

Remodeling mięśnia sercowego w przebiegu tachyarytmii nadkomorowych

Remodeling of the myocardium related to supraventricular tachyarrhythmias

Tomasz Bonda^{1,2}, Bożena Sobkowicz², Maria M. Winnicka¹

¹Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Tachyarytmie wywołują przebudowę serca. W pracy opisano patomechanizm zaburzeń jonowych oraz strukturalnych w mięśniu sercowym w przebiegu tachyarytmii nadkomorowych, głównie migotania przedsionków.

Słowa kluczowe: tachyarytmia nadkomorowa, migotanie przedsionków, remodeling mięśnia sercowego, macierz zewnątrzkomórkowa, remodeling jonowy, wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnału

Abstract

Tachyarrhythmias induce cardiac remodeling. The present article discusses main aspects of ionic and structural remodeling of the heart related to supraventricular tachyarrhythmias, especially atrial fibrillation

Key words: supraventricular tachycardia, atrial fibrillation, myocardial remodeling, ionic remodeling, intracellular signaling pathways

Kardiologia Polska 2008; 66, 10 (supl. 3): 332–340

Tachyarytmie są to nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu serca przebiegające z szybką czynnością przedsionków lub/i komór. Należą do grupy chorób elektrycznych serca, wpływają na mięsień sercowy bezpośrednio, ale także upośledzają hemodynamikę oraz modulują mechanizmy endo- i parakrynne. Krótkotrwałe zaburzenia rytmu pociągają za sobą głównie zmiany czynnościowe, które zazwyczaj ustępują w krótkim czasie. Utrwalone tachyarytmie powodują przeważnie upośledzenie funkcji i stopniową przebudowę jam serca, zarówno na poziomie narządowym, jak też na poziomie tkankowym, komórkowym i subkomórkowym. Wśród zaburzeń rytmu będących przyczyną przebudowy mięśnia sercowego na pierwszym miejscu należy wymienić migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*, AF), które jest najczęściej występującą utrwaloną tachyarytmią, powoduje przede wszystkim przebudowę przedsionków serca, a w niektórych sytuacjach wpływa także na

mięsień komór. Do osiągnięć ostatnich lat należą badania dotyczące genetycznego podłoża AF, pełniejsze poznanie patomechanizmu arytmii, opracowanie nowych metod leczenia farmakologicznego i nefarmakologicznego. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie stanu wiedzy oraz wyników najnowszych badań eksperymentalnych i obserwacji klinicznych dotyczących wpływu tachyarytmii nadkomorowych, a szczególnie AF, na przebudowę serca.

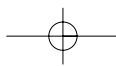
Podstawy patofizjologiczne – mechanizmy elektrofizjologiczne sprzyjające tachyarytmii

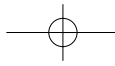
Zaburzenia rytmu serca mogą być następstwem zaburzeń mechanizmów elektrofizjologicznych należących do jednej z dwóch grup: nieprawidłowego wytwarzania impulsu elektrycznego bądź nieprawidłowej propagacji fali pobudzenia. Najczęstszym mechanizmem tachyarytmii jest krążenie fali nawrotnej po wyodrębnionym anatomicznie

Adres do korespondencji:

lek. med. Tomasz Bonda, Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. A. Mickiewicza 2c, 15-222 Białystok, tel.: +48 85 748 55 93, e-mail: bondatom@wp.pl

Praca powstała dzięki wsparciu w postaci grantu MNiSW nr 2P05B 146 29 oraz grantu naukowego przyznanego przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, ufundowanego przez firmę Servier.





bądź czynnościowo obwodzie (*re-entry*). Czynnikiami inicjującymi *re-entry* są zwykle pobudzenia przedwczesne, wynikające ze zwiększonego automatyzmu komórek roboczych lub komórek układu bodźcoprzewodzącego [1]. Do zwiększonej aktywności bodźcotwórczej predysponują takie czynniki, jak: niedokrwienie mięśnia sercowego powodujące częściową depolaryzację i automatyzm patologiczny, przetładowanie komórek wapniem sprzyjające aktywności wyzwalanej, a także nadmiar katecholamin i dyselektrolitemie oraz mechaniczne rozciąganie włókien mięśniowych [2]. Jeżeli powstały w takich warunkach bodziec trafi na odpowiedni moment niepobudliwości jednego z ramion obwodu przewodzącego (tzw. jednokierunkowego bloku przewodzenia), jest w stanie wywołać falę nawrotną. Pobudzenia przedwczesne występują nawet u zupełnie zdrowych osób, dlatego potencjalnie u wszystkich spełniony jest warunek obecności inicjatora *re-entry*. Należy podkreślić, że indukcja tachyarytmii w zdrowym anatomicznie i czynnościowo sercu należy do rzadkości, ponieważ oprócz inicjatora arytmii konieczna jest jeszcze obecność podatnego mięśnia sercowego, umożliwiającego samopodtrzymywanie się arytmii. Do czynników sprzyjających krążeniu fali nawrotnej należą: spowolnienie rozprzestrzeniania się fali depolaryzacji, skrócenie okresu refrakcji włókien mięśniowych oraz występowanie jednego bądź kilku odpowiednio długich obwodów, po których krąży pobudzenie. Szybkość przewodzenia pobudzenia zależy od natężenia szybkiego przezbłonowego prądu sodowego oraz od natężenia niespecyficznego prądu jonowego, przenieszonego z jednej komórki na drugą dzięki bezpośrednim połączeniom międzykomórkowym. Szybki prąd sodowy aktywowany jest po osiągnięciu potencjału progowego w fazie 0 potencjału czynnościowego, a dynamika jego narastania zależy od przezbłonowego gradientu elektrochemicznego dla jonów sodowych. Zmniejszenie stopnia spoczynkowej depolaryzacji kardiomiocytów (wywołujące „mniej ujemny” potencjał wewnątrzkomórkowy) – np. niedokrwienie mięśnia sercowego – zmniejsza natężenie szybkiego prądu sodowego i zmniejsza szybkość propagacji pobudzenia [3]. Pomiedzy komórkami mięśnia sercowego pobudzenie przenoszone jest dzięki bezpośrednim niskooporowym połączeniom międzykomórkowym typu ścisłego. Sprawne przewodzenie impulsu wzdłuż długiej osi kardiomiocytów zapewnia właściwa organizacja przestrzenna, liczba oraz lokalizacja połączeń ścisłych głównie na biegunach komórek [3].

Refrakcja jest drugim, oprócz szybkości przewodzenia, parametrem elektrofizjologicznym mającym wpływ na indukcję i podtrzymywanie arytmii w mechanizmie fali nawrotnej. Długość okresu refrakcji jest ściśle związana z czasem trwania potencjału czynnościowego. Repolaryzacja komórek miokardium jest możliwa dzięki współwystępowaniu dwóch mechanizmów jonowych: wolnego dokońcowego prądu wapniowego oraz narastającego odkomórkowego prądu potasowego. Zaburzenie równowagi

między tymi prądami na korzyść prądu potasowego może powodować wcześniejszą repolaryzację komórki i skrócenie okresu refrakcji [4].

Podsumowując, skrócenie fali pobudzenia, będące następstwem zwolnionego rozprzestrzeniania się depolaryzacji oraz skrócenia okresu refrakcji, przy jednoczesnym powiększeniu i niejednorodności elektrycznej obszaru pobudliwego mięśnia sercowego sprzyjają podtrzymaniu fali nawrotnej (Rycina 1).

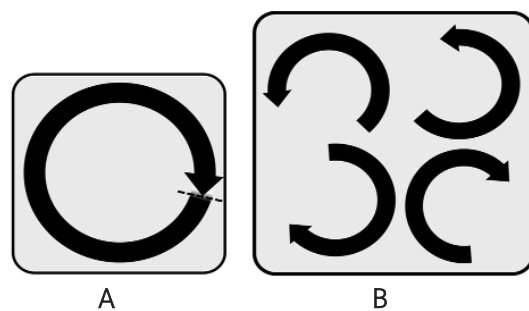
Zmiany właściwości mięśnia sercowego w odpowiedzi na tachyarytmię

Opisane wyżej zjawiska mogą przyczynić się do zapoczątkowania arytmii. Chociaż często arytmia ulega wytłumieniu z powodu niepodatności substratu anatomicznego, to okazuje się, że nawracające epizody szybkiego rytmu są w stanie spowodować takie zmiany właściwości mięśnia sercowego, które sprzyjają kolejnym nawrotom oraz podtrzymaniu zaburzeń rytmu [5].

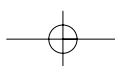
Zaburzenia fizjologii mięśnia sercowego obserwowane w następstwie tachyarytmii dzieli się zazwyczaj na dwie grupy: remodeling elektryczny – obserwowany niemalże od początku tachykardii, oraz remodeling strukturalny – powodujący przebudowę anatomiczną serca i trwałe zmiany funkcjonalne.

Remodeling elektryczny

Koncepcja promujących arytmie zmian elektrofizjologicznych mięśnia sercowego w przebiegu tachyarytmii wywodzi się z obserwacji chorych z AF. Początkowo arytmia ma najczęściej charakter napadowy, a z biegiem czasu, poprzez coraz częstsze i dłużej trwające epizody, dochodzi do utrwalenia AF [6].



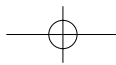
Rycina 1. Fala nawrotna jest najczęstszą przyczyną przewlekłych tachyarytmii. **A** – zdrowy mięsień sercowy nie stanowi dobrego podłoża dla podtrzymywania arytmii, gdyż długa fala depolaryzacji ulega łatwemu wytłumieniu; **B** – tachyarytmia skracca długość fali depolaryzacji, co przy jednoczesnym powiększeniu jamy serca umożliwia podtrzymywanie licznych fal pobudzenia



Najważniejszym zjawiskiem elektrofizjologicznym w przebiegu tachyarytmii nadkomorowych niezwiązanych z niewydolnością serca jest skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego oraz okresu efektywnej refrakcji kardiomiocytów przedsionkowych. Ponadto, opisywano obniżenie pobudliwości kardiomiocytów oraz zwolnienie przewodzenia bodźca w obrębie miokardium przedsionków [5, 7]. Mechanizmy jonowe odpowiedzialne za te zmiany określane są zbiorczym pojęciem „remodelingu jonowego” i obejmują obniżenie natężenia wolnego dkomórkowego prądu wapniowego zależnego od kanałów typu L oraz zmniejszenie przewodności kanałów sodowych, odpowiedzialnych za szybką depolaryzację. Zwiększeniu ulega również natężenie prądu tła niesionego przez jony potasowe, a zmniejsza się przejściowy dkomórkowy prąd potasowy I_{to} , odpowiedzialny za wstępną częściową repolaryzację komórek [3]. W remodelingu elektrycznym serca w przebiegu tachyarytmii główną rolę odgrywają mechanizmy wapniowe. Najważniejszy wydaje się spadek przewodności kanału wapniowego typu L (Ca-L), który powoduje zmniejszenie o około połowę dkomórkowego prądu wapniowego, czynnego w fazie *plateau* (faza 2) potencjału czynnościowego. Redukcja tego prądu jest przyczyną przyspieszenia procesu repolaryzacji, a co za tym idzie – skrócenia okresu efektywnej refrakcji [8]. Pierwotną przyczyną zahamowania czynności kanału Ca-L jest związane z tachykardią przetępowanie cytoplazmy kardiomiocytów przedsionkowych wapniem. Z tego powodu częściowa inaktywacja dkomórkowego prądu wapniowego może być rozpatrywana jako mechanizm obronny, zapobiegający nadmiernemu obciążeniu komórek jonami wapnia [9]. Zjawiska molekularne odpowiedzialne za obniżenie przewodności kanałów Ca-L nie zostały do końca poznane. W części badań wykazano, iż utrzymująca się dłużej tachykardia prowadzi do zmniejszenia zawartości białka oraz mRNA podjednostki $1\alpha c$ tworzącej por kanału, co sugeruje negatywną regulację na poziomie transkrypcji [10–13]. Z kolei w badaniach Schottena i wsp. [14] oraz Greisera i wsp. [15] nie stwierdzono zaburzeń ekspresji białek kanału, pomimo spadku przewodności dla jonów wapnia. Nasunęło to przypuszczenie występowania zaburzeń funkcji kanału, a ponieważ czynność kanału Ca-L jest uzależniona od stanu jego fosforylacji, ujemnych regulatorów jego funkcji poszukuje się obecnie wśród układów kinaz i fosfataz. U chorych z AF stwierdza się podwyższoną aktywność oraz wyższą ekspresję podjednostki katalitycznej fosfatazy białkowej typu 2A (PP2A), natomiast zaburzeniu ulegają prawdopodobnie funkcje kinaz – kinazy zależnej od kompleksu wapń-kalmodulina (CAMK II) oraz kinaz tyrozynowych z rodziny src [15, 16]. Do zwiększonej ekspresji PP2A może prowadzić pobudzenie receptora angiotensynowego typu 2 przez syntetyzowaną lokalnie w nadmiarze angiotensynę II [17]. Ponadto pewną rolę w częściowej inaktywacji prądu wapniowego zależnego od kanału Ca-L przypisuje się zwiększonej aktywności wewnątrzkomórkowych peptydaz – kalpain, któ-

rych zwiększone stężenie stwierdza się w mięśniu przedsionków u chorych z niemiarynością całkowitą [18]. Enzymy te są aktywowane przez wapń i mogą degradować między innymi składniki aparatu kurczliwego oraz białka błony komórkowej. Zaobserwowano ujemny związek pomiędzy aktywnością kalpains I a poziomem białka kanału wapniowego typu L, co może sugerować bezpośrednią degradację składowych kanału przez tę proteazę [19]. Na podstawie tych badań można wysunąć przypuszczenie, że kalpains odgrywają pośrednią rolę w procesie inaktywacji kanału wapniowego, uniemożliwiając jego fosforylację przez kinazę CAMKII. Proces ten wymaga bowiem współdziałania kinazy z białkami cytoszkieletu, które mogą być degradowane przez kalpains [20]. Mechanizmy wapniowe, choć pierwszoplanowe w remodelingu elektrycznym serca, nie są odosobnione. Obserwacje kliniczne wyróżniające chorych z wagotonicznym AF mają swoje odzwierciedlenie w przebudowie elektrycznej. Tachykardia indukuje zwiększenie natężenia dkomórkowych prądów niesionych przez jony potasowe. Odbywa się to między innymi dzięki nasileniu podstawowej przewodności kanału potasowego zależnego od białka G (Kir3), który w warunkach prawidłowych jest regulowany przez acetylocholinę [21]. Ponadto AF powoduje zwiększenie ekspresji białek tworzących kanał potasowy Kir2 [22]. Efektem powyższych zmian jest nasilenie dkomórkowego potasowego prądu prostowniczego I_{K1} . Wykazano też, że szybka stymulacja przedsionków u psów wywołuje zmniejszenie ekspresji podjednostki Kv4.3 kanału potasowego zależnego od potencjału, niosącego dkomórkowy prąd I_{to} , odpowiedzialny za wstępną częściową repolaryzację [23]. Wymienionym powyżej zaburzeniom przypisuje się rolę w skracaniu czasu trwania potencjału czynnościowego [24].

Istotne znaczenie w modyfikacji własności elektrycznych mięśnia sercowego towarzyszącej tachyarytmii ma remodeling niskooporowych połączeń typu ścisłego. Połączenia te umożliwiają przepływ jonów, wody oraz substancji o małej masie cząsteczkowej (poniżej 1 kDa) bezpośrednio z jednej komórki do drugiej. Dzięki dużej średnicy kanałów możliwe jest sprawne przemieszczanie jonów sodowych i wapniowych pomiędzy cytoplazmą sąsiadujących komórek, co warunkuje szybkie przemieszczanie fali depolaryzacji. Połączenia te zbudowane są z białek zwanych koneksynami (Cx). Kanał jonowy utworzony jest z dwóch leżących naprzeciw siebie części, wbudowanych w błony cytoplazmatyczne sąsiadujących komórek. Każda z tych części jest heksamerem koneksyn. Wyróżnia się kilka białek tej grupy, przy czym w komórkach roboczych przedsionków najliczniej reprezentowana jest Cx40, natomiast Cx43 występuje zarówno w mięśniu komór, jak też w mięśniu przedsionków. Stopień przewodności tych kanałów zależy od pH, zewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia, stopnia fosforylacji oraz składu lipidów błony komórkowej. W zdrowym mięśniu przedsionków większa część Cx jest umiejscowiona na biegunach komórek, a stosunkowo niewiele



znajduje się na powierzchniach bocznych kardiomiocytów. Polaryzacja rozmieszczenia Cx w komórkach przedsionków jest większa niż w komórkach komór i decyduje o dużej anizotropii przewodzenia impulsu w obrębie przedsionków. Badania materiału pobranego od chorych z AF wykazały zaburzenia ilości Cx40 oraz Cx43 [25–27]. Stwierdzono redukcję ekspresji Cx43 oraz nierównomierną dystrybucję Cx40 w obrębie mięśnia przedsionków [25]. W modelu eksperymentalnym AF potwierdzono niejednorodność rozmieszczenia i zmniejszenie ekspresji Cx40 [28]. Redukcja ilości tych koneksyn nie wynikała z obniżonej transkrypcji ich genów, ponieważ poziom mRNA pozostawał niezmienny. Oprócz tego, stałym elementem przebudowy jest przemieszczenie tych białek w obrębie komórek. Obserwacje mikroskopowe ujawniły zwiększenie ekspresji koneksyn na powierzchniach bocznych komórek, a zmniejszenie na ich biegunach. Zjawisko to zostało nazwane lateralizacją kanałów. Nasilenie tego procesu jest różne w poszczególnych częściach przedsionków, przez co zwiększa się niejednorodność przewodzenia [25, 27, 29]. Wydaje się, że stopień przemodelowania tych kanałów jest powiązany z innymi zmianami morfologii komórek, szczególnie z nasileniem zmian miolitycznych [28]. Wypadkową powyższych zaburzeń jonowych jest skrócenie okresu efektywnej refrakcji mięśnia przedsionków oraz zwolnienie przewodzenia impulsu elektrycznego. Wydaje się, że nie wszystkie obszary przedsionków reagują w jednakowy sposób na tachyarytmię. Indukowane w trakcie badania elektrofizjologicznego AF trwające 15 min powoduje skrócenie czasu efektywnej refrakcji i zwolnienie przewodzenia szczególnie w obrębie ujścia żył płucnych [30]. Wcześniejsze badania przeprowadzone na zwierzętach doświadczalnych podanych tygodniowej szybkiej stymulacji przedsionków nie wykazały istotnych, wynikających z tachykardii, różnic elektrofizjologicznych pomiędzy ujściem żył płucnych a wolną ścianą lewego przedsionka [31]. Należy podkreślić, iż ujście żył płucnych ma szczególne znaczenie w generowaniu nadkomorowych tachyarytmii [32]. Izolacja żył płucnych u znacznej części chorych z AF likwiduje arytmie.

Przerwanie szybkiego rytmu przedsionków odwraca ich remodeling elektryczny. Już po tygodniu od przywrócenia rytmu zatokowego u chorych z AF trwającym 1–12 miesięcy dochodzi do istotnego skrócenia czasu trwania załamka P, co odzwierciedla zwiększenie szybkości przewodzenia bodźca oraz do wydłużenia czasu efektywnej refrakcji. Normalizacji ulega także czynność węzła zatokowo-predsionkowego [33].

Remodeling strukturalny

Remodeling komórkowy

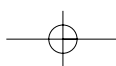
W przebiegu tachyarytmii dochodzi do obniżenia kurczliwości mięśnia sercowego oraz do przebudowy strukturalnej jam serca. Zaburzenia te są podobne do nieprawidłowości towarzyszących zastoinowej niewydolności serca. W wyniku AF powiększają się jamy przedsionków oraz, jeżeli zachowane jest sprawne przewodzenie przez łączce

predsionkowo-komorowe, komór [34–36]. Równolegle z rozstrzenią jam serca dochodzi do zmniejszenia odsetkowej objętości kardiomiocytów na rzecz innych składowych miokardium, głównie składników macierzy pozakomórkowej. Wykazano, że w tkance przedsionków pobranej od chorych z AF, jak też w modelu indukowanej tachykardią niewydolności serca u psów, tachyarytmia powoduje aktywację apoptozy [37, 38]. We wspomnianym wyżej badaniu eksperymentalnym stwierdzono, że częstoskurcz prowadzi do nasilenia apoptozy tylko w pierwszych kilku dniach arytmii, po czym następuje obniżenie odsetka komórek apoptotycznych do granic wyjściowych. W mięśniu komór natomiast zauważono stopniowe narastanie liczby komórek wykazujących cechy apoptozy w ciągu całego 5-tygodniowego okresu obserwacji [38].

Remodeling na poziomie subkomórkowym polega na przyjęciu przez kardiomiocyty fenotypu zbliżonego do płodowego, dochodzi do cofnięcia ich zróżnicowania, komórki ulegają wydłużeniu oraz powiększeniu [39]. Reakcja hipertroficzna ze strony kardiomiocytów może być efektem wpływów parakrynych, np. w wyniku zwiększonej syntezy angiotensyny II albo zaburzeń hemodynamicznych pobudzających szlaki mechanotransdukcji [24]. Wykazano także zależną od wapnia aktywację kalcyneuryny, która poprzez defosforylację i odblokowanie czynnika transkrypcyjnego NFATc3 umożliwia ekspresję genów odpowiedzialnych za przerost komórek [40]. Zablokowanie kalcyneuryny hamowało natomiast przerost kardiomiocytów indukowany szybką stymulacją w warunkach hodowli komórkowej. Ponadto wykazano, że przebudowie ulegają elementy cytoszkieletu oraz organella wewnątrzkomórkowe. Zmniejsza się zawartość elementów aparatu kurczliwego, zaburzeniu ulega układ miofibryli, dochodzi do reorganizacji cytoszkieletu, redukcji liczby cystern siateczki sarkoplazmatycznej oraz do zwiększenia objętości jądra komórkowego [41]. Degradacja sarkomerów i reorganizacja cytoszkieletu mogą wynikać z aktywacji wymienionych wcześniej proteaz – kalpain, które degradują białka cytoplazmatyczne [19, 42, 43]. Badania ultrastruktury komórek mięśnia przedsionków pochodzących od chorych z niemiarynością całkowitą wykazały zaburzenia struktury mitochondriów oraz zwiększoną zawartość markerów stresu oksydacyjnego. Równolegle z nasileniem stresu oksydacyjnego wzrastała jądrowa akumulacja czynnika transkrypcyjnego NF- κ B [44]. Dysfunkcja mitochondriów prawdopodobnie jest związana z przeładowaniem komórek wapniem, ponieważ udaje się jej zapobiec poprzez zablokowanie kanału wapniowego wera-pamillem [44].

Remodeling macierzy zewnątrzkomórkowej

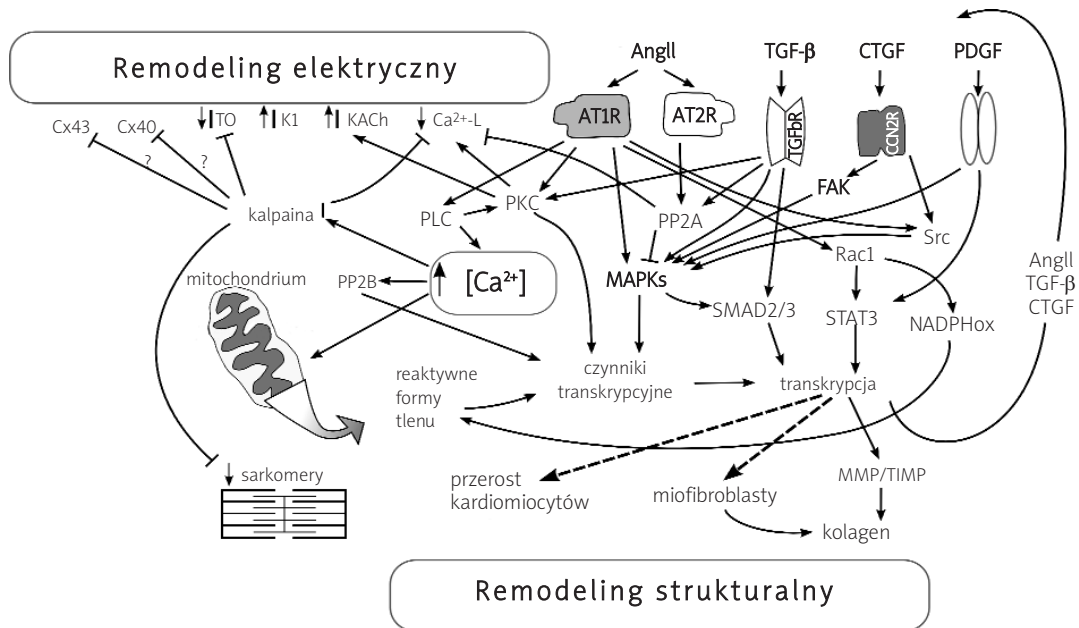
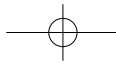
Zwiększenie ilości macierzy zewnątrzkomórkowej jest typowym elementem remodelingu strukturalnego w przebiegu AF. Włóknienie przedsionków ma miejsce zarówno w przebiegu niemiarywości całkowitej niezwiązanej z chorobami organicznymi serca, jak i w przebiegu niewydolno-



ści serca, szczególnie jeżeli towarzyszy jej wada zastawki dwudzielnej. Stwierdzono, że wysoka zawartość kolagenu w tkance przedsionków jest związana z częstszym występowaniem utrwalonego AF u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca [45]. Uważa się, że nadekspresja kolagenu w obrębie przedsionków jest jednym z głównych czynników przyczyniających się do powstania substratu strukturalnego arytmii [46]. Ponadto, jak wykazały badania na zwierzętach transgenicznych, zwłóknienie przedsionków, bez współistniejących zaburzeń elektrofizjologicznych na poziomie komórkowym, jest wystarczające do podtrzymania AF [47]. Zaobserwowano, iż zwiększenie zawartości tkanki łącznej wywołuje spowolnienie przewodzenia impulsu w obrębie przedsionków, upośledzając sprawność ścisłych połączeń międzykomórkowych i nasilając niejednorodność elektryczną mięśnia [47, 48]. W mięśniu przedsionków występuje głównie kolagen typu I i typu III oraz stosunkowo niewielka ilość kolagenu typu VI. W przebiegu AF dochodzi do znacznego zwiększenia zawartości kolagenu typu I, natomiast wzrost ilości kolagenu typu III jest mniejszy i prawdopodobnie jest związany ze współistniejącymi chorobami serca, takimi jak zwężenie zastawki dwudzielnej [45, 49]. Ostatnio wykazano, iż w przebiegu AF dochodzi również do zwiększenia zawartości kolagenu typu VI, który jest zlokalizowany przede wszystkim śródmięśniowo. Nagromadzenie tego kolagenu może być odpowiedzialne za separację leżących obok siebie kardiomiocytów [50].

Komórki mięśnia sercowego same nie są źródłem kolagenu, ale poprzez uwalniane mediatory regulują czynność fibroblastów, które przyjmują tzw. fenotyp wydzielniczy i syntetyzują intensywnie składniki macierzy zewnątrzkomórkowej. Z uwagi na jednoczesną ekspresję białek kurczliwych (np. alfa-aktyny, α SMA) nazywane są one wówczas miofibroblastami [51]. Wykazano, iż inkubacja fibroblastów z podłożem uzyskanym z hodowli przedsionkowych kardiomiocytów poddanych szybkiej stymulacji hamuje wychwyt znakowanej radioizotopem tymidyny (hamuje proliferację fibroblastów) oraz zwiększa ekspresję α SMA, kolagenu typu I i fibronektyny-1 [52]. Badania fibroblastów wyizolowanych z przedsionków serca wykazały, że zachowują się one inaczej niż fibroblasty izolowane z komór. Fibroblasty przedsionkowe łatwiej przyjmują fenotyp wydzielniczy w odpowiedzi na bodźce humoralne, a transkrypcja genów odpowiedzialnych za włóknienie zwiększa się w nich o wiele bardziej niż w fibroblastach izolowanych z komór serca [53]. Mediatorami pobudzającymi fibroblasty do syntezy białek macierzy zewnątrzkomórkowej są angiotensyna II (Ang II) oraz transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β 1), a ponadto czynnik wzrostu tkanki łącznej (CTGF) oraz, jak wynika z najnowszych doniesień, płytkowy czynnik wzrostu (PDGF). Syntezę kolagenu mogą nasilać również bodźce hemodynamiczne i zwiększona produkcja reaktywnych form tlenu towarzysząca AF [46].

Stwierdzono, że AF wiąże się ze znacznym zwiększeniem lokalnej produkcji Ang II w przedsionkach serca [54]. Ang II działa na komórki docelowe w sercu za pośrednictwem dwóch typów receptorów – AT1 i AT2. Dane z literatury wskazują, iż tachyarytmia może powodować zmiany ekspresji tych receptorów [55, 56]. Nadmierne pobudzenie receptorów AT1 związane jest z niekorzystnymi efektami działania Ang II na serce. Za pośrednictwem receptora AT1 aktywacji ulegają wewnątrzkomórkowe kinazy białkowe oraz wzrasta poziom wapnia w komórkach. Wykazano, że AF u ludzi jest związane z wyższą ekspresją kinazy białkowej Erk2 oraz nasiloną aktywacją kinaz MAPK [54]. Efektem działania Ang II na kardiomiocyty jest nasilenie opisanych wyżej zjawisk remodelingu elektrycznego oraz przerostu komórek mięśniowych, natomiast głównym następstwem wpływu na fibroblasty jest przyjęcie przez nie fenotypu wydzielniczego i nasilenie syntezy kolagenu. Ang II moduluje ponadto aktywność innych mediatorów zaangażowanych w regulację procesu włóknienia mięśnia sercowego towarzyszącego AF. Hormon ten zwiększa ekspresję indukowanej przez mineralokortykoidy kinazy SGK1. Następstwem nadmiernej aktywacji kinazy SGK1 w sercu jest zwiększone odkładanie kolagenu, a pośrednikiem w tym procesie jest CTGF [57, 58]. Jak wykazano w badaniach klinicznych i eksperymentalnych, zahamowanie działania aldosteronu poprzez zastosowanie spironolaktonu jest skuteczną metodą zmniejszającą włóknienie mięśnia sercowego [59, 60]. Wielokierunkowy wpływ Ang II w przebiegu niemiarowości całkowitej wyraża się także poprzez nadmierną ekspresję i aktywność enzymu Rac1. Białko to jest małocząsteczkową GTP-azą i reguluje aktywność NADPH oksydazy, enzymu błonowego odpowiedzialnego za syntezę reaktywnych form tlenu. Zwiększoną zawartość Rac1 stwierdzono u chorych z AF [61], a nadekspresja tego enzymu u myszy transgenicznych powoduje wybiórcze włóknienie przedsionków i sprzyja występowaniu migotania przedsionków [62]. Nadmierna produkcja wolnych rodników tlenowych może nasilać procesy włóknienia, między innymi za pośrednictwem czynnika NF- κ B [44, 63, 64]. Ponadto dowiedziono, że Ang II – za pośrednictwem Rac1 – prowadzi do aktywacji czynnika transkrypcyjnego STAT3 [65]. Wydaje się, że aktywność enzymów proteolitycznych – metaloproteinaz (MMP), których transkrypcja regulowana jest przez obydwa powyższe czynniki transkrypcyjne, ma istotne znaczenie w przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej. Zarówno w modelach doświadczalnych, jak i w materiale ludzkim pochodzącym od chorych z niemiarowością całkowitą stwierdzono zaburzenia równowagi pomiędzy metaloproteinazami, a ich inhibitorami (TIMP). Badania skrawków przedsionków pobranych podczas zabiegów kardiochirurgicznych od chorych z AF wykazały zwiększone stężenie aktywnej postaci metaloproteinazy 9 (MMP-9), przy czym największą aktywność tego enzymu stwierdzano w tkance łącznej okołonaczyniowej oraz pod epikardium [66]. W próbkach tkanek pobranych od chorych z utrzymującym się po-



Rycina 2. Najważniejsze mechanizmy molekularne odpowiedzialne za remodeling mięśnia przedsionków serca w przebiegu tachyarytmii nadkomorowych (szczegółowy opis w tekście)

wyżej roku AF wykazano ponadto zwiększoną ekspresję MMP-2 [50]. U tych samych chorych stwierdzono również zwiększoną ekspresję tkankowych inhibitorów MMP: TIMP-1 oraz TIMP-2 [50]. Wzrost aktywności metaloproteinaz oraz ich inhibitorów może prowadzić do niepełnej degradacji kolagenu i jego odkładania w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, co zaburza organizację przestrzenną mięśnia sercowego. We krwi chorych z utrwalonym AF stwierdzono podwyższone stężenia markerów syntezy oraz degradacji kolagenu typu I, odpowiednio N-końcowego fragmentu prokolagenu typu I oraz C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I, co potwierdza zwiększony obrót kolagenu [67]. Niewiele jest badań doświadczalnych na zwierzętach mających na celu określenie wpływu metaloproteinaz na włóknienie mięśnia przedsionków. Anne i wsp., wykorzystując model tachyarytmii nadkomorowej u owiec, wykazali, że zwiększona zawartość kolagenu w mięśniu przedsionków była związana z obniżeniem ekspresji MMP-2 oraz ze zwiększoną zawartością TIMP-2 [68]. Skojarzone leczenie tych zwierząt chinaprylem i losartanem zapobiegało włóknieniu przedsionków i rozwojowi przetrwałego AF, co świadczy o głównej roli angiotensyny w indukcji opisanych zmian.

Kolejnym istotnym stymulatorem syntezy macierzy zewnątrzkomórkowej i odkładania kolagenu w obrębie mięśnia sercowego jest TGF- β . Nadekspresja tej cytokiny u myszy transgenicznych prowadzi do nasilonego włóknienia mięśnia sercowego ograniczonego do przedsion-

ków [69]. Wykazano, że synteza TGF- β 1 jest zwiększona u chorych z AF, podobnie jak w przebiegu szybkiej stymulacji komorowej u psów, i dodatnio koreluje z zawartością kolagenu w mięśniówce przedsionków [38, 50]. TGF- β 1 oddziałuje na komórki docelowe poprzez swoiste receptory, a efektem związania liganda jest fosforylacja białek kaskady SMAD, które ostatecznie tworzą kompleks SMAD2/3/4, przemieszczają się do jądra komórkowego i pobudzają transkrypcję genów białek odpowiedzialnych za syntezę składników macierzy zewnątrzkomórkowej oraz czynnika wzrostu tkanki łącznej (CTGF), który także nasila syntezę kolagenu przez miofibroblasty. Oprócz powyższego działania, TGF- β 1 może regulować aktywność kinazy z rodziny MAPK za pośrednictwem kinazy białkowej FAK oraz fosfataz [70]. Tak więc efektem działania TGF- β 1 oraz CTGF, równoległego do wpływu Ang II, jest nasilenie produkcji kolagenu oraz zaburzenie dynamiki przemian macierzy zewnątrzkomórkowej z następczym włóknieniem [71].

Podsumowanie

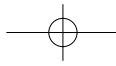
Zrozumienie mechanizmów przebudowy mięśnia sercowego w czasie tachyarytmii jest kluczowym elementem dla poszukiwań skuteczniejszych metod terapeutycznych. Stosowane dotychczas leki antyarytmiczne wpływające na mechanizmy jonowe nie są skuteczne u wszystkich chorych, a dodatkowo ich przyjmowanie niesie ryzyko proarytmii. Możliwość modyfikacji głównych mechanizmów biorących



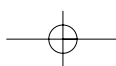
udział w wytwarzaniu substratu dla podtrzymywania zaburzeń rytmu może mieć podstawowe znaczenie w terapii AF. Obserwacje kliniczne wskazują, iż powszechnie stosowane w kardiologii leki, nienależące do klasycznych środków antyarytmicznych, mogą zapobiegać arytmii i ułatwiać ich opanowanie. Należą do nich przede wszystkim inhibitory konwertazy angiotensyny oraz antagoniści receptora AT1 [72]. Coraz liczniejsze dane kliniczne przemawiają za skutecznością tych leków w zapobieganiu i leczeniu AF [73]. Na przykład w jednym z ostatnich badań wykazano przewagę blokera receptora AT1, walsartanu, nad amlodypiną w zapobieganiu AF u osób z nadciśnieniem tętniczym bez wcześniejszego wywiadu arytmii [74]. Oprócz leków modyfikujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, których rola w terapii AF wydaje się już ustalona, nadzieje związane z zahamowaniem niekorzystnego remodelingu i poprawą rękowania pokłada się w statynach [75]. Leki te, hamując izoprenylację białek, unieczynniają białko Rac1, w wyniku czego powinny zmniejszać produkcję wolnych rodników i transkrypcję genów profibrotycznych. Statyny wykazują także działanie przeciwzapalne, co również może mieć znaczenie w leczeniu chorych z AF, u których stwierdza się podwyższone wartości markerów procesu zapalnego. Nieco mniej obiecujące są wyniki badań dotyczące farmakoterapii ukierunkowanej na mechanizmy jonowe remodelingu przedsionków. Chociaż podawanie szeroko stosowanego blokera kanału Ca-L, werapamilu, zapobiega remodelingowi elektrycznemu przedsionków indukowanemu krótkotrwałym epizodem arytmii, nie jest on skuteczny w modyfikacji remodelingu i prewencji utrwalenia AF [76]. Nowych danych na temat zahamowania wpływu wapnia powinny dostarczyć badania skuteczności blokerów szybkiego kanału wapniowego typu T. Ponadto wykazano korzystny efekt zapobiegania remodelingowi komórkowemu w wyniku redukcji aktywności kalpajny I i przywrócenia równowagi pomiędzy fosfatazami a kinazami regulującymi czynność kanałów jonowych w doświadczalnym modelu tachyarytmii [77]. Poszukiwania nowych leków, oparte na dynamicznie poszerzającej się wiedzy o patomechanizmach tachyarytmii nadkomorowych, stwarzają szansę znalezienia skuteczniejszych strategii terapeutycznych i poprawy wyników leczenia.

Piśmiennictwo

- Wellens HJ. Twenty-five years of insights into the mechanisms of supraventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 1020-5.
- Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. *Physiol Rev* 1999; 79: 917-1017.
- Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, et al. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev* 2007; 87: 425-56.
- Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev* 2005; 85: 1205-53.
- Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-68.
- Waris E, Kreis K, Salokannel J. Factors influencing persistence of sinus rhythm after DC shock treatment of atrial fibrillation. *Acta Med Scand* 1971; 189: 161-6.
- Elvan A, Wylie K, Zipes DP. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. Electrophysiological remodeling. *Circulation* 1996; 94: 2953-60.
- Yue L, Feng J, Gaspo R, et al. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; 81: 512-25.
- Brundel BJ, Henning RH, Kampinga HH, et al. Molecular mechanisms of remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 315-24.
- Bosch RF, Scherer CR, Rub N, et al. Molecular mechanisms of early electrical remodeling: transcriptional downregulation of ion channel subunits reduces I (Ca,L) and I (to) in rapid atrial pacing in rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 858-69.
- Laszlo R, Winkler C, Wohrl S, et al. Effect of verapamil on tachycardia-induced early cellular electrical remodeling in rabbit atrium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2007; 376: 231-40.
- Grammer JB, Zeng X, Bosch RF, et al. Atrial L-type Ca²⁺-channel, beta-adrenoreceptor, and 5-hydroxytryptamine type 4 receptor mRNAs in human atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2001; 96: 82-90.
- Grammer JB, Bosch RF, Kuhlkamp V, et al. Molecular and electrophysiological evidence for 'remodeling' of the L-type Ca²⁺ channel in persistent atrial fibrillation in humans. *Z Kardiol* 2000; 89 Suppl 4: IV23-9.
- Schotten U, Haase H, Frechen D, et al. The L-type Ca²⁺-channel subunits alpha1C and beta2 are not downregulated in atrial myocardium of patients with chronic atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35: 437-43.
- Greiser M, Halaszovich CR, Frechen D, et al. Pharmacological evidence for altered src kinase regulation of I (Ca,L) in patients with chronic atrial fibrillation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2007; 375: 383-92.
- 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: 2651-7.
- Fischer TA, Singh K, O'Hara DS, et al. Role of AT1 and AT2 receptors in regulation of MAPKs and MKP-1 by ANG II in adult cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1998; 275 (3 Pt 2): H906-16.
- Goette A, Arndt M, Rocken C, et al. Calpains and cytokines in fibrillating human atria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H264-72.
- Brundel BJ, Ausma J, van Gelder IC, et al. Activation of proteolysis by calpains and structural changes in human paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 380-9.
- Dzhura I, Wu Y, Colbran RJ, et al. Cytoskeletal disrupting agents prevent calmodulin kinase, IQ domain and voltage-dependent facilitation of L-type Ca²⁺ channels. *J Physiol* 2002; 545: 399-406.
- Voigt N, Friedrich A, Bock M, et al. Differential phosphorylation-dependent regulation of constitutively active and muscarinic receptor-activated IK_{ACh} channels in patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2007; 74: 426-37.
- Gaborit N, Steenman M, Lamirault G, et al. Human atrial ion channel and transporter subunit gene-expression remodeling associated with valvular heart disease and atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 112: 471-81.
- Yue L, Melnyk P, Gaspo R, et al. Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1999; 84: 776-84.



24. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Mechanisms and Implications. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2008; 1: 62-73.
25. Kostin S, Klein G, Szalay Z, et al. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 361-79.
26. Kanagaratnam P, Cherian A, Stanbridge RD, et al. Relationship between connexins and atrial activation during human atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 206-16.
27. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebel B, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 883-91.
28. van der Velden HM, Ausma J, Rook MB, et al. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 476-86.
29. Tribulova N, Knezl V, Okruhlicova L, et al. Myocardial gap junctions: targets for novel approaches in the prevention of life-threatening cardiac arrhythmias. *Physiol Res* 2008; 57: S1-S13.
30. Rostock T, Steven D, Lutomsy B, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation in the pulmonary veins on the impact of atrial fibrillation on the electrophysiological properties of the pulmonary veins in humans. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2153-60.
31. Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L, et al. Atrial tachycardia remodeling of pulmonary vein cardiomyocytes: comparison with left atrium and potential relation to arrhythmogenesis. *Circulation* 2005; 111: 728-35.
32. Dun W, Ozgen N, Hirose M, et al. Ionic mechanisms underlying region-specific remodeling of rabbit atrial action potentials caused by intermittent burst stimulation. *Heart Rhythm* 2007; 4: 499-507.
33. Raitt MH, Kusumoto W, Giraud G, et al. Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 507-12.
34. Spinale FG, Crawford FA, Hewett KW Jr, et al. Ventricular failure and cellular remodeling with chronic supraventricular tachycardia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 874-82.
35. Spinale FG, Tomita M, Zellner JL, et al. Collagen remodeling and changes in LV function during development and recovery from supraventricular tachycardia. *Am J Physiol* 1991; 261 (2 Pt 2): H308-18.
36. Kajstura J, Zhang X, Liu Y, et al. The cellular basis of pacing-induced dilated cardiomyopathy. Myocyte cell loss and myocyte cellular reactive hypertrophy. *Circulation* 1995; 92: 2306-17.
37. 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: 1577-86.
38. Hanna N, Cardin S, Leungb TK, et al. Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 236-44.
39. Ausma J, Wijffels M, van Eys G, et al. Dedifferentiation of atrial cardiomyocytes as a result of chronic atrial fibrillation. *Am J Pathol* 1997; 151: 985-97.
40. Bukowska A, Lendeckel U, Hirte D, et al. Activation of the calcineurin signaling pathway induces atrial hypertrophy during atrial fibrillation. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 333-42.
41. Eble DM, Spinale FG. Contractile and cytoskeletal content, structure, and mRNA levels with tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1995; 268: H2426-39.
42. Xue HJ, Li WM, Li Y, et al. Calpain I inhibition prevents atrial structural remodeling in a canine model with atrial fibrillation. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 32-7.
43. Papp Z, van der Velden J, Stienen GJ. Calpain-I induced alterations in the cytoskeletal structure and impaired mechanical properties of single myocytes of rat heart. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 981-93.
44. Bukowska A, Schild L, Keilhoff G, et al. Mitochondrial dysfunction and redox signaling in atrial tachyarrhythmia. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233: 558-74.
45. Xu J, Cui G, Esmailian F, et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109: 363-8.
46. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 802-9.
47. Verheule S, Sato T, Everett T 4th, et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circ Res* 2004; 94: 1458-65.
48. Li D, Fareh S, Leung TK, et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; 100: 87-95.
49. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* 2004; 90: 400-5.
50. Polyakova V, Miyagawa S, Szalay Z, et al. Atrial extracellular matrix remodelling in patients with atrial fibrillation. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 189-208.
51. Petrov VV, Fagard RH, Lijnen PJ. Stimulation of collagen production by transforming growth factor-beta1 during differentiation of cardiac fibroblasts to myofibroblasts. *Hypertension* 2002; 39: 258-63.
52. Burstein B, Qi XY, Yeh YH, et al. Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: A novel consideration in atrial remodeling. *Cardiovasc Res* 2007; 76: 442-52.
53. Burstein B, Libby E, Calderone A, et al. Differential behaviors of atrial versus ventricular fibroblasts: a potential role for platelet-derived growth factor in atrial-ventricular remodeling differences. *Circulation* 2008; 117: 1630-41.
54. Goette A, Staack T, Rocken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1669-77.
55. Goette A, Arndt M, Rocken C, et al. Regulation of angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2000; 101: 2678-81.
56. Boldt A, Wetzel U, Weigl J, et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1785-92.
57. Hussain A, Wyatt AW, Wang K, et al. SGK1-Dependent Upregulation of Connective Tissue Growth Factor by Angiotensin II. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31: 80-6.
58. Vallon V, Wyatt AW, Klingel K, et al. SGK1-dependent cardiac CTGF formation and fibrosis following DOCA treatment. *J Mol Med* 2006; 84: 396-404.
59. Milliez P, Deangelis N, Rucker-Martin C, et al. Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26: 2193-9.
60. Yang SS, Han W, Zhou HY, et al. Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 38-42.
61. Dudley SC, Hoch NE Jr, McCann LA, et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases. *Circulation* 2005; 112: 1266-73.
62. Adam O, Frost G, Custodis F, et al. Role of Rac1 GTPase activation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 359-67.
63. Li JY, Lai YJ, Yeh HI, et al. Atrial Gap Junctions, NF-kappaB and Fibrosis in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery:



- The Relationship with Postoperative Atrial Fibrillation. *Cardiology* 2008; 112: 81-8.
64. Vellaichamy E, Khurana ML, Fink J, et al. Involvement of the NF-kappa B/matrix metalloproteinase pathway in cardiac fibrosis of mice lacking guanylyl cyclase/natriuretic peptide receptor A. *J Biol Chem* 2005; 280: 19230-42.
65. Tsai CT, Lai LP, Kuo KT, et al. Angiotensin II activates signal transducer and activators of transcription 3 via Rac1 in atrial myocytes and fibroblasts: implication for the therapeutic effect of statin in atrial structural remodeling. *Circulation* 2008; 117: 344-55.
66. Nakano Y, Niida S, Dote K, et al. Matrix metalloproteinase-9 contributes to human atrial remodeling during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 818-25.
67. Tziakas DN, Chalikias GK, Papanas N, et al. Circulating levels of collagen type I degradation marker depend on the type of atrial fibrillation. *Europace* 2007; 9: 589-96.
68. Anne W, Willems R, Holemans P, et al. Self-terminating AF depends on electrical remodeling while persistent AF depends on additional structural changes in a rapid atrially paced sheep model. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 43: 148-58.
69. Nakajima H, Nakajima HO, Salcher O, et al. Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor-beta (1) transgene in the heart. *Circ Res* 2000; 86: 571-9.
70. Liu S, Xu SW, Kennedy L, et al. FAK is required for TGFbeta-induced JNK phosphorylation in fibroblasts: implications for acquisition of a matrix-remodeling phenotype. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 2169-78.
71. Khan R, Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta 1 in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology* 2006; 118: 10-24.
72. Healey JS, Morillo CA, Connolly SJ. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation and cardiac remodeling. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 31-7.
73. Birnie DH, Gollob M, Healey JS. Clinical trials, the renin angiotensin system and atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 368-75.
74. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26: 403-11.
75. Savelieva I, Camm J. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 30-41.
76. Dobrev D. Cardiomyocyte Ca2+ overload in atrial tachycardia: is blockade of L-type Ca2+ channels a promising approach to prevent electrical remodeling and arrhythmogenesis? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2007; 376: 227-30.
77. Brundel BJ, Kampinga HH, Henning RH. Calpain inhibition prevents pacing-induced cellular remodeling in a HL-1 myocyte model for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2004; 62: 521-8.