

**Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Anna Jonášová

Vývoj a funkce síní ve fylogenezi, ontogenezi a patologii

**Atrial function and development in phylogeny, ontogeny
and pathology**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Martina Gregorovičová, Ph.D.

Praha, 2024

Poděkování:

Mé veliké díky patří paní RNDr. Martině Gregorovičové, Ph.D., za skvělé vedení, za čas věnovaný této práci a konzultacím a v neposlední řadě za velmi pevné nervy. Také bych ráda poděkovala Danielovi, rodině a přátelům za nekonečnou podporu a cenné rady v průběhu celého studia.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 12.12.2024

Anna Jonášová

ABSTRAKT

Srdeční síně hrají podstatnou roli ve fungování srdce a krevního oběhu. Slouží jako rezervoár žilní krve a posouvají krev dál do komor. Zároveň v síních vzniká elektrický impulz aktivující stahy srdeční svaloviny nezávisle na zbytku těla. Poruchy síňových tkání a jejich funkcí tak vedou k patologiím spojeným s přenosem vzruchu a toku krve. Tato práce zkoumá strukturu, vývoj, funkci a rozdíly síní u člověka a mezi jednotlivými skupinami obratlovců. Zaměřuje se na vývoj síní v průběhu embryogeneze člověka a na patologické změny spojené s jejich vývojem a funkcí. V práci jsou rozebrány arytmie, defekty síňového septa, aneurysmata a trombózy oušek. Práce se dále zabývá mechanickými vlastnostmi síní, jejich převodním systémem a poskytuje pohled na síně jako součást oběhového systému.

Klíčová slova: arytmie, Bachmannův svazek, defekt síňového septa, morfologie, sinuatriální uzlík, síně, síňové septum, svalové trámečky

ABSTRACT

The atria play a crucial role in the functioning of the heart and the circulatory system. They serve as a reservoir for venous blood and push it further into the ventricles. At the same time, the electrical impulse that activates cardiac muscle contractions originates in the atria. Disorders of atrial tissues and their functions thus lead to pathologies associated with impulse transmission and blood flow. This thesis studies the structure, development, function, and differences in atria in humans and between various groups of vertebrates. It focuses on the development of the atria during human embryogenesis and on pathological changes related to their development and function. The thesis discusses arrhythmias, atrial septal defects, aneurysms, and atrial appendage thromboses. Furthermore, it addresses the mechanical properties of the atria, and their conduction system, and provides a perspective on the atria as a part of the circulatory system.

Key words: arrhythmias, atria, atrial septal defect, atrial septum, bundle of Bachmann, morphology, muscoli pectinati, sinoatrial node

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK:	4
ÚVOD	5
1. SRDCE	6
1.1. PRAVÁ SÍŇ U ČLOVĚKA	7
1.2. LEVÁ SÍŇ U ČLOVĚKA	9
1.3. ATRIÁLNÍ PŘEVODNÍ SYSTÉM SRDEČNÍ	11
2. FYLOGENEZE	13
2.1. EKTOTERMNÍ OBRATLOVCI	14
2.1.1. Ryby	14
2.1.2. Obojživelníci	15
2.1.3. Plazi	15
2.2. ENDOTERMNÍ OBRATLOVCI	17
2.2.1. Ptáci	17
2.2.2. Savci	18
3. ONTOGENEZE	19
3.1 VÝVOJ SÍNÍ U ČLOVĚKA	19
3.1.1 Vývoj sinus venosus	19
3.1.2 Septace síní	20
4. PATOLOGIE VÝVOJE A FUNKCE SÍNÍ	21
4.1 DEFEKTY ATRIÁLNÍHO SEPTA	21
4.2 ATRIÁLNÍ PORUCHY SRDEČNÍHO RYTMU	24
4.3 TROMBÓZA ATRIÁLNÍHO OUŠKA	28
ZÁVĚR	30
POUŽITÁ LITERATURA	31

Seznam zkratk:

AF	atriální fibrilace
ANF	atriální natriuretický faktor
AS	atriální septum
ASA	atriální septální aneurysma
AV	síňokomorový (atrioventrikulární)
BB	Bachmanův svazek
bpm	úderů za minutu (beats per minute)
DDŽ	dolní dutá žíla
HDŽ	horní dutá žíla
LAA	levé síňové ouško
LK	levá komora
LS	levá síň
PFO	patentní foramen ovale
PK	pravá komora
PS	pravá síň
PSS	převodní systém srdeční
PV	plicní žíly
RAA	pravé síňové ouško
SAN	sinuatriální uzel

Seznam a zkratky genů:

<i>ANF</i>	atriální natriuretický faktor
<i>Cx40</i>	konexin 40 atriální gap-junction protein
<i>Cx43</i>	konexin 43 gap-junction protein
<i>GATA</i>	rodina transkripčních faktorů <i>GATA</i> regulující diferenciaci buněk zárodečných listů
<i>GATA4</i>	<i>GATA</i> binding protein 4
<i>Gja5</i>	gen kódující vzruch rychle-vedoucí konexin <i>Cx40</i>
<i>HAND</i>	rodina transkripčních faktorů <i>HAND</i> regulující vývoj srdce a cév
<i>HAND2</i>	transkripční faktor exprimovaný srdečními deriváty a deriváty neurální lišty
<i>HCN4</i>	gen exprimující hyperpolarizačně aktivovaný draselinosodný pacemaker kanál HCN4
<i>HNK-1</i>	embryonální marker PSS
<i>Isl1</i>	marker SAN kardiomyocytů
<i>NK2</i>	geny kódující homodoměnu transkripčních faktorů konzervovaných ve fylogenezi
<i>Nkx2-5</i>	Nk2 homebox 5, transkripční faktor diferenciaci myokardu a tvorby srdeční kličky
<i>Nppa</i>	gen kódující ANF
<i>Pitx2</i>	gen jehož exprese zajišťuje pravolevou symetrii srdce
<i>Tbx2</i>	T-box transkripční faktor 2, represor diferenciaci tkáně do pracovního myokardu
<i>Tbx3</i>	T-box transkripční faktor 3, represor diferenciaci tkáně do pracovního myokardu
<i>Tbx5</i>	T-box transkripční faktor 5, transkripční faktor srdeční morfogeneze

ÚVOD

Síně jsou důležitou součástí srdce, která zajišťuje nejen příjem krve ze žil a její přesunutí do komor, ale jsou i místem počátku rytmicity a automacie myokardu. Síně tak hrají klíčovou roli v oběhovém systému a umožňují efektivní cirkulaci krve v těle. Během evoluce prošly srdeční síně výraznými změnami, přestože u všech obratlovců podléhají stejné funkci – přijímání a vypuzování krve. Srdce obratlovců se sice skládají ze stejných základních oddílů, síní a komor, ale přizpůsobily se specifickým potřebám různých druhů. Například ryby mají pouze jednu síň, která slouží jako jednoduchý rezervoár zajišťující základní tok krve, zatímco u savců se síně vyvinuly do složitějších struktur se septem umožňujícím oddělení plicního a systémového oběhu, adaptací nezbytnou pro efektivní transport kyslíku (Moorman & Christoffels, 2003).

Vývoj síní je zajímavý také z hlediska individuálního vývoje. Během kardiogeneze dochází k vývoji od jednoduché srdeční trubice až po plně funkční srdeční oddíly. Tento proces zahrnuje složité genetické a molekulární mechanismy, jejichž porozumění pomáhá lépe pochopit vývojové vady vznikající při abnormálním vývoji srdce a přispívá k jejich efektivní léčbě (Olson, 2006). Srdeční vývojové vady totiž představují téměř jednu třetinu všech vrozených vad, které postihují člověka (Van Der Linde *et al.*, 2011). Znalost anatomie, vývoje a funkce síní je proto zásadní nejen pro základní výzkum, ale také pro aplikace v moderní medicíně (Ho & Sánchez-Quintana, 2009).

Tato práce má za cíl shrnout dostupné poznatky z literatury o morfologii a funkci síní srdce, včetně jejich převodního systému a mechanických vlastností. Dále o jejich funkci a vývoji v rámci fylogeneze a ontogeneze a zaměřit se nejen na rozdíly mezi síněmi jednotlivých skupin obratlovců a jejich adaptace, ale také na patologické stavy spojené s jejich vývojem a funkcí, jako jsou arytmie a defekty síňového septa, nebo tromby atriálních oušek či aneurysmata. Cílem práce je tedy přinést souhrnný pohled na funkci a význam síní z fylogenetického, ontogenetického a patologického pohledu.

1. SRDCE

Srdce je dutý svalový orgán pohánějící krev do celého těla za účelem jejího okysličení a dodání kyslíku a živin do tkání. U obratlovců se skládá ze stejných základních oddílů, ze síní a komor (Moorman & Christoffels, 2003).

Srdce u lidí se nachází mírně vlevo za hrudní kostí (Anderson & Loukas, 2009), je obklopeno plicemi a uloženo v osrdečníku, dvouvrstvém blanitém vaku, který srdce chrání a ukotvuje v hrudní dutině (Ho & McCarthy, 2010). Anteriorně leží pravostranné oddíly srdce a levostranné oddíly jsou umístěny více posteriorně (Anderson & Loukas, 2009). Váha srdce dospělého člověka se pohybuje mezi 215 g a 383 g a koreluje s tělesnou váhou, věkem a pohlavím (Molina & Dimaio, 2012; Müller, 1883). Lidský srdeční sval se, stejně jako u všech savců, dělí na dvě síně, do kterých ústí žíly, a na dvě komory, z nichž vychází tepny (Harvey, 1889). Síně jsou od komor odděleny cípátými chlopněmi, které brání zpětnému toku krve (regurgitaci) (Yoganathan *et al.*, 2004).

Srdce všech živočichů má stejnou funkci – zajištění oběhu krve (Harvey, 1889). Funkce srdce je regulována převodním systémem srdečním (PSS) (Spach *et al.*, 1971), který koordinuje kontrakci (systolu) a relaxaci (diastolu) srdečních oddílů pomocí šíření vzruchu a udává tak srdeční frekvenci (Sylva *et al.*, 2014). Z levé komory (LK) srdce vychází tepna, aorta, rozvádějící krev do těla, kde je v tkáních spotřebováván kyslík, a odkysličená krev se vrací žilami zpět do srdce. Ze spodní části těla přitéká krev do srdce dolní dutou žílou (DDŽ) a z horní části těla horní dutou žílou (HDŽ) (Ho *et al.*, 2002a). Tyto žíly ústí do pravé síně (PS), odkud krev odtéká přes trikuspidální chlopeň do pravé komory (PK) (Yoganathan *et al.*, 2004). Z PK krev protéká přes poloměsíčitou chlopeň ze srdce do plicnice a dále do plic (Yoganathan *et al.*, 2004). Po okysličení v plicích se krev vrací do levé části srdce čtyřmi plicními žilami (PV), které ústí do levé síně (LS) (Ho *et al.*, 2002a). Z LS je krev pumpována přes mitrální chlopeň do LK a z ní přes poloměsíčitou aortální chlopeň do aorty a opět do celého těla (Harvey, 1889; Yoganathan *et al.*, 2004). Samotné srdce je zásobeno z věnčitých tepen vystupujících z aorty (Papez, 1920).

Srdeční síně mají 3 základní mechanické funkce: rezervoárovou, vodící a kontraktilní (Mor-Avi *et al.*, 2011). Jako rezervoáry přijímají síně krev z žil při systole komor (Harvey, 1889), atrioventrikulární (AV) chlopně se přitahují ke komorám důsledkem longitudinálního zkrácení komorového myokardu, což vede k zvětšení objemu a snížení tlaku v síních a umožňuje tak nasání krve a naplnění síní (Barbier *et al.*, 1999). Přicházející krev z žil zvyšuje objem a tlak v síních. Při brzké diastole komor fungují síně jako pasivní vodiče, které dovolují krvi přetéct do komor, což zvyšuje jejich tlak a fáze pokračuje, dokud se tlaky mezi síněmi a komorami nevyrovnají (Benchimol, 1969). V pozdní diastole komor a systole síní se ze síní stávají aktivní pumpy, které posouvají krev směrem do komor přes AV chlopeň (Gaynor *et al.*, 2005).

1.1. Pravá síň u člověka

PS dělíme na splav dutých žil, pravé ouško (RAA) a vestibulární část s trikuspidální chlopní a od LS ji odděluje atriální septum (AS) (Ho *et al.*, 2002a). Do PS přitéká krev z celého těla – DDŽ do levé spodní části PS a HDŽ do horní levé části PS. Na okraji ústí DDŽ Eustachova chlopeň usměrňuje tok krve směrem do síní (Hickie, 1956). Většinou jde o trojúhelníkovitý fibrózní cíp, ale je velmi variabilní, liší se velikostí, perforacemi i množstvím svalových vláken (Ho *et al.*, 2002b). HDŽ není chráněna chlopní, ale může docházet k přesahu atriálního myokardu na vnější část HDŽ, tzv. rukáv myokardu (Keith & Flack, 1907). Obě žíly ústí posteriorně do PS v místě žilního splavu (*sinus venarum*) (Hickie, 1956; Wang *et al.*, 1995) (Obrázek 1).

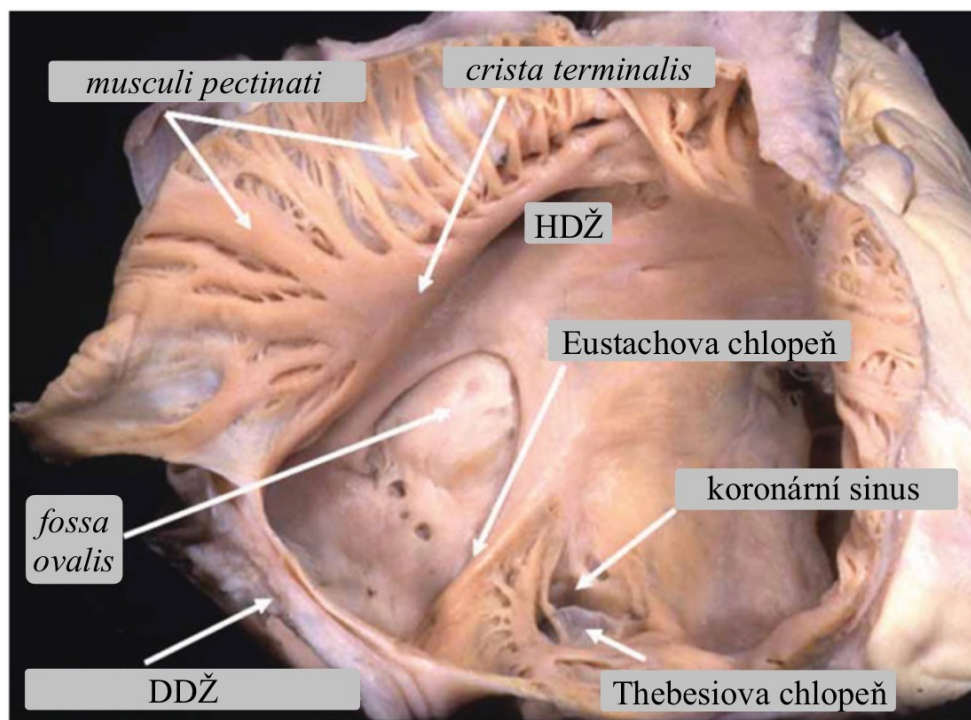
Zbytek PS se od hladkého *sinus venarum* výrazně liší drsnou trabekulární strukturou, hranici mezi nimi tvoří dominantní svalové vlákno *crista terminalis* (Sánchez-Quintana *et al.*, 2002). *Crista terminalis* se táhne od ústí HDŽ směrem k DDŽ (Papez, 1920) a je z vnějšku srdce rozpoznávána jako *sulcus terminalis*, tukem vyplněná rýha (Ho *et al.*, 2002b). Pod svalovinou *crista terminalis* u vyústění HDŽ se nachází sinuatriální uzel (SAN), srdeční pacemaker (soubor buněk nebo elektrické zařízení, které tvoří vzruchy udávající srdeční rytmus) (Truex *et al.*, 1967). Z *crista terminalis* vystupují po celé její délce *musculi pectinati* (Siddiqui *et al.*, 2013). *Musculi pectinati* jsou svalové snopečky, trabekuly, které vyběhají z *crista terminalis* směrem k vestibulu trikuspidální chlopně a do RAA (Sánchez-Quintana *et al.*, 2002). RAA je protáhlá přední stěna PS, embryonálně derivovaná z primitivní PS (Manolis *et al.*, 1988). Má asymetrické eliptické ústí zhruba 2 cm a může být zdrojem krevních sraženin (Manolis *et al.*, 1988). Kardiomyocyty PS, hlavně RAA, mají vysokou hustotu granulí sekretující atriální natriuretický faktor (ANF) (Chapeau *et al.*, 1985). Síně pomocí vypouštění ANF regulují biologické funkce jako je množství vody a sodíku v moči, krevní tlak a vazodilatace (rozšíření cév) (Chapeau *et al.*, 1985). RAA je charakteristické svou drsnou stěnou protkanou desítkami svalových snopečků *musculi pectinati* (Sánchez-Quintana *et al.*, 2002). *Musculi pectinati* mohou mít různé tloušťky, tvary a délky (Loukas *et al.*, 2008; Siddiqui *et al.*, 2013). Největší svalový snopec *musculi pectinati* je *taenia sagittalis* (také známý jako *septum spurium*) (Ho & Sánchez-Quintana, 2009), v některých srdcích je jich několik nebo je i absentní, ale většinou je jen jedna (Rastogi *et al.*, 2016). Typy *musculi pectinati* rozdělujeme do 6 typů (Barriga *et al.*, 2019; Siddiqui *et al.*, 2013). Zastoupení je mezi lidmi proměnlivé (Sánchez-Quintana *et al.*, 2008), i jejich uspořádání je různorodé, většinou dochází k častému křížení *musculi pectinati*, v pouhých 20 % srdcí nalezneme jejich paralelní uspořádání bez překřížení mezi jednotlivými svazky (Sánchez-Quintana *et al.*, 2002). *Musculi pectinati* tvoří rozdíly v tloušťce PS (Wang *et al.*, 1995) a svou vysokou trabekularizací mohou způsobovat neuniformní šíření vzruchu (Siddiqui *et al.*, 2013) a vést k arytmiím (Loukas *et al.*, 2008).

Na posteriorní stěně PS se nachází interatriální přepážka, septum dělicí pravou a levou síň. AS se skládá z vývojových přepážek: *septum secundum a primum*. V pravé straně AS se nachází kruhovitá deprese,

fossa ovalis (Sweeney & Rosenquist, 1979) (Obrázek 1). *Fossa ovalis* je výsledek uzavření embryonálního otvoru *foramen ovale* v *septum secundum* pomocí *septum primum*, spojení sept ovšem nemusí vždy správně srůst, a tak dochází k patologii zvané patentní *foramen ovale* (PFO), které nadále umožňuje interatriální komunikaci skrz *foramen ovale* (Briggs *et al.*, 2012). Jde o nejtenčí část septa dosahující od 1 mm do 3 mm (Platonov *et al.*, 2008). Velikost a pozice *fossa ovalis* je variabilní a stejně tak zřetelnost svalového okraje *fossa ovalis* (Schwinger *et al.*, 1990). Okraj okolo *fossa ovalis*, *limbus fossae ovalis*, je část *septum secundum*. Histologicky bylo prokázáno, že většina *septum secundum* (hlavně periferní části AS, superiorně, posteriorně a inferiorně vůči *fossa ovalis*) je vlastně naskládaná část epikardu (složenina stěny síně) (Anderson & Brown, 1996). *Septum secundum* superiorně od *fossa ovalis* je složeninou atriálního stropu mezi HDŽ a pravými PV (Barbero & Ho, 2017). Pozice *septum secundum* je z vnějšku srdce rozpoznatelná interatriálním (Waterstonovým) žlábkem, který uzavírá extrakardiální tukovou tkáň a arterii pro SAN (Anderson *et al.*, 1999; Ho *et al.*, 1999). Anteriorní část AS bývá označována jako AV septum, dochází zde k naskládání atriálního a ventrikulárního epikardu vyplněného tukovou tkání (Ho *et al.*, 1999). AS, které lze klasifikovat jako skutečné septum, tudíž aniž bychom se při jeho perforaci dostali mimo dutiny síní, je *fossa ovalis* a její anteroinferiorní okraj (Anderson *et al.*, 1999). Anteroinferiorní okraj tvoří deriváty mezenchymálních komponentů, které embryonálně uzavíraly *ostium primum* (mezenchymová čepička, *septum primum* a *spina vestibuli*) (Jensen, Spicer, *et al.*, 2017).

Mezi *fossa ovalis* a ústím koronárního sinu se nachází sinusové septum (Ho & Sánchez-Quintana, 2009), nejde ale o septum jako takové, nýbrž o pokračování Eustachovy chlopně DDŽ a je embryonálního původu (Sánchez-Quintana *et al.*, 2008). Součástí sinusového septa je Todarova šlacha (Ho & Sánchez-Quintana, 2009). Todarova šlacha je jedna z anatomických struktur, které značí Kochův trojúhelník, oblast důležitou pro lokalizaci AV uzlu (sekundární pacemaker), který se v něm nachází (Truex *et al.*, 1967). Kochův trojúhelník je ohraničen ústím koronárního sinu, septálním cípem trikuspidální chlopně a Todarovou šlachou (Sánchez-Quintana *et al.*, 2001). Koronární sinus je část kardiovaskulárního žilního systému přivádějící věnčité žíly do PS, začínající vstupem Marshallovy žíly do koronárního sinu až po ústí v PS (v. Lüdinghausen *et al.*, 1992). Koronární sinus je uložen v *sulcus coronarius* a protahuje se až přes myokard LS (Ho & Sánchez-Quintana, 2009). Vývojově jde o pozůstatek levého rohu *sinus venosus* a části PS (v. Lüdinghausen *et al.*, 1992). V jeho ústí se skoro vždy vyskytuje Thebesiova chlopeň, malý srpkovitý cíp chránící vstup koronárního sinu do PS, často perforovaný (Ho *et al.*, 2002a).

Trikuspidální chlopeň propojuje PS a PK, je nejvíce inferiorní ze všech chlopní (Ho *et al.*, 2001). Skládá se ze tří cípů: septální, inferiorní a anterosuperiorní (Sánchez-Quintana *et al.*, 2008). V průběhu systoly je krev vypuzena přes otevřenou trikuspidální chlopeň do PK, která zabraňuje návratu krve zpět do PS (Yoganathan *et al.*, 2004).



Obrázek 1 (Vnitřní stěna lidské PS po sekci AV žlábků). Je zde vidět horní dutá žíla (HDŽ), dolní dutá žíla (DDŽ), koronární sinus s Thebesiovou chlopní, Eustachova chlopeň a *crista terminalis* s *musculi pectinati* v převráceném oušku. Převzato a přeloženo z (Anderson & Cook, 2007).

1.2. Levá síň u člověka

V LS je rozlišován plicní žilní splav, levé ouško (LAA), AS a odtoková vestibulární část síně s mitrální chlopní (Ho *et al.*, 1999). Do posteriovní stěny LS vstupují do plicního žilního splavu v každém rohu čtyři PV s okysličenou krví z plic (Ho *et al.*, 2012). Vstupy levých plicních žil bývají umístěny více superiorně než pravé PV (Ho *et al.*, 2002b). Nejběžnější varianta jsou dva vstupy žil na každé straně síně, ovšem někdy dochází k propojení dvou žil do jedné už před vstupem do LS nebo naopak k více jak čtyřem vstupům (Ho *et al.*, 2002a; Ho & McCarthy, 2010). Vstupy pravých PV přímo přiléhají k rovině AS (Ho *et al.*, 2002a). AS z LS vypadá hladce, skoro jako žilní nebo vestibulární část LS a volně přechází do stěny LS bez známek ohraničení (Ho *et al.*, 1999). Na rozdíl od PS chybí propadlina *fossa ovalis* i kruhovitý svalový okraj, viditelná je fibrózní chlopeň, původní *septum primum*, která obsahuje málo myocytů (Ho *et al.*, 2002a). U některých osob přetrvává nekompletní spojení mezi septální chlopní a svalovým okrajem, zde pak lze z LS pozorovat srpkovitou značku za anteriorní stěnou LS, která značí volný konec chlopně a je štěrbinu prostupnou pro katetr (Ho *et al.*, 2002a, 2002b).

Další znatelný rozdíl mezi LS a PS je v trabekularizaci stěn srdečního endokardu (Wang *et al.*, 1995). LS je uniformní síň, velmi hladkostěnná, nenalezneme zde svalový svazek *crista terminalis* ani Eustachův hrbol (Ho *et al.*, 1999, 2002b). Velkou část síně totiž zaujímá vstup PV, vývojově začleněných do síně, a proto se tato část podobá morfologii hladkostěnných žil (Moorman *et al.*, 2003). I když má LS hladké stěny, po mnoha pitvách bylo zjištěno, že tloušťka svaloviny LS je variabilní (Ho & Sánchez-Quintana,

2009). Ve stěně LS můžeme najít různé propadliny, kde může být tloušťka stěny až 0,2 mm (Cabrera *et al.*, 2008). Nejtenčí stěnou je anteriorní stěna a je náchylná na protržení (Ho *et al.*, 2002a). Posteriovní strana LS je neuniformní v tloušťce stěny kvůli četným změnám orientace myokardiálních vláken (Ho *et al.*, 2012). V místě plicního žilního splavu je povrch endokardu hladký s vystouplými svalovými svazky u vstupu levých PV (Ho *et al.*, 1999).

Z endokardu vystupující svalový val odděluje horní a dolní levou PV a odděluje je od vstupu LAA (Cabrera *et al.*, 2008). Tento svazek byl nazýván levou kopií *taenia terminalis* a Papez (1920) pak sval definoval jako *crista posterior* v LS. Tento svazek se ale v LS nevyskytuje a jde jen o složení LS, které vystupuje do prostoru (Cabrera *et al.*, 2008). Tímto složením prostupuje část Marshallovy žíly, nervy a někdy i arterie SAN a prochází jím i Bachmanův svazek (BB), hlavní interatriální spojení síní (Ho *et al.*, 2012). Samotný BB sahá od vstupu HDŽ až k LAA (Cabrera *et al.*, 2008), kde z něj vystupuje síť svalových vláken *musculi pectinati* (Papez, 1920). *Musculi pectinati* se v LS silně větví až v LAA a silné pruhy svaloviny nebo trabekularizace charakteristické pro PS nejsou ani v LAA zdaleka tak znatelné (Ho *et al.*, 1999). Ve většině případů nalezneme *musculi pectinati* širší jak 1 mm (Veinot *et al.*, 1997) a v uspořádání do tvarů palmového listu (Barbero & Ho, 2017).

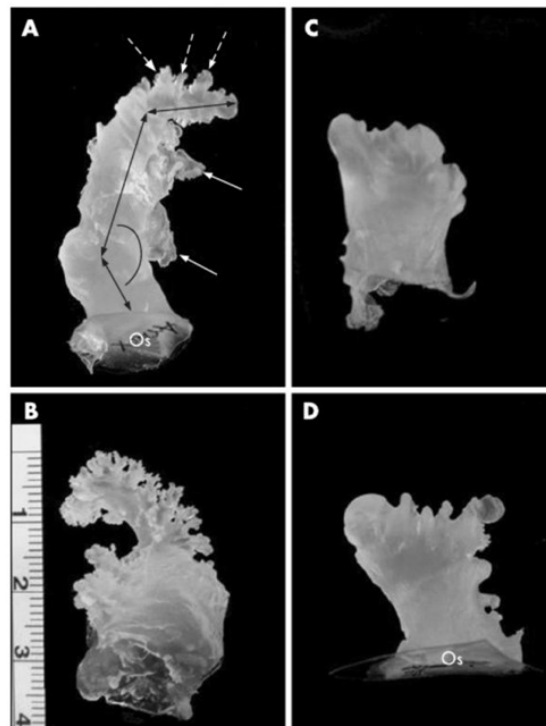
LAA je protáhlá úzká tubulární struktura s několika ohyby, která bývá menší než RAA (Ho & Sánchez-Quintana, 2009). Jde o prodloužení síně vyrůstající v blízkosti PV s úzkým propojením na LS ovlivňující tlak a objem v rámci LS (Veinot *et al.*, 1997). LAA dělíme na ústí, krček a laloky (Barbero & Ho, 2017).

Ústí vedoucí do LAA je oválné, ne kulaté (Su *et al.*, 2008), ale u některých pacientů můžeme sporadicky najít případy s kruhovitým, trojúhelníkovitým nebo kapkovitým tvarem (Barbero & Ho, 2017). Ústí ouška odděluje hladkostěnnou část od zvrásněného endotelu ouška s *musculi pectinati* (Ho *et al.*, 2002a). LAA má méně *musculi pectinati* než RAA a ouško samotné nedominuje LS jako je tomu v PS (Ho & Sánchez-Quintana, 2009). Vnitřek LAA je místem s tenkou atriální stěnou a častou deficiencí myokardu (Su *et al.*, 2008).

Z LAA vystupují laloky, které jsou uvnitř trabekularizovány *musculi pectinati* (Barbero & Ho, 2017). Laloky ouška se u každého jedince vyskytují v jiných tvarech, a tak jsou LAA morfoloicky rozlišována na čtyři skupiny. Tyto skupiny jsou „*cactus*, *chicken wing*, *windsock* a *cauliflower*“ (Beigel *et al.*, 2014). "*Cactus*" definujeme jako ouško ve tvaru dominantního centrálního laloku se sekundárními laloky. "*Chicken wing*" je tvar s ohnutím v proximální nebo mediální části dominantního laloku a může mít sekundární laloky. "*Windsock*" je jediný dlouhý dominantní lalok a "*cauliflower*" je výběžek limitované délky s komplexní interní morfoloíí a s variací laloků (Barbero & Ho, 2017). Ale vzhled, a tím i zařazení do skupiny, se může lišit v závislosti na úhlu pohledu (Barbero & Ho, 2017) (Obrázek 2).

Tvary oušek ovlivňují možnosti případných trombóz. Čím má ouško komplikovanější strukturu, tím vyšší je šance trombózy u pacientů s atriální fibrilací (Barbero & Ho, 2017; Di Biase *et al.*, 2012; Veinot *et al.*, 1997).

Vestibul LS formuje část zvaná mitrální isthmus mezi vyústěním levé spodní PV a kruhovitým připojením mitrální chlopně (Ho *et al.*, 2002b). Mitrální dvoucípá chlopeň se skládá z posteriorního cípu a anteriorního aortálního cípu (Sánchez-Quintana *et al.*, 2008). Aortální je menší, jeho povrch je jen třetina fibrózního prstence chlopně a název získal díky svému propojení s aortální chlopní (Sánchez-Quintana *et al.*, 2008). Fibrózní tuková tkáň v mitrálním prstenci slouží jako izolace mezi LS a LK (Ho *et al.*, 2012).



Obrázek 2 (Morfologie LAA). Dvě ouška A-B, C-D z rozdílných úhlů pohledu. A–*windstock*, B–*chicken wing*, C–*cactus*, D–*cauliflower*. Převzato z (Su *et al.*, 2008) a (Beigel *et al.*, 2014).

1.3. Atriální převodní systém srdeční

Specifickou úlohou srdce je jeho nezávislá tvorba kontrakcí srdečního svalu, která pochází přímo ze srdeční tkáň (Silverman *et al.*, 2006). V myokardu se nachází buňky převodního systému, které vytvářejí a koordinují vzruch a buňky pracovního myokardu, které jsou schopné šířit vzruch a kontrahovat (Anderson *et al.*, 2009; Anderson & Ho, 1998). Rytmicita srdce vzniká v PS v SAN, který tvoří vzruchy o frekvenci 50-90 tepů za minutu (bpm), které jsou odtud vedeny do celého srdce (Keith & Flack, 1907; Spodick, 1996). Z SAN je vzruch rozveden do LS a současně do dalšího uzlu v PS, do AV uzlu (Bachmann, 1916). AV uzel přeposílá vzruch do komor přes Hisův svazek a Tawarova raménka až do komorových Purkyňových vláken, které předají vzruch buňkám pracovního myokardu, ve kterých

dojde ke stahu (Anderson *et al.*, 1983; *Tawara, 1906). To celé nazýváme převodní systém srdeční, PSS. Z důvodu fibrózně-tukového AV prstence, který elektricky izoluje a brání přenosu vzruchu do komor mimo Hisův svazek (Ho & Sánchez-Quintana, 2009; Platonov *et al.*, 2008), sinusový impulz nepřechází ihned na komory a aktivuje pouze síně. Jde o atriální PSS, který tvoří SAN, internodální dráhy, AV uzel a interatriální svazky (Anderson *et al.*, 2009).

K největším objevům PSS struktur došlo před více než sto lety (Silverman *et al.*, 2006). Nejdříve byl pokládán za zdroj impulzů AV uzlu, objevený Tawarou jako shluk buněk odlišující se od okolí a se schopností vedení vzruchu (*Tawara, 1906). AV uzel je seskupení speciálních kardiomyocytů v oblasti Kochova trojúhelníku (Truex *et al.*, 1967). Kolem AV uzlu se nachází přechodné (transitionální) buňky, které jsou intermediáty mezi AV uzlem a pracovním myokardem (Anderson & Ho, 1998). AV uzel funguje jako sekundární udavatel rytmu a je místem pro synchronizaci vzruchu vedeného z SAN do komor (Anderson & Ho, 1998). Dojde zde ke zpomalení vzruchu a nezbytné pauze mezi systolou síní a komor, aby bylo co nejefektivněji vypumpováno největší množství krve (Cabrera *et al.*, 1998; Gaynor *et al.*, 2005). Pokud dojde k dysfunkci SAN, může AV uzel převzít jeho funkci udávání rytmu a tvořit vzruchy při frekvenci 45–60 bpm, jde o tzv. junkční rytmus (Scherlag *et al.*, 1973). Z Kochova trojúhelníku jako prodloužení AV uzlu vystupuje Hisův svazek, který vede vzruch do komor (*His, 1893), jde o jediné kontaktní vlákno mezi síněmi a komorami (Sánchez-Quintana *et al.*, 2001).

V návaznosti na Tawarovy objevy AV uzlu a Tawarových ramének, Keith a Flack objevili primárního udavatele srdečních impulzů, SAN (Keith & Flack, 1907). SAN lze nalézt v superiorní části PS u vyústění HDŽ do srdce a v místech *crista terminalis* (Anderson *et al.*, 1983; Papez, 1920). SAN má tvar vřetene (Sánchez-Quintana *et al.*, 2002) a je délky kolem 1 cm (Ho *et al.*, 2002a; John & Kumar, 2016). Je poskládán z klastrů myocytů uspořádaných v paralelních řadách, s protkáním pacemakerových buněk intersticiálním kolagenem, jehož obsah roste s věkem (John & Kumar, 2016). SAN obklopuje silná vrstva kolagenu, epikardu a gangliových buněk, které srdce nervově ovlivňují (Truex *et al.*, 1967). U SAN se také vyskytují přechodné (transitionální) buňky, oddělující uzel od pracovního myokardu, v SAN jsou limitovány na krátké výběžky směrem ke svalovině *crista terminalis* (Anderson & Ho, 1998; Ho *et al.*, 2002a).

V minulosti se odborníci domnívali, že spojení mezi SAN a AV uzlem představují internodální dráhy (Anderson *et al.*, 1981). V roce 1910 v Německu dokonce došlo ke konsenzu, který definoval, jak by měly internodální dráhy vypadat, dosud se ale nepodařilo tyto dráhy nalézt (Anderson *et al.*, 2009). K popisu internodálních drah se přiblížil T. James, podle kterého vybíhají z SAN tři internodální atriální dráhy (posteriorní, mediální a anteriorní), které vedou vzruch do AV uzlu (James, 1963). Anteriorní (Jamesova) dráha se protahuje přes anteriorní část septa, mediální (Wenckebachova) dráha prochází skrz *crista terminalis*, a posteriorní (Thorelova) dráha vede středem septa (James, 1963). Existence těchto

drah nebyla úplně vyvrácena, ale tím že Jamesovy internodální dráhy nespĺňují kritéria z roku 1910 nejsou ani uznávány (Anderson *et al.*, 1981; Spach *et al.*, 1971).

Sinusový impulz tak nepřechází po internodálních drahách, které by vedly elektrický impulz rychleji než samotný myokard (Anderson *et al.*, 1981), jak se původně myslelo, ale šíří se přes buňky pracovního myokardu. Neexistují žádné speciální izolované dráhy vedení, ale jen svazky, přes které se vzruch šíří preferenčně, v závislosti na orientaci svalových snopců (Wang *et al.*, 1995). Bylo dokázáno, že vedení impulzu po délce vlákna je rychlejší než transversálně (Spach *et al.*, 1971). Při prozkoumání preferenčních svazků zjistíme, že jde o dobře vyvinutá svalová vlákna uspořádaná paralelně (Cabrera *et al.*, 1998). Z SAN tak impulz putuje po nejvýraznějším svazku—*crista terminalis* (Papez, 1920), anteriorním okraji *fossa ovalis* a sinusovém septu, po nejpřímějších trasách mezi uzly (Anderson *et al.*, 1983).

Elektrický impulz se šíří interatriálně do LS, nejčastěji přes BB (Markides *et al.*, 2003). Jde o nejnámější interatriální svalový svazek, jehož důležitost objevil G. Bachmann roku 1916 při zkoumání rychlosti převodu vzruchu mezi PS a LS na psech, při čemž zjistil, že když dojde k přerušení tohoto svalového snopce, prodlouží se časový interval mezi stahem PS a LS. (Bachmann, 1916). BB je plochý pruh paralelně uspořádaných vláken splývající s okolním myokardem (Ho *et al.*, 2002a). BB vybíhá v PS u SAN a protahuje se přes *crista terminalis* do anteriorní části LS až k LAA (Ho *et al.*, 2012). Zde se rozděluje do dalších svazků, které obkružují ústí LAA, protahují se dále k levým PV a obkružují odtokový vestibul LS (Papez, 1920; Wang *et al.*, 1995). Ve většině srdcích BB funguje jako hlavní interatriální dráha, pokud ale dojde k jeho narušení nebo není BB dobře vyvinut, existují další interatriální svazky, které mohou jeho funkci zastat, případně s ním koexistovat (Ho & Sánchez-Quintana, 2009). Aktivace LS tak může probíhat posteriorně, kde dochází k propojení pravých PV s myokardem dutých žil PS přes interatriální žlábek (Markides *et al.*, 2003; Papez, 1920). Další časté interatriální propojení lze nalézt v koronárním sinu, který je propojen jak anatomicky (v. Lüdinghausen *et al.*, 1992), tak elektricky (Antz *et al.*, 1998).

2. FYLOGENEZE

V průběhu evoluce můžeme pozorovat několik anatomických a funkčních změn zlepšujících efektivitu oběhového systému a zajišťujících dostatečné množství rozvodu živin a kyslíku do těla (Jensen, Wang, *et al.*, 2013). Ve fylogenezi došlo k vývoji od jednoduchého peristaltického tubulárního srdce pláštěnců až po evolučně vyvinuté komplexní synchronní srdce endotermních obratlovců schopné udržovat stálou teplotu těla (Moorman & Christoffels, 2003). Srdce všech živočichů přijímá a pumpuje krev do těla a u obratlovců se skládá ze stejných částí, síní a komor (Moorman & Christoffels, 2003). Přes značné rozdíly mezi obratlovcí, embryonální vývoj jejich srdcí je založen na stejných evolučně konzervovaných vývojových mechanismech (Jensen *et al.*, 2012; Olson, 2006). Například transkripční faktory *NK2*,

GATA a *HAND* jsou součástí srdečního vývoje už od tubulárního srdce drozofily až po čtyřdílné srdce člověka (Olson, 2006). Embrya obratlovců se tak podobají, jejich obecné vlastnosti se projevují v ontogenezi před druhovou specializací (Moorman & Christoffels, 2003).

2.1. Ektotermní obratlovci

U ektotermních obratlovců nastává signifikantní změna při přechodu z vodního na aerobní prostředí, kdy dochází k vývoji plic a je třeba oddělit okysličenou krev z plic od té odkysličené vracející se z těla. V tento moment se u živočichů začíná tvořit AS (Farmer, 1999; Olejnickova *et al.*, 2022). Žíly ektotermů neústí přímo do PS, ale do dalšího oddílu srdce nazývaného *sinus venosus* (Jensen, Boukens, *et al.*, 2014). *Sinus venosus* stahy svaloviny pumpuje krev do síně (u dvojdyšných, obojživelníků a plazů do PS) (Jensen, Moorman, *et al.*, 2014; Johansen & Hanson, 1968). U endotermů tento oddíl existuje pouze v průběhu embryonálního vývoje, pak dojde k jeho inkorporaci do PS a jeho pozůstatky v PS nazýváme *sinum venarum* (Jensen, Vesterskov, *et al.*, 2017).

2.1.1. Ryby

Esovitě zahnuté srdce ryb se skládá ze čtyř na sebe navazujících oddílů – *sinus venosus*, síň, komora a *bulbus arteriosus* (Randall, 1970). U některých zástupců ryb (např. dvojdyšných) se *bulbus arteriosus* nevyskytuje, mají *conus arteriosus*, ekvivalent *bulbus cordis* u obojživelníků (Icardo, 2006). Všechny oddíly až na *bulbus arteriosus* jsou kontraktilní (Randall, 1970).

Sinus venosus funguje jako rezervoár krve z žil před vstupem do síně (Farrell & Jones, 1992) a napomáhá jejímu plnění, ne ale aktivnímu pohybu krve skrz srdce (Randall, 1970). Na *sinus venosus* přes sinuatriální chlopeč lineárně navazuje síň srdce (Yamauchi, 1980). Struktura sinuatriální chlopně je u všech obratlovců podobná a má oproti jiným srdečním chlopním pocházejícím z endokardových polštářků svalový původ (Gallego *et al.*, 1997). Součástí stěny *sinus venosus* je specializovaný myokard, který je zdrojem srdečního rytmu (Poon *et al.*, 2016). Pacemaker je většinou v silně inervovaném místě u sinuatriální chlopně, kde přechází v atriální myokard (Yamauchi, 1980). Umístění pacemakeru ve stěně *sinus venosus* ryb se může lišit, případně i chybět, což pak vede k pomalejším nepravidelným stahům (Farrell & Jones, 1992; Randall, 1970). Vzruch se z pacemakeru šíří přes síň až do AV kanálu (propojení síní a komor), kde dojde ke krátké prodlevě, která umožní relaxaci komor a správné plnění (Poon *et al.*, 2016). AV chlopeč se neotevře, dokud neproběhne atriální systola (Randall, 1970). Žilní krev z jater a Cuvierova kanálu tak vstupuje do *sinus venosus*, dále prochází přes síň, odkud je pumpována do komory (Gallego *et al.*, 1997). Nakonec se krev dostává do aorty přes *conus* nebo *bulbus arteriosus* (Randall, 1970). Tento jednosměrný tok krve má velký objem krve, ale velmi nízký tlak (Randall, 1970). Aby nedocházelo k zpětnému toku, jsou u ryb mezi každým oddílem srdce vyvinuty chlopně (Gallego *et al.*, 1997). Nepravidelně tvarovaná síň ryb má tenkou svalovinu (Icardo, 2006) a je protkána sítí tenkých *musculi pectinati*, které jsou obalené kolagenem, jako celá síň (Yamauchi, 1980). *Musculi pectinati*

napomáhají ke stahu síně směrem k AV ústí, ze kterého vybíhají (Farrell & Jones, 1992). Množství svaloviny síně bývá variabilní vzhledem k druhu ryb (Yamauchi, 1980).

Některé ryby (dvojdyšní) si v průběhu evoluce vytvořily schopnost dýchat vzdušný kyslík a vznikly u nich plíce (Johansen & Hanson, 1968). Změnou z vodního na aerobní prostředí dochází ke snaze oddělit okysličenou a odkysličenou krev a tvorbě atriální septace (Randall, 1970). Ryby s plicním oběhem tak mají srdce s dvěma síněmi srovnatelná se srdci obojživelníků (Johansen & Hanson, 1968). Jsou to první obratlovci s vyvinutým AS, i když jde pouze o změť trabekul funkčně oddělující dva proudy krve (Jensen *et al.*, 2019; Randall, 1970) (Obrázek 3).

2.1.2. Obojživelníci

Srdce obojživelníků se skládá ze *sinus venosus*, PS a LS, komory a *bulbus cordis* (Johansen & Hanson, 1968). Velká změna v rámci fylogeneze nastává septací síní způsobenou změnou příjmu kyslíku z vodního prostředí na vzdušný kyslík (Farmer, 1999; Olejnickova *et al.*, 2022). *Sinus venosus* s odkysličenou krví z těla ústí pouze do PS a do LS vtéká okysličená krev z plicní žíly a plic (Johansen & Hanson, 1968). Síně i komora obojživelníků jsou trabekularizovány, což napomáhá v jednosměrném vedení krve (Poon *et al.*, 2016). Bylo prokázáno, že trabekuly v modelovém organismu drápatky exprimují stejný gen (*Nppa*) jako *trabekuly* v embryonálních savčích srdcích (Jensen *et al.*, 2012). Stejně jako u ryb i u obojživelníků se mezi srdečními oddíly vyskytují jednosměrné chlopně a pacemaker se také nachází ve stěně *sinus venosus* (Jensen, Boukens, *et al.*, 2014; Moorman & Christoffels, 2003).

U obojživelníků nacházíme propracovanější AS než u ryb (Johansen & Hanson, 1968). Stavba AS, stejně jako tok krve skrz srdce, je závislá na životním stylu obojživelníků (Johansen & Hanson, 1968). U žab a ropuch je AS vždy kompletní (Jensen *et al.*, 2019), ale u mloků a beznohých najdeme různé varianty (inkompletní, proděravělé, absentní) (de Bakker *et al.*, 2015) (Obrázek 3). U beznohých se může vyskytovat i více AS, původem ze *septum spurium* (řasa u ústí *sinus venosus*), vznikajících nejspíš z důvodu rotace síně v pozdějším embryonálním vývoji (de Bakker *et al.*, 2015). Komora obojživelníků není rozdělena septem, ale její pravou a levou část odděluje síť trabekul (Johansen & Hanson, 1968).

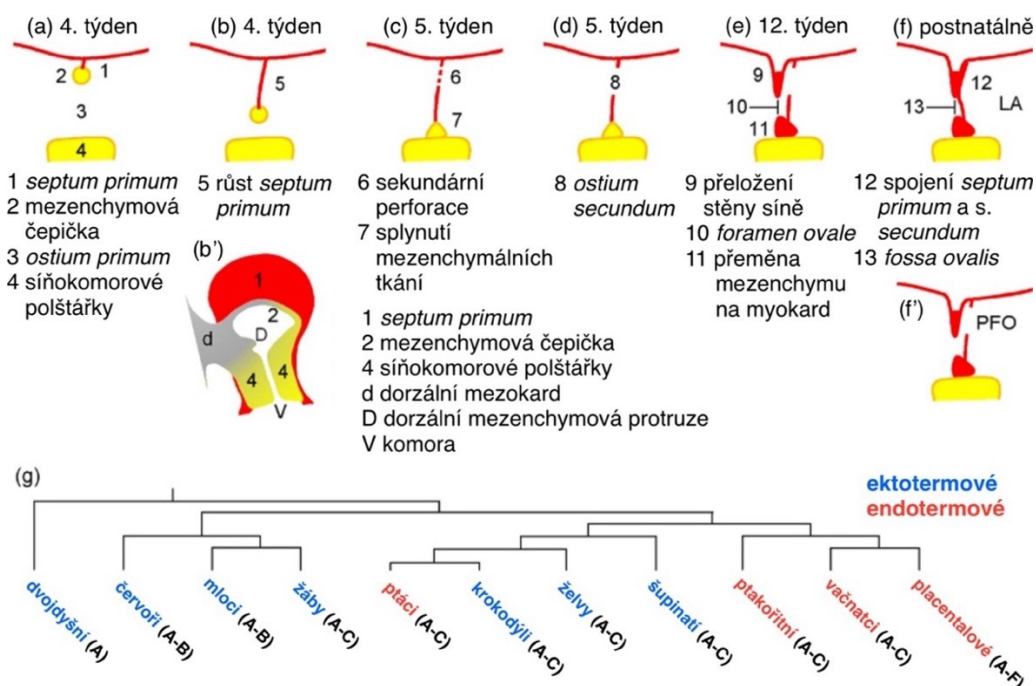
2.1.3. Plazi

U plazů rozlišujeme *sinus venosus*, PS, LS, a komoru (Jensen, Moorman, *et al.*, 2014). *Sinus venosus* ústí do PS a do LS ústí jeden kmen PV (Jensen, van den Berg, *et al.*, 2013). Do *sinus venosus* vstupují většinou čtyři až pět žil s odkysličenou krví, která je pak stahem *sinus venosus* plněna do PS (Jensen, van den Berg, *et al.*, 2013). Ústí *sinus venosus* do PS je kryto dvoucípou chlopní (Gallego *et al.*, 1997). Síně plazů jsou velmi trabekularizované, hlavně v okolí AS (Jensen *et al.*, 2020). Nejvýraznější trabekula PS je *septum spurium* (Jensen, Moorman, *et al.*, 2014), které navazuje na svalovinu ústí *sinus venosus* v místech spojení levého a pravého cípu sinuatriální chlopně (Jensen, van den Berg, *et al.*, 2013).

Síně jsou odděleny AS, které je u všech plazů kompletní (de Bakker *et al.*, 2015). AS u plazů je *septum primum*, které vzniká propojením lišty z horní stěny síně s endokardovými AV polštářky (Jensen *et al.*, 2019). *Septum primum* sice obsahuje sekundární perforace (Jensen, van den Berg, *et al.*, 2013), ale nedochází k vytvoření *foramen secundum* (otvor v *septum primum*) jako je tomu u savců a proděravěné septum se při líhnutí opět uceluje (Jensen *et al.*, 2019) (Obrázek 3). U některých plazů (šupinatí a želvy) lze pozorovat výrazné trabekuly vpravo od *septum primum*, které se tak pozicí podobají *septum secundum* u placentálů (Jensen *et al.*, 2020).

Zdroj impulzů se u plazů nachází u ústí *sinus venosus* do PS a další v AV spojení (Davies, 1942). Nejde však o rozlišitelný SAN, jako je tomu u endotermů, ale o část speciálního myokardu (Davies, 1942). AV kanál neobsahuje izolační fibrózně tukovou tkáň jako je tomu u endotermů (Jensen *et al.*, 2012). Mezi sekvenčními systolami síní a komory nastává AV prodleva pro efektivní průtok krve a AV kanál je kryt cípatými chlopněmi (Jensen, Vesterskov, *et al.*, 2017).

Conus arteriosus u plazů nenajdeme jako samostatný oddíl, ale došlo k jeho inkorporaci do komory (Jensen, Moorman, *et al.*, 2014). Inkorporací *conus arteriosus* vzniká v komoře výrazný svalový hrbol, který přispívá k tvorbě komorového septa (Jensen & Christoffels, 2020). U většiny plazů nedochází ke kompletní septaci, ale dochází k minimálnímu mísení okysličené a odkysličené krve (Hicks, 2002). Toky krve se nemísí kvůli silným trabekulám a hlavně nekompletním komorovým septům (Jensen, Moorman, *et al.*, 2014). Ty se mohou u plazů vyskytovat až tři (Jensen & Christoffels, 2020) (například vertikální septum, které odděluje komoru hned u AV chlopní) (Jensen, Moorman, *et al.*, 2014) a napomáhají udržovat tok krve ve stejných pravých nebo levých oddílech srdce (Hicks, 2002). Nejde ale o skutečná septa, jako je tomu u krokodýlů, neboť stále dochází k interventrikulárním zkratům (Jensen, Moorman, *et al.*, 2014).



Obrázek 3 (Vývoj atriálního septa u obratlovců). Červeně – endotermní obratlovci, modře – ektotermní obratlovci. Písmena v závorkách za popisky obratlovců popisují stupeň vývoje atriálního septa. Převzato a přeloženo z (Jensen *et al.*, 2020).

2.2. Endotermní obratlovci

U endotermů s potřebou udržení vysokého metabolismu spojeného s endotermií vznikají velké nároky na funkci srdce. Evolučně se u obou vyvinuly stejné struktury umožňující tyto nároky splňovat (Jensen & Christoffels, 2020). Došlo k rozdělení systémového a plicního oběhu kompletní septací srdce. U endotermů je také vyvinutý PSS, který obsahuje speciální kardiomyocyty umožňující rychlé vedení vzruchu po srdci, které jsou morfologicky odlišitelné od pracovního myokardu (AV uzel, Hisův svazek, Tawarova raménka a Purkyněho vlákna) (Jensen *et al.*, 2012; Jensen, Wang, *et al.*, 2013). Jde o AV vedení vzruchu skrz komorové septum, díky kterému srdce endotermů mohou dosahovat vysokých frekvencí (Davies, 1942). Tento myokard schopný rychle vést vzruch u endotermů značen exprimovanými geny *Gja5* a *Nppa* (Jensen *et al.*, 2012). Tyto geny se vyskytují i v embryonálních srdcích obratlovců, jde o evolučně konzervované markery (Jensen *et al.*, 2012).

2.2.1. Ptáci

Srdce ptáků se skládá ze dvou síní a dvou komor s oddělenými přítokovými a odtokovými částmi (Davies, 1942; Sylva *et al.*, 2014). U ptáků dochází k inkorporaci *sinus venosus* do PS (Jensen, Boukens, *et al.*, 2014). Tři duté žíly tak ústí přímo do PS jakožto tři rohy *sinus venosus*, a na levé straně srdce vstupují dvě PV (Kroneman *et al.*, 2019). U některých druhů se před vyústěním PV do LS vytvoří další dutina spojením těchto dvou PV, která pak samotná vyúsťuje do LS (Kroneman *et al.*, 2019). Sinuatriální chlopně u mnoha ptáků přetrvávají i postnatálně, u některých ale vymizí nebo se stanou součástí okolních struktur PS (Gallego *et al.*, 1997; Jensen, Boukens, *et al.*, 2014), stejně jako *septum*

spurium, které se také stává součástí svaloviny PS (Ho *et al.*, 2002b). SAN se nachází u pravé sinuatriální chlopně (pravé anteriorní duté žíly) (Davies, 1942). Kroneman *et al.* (2019) identifikovali myokard pacemakeru pomocí exprese *Isl1* a zjistili, že u některých druhů je anatomicky stejný jako SAN savců, u jiných ale může být naopak nezřetelný či ztlustělý (Kroneman *et al.*, 2019). AV uzel má stejnou strukturu a pozici jako je tomu u savců a přímo navazuje na Hisův svazek, který prochází přes elektrickou izolaci mezi síněmi a komorami (Davies, 1942; Jensen, Wang, *et al.*, 2013).

U všech ptáků nalezneme *musculi pectinati*, u některých druhů mohou dosahovat větší tloušťky než samotné stěny síní (Kroneman *et al.*, 2019). Na rozdíl od jiných obratlovců se u ptáků *musculi pectinati* sbíhají ve velký interatriální svalový svazek, který se táhne po kraniálním stropu obou síní (Kroneman *et al.*, 2019). Síně jsou odděleny AS tvořeným *septum primum* bez deprese *fossa ovalis* (Jensen *et al.*, 2019). Stejně jako u plazů se v AS embryonálně vytvoří sekundární perforace umožňující pravolevý zkrat (abnormální průtok krve z pravé části srdce do levé), které se po vylíhnutí uzavřou důsledkem růstu okolních tkání (Jensen, Spicer, *et al.*, 2017) (Obrázek 3).

2.2.2. Savci

U savců se setkáváme s rozdílnými velikostmi srdcí, ale anatomicky jsou si všechna značně podobná (Wessels & Sedmera, 2004). Kompletně septovaná srdce jsou rozdělena na dvě síně a dvě komory. I u savců dochází v průběhu embryonálního vývoje k začlenění *sinus venosus* do PS, stejně jako PV do LS (Jensen, Boukens, *et al.*, 2014). Přetrvávající myokard *sinus venosus* je elektricky synchronní se síněmi a sinuatriální prodleva je ztracena (Jensen, Boukens, *et al.*, 2014). Atriální morfologie je oproti ektotermům více variabilní (Kroneman *et al.*, 2019). U savců vstupují duté žíly do PS pod různými úhly, což ovlivňuje okolní morfologii síně (Ho *et al.*, 2002a). Na levé straně můžeme pozorovat různé početní varianty vstupu PV (Ho *et al.*, 2002b), například u myši se PV spojují do jedné před vstupem do LS, takže ústí jen jedna žíla, na rozdíl od čtyř, jak je tomu běžně u člověka (Wessels & Sedmera, 2004). Mezi další druhově specifické rozdíly můžeme zařadit levou HDŽ, která u člověka embryonálně zakřivuje a stává se součástí koronárního sinu, ale u myši přetrvává srdečním přítokem i postnatálně (Anderson *et al.*, 2003; Wessels & Sedmera, 2004) nebo délky myokardiálních rukávků na žilách vstupujících do srdce (Mommersteeg *et al.*, 2007).

Placentálové mají AS vývojově tvořeno navíc dalším septem, *septum secundum* (Moorman & Christoffels, 2003). U placentálů embryonálně dochází ke spojení sekundárních perforací v *septum primum* do velkého *foramen secundum*, což vyžaduje tvorbu dalšího septa pro uzavření otvoru (Jensen, Spicer, *et al.*, 2017) (Obrázek 3). Naopak u vačnatců se sekundární perforace v septu nespojují do *foramen secundum* a ani u placentálů nemusí docházet ke spojení do jednoho otvoru, sekundární perforace v *septum primum* mohou zůstat odděleny (Jensen *et al.*, 2019). Jensen *et al.* (2019) se tak domnívají, že *foramen secundum* je potřebnou adaptací pro umožnění dostatečné výživy větších plodů placentálů po dlouhou dobu gestace (Jensen *et al.*, 2019).

3. ONTOGENEZE

3.1 Vývoj síní u člověka

Vývoj srdce začíná specifikací kardiogenních progenitorových buněk v mezodermu laterální ploténky, které později vytváří primitivní srdeční trubici exprimující srdečně specifické geny jako například *Nkx2-5* a *GATA* (Moorman & Christoffels, 2003; Olson, 2006). Geny exprimované v srdeční trubici poukazují, že její anteriorní arteriální část bude tvořit komorové části srdce (např. *HAND2*) a posteriorní žilní část srdeční trubice jsou budoucí atriální části srdce (např. kyselina retinová a *GATA4*) (Gittenberger-De Groot *et al.*, 2005; Moorman & Christoffels, 2003). Lineární srdeční trubice se na přítokovém i výtokovém konci nadále prodlužuje nově diferenciovanými kardiomyocyty a začíná se ventrálně ohýbat a stáčet na pravou stranu, což je proces zvaný srdeční klička, při kterém dochází k diferenciaci na primitivní části srdce (Buijtendijk *et al.*, 2020; Van den Hoff *et al.*, 2001). Levopravá identita srdce a tvorba srdeční kličky jsou evolučně konzervované procesy závislé na signalizaci v embryu, kde velkou roli hraje gen *Pitx2* exprimovaný na levé straně srdce (Kahr *et al.*, 2011; Moorman & Christoffels, 2003). Zároveň dochází k vyklenutí srdečních oddílů. Jde o expansi myokardu srdečních oddílů diferenciujících v pracovní myokard, který začíná proliferovat a narůstat oproti okolnímu primárnímu myokardu (Anderson *et al.*, 2002). V síních je tento proces dán expresí genů jako je *ANF* a gap-junction proteiny *Cx40* a *Cx43*, umožňující tvorbu rychle vedoucích kanálů, které jsou markery pro srdeční oddíly (Kanno & Saffitz, 2001; Sylva *et al.*, 2014). Naopak v místech, kde nedochází k diferenciaci a přetrvává primární myokard se komplementárně k *ANF* a *Cx40* exprimuje *Tbx2* a *Tbx3* (Moorman & Christoffels, 2003). *Tbx2* je exprimován v přítokové a odtokové části srdce a AV kanálu (Bruneau *et al.*, 2001). *Tbx3* je exprimován v oblasti od SAN až k AV uzlu (Hoogaars *et al.*, 2004). Jde o markery budoucího síňového převodního systému (Jensen, Wang, *et al.*, 2013). *Tbx2* a *Tbx3* potlačují aktivaci specifických genů (jako *ANF* a *Cx40*) pro diferenciaci do pracovního myokardu v primárním myokardu, což později umožňuje vyvinutí PSS (Jensen, Wang, *et al.*, 2013). Nově vzniklý atriální oddíl je kontinuální se systémovým žilním přítokem (Anderson *et al.*, 2002). Svalové trámečky, *musculi pectinati*, se v síni stávají zřetelnými po vymizení mezibuněčné hmoty, srdečního rosolu, mezi endokardem a myokardem (Buijtendijk *et al.*, 2020). Tvorba srdečních oddílů je dokončena rozdělením srdeční trubice tvorbou endokardových polštářků a atriální a komorovou septací (Moorman & Christoffels, 2003).

3.1.1 Vývoj sinus venosus

Zpočátku vývoje je žilní krev přiváděna do *sinus venosus* přes jeho pravý a levý sinusový roh a dále pokračuje do primitivní síně (Anderson *et al.*, 2002). Místo spojení ústí pravého a levého sinusového rohu nazýváme sinusové septum, vystouplé přeložení myokardu (Anderson *et al.*, 2003). V průběhu vývoje jsou rohy *sinus venosus* začleňovány do primitivní síně (Anderson *et al.*, 1999). Vyústění žilní

krve se posouvá doprava a ústí pouze do pravé části primitivní síně (Jensen, Spicer, *et al.*, 2017). To vede k zvětšení pravého sinusového rohu a zakrnění levého sinusového rohu, ze kterého se později stává koronární sinus (v. Lüdinghausen *et al.*, 1992). Zároveň se formuje pravá a levá sinusová chlopeň (Anderson *et al.*, 1999). Anteriorně spolu chlopně fúzí a tvoří část *septum spurium*, které je připojené k anteriorní části AV kanálu (Gittenberger-De Groot *et al.*, 2005). Do PS ústící pravý roh *sinus venosus* je v průběhu vývoje začleněn do PS (Jensen, Boukens, *et al.*, 2014) a levá sinusová chlopeň splývá s AS a *septum spurium*, pravá sinusová chlopeň se stává součástí svaloviny PS a mění se v Thebesiovu a Eustachovu chlopeň (Hickie, 1956). Inkorporovaný *sinus venosus* do PS je rozpoznáván jako *sinus venarum*, hladkostěnné ústí žil vstupující posteriorně do PS oddělené snopcem *crista terminalis* od embryonální primární síně s *musculi pectinati* (Anderson *et al.*, 2002; Gittenberger-De Groot *et al.*, 2005; Jensen, Boukens, *et al.*, 2014).

3.1.2 Septace síní

Septace síní je dlouhý proces začínající ve čtvrtém týdnu gestace a je dokončen až po narození (Anderson *et al.*, 2014). Atriální septace začíná tvorbou *septum primum*, které proliferací buněk myokardu roste směrem k endokardovým polštářkům v AV kanálu a exprimuje transkripční represor *Tbx3* (Jensen *et al.*, 2019; Jensen, van den Berg, *et al.*, 2013). *Septum primum* je srpkovitá lišta myokardu, jejíž volný okraj je kryt mezenchymovou čepičkou (Sylva *et al.*, 2014). Zároveň je na *septum primum* kontinuálně napojena dorzální mezenchymová protruze (*spina vestibuli*), výběžek tvořený proliferací dorzálního mezokardu (Anderson *et al.*, 2002). Mezi AV polštářky a rostoucím *septum primum* je otvor *ostium primum* skrz který protéká krev z PS do LS v průběhu brzkého vývoje srdce (Anderson *et al.*, 2002). Přibližováním *septum primum* k AV polštářkům se uzavírá *ostium primum* a začíná se v horní části *septum primum* apoptózou tvořit sekundární perforace, které poté splývají v jedno *ostium secundum* (Anderson *et al.*, 1999). V průběhu 5. týdne gestace se *ostium primum* uzavírá fúzí mezenchymové čepičky *septum primum* s endokardovými polštářky AV kanálu a dorzální mezenchymovou protruzí (Briggs *et al.*, 2012; Buijtenlijk *et al.*, 2020). Toto mezenchymové spojení později diferencuje na myokard a tvoří anteroinferiorní okraj AS (Anderson *et al.*, 2014; Jensen, Spicer, *et al.*, 2017; Van den Hoff *et al.*, 2001).

Aby mohlo dojít k uzavření *ostium secundum*, kolem 12. týdne gestace se začíná ve stropě PS tvořit přeložení stěny mezi HDŽ a pravými PV vystupující směrem k AV septu, *septum secundum* (Anderson *et al.*, 2003, 2014). *Septum secundum* splývá s levou sinusovou chlopní a *septum spurium* (Naqvi *et al.*, 2018). Vyvinuté *septum secundum* překrývá *ostium secundum* v *septum primum* (Anderson *et al.*, 1999). Otvor mezi *septum secundum* a AV septem nazýváme *foramen ovale* (Anderson *et al.*, 2002). *Septum primum* se chová jako chlopeň (*valvula foraminis ovalis*) vůči otvoru *foramen ovale* (Anderson *et al.*, 2014). Po narození dojde k rozvinutí plic a zvýšení tlaku v LS což způsobí přitíštění *septum primum* k *septum secundum* a uzavření *foramen ovale* (Briggs *et al.*, 2012; Jensen, Spicer, *et al.*, 2017).

4. PATOLOGIE VÝVOJE A FUNKCE SÍNÍ

4.1 Defekty atriálního septa

Defekty atriálního septa (ASD) jsou defekty umožňující komunikaci mezi levou a pravou síní. Patří mezi druhé nejčastější vrozené srdeční vady (Naqvi *et al.*, 2018) a jsou tvořeny poruchou růstu embryonálního septa a žil vstupujících do srdce (Lewis *et al.*, 1955). Nejčastěji se jedná o defekty *ostium secundum*, které jsou lokalizovány v oblasti *fossa ovalis*. Existují také další typy ASD, jako jsou defekty *ostium primum*, *sinus venosus* a defekty koronárního sinu, ty ale nespádají pod defekty skutečného AS (Webb & Gatzoulis, 2006).

Při ASD dochází k interatriálním zkratům, abnormálním průtokům krve mezi síněmi (Naqvi *et al.*, 2018). Menší interatriální zkraty bývají asymptomatické a hemodynamicky nevýznamné (Craig & Selzer, 1968). Je pravidlem, že ASD musí mít alespoň 10 mm v průměru, aby vznikl významný levoprávní zkrat (abnormální průtok krve z levé části srdce do pravé) (Webb & Gatzoulis, 2006). Pokud je menší než 10 mm, nedochází ke zvětšení pravostranných srdečních oddílů (Geva *et al.*, 2014). Většina ASD je diagnostikována v dospělosti (Naqvi *et al.*, 2018). Diagnostika zahrnuje transtorakální echokardiografii (ultrazvukové vyšetření srdce přes hrudní stěnu), transesofageální echokardiografii (ultrazvukové vyšetření srdce přes jícn a žaludek), EKG a další zobrazovací metody (Geva *et al.*, 2014). ASD se mohou projevovat příznaky jako únava, dušnost, palpitace a sníženou tolerancí fyzické námahy (Campbell, 1970; Geva *et al.*, 2014). Neléčené významné ASD vedou k dilataci pravostranných srdečních oddílů, kardiální insuficienci, tachykardii a mohou vyústit v srdeční selhání (Berger *et al.*, 1999; Craig & Selzer, 1968). Rizikovým faktorem ASD je rozvoj plicní hypertenze, při které dochází k obrácení zkratu (z levoprávního na pravolevý), následovaný srdečním selháním a později úmrtím pacienta (Craig & Selzer, 1968).

Léčba ASD závisí na velikosti defektu a přítomnosti symptomů. Menší defekty se mohou spontánně uzavřít během prvních dvou let života (Naqvi *et al.*, 2018). Větší defekty (>1 cm) a symptomatické ASD vyžadují chirurgické nebo katetrizační uzavření (Geva *et al.*, 2014). Po uzavření defektu mohou nastávat komplikace způsobené zjizvenou tkání projevující se poruchou vedení srdečního impulsu (Lewis *et al.*, 1955).

Velmi často se v AS vyskytuje PFO, nekompletní tunelovité spojení volného okraje septální chlopně tvořené *septum primum* a svalnatého okraje *foramen ovale* v anterosuperiorní části (Naqvi *et al.*, 2018), kde nedochází k úplnému srůstu *septum primum* a *septum secundum* (Briggs *et al.*, 2012). Normálně dochází k funkčnímu uzavření *foramen ovale* po narození, k anatomickému uzavření pomocí fibrózního srůstu dochází až během prvního roku života (Ho *et al.*, 2003). Při předčasném uzavření *foramen ovale* může dojít k masivní hypertrofii pravostranných oddílů vedoucí k srdečnímu selhání a úmrtí (Naqvi *et al.*, 2018). Podle Ho *et al.* (2003) existují dvě formy PFO podle kompetence chlopně uzavírající *foramen*

ovale. Kompetentní chlopeň je plně funkční a dostatečně dlouhá, ale nedochází ke správné adhezi mezi ní a *septum secundum*. Chlopeň se označuje inkompetentní, pokud je dostatečně dlouhá k zakrytí *foramen ovale*, ale kvůli faktorům jako jsou tlaky nebo objemové přetížení působící na stěny síní nebo ohýbání chlopně, dojde k vytvoření PFO (Ho *et al.*, 2003).

PFO se vyskytuje u 25-34 % populace (Naqvi *et al.*, 2018). Tato vada je obvykle asymptomatická a dochází při ní k interatriálním zkratům, což je pozůstatek embryonálně založeného interatriální komunikace, která má důležitou funkci v prenatálním období (Briggs *et al.*, 2012). Za normálních fyziologických podmínek je levý atriální tlak vyšší než pravý, tím přitlačuje chlopeň *foramen ovale* směrem k *septum secundum*, čímž nedochází ke zkratu, případně pouze levoprávnímu (Ho *et al.*, 2000; Rojas *et al.*, 2010). Podmínky zvyšující tlak v PS jako je kašláním, Valsalvův manévr, potápění nebo patologie (trikuspidální nebo plicní regurgitace), mohou způsobit změnu na pravolevý zkrat (Rojas *et al.*, 2010). Tím může dojít k průchodu trombu do systémového oběhu a vzniku embolie, což může vést k cévní mozkové příhodě (Jensen *et al.*, 2019).

V místě PFO se mohou u některých lidí tvořit slepé septální kapsy, přetrvávající slepé kanály tvořené nekompletním spojením při uzavírání AS (Sweeney & Rosenquist, 1979). Poprvé byly popsány Sweeney & Rosenquist, kteří objevili slepé kapsy v průchodu AS z pravé strany (Sweeney & Rosenquist, 1979). Septální kapsy jsou identifikovány v 40 % srdcí (Krishnan & Salazar, 2010). Kapsovitý útvar se vytvoří v závislosti na místě spojení *septum primum* a *septum secundum* (Krishnan & Salazar, 2010). Pokud dojde ke spojení v kaudální, spodní, části septa, dojde k tvorbě kapsy v LS, pokud ale v kraniální, horní, části, dojde k tvorbě kapsy v PS. Místo spojení závisí na tom, kam přesahuje zbývající nepřipojená část chlopně (Krishnan & Salazar, 2010). Tyto kapsy mohou být místem pro tvorbu trombů (Sweeney & Rosenquist, 1979).

PFO je často spojováno s aneurysmatem atriálního septa (ASA) (Ho *et al.*, 2003), což je vrozená deformace AS, charakterizovaná vyboulením v oblasti *fossa ovalis* nebo celého septa do jedné nebo druhé síně (Mügge *et al.*, 1995). Přítomnost ASA spolu s PFO zvyšuje riziko embolie a rekurentní mozkové mrtvice (Mas *et al.*, 2001; Turc *et al.*, 2020). ASA může být spojováno s vrozenými vývojovými vadami jako jsou prolapsy mitrální a trikuspidální chlopně a ASD (Mügge *et al.*, 1995). ASA může být klasifikováno do pěti typů podle směru a rozsahu vychýlení septa: do PS, do LS, do obou síní s převážným vychýlením do jedné nebo druhé síně, nebo s rovnoměrným vychýlením do obou síní (Silver & Dorsey, 1978). Nejčastější je prohnutí vpravo (Olivares-Reyes *et al.*, 1997). Jako ASA je hodnoceno vybočení alespoň o 1-1,5 cm mimo standardní rovinu septa (Mügge *et al.*, 1995; Shub *et al.*, 1983). Prevalence ASA se podle autoptické studie pohybuje okolo 1 % (Silver & Dorsey, 1978), avšak novější studie naznačují častější výskyt (Olivares-Reyes *et al.*, 1997) kvůli pokročilejším zobrazovacím metodám jako echokardiografie (Shub *et al.*, 1983) a hlavně transesofageální echokardiografie, které jsou klíčové pro diagnostiku ASA (Mügge *et al.*, 1995). ASA je jinak často asymptomatické a přichází se na něj až posmrtně (Olivares-Reyes *et al.*, 1997).

Defekt AS typu *ostium secundum* je patologií *fossa ovalis* a reprezentuje 80-90 % ASD (Rojas *et al.*, 2010). K defektu dojde při nedostatečném vývoji *septum secundum*, což vede k otevření *foramen ovale* tak velkému, že ho chlopeč tvořená *septum primum* nemůže uzavřít (Lewis *et al.*, 1955), nebo může dojít chlopeční insuficienci při přílišné reabsorpci *septum primum* v průběhu tvorby *ostium secundum*, kdy chlopeč není dostatečně dlouhá pro uzavření *foramen ovale* či může být silně perforovaná až úplně absentní (Lewis *et al.*, 1955). Příznaky u *ostium secundum* záleží na velikosti zkratu (Posch *et al.*, 2010). Genetické faktory hrají významnou roli v patogenezi těchto defektů. Nositelé mutací pro ASD mívají nejčastěji *ostium secundum* defekt (Posch *et al.*, 2010). Mutace genů jako *Tbx5*, *GATA4* a *Nkx2-5* jsou asociovány s poruchami *septum secundum* a mohou vést k dalším syndromovým onemocněním, jako například Holt-Oramův syndrom spjatý s mutacemi v genu *Tbx5* (Briggs *et al.*, 2012; Bruneau *et al.*, 2001; Geva *et al.*, 2014).

Méně častý defekt AS typu *ostium primum* je porušení AS v dolní oblasti nad AV chlopečmi (Jensen *et al.*, 2020). Ten umožňuje zkraty mimo skutečné septum, ale samotné *fossa ovalis* bývá většinou neporušeno (Thiene *et al.*, 1981). Jde o patentní *ostium primum*, *septum primum* nezvládá fúzovat s endokardovými AV polštářky a komorovým septem a přetrvává společný AV kanál (Lewis *et al.*, 1955). Proto je tento ASD častěji řazen mezi AV septální defekty nebo defekty endokardových polštářků (Rojas *et al.*, 2010; Webb & Gatzoulis, 2006). U defektu *ostium primum* bývá většinou kompletní trikuspidální chlopeč, ale aortální cíp mitrální chlopeč je rozštěpený nebo deformovaný (Lewis *et al.*, 1955). Superiorně mají tyto chlopeč kontinuuální povrch, ale inferiorně jsou rozděleny komorovým septem (Lewis *et al.*, 1955). AV uzel je většinou abnormálně lokalizovaný (Thiene *et al.*, 1981) a vzniká levopravý zkrat a mitrální regurgitace (zpětný tok krve z LK do LS přes nedomykavou mitrální chlopeč) (Webb & Gatzoulis, 2006). Kompletní forma zahrnuje velký komorový septální defekt a společnou AV chlopeč (Webb & Gatzoulis, 2006). Pacienti s *ostium primum* jsou symptomatictí v brzkém věku oproti zbylým ASD (Webb & Gatzoulis, 2006). AV defekty jsou hlavně spojovány s Downovým syndromem (trizomie 21. chromozomu) kde kompletní forma postihuje až 2/3 dětí (Briggs *et al.*, 2012).

Sinus venosus superior je defekt v horní části AS, kde HDŽ nasedá přímo na AS a ústí tak do obou síní (Naqvi *et al.*, 2018). Defekt má jasně definovaný dolní okraj, superiorní okraj *fossa ovalis*, ale chybí horní část septa (Lewis *et al.*, 1955; Naqvi *et al.*, 2018). Často sdruženo s částečným anomálním návratem pravostranných PV (Ho *et al.*, 2000). Anomálie plicních žil rozlišujeme jako totální a parciální. Totální, kdy ústí všechny PV do dutých žil nebo PS, je velmi vzácná, při parciální aspoň jedna z PV ústí do LS (Burroughs & Edwards, 1960). Méně častý *sinus venosus inferior* je defekt v dolní části AS, který zasahuje k ústí DDŽ, která ústí do obou síní (Ho *et al.*, 2000). Může docházet i ke spojení spodní pravé PV a DDŽ (Ho *et al.*, 2000). Defekt koronárního sinu vzniká poruchou ústí koronárního sinu až po absenci nebo perforaci celé jeho stěny s LS, což pak umožňuje interatriální komunikaci (Ho *et al.*, 2003).

4.2 Atriální poruchy srdečního rytmu

Arytmie, poruchy srdečního rytmu, jsou patologické změny srdeční frekvence, tvorby elektrického vzruchu a jeho šíření v srdeční svalovině (Hoffman & Rosen, 1981; Tse, 2016). Zvýšená srdeční frekvence, tachykardie, je udávána podle konsensu při přesáhnutí 100 bpm (Spodick, 1996), nicméně může být klasifikována už i při nižších tepových frekvencích (90 bpm), protože je do hodnocení zahrnuta fyziologie každého jedince (např. věk, váha, fyzická zdatnost, apod.) (Rijnbeek *et al.*, 2014). Opakem tachykardie je bradykardie, snížení rytmu pod 60 bpm (Spodick, 1996) (Obrázek 4).

Atriální fibrilace (AF), nepravidelná supraventrikulární tachykardie, je nejčastější tachyarytmií u lidí (Fuster *et al.*, 2006). AF je hemodynamicky neúčinná, chaotická aktivita síní, která se dostává do tak vysokých tepových frekvencí, kdy nestíhá dojít k excitaci síní, a tak ani k jejich správné funkci a vyprazdňování krve (Moe & Abildskov, 1959).

Prevalence AF stoupá s věkem, nad 50 let je každou dekádu dvojnásobně větší (Kannel *et al.*, 1998). U lidí nad 80 let je incidence 10 % (Kannel *et al.*, 1998) a je alespoň z 20 % příčinou mozkové mrtvice (Miyasaka *et al.*, 2005). AF bývá často spojena se zvýšenou úmrtností na další kardiovaskulární choroby, které doprovází, jako jsou chlopenní vady, ischemická choroba a srdeční selhání (Kannel *et al.*, 1998).

I když je AF většinou asymptomatická, mezi nejčastější příznaky patří palpitace, bolest na hrudi, únava a snížená tolerance fyzické zátěže (Calkins *et al.*, 2007; Rienstra *et al.*, 2012).

Jsou rozlišovány tři typy AF, přičemž mohou pacienti spadat do více typů najednou (Fuster *et al.*, 2006). Paroxysmální AF je definována jako opakující se záchvatovitá srdeční epizoda, která se sama od sebe spontánně ukončí do sedmi dnů. Persistentní AF je taková, která přetrvává déle než sedm dnů či je ukončena v kratší době, ale za pomoci elektrické kardioverze (obnovení sinusového rytmu pomocí elektrod) nebo farmakologicky. Permanentní AF je chronická forma nemoci, při které nepomáhá ukončení kardioverzí, nebo nebyla indikována (Fuster *et al.*, 2006).

AF většinou začínají jako paroxysmální formy, které mohou být asymptomatické, ale v průběhu let dochází k vývoji nemoci a AF se může stát chronickou (Kato *et al.*, 2004; Schotten *et al.*, 2011). Dochází tak k progresivnímu chování nemoci (Kerr *et al.*, 2005). K ukončení arytmii za pomoci radiofrekvenčních ablací u pacientů s paroxysmální AF se přistupuje až u 87 % pacientů (Sanders *et al.*, 2005).

Predispozicí AF je ve většině případů vysoký tlak, který je pozorován u 60-80 % pacientů s AF a přispívá k postupu nemoci (Nabauer *et al.*, 2009). Dalšími rizikovými faktory jsou diabetes, genetické predispozice, srdeční choroby jako ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, chlopenní vady nebo onemocnění věnčitých tepen, které se vyskytuje až u jedné třetiny pacientů s AF (Kannel *et al.*, 1998;

Schotten *et al.*, 2011). Dalším potenciálním spouštěčem AF je srdeční autonomní nervový systém, který prokazatelně přispívá k tvorbě AF (Calkins *et al.*, 2007). Bylo zjištěno, že zvýšená aktivita parasympatiku a sympatiku předchází paroxysmální AF (Bettoni & Zimmermann, 2002). Hlavním důvodem vzniku atriálních arytmií jsou změny ve stáří, při kterém se AF vyskytují častěji. Ve věku nad 65 let dochází k přestavbě síní a strukturním změnám, které vedou ke snížení srdečního napětí, a tak i zpomalení vedení srdečního impulzu (Kistler *et al.*, 2004).

Zvýšené riziko AF ale také nastává při mutaci genů, které hrají roli v embryonálním vývoji síní a PSS jako v genu *Nkx2-5* a *HCN4* nebo při mutaci pro draselné nebo sodné kanály (Lozano-Velasco *et al.*, 2020; Mommersteeg *et al.*, 2009). Dále se studie zaměřují na mutace v *Gja5*, genu kódujícím konexin *Cx40*, který zprostředkovává koordinovanou elektrickou aktivaci síní (Gollob *et al.*, 2006). Sken genomu evropské a čínské populace umožnil zjištění, že některé sekvenční varianty na chromozomu 4q25 jsou asociovány se zvýšeným rizikem AF (Gudbjartsson *et al.*, 2007). Nejbližší gen, i když 150 kilobází vzdálený, je *Pitx2*, jehož exprese zajišťuje pravolevou asymetrii srdce a při jeho utlumení nedojde např. k tvorbě myokardiálních rukávků kolem PV (Gudbjartsson *et al.*, 2007; Mommersteeg *et al.*, 2007). Nově se začíná přihlížet i na epigenetický faktor rizika vývoje AF jako DNA metylace a histonové modifikace a role miRNA (mikroRNA) a lncRNA (long noncoding RNA) (Lozano-Velasco *et al.*, 2020).

Všechny uvedené predispozice, nebo AF samotná, mohou způsobovat aktivaci signálních drah, které vedou k histologickým změnám (hypertrofii myocytů, proliferaci fibroblastu, změnám v množství extracelulární matrix, fibrózám), změnám v kontraktilitě (změna funkcí iontových kanálů, homeostáza kationtů vápníku), a strukturním změnám (Calkins *et al.*, 2007; Schotten *et al.*, 2011). Remodelace síní je proces změny tkáňové struktury, který vede k tvorbě AF a jejímu šíření ve srdeční svalovině (Schotten *et al.*, 2011). Příkladem je dilatace síně, která může způsobit, nebo může být způsobena, AF z důvodu hypertrofie a fibrózy (Kostin *et al.*, 2002). Dalším typem změny atriální tkáně je nekróza myocytů, myokarditida nebo fibróza, která se zvětšuje s věkem (Frustaci *et al.*, 1997). Remodelace napomáhá k tvorbě spouštěče AF a substrátu (atriální tkáň umožňující udržet AF aktivní), které jsou pro vývoj AF podstatné (Schotten *et al.*, 2011). Teh *et al.* (2012) při zkoumání substrátu zjistili, že tkáň substrátu má pomalejší vedení vzruchu a nižší napětí. Tyto vlastnosti byly výraznější u pacientů s persistentní AF než u paroxysmální, což se dá označit jako progresivní chování nemoci (Teh *et al.*, 2012).

Při pokračujících AF epizodách dochází ke zkrácení refrakterní periody (doby, po kterou může opět dojít k vedení vzruchu), zpomalení vedení impulzu a snížení schopnosti stahování atriálního svalstva (Kostin *et al.*, 2002). AF způsobuje zvětšení svaloviny a tlaku síní, zkrácení diastoly v komoře, kvůli kterému pak nedojde k správnému plnění komory, regurgitaci AV chlopní a nepravidelný a většinou i rychlý tep komor (Clark *et al.*, 1997).

Automacie srdce nastane, když spontánní výboj zvýší aktivitu pacemakerových myocytů (jejichž výskyt v jiných místech než v SAN a AV uzlu je diskutabilní)(Morel *et al.*, 2008). Abnormální automacie AF vzniká při depolarizaci buněk pracovního myokardu (Schotten *et al.*, 2011). K aktivitě AF iniciované spouštěčem dojde při oscilaci membrány při normálních akčních potenciálech a dosažení prahu depolarizace (hladina intenzity, které musí být dosaženo pro spuštění reakce), při kterém může dojít ke vzniku nového akčního potenciálu (Schotten *et al.*, 2011).

Příčina vzniku prvního impulsu AF je prozatím nejasná, ale mechanismem vzniku AF jsou reentry (návratný vzruch, kroužící po definovaném okruhu s úsekem pomalého vedení vzruchu) a ektopické fokusy (pacemaker mimo SAN a AV uzel). Velkou důležitost reentry vlnám přisoudili už Moe & Abildskov (1959), který přišel s *multiple-wavelet* hypotézou AF. Ta tvrdí, že AF může být udržována za přítomnosti více elektrických vln, které se dějí současně a náhodně se pohybují v levé nebo pravé síni (Moe & Abildskov, 1959).

Pozornost zpět na ektopické fokusy a PV upoutal až Michel Haissaguerre, se zjištěním, že většina paroxysmálních AF je iniciována ektopickým fokusem, který může být ukončen ablací (Haissaguerre *et al.*, 1998).

Tím, že většina spouštěčů AF se v tomto výzkumu nacházela na posteriorní stěně LS u ústí PV, začala se zkoumat tato oblast LS (Haissaguerre *et al.*, 1998). Bylo zjištěno, že nejvíce fokusů pochází právě z PV, a hlavně z jejich přechodu do LS, což potvrzují studie o existenci gradientu srdeční frekvence, klesající směrem k PS a stoupající v LS, hlavně u paroxysmálních variant AF (Lazar *et al.*, 2004; Sanders *et al.*, 2005).

V těchto místech se svalové snopce myokardu protahují až na PV vstupující do srdce (Ho *et al.*, 1999). Jde o tzv. rukávy myokardu, které přesahují na PV v místech až o 1–3 cm (Calkins *et al.*, 2007). Zvýšená automacie v místech vstupu PV do síně a PV rukávů, která spouští AF ať už jako fokus nebo jako reentry, je nejspíš způsobena abnormální tkáňovou strukturou, která je odlišná od atriálního myokardu v orientaci vláken ale i schopnostech vedení impulsu (Schotten *et al.*, 2011).

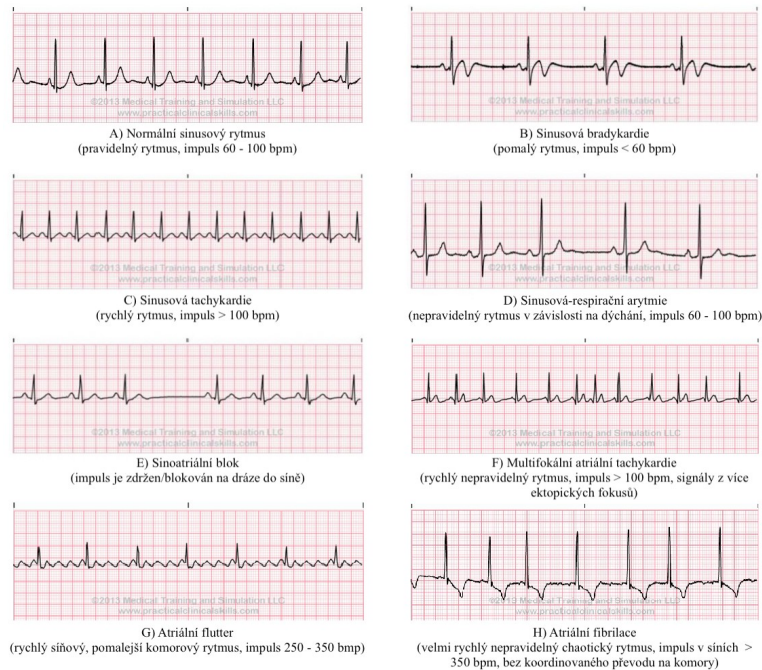
Některé studie poukazují na abnormální přítomnost speciální vodivé tkáně v rukávech PV, která v průběhu embryologického vývoje byla schopna tvořit pacemakerovou aktivitu, protože měla být nejspíš součástí budoucích buněk PSS (Calkins *et al.*, 2007). Stejný původ buněk byl prokázán expresí embryonálního markeru *HNK-1* PSS buněk, jehož exprese antigenu *HNK-1* pomáhá studovat vývoj PSS, neurální lišty i NK (natural killer) buněk (Blom *et al.*, 1999). Ve vývoji nejspíš došlo k derivaci srdeční trubice a tyto buňky se staly součástí PV rukávů a PV ústí (Calkins *et al.*, 2007). Takové jsou alespoň předpoklady, i když jiné studie tvrdí, že myokard PV, i přes expresi markerů PSS, byl vždy pracovní myokard a nikdy neměl potenciál stát se součástí PSS jako tkáň embryonálního primárního myokardu (Mommersteeg *et al.*, 2007).

Dále byly v těchto místech objeveny buňky podobné nodálním buňkám, buňky měnící tvar, buňky podobné Purkyňovým vláknům nebo intersticiální Cajalovy buňky (Morel *et al.*, 2008; Perez-Lugones

et al., 2003). Tyto buňky nebyly nalezeny u pacientů bez historie AF (Perez-Lugones *et al.*, 2003). Výsledky prací se ne vždy shodují, nebo metody prací cílí jen na jednu vlastnost nalezených buněk (histologii, vedení elektrofyziologii, apod.). Zbývá tedy ještě prokázat existenci pacemakerových buněk v této oblasti.

Tato srdeční část se vstupem PV je tvořena specifickou orientací vláken epikardu, která koresponduje s hlavním směrem šíření srdečního impulzu během sinusového rytmu (Markides *et al.*, 2003). Na psích srdcích bylo ukázáno, že místa zdržení elektrického vedení impulzu jsou místa se změnou orientace svalových vláken (Hocini *et al.*, 2002). LS s ústím PV u pacientů s AF je místy častých fibróz a nenávazných svalových vláken (Schotten *et al.*, 2011) a jde o oblast bohatou na parasymptické a sympatetické nervové zakončení (Bettoni & Zimmermann, 2002).

Ústí PV a posteriorní LS jsou tak ideálním substrátem pro AF, kvůli pomalému vedení impulzu svalovinou a náhlými změnami v orientaci svalových vláken, které usnadňují reentry. Jsou to místa ektopického fokusu, který nastartuje AF, která je pak udržována reentry okruhem (Ho *et al.*, 2002a). Přibližně dvě třetiny pacientů s paroxysmální AF mohou mít spouštěče v místě vstupu PV do LS (Haïssaguerre *et al.*, 1998). Jiná místa vzniku AF se nachází v ústí HDŽ a ústí koronárního sinu, což jsou deriváty embryonálního *sinus venosus*, nebo jsou součástí *crista terminalis* či *fossa ovalis* (Shah *et al.*, 2003). Předpokládá se, že místo vzniku AF v koronárním sinu není náhodné, ale embryonálně odůvodněné. Mommersteeg *et al.* (2009) se shodují, že koronární sinus je původem z primárního myokardu, který měl pacemakerovou aktivitu a fenotyp pracujícího myokardu získal díky expresi konexinů, po diferenciaci venosní části trubice do pravého a levého rohu (Mommersteeg *et al.*, 2009). Lokalizovaným zdrojem AF může být ektopický fokus nebo krouživý vzruch a k ukončení AF dojde ablací daného místa, nebo jde o několik nelokalizovaných zdrojů, které udržují AF aktivní. Pokud je dostatečné množství zdrojů aktivních, bude AF přetrvávat a ablace daného místa je bez účinku. Těmito nelokalizovanými zdroji AF jsou reentry okruhy, většinou kroužící kolem anatomických struktur nebo reentry rotory (kroužící vzruchy ve tvaru spirálních vln), které se mohou pohybovat volně po síních nebo být fixní. (Schotten *et al.*, 2011)



Obrázek 4 (Porovnání úseků EKG). Ukázky vyšetření EKG k porovnání arytmií. Převzato a upraveno z (O'Brien Thomas *et al.*, 2009).

4.3 Trombóza atriálního ouška

V síních, především v ouškách, může docházet ke stagnaci krve a tvorbě krevní sraženiny, trombu, a následně k embolii (zaklínění trombu) a případné ischemii (nedokrvenosti). Trombotické komplikace jsou často spojovány s AF a způsobují plicní embolie a mrtvice (Kirchhof *et al.*, 2016). AF narušuje správnou funkci síní a pravidelný průtok krve. Tromby mohou vznikat v pravé i levé síni (Blackshear & Odell, 1996).

Tromby z pravé části srdce jsou nejčastěji způsobeny AF. Vlivem AF dochází k zvětšení pravých srdečních oddílů i RAA, což vede k dysfunkci a tvorbě trombů v RAA (De Divitiis *et al.*, 1999). Paroxysmální AF má menší riziko tvorby trombů než chronická AF (Petersen, 1990). Tromby v RAA mohou vznikat i při atriálním flutteru a dalších tachykardiích (Feltes & Friedman, 1994).

I přesto se 90 % trombů u pacientů s AF tvoří v LAA (Blackshear & Odell, 1996). LAA je embryologický pozůstatek, který funguje při přeplnění srdce jako rezervoár (Al-Saady *et al.*, 1999). Při AF dochází k změnám plnění a toku krve skrz LAA a ztrátě kontraktility (Mügge *et al.*, 1994). Kvůli jeho zahnutému tvaru zde může docházet k stázi krve, a tak je častým místem tvorby trombů u pacientů s AF (Di Biase *et al.*, 2012; Yamamoto *et al.*, 2014). Mnoho anatomických studií poukazuje na různé tvary a velikosti LAA a jeho proměnlivost u jednotlivých pacientů (Di Biase *et al.*, 2012; Ernst *et al.*, 1995; Su *et al.*, 2008). Převládajícími tvary jsou "cactus," "chicken wing," "windsock," a "cauliflower," přičemž "chicken wing" byl nalezen u necelé poloviny pacientů a měl nejnižší prevalenci mrtvice (Di Biase *et al.*, 2012). Nízká prevalence se přisuzuje jeho nesložité morfologii, pouhému ohnutí a absenci dalších laloků (Yamamoto *et al.*, 2014). Komplexní morfologie LAA a zejména LAA s více laloky má větší

pravděpodobnost stázy krve, což zvyšuje riziko tvorby trombu a dá se považovat za rizikový faktor, a to nezávisle na klinickém riziku nebo stavu krve (Yamamoto *et al.*, 2014).

Aneurysma (výduť) LAA je vzácnou anomálií, která se vyznačuje zvětšením a protáhnutím stěny LAA s nedostatečným pokrytím svalových vláken pro správný stah při reakci na vzruch při systole (Nakai *et al.*, 2013; Victor & Nayak, 2001). Symptomy jsou palpitace, dušnost, bolest na hrudi, mozková mrtvice a může končit smrtí z důvodu supraventrikulární arytmie, zúžení věnčitých tepen, trombu nebo stenózy (zúžení cév). Většinou je výduť rozpoznána právě díky supraventrikulární arytmii, která vede k nedostatečnému vypuzování krve do komor (de la Fuente *et al.*, 2008).

Existují dvě formy aneurysmatu – vrozená a získaná. Získaná forma je častější a předchází jí symptomy, které vedou k tvorbě výdutě, jako jsou stenózy mitrální chlopně, nedomykavost mitrální chlopně nebo tuberkulóza (Desanctis *et al.*, 1964). Získanému aneurysmatu tedy předchází patologické stavy, které vedou ke změně tlaku v LS nebo oslabení myokardu (Hougen *et al.*, 1974). Vrozené aneurysma zasahuje stěnu LS nebo LAA a je hypertrofií jednotlivých vláken myokardu (Hougen *et al.*, 1974). Předpokládá se, že je výduť způsobena vrozenou poruchou vývoje a růstu *musculi pectinati*. Tato stavba svalů je unikátní stejně jako otisky prstů nebo chlopně a jejich oslabení snižuje schopnost stahu LAA, což může vést k trombóze (Victor & Nayak, 2001). Aneurysmata LAA bývají často spojována s defekty perikardu, které ale nejsou tak ohrožující na životě (de la Fuente *et al.*, 2008).

V 60. letech byla aneurysmata v předoperačních diagnózách brána jako srdeční nádory (Pitts & Potts, 1962). Často bylo obtížné rozlišit tromby od *musculi pectinati*, a to mohlo vést k nepotřebnému použití antikoagulační léčby (Ernst *et al.*, 1995). Tromby a aneurysmata jsou určovány pomocí zobrazovacích metod, nejlépe transesofageální echokardiografií (Beigel *et al.*, 2014; Mügge *et al.*, 1994). Jako prevence trombotických příhod se běžně užívá warfarin, nebo jiné antikoagulanty, a to i přes riziko krvácivosti (Petersen, 1990). U pacientů s větší pravděpodobností tvorby srdečních sraženin se provádějí okluze oušek, aby se předešlo trombózám (Barbero & Ho, 2017).

ZÁVĚR

V této práci bylo cílem seznámit čtenáře se srdečními síněmi a jejich vývojem a funkcí v ontogenezi, fylogenezi a patologii. Rozdíly mezi pravou a levou síní, jejich anatomii, morfologií a fyziologií, vypovídají o síňovém prenatalním a postnatalním vývoji a funkci. Atriální převodní systém a elektrické vedení srdce, u kterých došlo k objevům základních struktur před více jak sto lety, stále zůstávají vědecky atraktivní a například internodální dráhy se stále zdají být kontroverzním tématem.

Síně byly porovnány v průběhu fylogeneze napříč obratlovci. Na základě dostupné literatury byly shrnuty poznatky o evolučních adaptacích síní mezi různými skupinami obratlovců, od jednoduchých srdečních oddílů u ryb k čtyřdílným srdcím savců a ptáků. Z nich vyplývá, že srdce, a zejména síně, představují složitou strukturu, která prošla během evoluce významnými změnami, které ukazují jejich přizpůsobivost k různým environmentálním podmínkám a nárokům na metabolismus. Například byl pozorován přechod funkce *sinus venosus* na síně a role síní a atriálního septa v oddělení plicního a systémového oběhu umožňující efektivnější transport kyslíku v těle.

Na ontogenetickém pohledu bylo ukázáno, že tvorba srdeční kličky, formace primitivní síně a atriální septace jsou v průběhu kardiogeneze řízeny složitými genetickými a molekulárními mechanismy. Jejich poruchy mohou vést k vrozeným srdečním vadám. Srdeční vývojové vady, jako jsou defekty síňového septa a poruchy elektrického vedení, arytmie, představují významný podíl mezi vrozenými a získanými onemocněními srdce. Pochopení těchto patologií, jejich vznik, vývoj a klinický význam jsou podstatné pro další vývoj moderní medicíny a nových diagnostických a terapeutických přístupů. A ačkoli již bylo dosaženo značného pokroku, plné pochopení složitosti síňových struktur a funkcí zůstává výzvou.

POUŽITÁ LITERATURA

- Al-Saady, N. M., Obel, O. A., & Camm, A. J. (1999). Left atrial appendage: Structure, function, and role in thromboembolism. In *Heart* (Vol. 82, Issue 5). <https://doi.org/10.1136/hrt.82.5.547>
- Anderson, R. H., & Brown, N. A. (1996). The anatomy of the heart revisited. In *Anatomical Record* (Vol. 246, Issue 1). [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(199609\)246:1<1::AID-AR1>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(199609)246:1<1::AID-AR1>3.0.CO;2-Y)
- Anderson, R. H., Brown, N. A., & Webb, S. (2002). Development and structure of the atrial septum. *Heart*, 88(1). <https://doi.org/10.1136/heart.88.1.104>
- Anderson, R. H., & Cook, A. C. (2007). The structure and components of the atrial chambers. In *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology: Vol. 9 Suppl 6*. <https://doi.org/10.1093/europace/eum200>
- Anderson, R. H., & Ho, S. Y. (1998). The architecture of the sinus node, the atrioventricular conduction axis, and the internodal atrial myocardium. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 9(11). <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1998.tb00097.x>
- Anderson, R. H., Ho, S. Y., & Becker, A. E. (1983). The surgical anatomy of the conduction tissues. In *Thorax* (Vol. 38, Issue 6). <https://doi.org/10.1136/thx.38.6.408>
- Anderson, R. H., Ho, S. Y., Smith, A., & Becker, A. E. (1981). The internodal atrial myocardium. *The Anatomical Record*, 201(1). <https://doi.org/10.1002/ar.1092010110>
- Anderson, R. H., & Loukas, M. (2009). The importance of attitudinally appropriate description of cardiac anatomy. In *Clinical Anatomy* (Vol. 22, Issue 1). <https://doi.org/10.1002/ca.20741>
- Anderson, R. H., Spicer, D. E., Brown, N. A., & Mohun, T. J. (2014). The development of septation in the four-chambered heart. *Anatomical Record*, 297(8). <https://doi.org/10.1002/ar.22949>
- Anderson, R. H., Webb, S., & Brown, N. A. (1999). Clinical anatomy of the atrial septum with reference to its developmental components. In *Clinical Anatomy* (Vol. 12, Issue 5). [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2353\(1999\)12:5<362::AID-CA6>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2353(1999)12:5<362::AID-CA6>3.0.CO;2-F)
- Anderson, R. H., Webb, S., Brown, N. A., Lamers, W., & Moorman, A. (2003). Development of the heart: (2) Septation of the atriums and ventricles. *Heart*, 89(8). <https://doi.org/10.1136/heart.89.8.949>
- Anderson, R. H., Yanni, J., Boyett, M. R., Chandler, N. J., & Dobrzynski, H. (2009). The anatomy of the cardiac conduction system. In *Clinical Anatomy* (Vol. 22, Issue 1). <https://doi.org/10.1002/ca.20700>
- Antz, M., Otomo, K., Arruda, M., Scherlag, B. J., Pitha, J., Tondo, C., Lazzara, R., & Jackman, W. M. (1998). Electrical conduction between the right atrium and the left atrium via the musculature of the coronary sinus. *Circulation*, 98(17). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.17.1790>
- Bachmann, G. (1916). THE INTER-AURICULAR TIME INTERVAL. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 41(3). <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1916.41.3.309>
- Barbero, U., & Ho, S. Y. (2017). Anatomy of the atria: A road map to the left atrial appendage. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*, 28(4). <https://doi.org/10.1007/s00399-017-0535-x>
- Barbier, P., Solomon, S. B., Schiller, N. B., & Glantz, S. A. (1999). Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation*, 100(4). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.4.427>
- Barriga, A., Henriquez, J., & Olave, E. (2019). Morphological and biometric characteristics of the pectinate muscles and the taenia sagittalis of the right atrium in the human heart. *European Journal of Anatomy*, 23(5).
- Beigel, R., Wunderlich, N. C., Ho, S. Y., Arsanjani, R., & Siegel, R. J. (2014). The left atrial appendage: Anatomy, function, and noninvasive evaluation. In *JACC: Cardiovascular Imaging* (Vol. 7, Issue 12). <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.08.009>

- Benchimol, A. (1969). Significance of the contribution of atrial systole to cardiac function in man. *The American Journal of Cardiology*, 23(4). [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(69\)90010-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(69)90010-1)
- Berger, F., Vogel, M., Kramer, A., Alexi-Meskishvili, V., Weng, Y., Lange, P. E., & Hetzer, R. (1999). Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *Annals of Thoracic Surgery*, 68(1). [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)00478-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(99)00478-6)
- Bettoni, M., & Zimmermann, M. (2002). Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 105(23). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000018443.44005.D8>
- Blackshear, J. L., & Odell, J. A. (1996). Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. In *Annals of Thoracic Surgery* (Vol. 61, Issue 2). [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00887-X](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00887-X)
- Blom, N. A., Gittenberger-De Groot, A. C., DeRuiter, M. C., Poelmann, R. E., Mentink, M. M. T., & Ottenkamp, J. (1999). Development of the cardiac conduction tissue in human embryos using HNK-1 antigen expression: Possible relevance for understanding of abnormal atrial automaticity. *Circulation*, 99(6). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.6.800>
- Briggs, L. E., Kakarla, J., & Wessels, A. (2012). The pathogenesis of atrial and atrioventricular septal defects with special emphasis on the role of the dorsal mesenchymal protrusion. In *Differentiation* (Vol. 84, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.diff.2012.05.006>
- Bruneau, B. G., Nemer, G., Schmitt, J. P., Charron, F., Robitaille, L., Caron, S., Conner, D. A., Gessler, M., Nemer, M., Seidman, C. E., & Seidman, J. G. (2001). A murine model of Holt-Oram syndrome defines roles of the T-Box transcription factor Tbx5 in cardiogenesis and disease. *Cell*, 106(6). [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00493-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00493-7)
- Buijtenendijk, M. F. J., Barnett, P., & van den Hoff, M. J. B. (2020). Development of the human heart. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, 184(1). <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31778>
- Burroughs, J. T., & Edwards, J. E. (1960). Total anomalous pulmonary venous connection. *American Heart Journal*, 59(6), 913–931. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(60\)90414-2](https://doi.org/10.1016/0002-8703(60)90414-2)
- Cabrera, J. A., Ho, S. Y., Climent, V., & Sánchez-Quintana, D. (2008). The architecture of the left lateral atrial wall: A particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 29(3). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm606>
- Cabrera, J. A., Sanchez-Quintana, D., Ho, S. Y., Medina, A., & Anderson, R. H. (1998). The architecture of the atrial musculature between the orifice of the inferior caval vein and the tricuspid valve: The anatomy of the isthmus. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 9(11). <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1998.tb00091.x>
- Calkins, H., Brugada, J., Packer, D. L., Cappato, R., Chen, S. A., Crijns, H. J. G., Damiano, R. J., Davies, D. W., Haines, D. E., Haisaguerre, M., Iesaka, Y., Jackman, W., Jais, P., Kottkamp, H., Kuck, K. H., Lindsay, B. D., Marchlinski, F. E., McCarthy, P. M., Mont, J. L., ... Shemin, R. J. (2007). HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*, 9(6). <https://doi.org/10.1093/europace/eum120>
- Campbell, M. (1970). Natural history of atrial septal defect. *British Heart Journal*, 32(6). <https://doi.org/10.1136/hrt.32.6.820>
- Chapeau, C., Gutkowska, J., Schiller, P. W., Milne, R. W., Thibault, G., Garcia, R., Genest, J., & Cantin, M. (1985). Localization of immunoreactive synthetic atrial natriuretic factor (ANF) in the heart of various animal species. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 33(6). <https://doi.org/10.1177/33.6.3158698>
- Clark, D. M., Plumb, V. J., Epstein, A. E., & Kay, G. N. (1997). Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 30(4). [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00254-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00254-4)

- Craig, R. J., & Selzer, A. (1968). Natural history and prognosis of atrial septal defect. *Circulation*, 37(5). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.37.5.805>
- Davies, F. (1942). THE CONDUCTING SYSTEM OF THE VERTEBRATE HEART. *Heart*, 4(3), 66–76. <https://doi.org/10.1136/hrt.4.3.66>
- de Bakker, D. M., Wilkinson, M., & Jensen, B. (2015). Extreme variation in the atrial septation of caecilians (Amphibia: Gymnophiona). *Journal of Anatomy*, 226(1). <https://doi.org/10.1111/joa.12255>
- De Divitiis, M., Omran, H., Rabahieh, R., Rang, B., Illien, S., Schimpf, R., MacCarter, D., Jung, W., Becher, H., & Lüderitz, B. (1999). Right atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation: Its frequency and its clinical predictors. *American Journal of Cardiology*, 84(9). [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00492-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00492-0)
- de la Fuente, A., Urchaga, A., Sánchez, R., Fernández, J. L., & Moriones, I. (2008). Congenital Aneurysm of the Left Atrial Appendage. *Annals of Thoracic Surgery*, 85(6). <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.12.064>
- Desanctis, R. W., Dean, D. C., & Bland, E. F. (1964). Extreme left atrial enlargement. Some characteristic features. *Circulation*, 29. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.29.1.14>
- Di Biase, L., Santangeli, P., Anselmino, M., Mohanty, P., Salvetti, I., Gili, S., Horton, R., Sanchez, J. E., Bai, R., Mohanty, S., Pump, A., Cereceda Brantes, M., Gallinhouse, G. J., Burkhardt, J. D., Cesarani, F., Scaglione, M., Natale, A., & Gaita, F. (2012). Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(6). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.032>
- Ernst, G., Stöllberger, C., Abzieher, F., Veit-Dirscherl, W., Bonner, E., Bibus, B., Schneider, B., & Slany, J. (1995). Morphology of the left atrial appendage. *The Anatomical Record*, 242(4). <https://doi.org/10.1002/ar.1092420411>
- Farmer, C. G. (1999). Evolution of the vertebrate cardio-pulmonary system. In *Annual Review of Physiology* (Vol. 61, pp. 573–592). <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.61.1.573>
- Farrell, A., & Jones, D. (1992). The Cardiovascular System: The Heart. In *Fish Physiology: Vol. Volume XII, Part A* (pp. 1–88). Academic Press, Inc.
- Feltes, T. F., & Friedman, R. A. (1994). Transesophageal echocardiographic detection of atrial thrombi in patients with nonfibrillation atrial tachyarrhythmias and congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 24(5). [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90121-X](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90121-X)
- Frustaci, A., Chimenti, C., Bellocci, F., Morgante, E., Russo, M. A., & Maseri, A. (1997). Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*, 96(4). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.4.1180>
- Fuster, V., Rydén, L. E., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Curtis, A. B., Ellenbogen, K. A., Halperin, J. L., Le Heuzey, J.-Y., Kay, G. N., Lowe, J. E., Olsson, S. B., Prystowsky, E. N., Tamargo, J. L., & Wann, S. (2006). ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(4). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.018>
- Gallego, A., Durán, A. C., De Andrés, A. V., Navarro, P., & Muñoz-Chápuli, R. (1997). Anatomy and development of the sinoatrial valves in the dogfish (*Scyliorhinus canicula*). *Anatomical Record*, 248(2). [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(199706\)248:2<224::AID-AR9>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(199706)248:2<224::AID-AR9>3.0.CO;2-S)
- Gaynor, S. L., Maniar, H. S., Prasad, S. M., Steendijk, P., & Moon, M. R. (2005). Reservoir and conduit function of right atrium: Impact on right ventricular filling and cardiac output. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 288(5 57-5). <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00566.2004>
- Geva, T., Martins, J. D., & Wald, R. M. (2014). Atrial septal defects. *The Lancet*, 383(9932), 1921–1932. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62145-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62145-5)
- Gittenberger-De Groot, A. C., Bartelings, M. M., Deruiter, M. C., & Poelmann, R. E. (2005). Basics of cardiac development for the understanding of congenital heart malformations. In *Pediatric Research* (Vol. 57, Issue 2). <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000148710.69159.61>

- Gollob, M. H., Jones, D. L., Krahn, A. D., Danis, L., Gong, X.-Q., Shao, Q., Liu, X., Veinot, J. P., Tang, A. S. L., Stewart, A. F. R., Tesson, F., Klein, G. J., Yee, R., Skanes, A. C., Guiraudon, G. M., Ebihara, L., & Bai, D. (2006). Somatic Mutations in the Connexin 40 Gene (GJA5) in Atrial Fibrillation . *New England Journal of Medicine*, 354(25). <https://doi.org/10.1056/nejmoa052800>
- Gudbjartsson, D. F., Arnar, D. O., Helgadóttir, A., Gretarsdóttir, S., Holm, H., Sigurdsson, A., Jonasdóttir, A., Baker, A., Thorleifsson, G., Kristjansson, K., Palsson, A., Blondal, T., Sulem, P., Backman, V. M., Hardarson, G. A., Palsdóttir, E., Helgason, A., Sigurjonsdóttir, R., Sverrisson, J. T., ... Stefansson, K. (2007). Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*, 448(7151). <https://doi.org/10.1038/nature06007>
- Haïssaguerre, M., Jaïs, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Métayer, P., & Clémenty, J. (1998). Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *New England Journal of Medicine*, 339(10). <https://doi.org/10.1056/nejm199809033391003>
- Harvey, W. (1889). *On the circulation of the blood* (A. Bowie, Ed.). George Bell and Sons.
- Hickie, J. B. (1956). The valve of the inferior vena cava. *British Heart Journal*, 18(3). <https://doi.org/10.1136/hrt.18.3.320>
- Hicks, J. W. (2002). The physiological and evolutionary significance of cardiovascular shunting patterns in reptiles. *News in Physiological Sciences*, 17(6). <https://doi.org/10.1152/nips.01397.2002>
- *His, W. Jr. (1893). Die Tätigkeit des embryonalen Herzens und deren Bedeutung für die Lehre von der Herzbewegung beim Erwachsenen. *Arbeiten Aus Der Medizinischen Klinik Zu Leipzig*, 1.
- Ho, S. Y., Anderson, R. H., & Sánchez-Quintana, D. (2002a). Atrial structure and fibres: Morphologic bases of atrial conduction. In *Cardiovascular Research* (Vol. 54, Issue 2). [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00226-2](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00226-2)
- Ho, S. Y., Anderson, R. H., & Sánchez-Quintana, D. (2002b). Gross structure of the atriums: More than an anatomic curiosity? *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, 25(3). <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2002.00342.x>
- Ho, S. Y., Cabrera, J. A., & Sanchez-Quintana, D. (2012). Left atrial anatomy revisited. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 5(1). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.962720>
- Ho, S. Y., & McCarthy, K. P. (2010). Anatomy of the left atrium for interventional electrophysiologists. In *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology* (Vol. 33, Issue 5). <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2009.02659.x>
- Ho, S. Y., McCarthy, K. P., Josen, M., & Rigby, M. L. (2001). Anatomic - Echocardiographic correlates: An introduction to normal and congenitally malformed hearts. *Heart*, 86(SUPPL. 2).
- Ho, S. Y., McCarthy, K. P., & Rigby, M. (2000). Anatomy of atrial and ventricular septal defects. *Journal of Interventional Cardiology*, 13(6). <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2000.tb00330.x>
- Ho, S. Y., Mccarthy, K. P., & Rigby, M. L. (2003). Morphological features pertinent to interventional closure of patent oval foramen. *Journal of Interventional Cardiology*, 16(1). <https://doi.org/10.1046/j.1540-8183.2003.08000.x>
- Ho, S. Y., & Sánchez-Quintana, D. (2009). The importance of atrial structure and fibers. In *Clinical Anatomy* (Vol. 22, Issue 1). <https://doi.org/10.1002/ca.20634>
- Ho, S. Y., Sanchez-Quintana, D., Cabrera, J. A., & Anderson, R. H. (1999). Anatomy of the left atrium: Implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 10(11), 1525–1533. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1999.tb00211.x>
- Hocini, M., Ho, S. Y., Kawara, T., Linnenbank, A. C., Potse, M., Shah, D., Jaïs, P., Janse, M. J., Haïssaguerre, M., & Se Bakker, J. M. T. (2002). Electrical conduction in canine pulmonary veins: Electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*, 105(20). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000016062.80020.11>

- Hoffman, B. F., & Rosen, M. R. (1981). Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. In *Circulation Research* (Vol. 49, Issue 1). <https://doi.org/10.1161/01.RES.49.1.1>
- Hoogaars, W. M. H., Tessari, A., Moorman, A. F. M., De Boer, P. A. J., Hagoort, J., Soufan, A. T., Campione, M., & Christoffels, V. M. (2004). The transcriptional repressor Tbx3 delineates the developing central conduction system of the heart. *Cardiovascular Research*, 62(3). <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.01.030>
- Hougen, T. J., Mulder, D. G., Gyepes, M. T., & Moss, A. J. (1974). Aneurysm of the left atrium. *The American Journal of Cardiology*, 33(4). [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(74\)90618-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(74)90618-3)
- Icardo, J. M. (2006). Conus arteriosus of the teleost heart: Dismissed, but not missed. *Anatomical Record - Part A Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, 288(8). <https://doi.org/10.1002/ar.a.20361>
- James, T. N. (1963). The connecting pathways between the sinus node and A-V node and between the right and the left atrium in the human heart. *American Heart Journal*, 66(4). [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(63\)90382-X](https://doi.org/10.1016/0002-8703(63)90382-X)
- Jensen, B., Boukens, B. J. D., Postma, A. V., Gunst, Q. D., van den Hoff, M. J. B., Moorman, A. F. M., Wang, T., & Christoffels, V. M. (2012). Identifying the Evolutionary Building Blocks of the Cardiac Conduction System. *PLoS ONE*, 7(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044231>
- Jensen, B., Boukens, B. J. D., Wang, T., Moorman, A. F. M., & Christoffels, V. M. (2014). Evolution of the sinus venosus from fish to human. In *Journal of Cardiovascular Development and Disease* (Vol. 1, Issue 1). <https://doi.org/10.3390/jcdd1010014>
- Jensen, B., & Christoffels, V. M. (2020). Reptiles as a model system to study heart development. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 12(5). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a037226>
- Jensen, B., Joyce, W., Gregorovicova, M., Sedmera, D., Wang, T., & Christoffels, V. M. (2020). Low incidence of atrial septal defects in nonmammalian vertebrates. *Evolution and Development*, 22(3). <https://doi.org/10.1111/ede.12322>
- Jensen, B., Moorman, A. F. M., & Wang, T. (2014). Structure and function of the hearts of lizards and snakes. *Biological Reviews*, 89(2). <https://doi.org/10.1111/brv.12056>
- Jensen, B., Spicer, D. E., Sheppard, M. N., & Anderson, R. H. (2017). Development of the atrial septum in relation to postnatal anatomy and interatrial communications. In *Heart* (Vol. 103, Issue 6). <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310660>
- Jensen, B., van den Berg, G., van den Doel, R., Oostra, R. J., Wang, T., & Moorman, A. F. M. (2013). Development of the Hearts of Lizards and Snakes and Perspectives to Cardiac Evolution. *PLoS ONE*, 8(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063651>
- Jensen, B., Vesterskov, S., Boukens, B. J., Nielsen, J. M., Moorman, A. F. M., Christoffels, V. M., & Wang, T. (2017). Morpho-functional characterization of the systemic venous pole of the reptile heart. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06291-z>
- Jensen, B., Wang, T., Christoffels, V. M., & Moorman, A. F. M. (2013). Evolution and development of the building plan of the vertebrate heart. In *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research* (Vol. 1833, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.10.004>
- Jensen, B., Wang, T., & Moorman, A. F. M. (2019). Evolution and Development of the Atrial Septum. *Anatomical Record*, 302(1). <https://doi.org/10.1002/ar.23914>
- Johansen, K., & Hanson, D. (1968). Functional anatomy of the hearts of lungfishes and amphibians. *Integrative and Comparative Biology*, 8(2). <https://doi.org/10.1093/icb/8.2.191>
- John, R. M., & Kumar, S. (2016). Sinus node and atrial arrhythmias. In *Circulation* (Vol. 133, Issue 19). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.018011>
- Kahr, P. C., Piccini, I., Fabritz, L., Greber, B., Schöler, H., Scheld, H. H., Hoffmeier, A., Brown, N. A., & Kirchhof, P. (2011). Systematic analysis of gene expression differences between left and right atria in

- different mouse strains and in human atrial tissue. *PLoS ONE*, 6(10).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026389>
- Kannel, W. B., Wolf, P. A., Benjamin, E. J., & Levy, D. (1998). Prevalence, Incidence, Prognosis, and Predisposing Conditions for Atrial Fibrillation: Population-Based Estimates. *American Journal of Cardiology*, 82(7 A). [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00583-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00583-9)
- Kanno, S., & Saffitz, J. E. (2001). The role of myocardial gap junctions in electrical conduction and arrhythmogenesis. In *Cardiovascular Pathology* (Vol. 10, Issue 4). [https://doi.org/10.1016/S1054-8807\(01\)00078-3](https://doi.org/10.1016/S1054-8807(01)00078-3)
- Kato, T., Yamashita, T., Sagara, K., Iinuma, H., & Fu, L. T. (2004). Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation - Observations from a 14-year follow-up study. *Circulation Journal*, 68(6).
<https://doi.org/10.1253/circj.68.568>
- Keith, A., & Flack, M. (1907). The Form and Nature of the Muscular Connections between the Primary Divisions of the Vertebrate Heart. *Journal of Anatomy and Physiology*, 41(Pt 3).
- Kerr, C. R., Humphries, K. H., Talajic, M., Klein, G. J., Connolly, S. J., Green, M., Boone, J., Sheldon, R., Dorian, P., & Newman, D. (2005). Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: Results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *American Heart Journal*, 149(3). <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.09.053>
- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H. C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., Van Putte, B., Vardas, P., Agewall, S., Camm, J., ... Duncan, E. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. In *European Heart Journal* (Vol. 37, Issue 38). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- Kistler, P. M., Sanders, P., Fynn, S. P., Stevenson, I. H., Spence, S. J., Vohra, J. K., Sparks, P. B., & Kalman, J. M. (2004). Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(1).
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.044>
- Kostin, S., Klein, G., Szalay, Z., Hein, S., Bauer, E. P., & Schaper, J. (2002). Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovascular Research*, 54(2). [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00273-0](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00273-0)
- Krishnan, S. C., & Salazar, M. (2010). Septal Pouch in the Left Atrium. A New Anatomical Entity With Potential for Embolic Complications. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 3(1).
<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.07.017>
- Kroneman, J. G. H., Faber, J. W., Schouten, J. C. M., Wolschrijn, C. F., Christoffels, V. M., & Jensen, B. (2019). Comparative analysis of avian hearts provides little evidence for variation among species with acquired endothermy. *Journal of Morphology*, 280(3). <https://doi.org/10.1002/jmor.20952>
- Lazar, S., Dixit, S., Marchlinski, F. E., Callans, D. J., & Gerstenfeld, E. P. (2004). Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation*, 110(20). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000147279.91094.5E>
- Lewis, F. J., Taufic, M., Varco, R. L., & Niazi, S. (1955). The surgical anatomy of atrial septal defects: experiences with repair under direct vision. *Annals of Surgery*, 142(3).
<https://doi.org/10.1097/00000658-195509000-00009>
- Loukas, M., Tubbs, R. S., Tongson, J. M., Polepalli, S., Curry, B., Jordan, R., & Wagner, T. (2008). The clinical anatomy of the crista terminalis, pectinate muscles and the teniae sagittalis. *Annals of Anatomy*, 190(1). <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2007.05.002>
- Lozano-Velasco, E., Franco, D., Aranega, A., & Daimi, H. (2020). Genetics and epigenetics of atrial fibrillation. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 16).
<https://doi.org/10.3390/ijms21165717>
- Manolis, A. S., Varriale, P., & Baptist, S. J. (1988). Necropsy study of right atrial appendage: Morphology and quantitative measurements. *Clinical Cardiology*, 11(11). <https://doi.org/10.1002/clc.4960111112>

- Markides, V., Schilling, R. J., Ho, S. Y., Chow, A. W. C., Davies, D. W., & Peters, N. S. (2003). Characterization of left atrial activation in the intact human heart. *Circulation*, *107*(5). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000048140.31785.02>
- Mas, J.-L., Arquizan, C., Lamy, C., Zuber, M., Cabanes, L., Derumeaux, G., & Coste, J. (2001). Recurrent Cerebrovascular Events Associated with Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm, or Both. *New England Journal of Medicine*, *345*(24). <https://doi.org/10.1056/nejmoa011503>
- Miyasaka, Y., Barnes, M. E., Gersh, B. J., Cha, S. S., Seward, J. B., Bailey, K. R., Iwasaka, T., & Tsang, T. S. M. (2005). 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*, *36*(11). <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000185927.63746.23>
- Moe, G. K., & Abildskov, J. A. (1959). Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *American Heart Journal*, *58*(1). [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(59\)90274-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(59)90274-1)
- Molina, D. K., & Dimaio, V. J. M. (2012). Normal organ weights in men: Part I-the heart. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, *33*(4). <https://doi.org/10.1097/PAF.0b013e31823d298b>
- Mommersteeg, M. T. M., Brown, N. A., Prall, O. W. J., De Gier-De Vries, C., Harvey, R. P., Moorman, A. F. M., & Christoffels, V. M. (2007). Pitx2c and Nkx2-5 are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium. *Circulation Research*, *101*(9). <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.161182>
- Mommersteeg, M. T. M., Christoffels, V. M., Anderson, R. H., & Moorman, A. F. M. (2009). Atrial fibrillation: A developmental point of view. *Heart Rhythm*, *6*(12). <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.07.011>
- Moorman, A. F. M., & Christoffels, V. M. (2003). Cardiac chamber formation: Development, genes, and evolution. In *Physiological Reviews* (Vol. 83, Issue 4). <https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2003>
- Moorman, A. F. M., Webb, S., Brown, N. A., Lamers, W., & Anderson, R. H. (2003). Development of the heart: (1) Formation of the cardiac chambers and arterial trunks. In *Heart* (Vol. 89, Issue 7). <https://doi.org/10.1136/heart.89.7.806>
- Mor-Avi, V., Lang, R. M., Badano, L. P., Belohlavek, M., Cardim, N. M., Derumeaux, G., Galderisi, M., Marwick, T., Nagueh, S. F., Sengupta, P. P., Sicari, R., Smiseth, O. A., Smulevitz, B., Takeuchi, M., Thomas, J. D., Vannan, M., Voigt, J. U., & Zamorano, J. L. (2011). Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese society of echocardiography. *European Journal of Echocardiography*, *12*(3). <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jer021>
- Morel, E., Meyronet, D., Thivolet-Bejuy, F., & Chevalier, P. (2008). Identification and distribution of interstitial Cajal cells in human pulmonary veins. *Heart Rhythm*, *5*(7). <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.03.057>
- Mügge, A., Daniel, W. G., Angermann, C., Spes, C., Khandheria, B. K., Kronzon, I., Freedberg, R. S., Keren, A., Dennig, K., Engberding, R., Sutherland, G. R., Vered, Z., Erbel, R., Visser, C. A., Lindert, O., Hausmann, D., & Wenzlaff, P. (1995). Atrial septal aneurysm in adult patients: A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation*, *91*(11). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.11.2785>
- Mügge, A., Kühn, H., Nikutta, P., Grote, J., G. Lopez, J. A., & Daniel, W. G. (1994). Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: Identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *Journal of the American College of Cardiology*, *23*(3). [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90743-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90743-9)
- Müller, W. (1883). *Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens*. Leopold Voss. <http://books.google.com>
- Nabauer, M., Gerth, A., Limbourg, T., Schneider, S., Oeff, M., Kirchhof, P., Goette, A., Lewalter, T., Ravens, U., Meinertz, T., Breithardt, G., & Steinbeck, G. (2009). The Registry of the German

- Competence NETwork on Atrial Fibrillation: Patient characteristics and initial management. *Europace*, 11(4). <https://doi.org/10.1093/europace/eun369>
- Nakai, Y., Asano, M., Nomura, N., & Mishima, A. (2013). Surgical management of an aneurysm of the left atrial appendage to prevent potential sequelae. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 17(3). <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt252>
- Naqvi, N., McCarthy, K. P., & Ho, S. Y. (2018). Anatomy of the atrial septum and interatrial communications. In *Journal of Thoracic Disease* (Vol. 10). <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.02.18>
- O'Brien Thomas, Mazzini Michael, Keroes Jonathan, Azevedo Pedro, & Collmann Steve. (2009). *PracticalClinicalSkills - EKG Reference*. MedEdu LLC. <https://www.practicalclinicalskills.com/ekg-reference>
- Olejnickova, V., Kolesova, H., Bartos, M., Sedmera, D., & Gregorovicova, M. (2022). The Tale-Tell Heart: Evolutionary tetrapod shift from aquatic to terrestrial life-style reflected in heart changes in axolotl (*Ambystoma mexicanum*). *Developmental Dynamics*, 251(6). <https://doi.org/10.1002/dvdy.413>
- Olivares-Reyes, A., Chan, S., Lazar, E. J., Bandlamudi, K., Narla, V., & Ong, K. (1997). Atrial septal aneurysm: A new classification in two hundred five adults. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 10(6). [https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(97\)70027-0](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(97)70027-0)
- Olson, E. N. (2006). Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. In *Science* (Vol. 313, Issue 5795). <https://doi.org/10.1126/science.1132292>
- Papez, J. W. (1920). Heart musculature of the atria. *American Journal of Anatomy*, 27(3). <https://doi.org/10.1002/aja.1000270302>
- Perez-Lugones, A., McMahon, J. T., Ratliff, N. B., Saliba, W. I., Schweikert, R. A., Marrouche, N. F., Saad, E. B., Navia, J. L., McCarthy, P. M., Tchou, P., Gillinov, A. M., & Natale, A. (2003). Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 14(8). <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2003.03075.x>
- Petersen, P. (1990). Thromboembolic complications in atrial fibrillation. *Stroke*, 21(1). <https://doi.org/10.1161/01.STR.21.1.4>
- Pitts, R. M., & Potts, W. J. (1962). Congenital Diverticulum of the Left Atrium. *Archives of Surgery*, 84(3). <https://doi.org/10.1001/archsurg.1962.01300210068014>
- Platonov, P. G., Mitrofanova, L., Ivanov, V., & Ho, S. Y. (2008). Substrates for intra-atrial and interatrial conduction in the atrial septum: Anatomical study on 84 human hearts. *Heart Rhythm*, 5(8). <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.04.025>
- Poon, K. L., Liebling, M., Kondrychyn, I., Brand, T., & Korzh, V. (2016). Development of the cardiac conduction system in zebrafish. *Gene Expression Patterns*, 21(2). <https://doi.org/10.1016/j.gep.2016.08.003>
- Posch, M. G., Perrot, A., Berger, F., & Özcelik, C. (2010). Molecular genetics of congenital atrial septal defects. In *Clinical Research in Cardiology* (Vol. 99, Issue 3). <https://doi.org/10.1007/s00392-009-0095-0>
- Randall, D. J. (1970). 4 The Circulatory System. *Fish Physiology*, 4(C). [https://doi.org/10.1016/S1546-5098\(08\)60129-6](https://doi.org/10.1016/S1546-5098(08)60129-6)
- Rastogi, R., Budhiraja, V., Jain, S. K., Sharma, N., Garg, R., & Nafees, H. (2016). Morphological pattern of Crista terminalis, Musculi pectinati and Taenia sagittalis with applied significance. *Journal of Morphological Sciences*, 33(3). <https://doi.org/10.4322/jms.092015>
- Rienstra, M., Lubitz, S. A., Mahida, S., Magnani, J. W., Fontes, J. D., Sinner, M. F., Van Gelder, I. C., Ellinor, P. T., & Benjamin, E. J. (2012). Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: State of the art and future research opportunities. In *Circulation* (Vol. 125, Issue 23). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069450>
- Rijnbeek, P. R., Van Herpen, G., Bots, M. L., Man, S., Verweij, N., Hofman, A., Hillege, H., Numans, M. E., Swenne, C. A., Witteman, J. C. M., & Kors, J. A. (2014). Normal values of the electrocardiogram

- for ages 16-90 years. *Journal of Electrocardiology*, 47(6).
<https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2014.07.022>
- Rojas, C. A., El-Sherief, A., Medina, H. M., Chung, J. H., Choy, G., Ghoshhajra, B. B., & Abbara, S. (2010). Embryology and developmental defects of the interatrial septum. *American Journal of Roentgenology*, 195(5). <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4277>
- Sánchez-Quintana, D., Anderson, R. H., Cabrera, J. A., Climent, V., Martin, R., Farré, J., & Ho, S. Y. (2002). The terminal crest: Morphological features relevant to electrophysiology. *Heart*, 88(4).
<https://doi.org/10.1136/heart.88.4.406>
- Sánchez-Quintana, D., Climent, V., Murillo, M., García-Carrasco, C., Picazo, B., & Cabrera, J. Á. (2008). Anatomía quirúrgica de las arritmias. *Cirugía Cardiovascular*, 15(4). [https://doi.org/10.1016/s1134-0096\(08\)70184-0](https://doi.org/10.1016/s1134-0096(08)70184-0)
- Sánchez-Quintana, D., Ho, S. Y., Cabrera, J. A., Farré, J., & Anderson, R. H. (2001). Topographic anatomy of the inferior pyramidal space: Relevance to radiofrequency catheter ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 12(2). <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2001.00210.x>
- Sanders, P., Berenfeld, O., Hocini, M., Jaïs, P., Vaidyanathan, R., Hsu, L. F., Garrigue, S., Takahashi, Y., Rotter, M., Sacher, F., Scavée, C., Ploutz-Snyder, R., Jalife, J., & Haïssaguerre, M. (2005). Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*, 112(6). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.517011>
- Scherlag, B. J., Lazzara, R., & Helfant, R. H. (1973). Differentiation of “A-V junctional rhythms.” *Circulation*, 48(2). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.48.2.304>
- Schotten, U., Verheule, S., Kirchhof, P., & Goette, A. (2011). Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: A translational appraisal. In *Physiological Reviews* (Vol. 91, Issue 1).
<https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2009>
- Schwinger, M. E., Gindea, A. J., Freedberg, R. S., & Kronzon, I. (1990). The anatomy of the interatrial septum: A transesophageal echocardiographic study. *American Heart Journal*, 119(6).
[https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(05\)80191-7](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(05)80191-7)
- Shah, D., Haïssaguerre, M., Jais, P., & Hocini, M. (2003). Nonpulmonary vein foci: Do they exist? *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, 26(7 II). <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2003.t01-1-00243.x>
- Shub, C., Dimopoulos, I. N., Seward, J. B., Callahan, J. A., Tancredi, R. G., Schattenberg, T. T., Reeder, G. S., Hagler, D. J., & Tajik, A. J. (1983). Sensitivity of two-dimensional echocardiography in the direct visualization of atrial septal defect utilizing the subcostal approach: Experience with 154 patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 2(1). [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(83\)80385-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(83)80385-4)
- Siddiqui, A. U., Daimi, S. R. H., Gandhi, K. R., Siddiqui, A. T., Trivedi, S., Sinha, M. B., & Rathore, M. (2013). Crista Terminalis, Musculi Pectinati, and Taenia Sagittalis: Anatomical Observations and Applied Significance. *ISRN Anatomy*, 2013. <https://doi.org/10.5402/2013/803853>
- Silver, M. D., & Dorsey, J. S. (1978). Aneurysms of the septum primum in adults. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 102(2).
- Silverman, M. E., Grove, D., & Upshaw, C. B. (2006). Why does the heart beat? The discovery of the electrical system of the heart. In *Circulation* (Vol. 113, Issue 23).
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.616771>
- Spach, M. S., Lieberman, M., Scott, J. G., Barr, R. C., Johnson, E. A., & Kootsey, J. M. (1971). Excitation sequences of the atrial septum and the AV node in isolated hearts of the dog and rabbit. *Circulation Research*, 29(2). <https://doi.org/10.1161/01.RES.29.2.156>
- Spodick, D. H. (1996). Normal sinus heart rate: Appropriate rate thresholds for sinus tachycardia and bradycardia. In *Southern Medical Journal* (Vol. 89, Issue 7). <https://doi.org/10.1097/00007611-199607000-00003>
- Su, P., McCarthy, K. P., & Ho, S. Y. (2008). Occluding the left atrial appendage: Anatomical considerations. *Heart*, 94(9). <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.111989>

- Sweeney, L. J., & Rosenquist, G. C. (1979). The normal anatomy of the atrial septum in the human heart. *American Heart Journal*, 98(2). [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(79\)90221-7](https://doi.org/10.1016/0002-8703(79)90221-7)
- Sylva, M., Van den Hoff, M. J. B., & Moorman, A. F. M. (2014). Development of the human heart. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 164(6), 1347–1371. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35896>
- *Tawara, S. (1906). *Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens; eine anatomisch-histologische Studie über das Atrioventrikulärbündel und die Purkinjeschen Fäden*. Fischer.
- Teh, A. W., Kistler, P. M., Lee, G., Medi, C., Heck, P. M., Spence, S. J., Sparks, P. B., Morton, J. B., & Kalman, J. M. (2012). Electroanatomic remodeling of the left atrium in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 23(3). <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02178.x>
- Thiene, G., Wenink, A. C. G., Frescura, C., Wilkinson, J. L., Gallucci, V., Ho, S. Y., Mazzucco, A., & Anderson, R. H. (1981). Surgical anatomy and pathology of the conduction tissues in atrioventricular defects. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 82(6). [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(19\)39246-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(19)39246-3)
- Truex, R. C., Smythe, M. Q., & Taylor, M. J. (1967). Reconstruction of the human sinoatrial node. *The Anatomical Record*, 159(4). <https://doi.org/10.1002/ar.1091590406>
- Tse, G. (2016). Mechanisms of cardiac arrhythmias. In *Journal of Arrhythmia* (Vol. 32, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.joa.2015.11.003>
- Turc, G., Lee, J. Y., Brochet, E., Kim, J. S., Song, J. K., & Mas, J. L. (2020). Atrial Septal Aneurysm, Shunt Size, and Recurrent Stroke Risk in Patients With Patent Foramen Ovale. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(18). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.068>
- v. Lüdinghausen, M., Ohmachi, N., & Boot, C. (1992). Myocardial coverage of the coronary sinus and related veins. *Clinical Anatomy*, 5(1). <https://doi.org/10.1002/ca.980050102>
- Van den Hoff, M. J. B., Kruithof, B. P. T., Moorman, A. F. M., Markwald, R. R., & Wessels, A. (2001). Formation of myocardium after the initial development of the linear heart tube. *Developmental Biology*, 240(1). <https://doi.org/10.1006/dbio.2001.0449>
- Van Der Linde, D., Konings, E. E. M., Slager, M. A., Witsenburg, M., Helbing, W. A., Takkenberg, J. J. M., & Roos-Hesselink, J. W. (2011). Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 58, Issue 21). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025>
- Veinot, J. P., Harrity, P. J., Gentile, F., Khandheria, B. K., Bailey, K. R., Eickholt, J. T., Seward, J. B., Tajik, A. J., & Edwards, W. D. (1997). Anatomy of the normal left atrial appendage: A quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: Implications for echocardiographic examination. *Circulation*, 96(9). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.9.3112>
- Victor, S., & Nayak, V. M. (2001). Aneurysm of the left atrial appendage. *Texas Heart Institute Journal*, 28(2), 111–118.
- Wang, K., Ho, S. Y., Gibson, D. G., & Anderson, R. H. (1995). Architecture of atrial musculature in humans. *Heart*, 73(6). <https://doi.org/10.1136/hrt.73.6.559>
- Webb, G., & Gatzoulis, M. A. (2006). Atrial septal defects in the adult: Recent progress and overview. *Circulation*, 114(15). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592055>
- Wessels, A., & Sedmera, D. (2004). Developmental anatomy of the heart: A tale of mice and man. *Physiological Genomics*, 15. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00033.2003>
- Yamamoto, M., Seo, Y., Kawamatsu, N., Sato, K., Sugano, A., Machino-Ohtsuka, T., Kawamura, R., Nakajima, H., Igarashi, M., Sekiguchi, Y., Ishizu, T., & Aonuma, K. (2014). Complex left atrial appendage morphology and left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 7(2). <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001317>

- Yamauchi, A. (1980). Fine Structure of the Fish Heart. In *Comparative Anatomy and Development*.
<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-119401-7.50010-4>
- Yoganathan, A. P., He, Z., & Jones, S. C. (2004). Fluid mechanics of heart valves. In *Annual Review of Biomedical Engineering* (Vol. 6). <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140111>