block across surgical lesions. *Heart Rhythm*. 2009;6(12 Suppl):S50-63. doi:10.1016/j.hrthm.2009.09.010
413. Krul SP, Driessen AH, Zwinderman AH, et al. Thoracoscopic video-assisted pulmonary vein antrum isolation, ganglionated plexus ablation and periprocedural confirmation of ablation lesions. First results of a hybrid surgical-electrophysiological approach for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4. doi:10.1161/CIRCEP.111.961862
414. Beyer E, Lee R, Lam BK. Point: minimally invasive bipolar radiofrequency ablation of lone atrial fibrillation: early multicenter results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.11.031
415. Wang J-G, Li Y, Shi J-H, et al. Treatment of long-lasting persistent atrial fibrillation using minimally invasive surgery combined with irbesartan. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(4):1183-1189. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.11.063
416. Han FT, Kasirajan V, Kowalski M, et al. Results of a minimally invasive surgical pulmonary vein isolation and ganglionic plexi ablation for atrial fibrillation: single-center experience with 12-month follow-up. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(4):370-377. doi:10.1161/CIRCEP.109.854828
417. Edgerton JR, Brinkman WT, Weaver T, et al. Pulmonary vein isolation and autonomic denervation for the management of paroxysmal atrial fibrillation by a minimally invasive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(4):823-828. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.11.065
418. Kurfirst V, Mokráček A, Bulava A, Čanádiová J, Haniš J, Pešl L. Two-staged hybrid treatment of persistent atrial fibrillation: short-term single-centre results(). *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(4):451-456. doi:10.1093/icvts/ivt538
419. Gelsomino S, Lozekoot P, La Meir M, et al. Is ganglionated plexi ablation during Maze IV procedure beneficial for postoperative long-term stable sinus rhythm? *Int J Cardiol*. 2015;192:40-48. doi:10.1016/j.ijcard.2015.04.259
420. Sakamoto S, Fujii M, Watanabe Y, et al. Exploration of Theoretical Ganglionated Plexi Ablation Technique in Atrial Fibrillation Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(5):1598-1604. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.06.044
421. Ware AL, Suri RM, Stulak JM, Sundt TM III, Schaff HV. Left Atrial Ganglion Ablation as an Adjunct to Atrial Fibrillation Surgery in Valvular Heart Disease. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(1):97-102. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.08.037
422. Xi Y, Cheng J. Dysfunction of the autonomic nervous system in atrial fibrillation. *J Thorac Dis*. 2015;7(2):193-198. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.12
423. Chou C-C, Chen P-S. New concepts in atrial fibrillation: neural mechanisms and calcium dynamics. *Cardiol Clin*. 2009;27(1):35-43, viii. doi:10.1016/j.ccl.2008.09.003

424. Park H-W, Shen MJ, Lin S-F, Fishbein MC, Chen LS, Chen P-S. Neural mechanisms of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2012;27(1):24-28. doi:10.1097/HCO.0b013e32834dc4e8
425. Ardell JL. Structure and function of mammalian intrinsic cardiac neurons. In: Armour JA, Ardell JL, eds. *Neurocardiology*. Vol 1994. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 1994:95-114.
426. Mao J, Yin X, Zhang Y, et al. Ablation of epicardial ganglionated plexi increases atrial vulnerability to arrhythmias in dogs. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(4):711-717. doi:10.1161/CIRCEP.113.000799
427. Hirose M, Leatmanoratr N, Laurita KR, Carlson MD. Partial vagal denervation increases vulnerability to vagally induced atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13(12):1272-1279.
428. Oh S, Zhang Y, Bibevski S, Marrouche NF, Natale A, Mazgalev TN. Vagal denervation and atrial fibrillation inducibility: epicardial fat pad ablation does not have long-term effects. *Heart Rhythm*. 2006;3(6):701-708. doi:10.1016/j.hrthm.2006.02.020
429. Scanavacca M, Pisani CF, Hachul D, et al. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;114(9):876-885. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.633560
430. Kaye DM, Esler M, Kingwell B, McPherson G, Esmore D, Jennings G. Functional and neurochemical evidence for partial cardiac sympathetic reinnervation after cardiac transplantation in humans. *Circulation*. 1993;88(3):1110-1118. doi:10.1161/01.CIR.88.3.1110
431. Sakamoto S, Schuessler RB, Lee AM, Aziz A, Lall SC, Damiano RJ Jr. Vagal denervation and reinnervation after ablation of ganglionated plexi. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(2):444-452. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.04.056
432. Beazley RM, Bagley DH, Ketcham AS. The effect of cryosurgery on peripheral nerves. *J Surg Res*. 1974;16(3):231-234.
433. Carter DC, Lee PW, Gill W, Johnston RJ. The effect of cryosurgery on peripheral nerve function. *J R Coll Surg Edinb*. 1972;17(1):25-31.
434. Gillinov AM, Bakaeen F, McCarthy PM, et al. Surgery for paroxysmal atrial fibrillation in the setting of mitral valve disease: a role for pulmonary vein isolation? *Ann Thorac Surg*. 2006;81(1):19-26; discussion 27-28. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.04.060
435. Gaita F, Riccardi R, Caponi D, et al. Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoisolation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and long-term clinical results. *Circulation*. 2005;111(2):136-142. doi:10.1161/01.CIR.0000151310.00337.FA
436. Deneke T, Khargi K, Grewe PH, et al. Left atrial versus bi-atrial maze operation using intraoperatively cooled-tip radiofrequency ablation in patients undergoing open-heart surgery: Safety and efficacy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(10):1644-1650. doi:10.1016/S0735-1097(02)01836-3

437. Barnett SD, Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(5):1029-1035. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.10.020
438. Gillinov AM, Bhavani S, Blackstone EH, et al. Surgery for permanent atrial fibrillation: impact of patient factors and lesion set. *Ann Thorac Surg.* 2006;82. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.02.030
439. Onorati F, Mariscalco G, Rubino AS, et al. Impact of lesion sets on mid-term results of surgical ablation procedure for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(8):931-940. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.055
440. Barta J, Brat R. Assessment of the effect of left atrial cryoablation enhanced by ganglionated plexi ablation in the treatment of atrial fibrillation in patients undergoing open heart surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2017;12(1):69. doi:10.1186/s13019-017-0625-1
441. Cox JL. A brief overview of surgery for atrial fibrillation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2014;3(1):80-88. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2014.01.05
442. Raanani E, Albage A, David TE, Yau TM, Armstrong S. The efficacy of the Cox/maze procedure combined with mitral valve surgery: a matched control study. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2001;19(4):438-442.
443. Merin O, Ilan M, Oren A, et al. Permanent pacemaker implantation following cardiac surgery: indications and long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* 2009;32(1):7-12. doi:10.1111/j.1540-8159.2009.02170.x
444. Gillinov AM, Sirak J, Blackstone EH, et al. The Cox maze procedure in mitral valve disease: predictors of recurrent atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(6):1653-1660. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.07.028
445. McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L, Chung M, Cosgrove D 3rd. The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;12(1):25-29.
446. Elahi MM, Lee D, Dhannapuneni RRV. Predictors of permanent pacemaker implantation during the early postoperative period after valve surgery. *Tex Heart Inst J.* 2006;33(4):455-457.
447. Dawkins S, Hobson AR, Kalra PR, Tang ATM, Monroe JL, Dawkins KD. Permanent pacemaker implantation after isolated aortic valve replacement: incidence, indications, and predictors. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(1):108-112. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.08.024
448. Dawson AG, Asopa S, Dunning J. Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10(2):306-311. doi:10.1510/icvts.2009.227991
449. Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): Results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J.* 2005;150(2):288-293. doi:10.1016/j.ahj.2004.09.054

450. Starck CT, Steffel J, Emmert MY, et al. Epicardial left atrial appendage clip occlusion also provides the electrical isolation of the left atrial appendage. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(3):416-418. doi:10.1093/icvts/ivs136
451. Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB, Blackstone E, Klein AL. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(11):924-929. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.067
452. Katz ES, Tsiamtsiouris T, Applebaum RM, Schwartzbard A, Tunick PA, Kronzon I. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):468-471.
453. Michael Gray R, Nagendran M, Maruthappu M. Is it safe to stop anticoagulants after successful surgery for atrial fibrillation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;13(6):642-649. doi:10.1510/icvts.2011.282319
454. Damiano RJJ, Schwartz FH, Bailey MS, et al. The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(1):113-121. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.08.067

9 Seznam použitých zkratk

ANS	autonomní nervový systém
AC	adenylátcykláza
ACH	acetylcholin
AP	akční potenciál
ATP	adenosintrifosfát
AV uzel	atrioventrikulární uzel
CABG	revaskularizace myokardu (coronary artery bypass graft)
CaMKII	kalcium-kalmodulin-dependentní proteinkináza II
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CHA ₂ DS ₂ -VASc	stratifikační skóre (Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vasular disease, Age, Sex category)
CMP	cévní mozková příhoda
CNS	centrální nervový systém
DAD	pozdní následná depolarizace (delayed afterdepolarization)
DDŽ	dolní dutá žíla
DLPG	dolní levá gangliová pleteň
DPGP	dolní pravá gangliová pleteň
EACTS	European Association for Cardio Thoracic Surgery
EAD	časná následná depolarizace (early afterdepolarization)
ECC	mimotělní oběh (extracorporeal circulation)
EF	ejekční frakce
EKV	elektrická kardioverze
ESC	European Society of Cardiology
FiS	fibrilace síní
GS	ganglion stellatum
GP	gangliové pleteně
HAS-BLED	stratifikační skóre (Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly, Drugs or alcohol)
HDŽ	horní dutá žíla
HLGP	horní levá gangliová pleteň
HPGP	horní pravá gangliová pleteň

ICHS	ischemická choroba srdeční
INR	Internal Normalized Ratio
I_{CaL}	vápníkový kanál typu L
I_{Cl}	chloridový kanál závislý na proteinkináze A
I_{KACh}	acetylcholinem vrátkovaný draslíkový kanál
I_{KCa}	draslíkový kanál aktivovaný vápenatými ionty
I_{Ks}	opožděný draslíkový kanál
I_{Kr}	rychlý draslíkový kanál
I_{Kur}	ultrarychlý draslíkový kanál
I_{K1}	vnitřní usměřovač draselných iontů
I_{Na}	sodíkový kanál
I_{NCX}	Na^+ / Ca^{2+} měnič
I_{to}	vnější draslíkový proud
KS	kardiostimulace
LDPŽ	levá dolní plicní žíla
LHPŽ	levá horní plicní žíla
LK	levá komora
LOM	Marshallovo ligamentum (ligament of Marshall)
LS	levá síň
MAO	monoaminoxydáza
M_2 AChR	M_2 podtyp cholinergního receptoru spřaženého s G-proteinem
Na^+ / K^+ ATPáza	sodno-draselná pumpa
NOACs	orální antikoagulantia (new oral anticoagulants)
NYHA	New York Heart Association
OLS	ouško levé síně
PDE_3	fosfodiesteráza 3
PDPŽ	pravá dolní plicní žíla
PHPŽ	pravá horní plicní žíla
PKA	proteinkináza A
PLB	fosfolamban
PPGP	přední pravá gangliová pleteň
PŽ	plicní žíly
RF	radiofrekvence

RIP	ramus interventricularis posterior
RMD	ramus marginalis dexter
RMS	ramus marginalis sinister
RyR2	ryanodinový kanál
SA uzel	sinoatriální uzel
SERCA	Ca ²⁺ ATPáza sarkoplazmatického retikula (sarco/endoplasmatic reticulum Ca ²⁺ ATPase)
STS databáze	The Society of Thoracic Surgeons National Database
TE	tromboembolie
TIA	transitorní ischemická ataka
TK	tlak krve

10 Seznam obrázků

Obrázek 1	Fotografie vegetativních ganglií uložených v tukových polštářích levé síně.....	17
Obrázek 2	Lokalizace gangliových pletení srdečních síní.....	18
Obrázek 3	Schéma nitrobuněčného přenosu signálu adrenergní a cholinergní stimulace	21
Obrázek 4	Schéma variací nitrobuněčných signálních drah cholinergní stimulace zprostředkované různými typy G proteinu.....	24
Obrázek 5	Akční potenciál kardiomyocytů.....	27
Obrázek 6	12svodový elektrokardiografický záznam fibrilace síní.....	32
Obrázek 7	Typy následných depolarizací.....	35
Obrázek 8	Ouško levé síně vyplněné trombem u pacienta s fibrilací síní.....	48
Obrázek 9	Zobrazení ouška levé síně jícnovým echokardiografickým vyšetřením k vyloučení přítomnosti trombu.....	49
Obrázek 10	Kryoablace levé síně.....	53
Obrázek 11	Kryoablace pravé síně.....	53
Obrázek 12	Změny ve stěně levé síně v místě kryoablační linie 4. den.....	54
Obrázek 13	Schéma mapování vegetativních ganglií.....	63
Obrázek 14	A: radiofrekvenční ablační jednotka AtriCure B: multifunkční pero "Isolator multifunctional pen" AtriCure C: externí stimulátor PACE 203 H OSCOR.....	64
Obrázek 15	Schéma kryoablace levé síně.....	65
Obrázek 16	A: Konzola pro chirurgickou kryoablaci Cardioblate CryoFlex Medtronic B: Flexibilní chirurgická kryosonda Cardioblate CryoFlex Medtronic.....	66

11 Seznam tabulek

Tabulka 1	Srovnání předoperačních údajů pacientů obou skupin.....	61
Tabulka 2	Srovnání skupin podle typu fibrilace síní.....	62
Tabulka 3	Srovnání skupin podle typu kardiochirurgických výkonů a perioperačních údajů.....	66
Tabulka 4	Frekvence typů srdečního rytmu v pooperačním období.....	70
Tabulka 5	Srovnání frekvence antiarytmické medikace.....	72

12 Seznam grafů

Graf 1 Incidence sinusového rytmu (SR) a fibrilace síní (FiS) v obou sledovaných skupinách.....	73
Graf 2 Incidence sinusového rytmu (SR) a fibrilace síní (FiS) podle typů fibrilace síní.....	74

13 Seznam odborných publikací autora

Prvoautorská originální práce v impaktovaném časopise s výsledky studie

Barta J, Brat R. Assessment of the effect of left atrial cryoablation enhanced by ganglionated plexi ablation in the treatment of atrial fibrillation in patients undergoing open heart surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2017;12(1):69. doi:10.1186/s13019-017-0625-1 (IF 1,117)

Spoluautorská originální práce v zahraničním impaktovaném časopise:

Brat R, Gaj J, Barta J. Early and mid-term outcomes of the aortic arch surgery: experience from the low-volume centre. *J Cardiothorac Surg.* 2015;10:31. doi:10.1186/s13019-015-0229-6 (IF 1,036)

Prvoautorská originální práce v recenzovaném časopise:

Bárta J, Brát R, Gaj J, Kolek M, Novobilský K, Porzer M. Immediate coronary artery bypass graft surgery for acute coronary syndrome – Outcomes and trends over the past eight years. *Cor et Vasa.* 2015;57(2):e63-e69. doi:10.1016/j.crvasa.2015.02.013

Spoluautorská originální práce v recenzovaném časopise:

Novobilský K, Kaučák V, Bárta J, Kryza R, Dvořáčková J. Native aortic valve thrombus as a source of embolisation into the coronary artery. *Cor et Vasa.* 2014;56(5):e413-e416. doi:10.1016/j.crvasa.2013.09.005

Další publikace:

Gaj J, Jursa R, Bárta J, Gloger J, Sieja J, Brát R. Léčba hlubokých infekcí sterna po kardiokirurgickém výkonu pomocí NPWT (Negative Pressure Wound Therapy). In: Hájek M, Pudil R, Klugar M, Chmelař D, eds. *Hyperbarická a potápěčská medicína, sborník příspěvků z konference VI. ostravské dny hyperbarické medicíny, Ostrava, 14.-15.června 2018.* 1st ed. Ostrava (Czechia): Lékařská fakulta, Ostravská univerzita v Ostravě; 2018:26-28.

Gaj J, Brát R, Bárta J, et al. Bodná poranění srdce. 3 kazuistiky s bodným poraněním srdce v siucidiálním pokusu s dobrým koncem? In: Hájek M, Pudil R, Klugar M, Chmelař D, eds. *Hyperbarická a potápěčská medicína, sborník příspěvků z konference V. ostravské dny hyperbarické medicíny, Ostravice, 16.-17.června 2016*. 1st ed. Ostrava (Czechia): Lékařská fakulta, Ostravská univerzita v Ostravě; 2016:98-104.

14 Souhrn poznatků disertační práce

Téma disertační práce je zaměřeno na srdeční autonomní nervový systém, jeho vztah k fibrilaci síní a na význam ablace autonomního nervového systému, resp. vegetativních ganglií srdečních síní v chirurgické léčbě fibrilace síní.

Studie analyzuje výsledky kryoablace levé síně rozšířené o ablací vegetativních ganglií u pacientů s paroxysmální, perzistentní nebo dlouhodobě perzistující fibrilaci síní, kteří podstupují kardiochirurgickou operaci pro strukturální onemocnění srdce a srovnává je s výsledky metody bez ablace ganglií. Rovněž posuzuje úspěšnost metody v dosažení sinusového rytmu v rámci jednotlivých typů fibrilace síní. Většina dílčích výsledků je ve shodě s publikacemi s danou problematikou.

Výsledky studie byly publikovány v zahraničním impaktovaném časopise (Barta J, Brat R. Assessment of the effect of left atrial cryoablation enhanced by ganglionated plexi ablation in the treatment of atrial fibrillation in patients undergoing open heart surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2017;12(1):69. doi:10.1186/s13019-017-0625-1).

V Brně dne:

.....
MUDr. Jiří Bárta

.....
doc. MUDr. Petr Němec, CSc. MBA
školitel