

Genetika idiopatske atrijske fibrilacije

Genetics of lone atrial fibrillation

Bor Antolič,¹ David Žižek,¹ Matjaž Šinkovec,¹ Danijel Petrovič²

¹ Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

² Inštitut za histologijo in embriologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Bor Antolič, dr. med.,
Klinični oddelek za
kardiologijo, Interna
klinika, Univerzitetni
klinični center Ljubljana,
Zaloška 7,
1000 Ljubljana; e-mail:
bor.antolic@gmail.com

Ključne besede:

atrijska fibrilacija,
osamljena, idiopatska,
genetika, mutacija,
polimorfizem

Key words:

atrial fibrillation, lone,
idiopathic, genetics,
mutation, polymorphism

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;
79: 427–32

Prispelo: 27. okt. 2009,
Sprejeto: 25. mar. 2010

Izvleček

Atrijska fibrilacija je najbolj pogosta kronična motnja srčnega ritma, ki vodi v povečano tveganje za nastanek srčnega popuščanja in možganske kapi. Je večvzročna bolezen, katere pojavnost se viša s starostjo in prisotnostjo pridruženih bolezni. Predvsem pri mlajših bolnikih se pojavlja tudi v odsotnosti klasičnih dejavnikov tveganja. To obliko imenujemo idiopatska ali osamljena atrijska fibrilacija, ki se v manjšem deležu pojavlja tudi v družinah. Družinska idiopatska atrijska fibrilacija je monogenska bolezen. Doslej odkrite mutacije v genih povzročajo predvsem spremembe v delovanju kalijevih kanalčkov. Nedružinska oziroma sporadična idiopatska atrijska fibrilacija pa je poligensko pogojena bolezen, pri kateri določeni polimorfizmi genov povečajo tveganje za nastanek atrijske fibrilacije. Opisani so polimorfizmi genov, ki nosijo zapis za enotkatonskih kanalčkov in za beljakovine, ki sodelujejo pri vnetju in pri širjenju depolarizacije. Z odkrivanjem genetskih mutacij ali drugače, ki povečujejo tveganje za nastanek atrijske fibrilacije, bomo odkrili mehanizme nastanka in vzdrževanja te motnje ritma. Te ugotovitve bi lahko bile podlaga za razvoj novih postopkov preprečevanja in zdravljenja atrijske fibrilacije.

Abstract

Atrial fibrillation is the most common sustained cardiac dysrhythmia leading to an increased risk of heart failure and thromboembolic stroke. It is a multifactorial disease, the incidence of which increases with age and presence of other comorbidities. Especially in the young it can develop in the absence of known risk factors, and is called idiopathic or „lone“ atrial fibrillation, which in a smaller proportion can occur as a familial form. The familial idiopathic atrial fibrillation is a monogenetic disease; mutations found this far mainly cause an altered function of potassium channels. In contrast, the nonfamilial or sporadic form of idiopathic atrial fibrillation is a polygenetic disease where certain polymorphisms increase the risk of developing atrial fibrillation. These polymorphisms encode the subunits of cationic channels and proteins, which participate in inflammation and propagation of depolarisation. With the advances in genetics and discovery of mutations and polymorphisms which increase the risk of developing atrial fibrillation we will discover pathophysiological mechanisms of initiation and chronification of this dysrhythmia. The discoveries could be a basis for the development of new prevention and treatment strategies for atrial fibrillation.

Uvod

Atrijska fibrilacija (AF) je najpogostejša motnja srčnega ritma, ki jo srečujemo pri kliničnem delu. Je eden pomembnejših vzrokov srčno-žilne obolevnosti in umrljivosti, predvsem zaradi povečanega tveganja za možgansko kap, srčno popuščanje in zaplete zaradi kroničnega jemanja zdravil (antiaritmiki, protikoagulacijsko zdravljenje). Umrljivost je pri bolnikih z AF za 20 % višja

kot pri enako starih osebah brez AF, pri čemer je višja umrljivost predvsem posledica večje pojavnosti možganske kapi.¹

V večini primerov je AF večvzročna bolezen s poligensko dedno komponento. Med znanimi dejavniki tveganja za nastanek AF so arterijska hipertenzija, srčno popuščanje, sladkorna bolezen in starost. Pomemben delež bolnikov, v nekaterih raziskavah do 30 %, pa razvije AF v odsotnosti pridruženih bo-

lezni t.i. idiopatsko ali osamljeno AF (*angl. lone atrial fibrillation*).^{2,3,4}

Družinska atrijska fibrilacija

Družinsko pojavljanje atrijske fibrilacije je bilo prvič opisano že leta 1943.⁵ Darbar s sod. je ugotovil pozitivno družinsko anamnezo pri 15 % bolnikov z idiopatsko AF⁶, kar govori za to, da je AF genetsko pogojena; raziskovalci menijo, da je dedovanje najverjetneje monogenetsko.

Iz podatkov framinghamske raziskave so ugotovili, da AF pri starših poveča verjetnost za pojav te motnje srčnega ritma pri potomcih. Prospektivno so namreč spremljali 2.243 oseb, od katerih je imelo 681 vsaj enega od staršev z AF. Ti so imeli 1,85-krat večje tveganje za pojav AF kot osebe brez AF pri starših. Če so se pri potomcih in starših omejili le na mlajše od 75 let in izločili tiste, ki so preživeli miokardni infarkt, imeli srčno popuščanje ali pomembno bolezen srčnih zaklopk, se je tveganje povečalo na 3,17-krat.⁷

Ellinor s sod. je v raziskavi⁸ na kavkaški populaciji opredelil prevalenco AF pri sorodnikih bolnikov z idiopatsko AF in podatke primerjal s prevalenco te motnje srčnega ritma v splošni populaciji podobne starosti. Ugotovil je povečano tveganje za pojav AF pri sorodnikih, in sicer kar 70-kratno povečanje tveganja pri bratih, 34-kratno pri sestrah, 8- do 9-kratno pri sinovih oziroma hčerah in 2- do 3-kratno povečanje tveganja pri očetih oziroma materah. Skupno povečanje tveganja pri bratih in sestrah v tej raziskavi je bilo 57,8-kratno, kar nam poda grobi približek vpliva dedne komponente pri nastanku AF. Vzorec dedovanja in število prizadetih družinskih članov v omenjeni raziskavi je bilo najbolj v skladu z avtosomno dominantnim tipom dedovanja. Zaradi dedovanja od očeta na sina ni šlo za spolno vezano dedovanje.

Genetske raziskave družinske idiopatske atrijske fibrilacije

Brugada s sod. je leta 1997 objavil raziskavo,⁹ v kateri je opisal tri družine, pri katerih se je AF pojavljala na avtosomno dominan-

ten način z visoko penetranco. Kasneje so odkrili še tri družine, tako da je bilo skupno v teh družinah 132 oseb, od katerih jih je 50 imelo AF. Od slednjih so pri dveh postavili diagnozo AF že v maternici. Ugotovili so, da leži gen, odgovoren za AF, na kromosomu 10, v regiji 10q22–24. Poskusi določitve tarčnega gena na tem lokusu so bili doslej še neuspešni.

Družinsko pojavljanje idiopatske AF so povezali tudi z lokusom na 6. kromosomu, 6q14–16, kjer odgovorni gen prav tako še ni bil odkrit.¹⁰

V kitajski populaciji so odkrili številne mutacije genov za kalijeve kanalčke, ki so povezani z družinsko idiopatsko AF. Chen s sod. je odkril mutacijo (S140G) v genu za transmembransko α -podenoto kalijevega I_{ks} kanalčka KCNQ1 na kromosomu 11p15.5.¹¹ Kasneje so odkrili mutacije še v drugih genih za usmerjevalne (*angl. rectifier*) kalijeve kanalčke, in sicer za KCNE2 (β -podenota I_{kr} kalijevega kanalčka) na kromosomu 21q22,¹² KCNJ2 (α -podenota I_{kl}) na kromosomu 17q23–24¹³ in KCNH2 (α -podenota I_{kr}) na kromosomu 7q35–36.¹⁴ Pri vseh naštetih je posledica mutacije večja aktivnost (*angl. gain-of-function*) teh kanalčkov z večjo gostoto toka kalija, kar povzroči skrajšanje trajanja atrijskega akcijskega potenciala in atrijske učinkovite refraktarne dobe. S tem se zadosti enemu od pogojev za nastanek krožnih aritmij (*angl. reentrant arrhythmias*), kar posledično poveča tveganje za nastanek in vzdrževanje AF.^{15,16} V raziskavi družinskega pojavljanja AF so odkrili tudi zamenjavo R53H v genu KCNE3 (β -podenota I_{ks} kalijevega kanalčka).¹⁷ Omenjena mutacija je bila sicer prisotna pri vseh članih družine z AF in odsotna pri kontrolni populaciji, a funkcijske raziskave omenjene mutacije oziroma polimorfizma niso pokazale spremembe delovanja kalijevega kanalčka. Pri ostalih genih za β -podenote I_{ks} kalijevih kanalčkov KCNE1, KCNE4 in 5 mutacij niso odkrili.¹²

Ellinor s sod. kasneje mutacij v genih za KCNJ2 in KCNE1–5 v kavkaški populaciji ni uspel ugotoviti.¹⁸

Raziskovalci so odkrili tudi mutacijo na genu za KCNA5 (enota napetostnega ultra hitrega I_{kur} kalijevega kanalčka) na kromosomu 12p13, ki v nasprotju s prej omenjenimi

Tabela 1: Genetika idiopatske atrijske fibrilacije: *lokusi, geni in funkcije*.

Lokus	Gen in varianta	Funkcija	Posledica mutacije	Ref.
10q22–24	neznan	neznana	neznana	9
6q14–16	neznan	neznana	neznana	10
11p15.5	KCNQ1 S140G	α -podenota I_{ks} – počasni navzven usmerjevalni kalijev kanalček	povečana aktivnost I_k – skrajšanje atrijskega akcijskega potenciala (ADP)	11
	R14C	α -podenota I_{ks} – počasni navzven usmerjevalni kalijev kanalček	povečana aktivnost I_k ob raztezanju – skrajšanje ADP	20
21q22	KCNE2 R27C	β -podenota I_{kr} – hitri navzven usmerjevalni kalijev kanalček	povečana aktivnost I_k – skrajšanje ADP	12
17q23–24	KCNJ2 V93I	α -podenota I_{kl} – navznoter usmerjevalni kalijev kanalček	povečana aktivnost I_k – skrajšanje ADP	13
7q35–36	KCNH2 N588K	α -podenota I_{kr} – hitri navzven usmerjevalni kalijev kanalček	povečana aktivnost I_k – skrajšanje ADP	14
12p13	KCNA5 E375X	enota I_{kur} – ultra hitri navzven usmerjevalni kalijev kanalček	zmanjšana aktivnost I_k – povečanje zgodnjih dodatnih depolarizacij	19
1p36–35	NPPA c.456–457 delAA	prekurzor za atrijski natriuretični peptid	ANP preko cGMP poti vpliva na kalijeve, kalcijeve in natrijeve kanalčke – skrajšanje ADP	21
5p13	NUP155 R391H	transport mRNA in beljakovin prek jedrne membrane	sprememba v prenosu	22
3p21	SCN5A H558R	natrijev I_{Na} kanalček	počasnejša faza (0) nič akcijskega potenciala	23,24
1q31–32	IL10 A-592C	pleiotropni učinki v uravnavanju imunskega odziva	neznana – zaščita proti nastanku AF	28
16q13–21	MMP2 C-1306T	razgradnja sestavin zunajceličnega matriksa	remodeliranje atrijskega zunajceličnega matriksa	28
1q21.1	GJA5 -44AA	sestavni del beljakovin medceličnega stika	moteno delovanje medceličnega stika	29
	P88S, M163V, G38D in A96S	sestavni del beljakovin medceličnega stika	moteno delovanje medceličnega stika	30

mutacijami povzroči manjšo aktivnost (*angl.* loss-of-function) kalijevega kanalčka. Posledica je podaljšanje akcijskega potenciala, kar poveča nagnjenje k zgodnjim dodatnim depolarizacijam (*angl.* early afterdepolarisations) v atrijskih miocitih, ki so še posebej izražene pri povečani simpatični stimulaciji. Te spremembe povečajo tveganje za nastanek ektopičnega žarišča in posledično AF.¹⁹

Otway s sod. je pokazal zanimiv primer vpliva okoljskih dejavnikov na izražanje mutacije.²⁰ Odkrili so mutacijo R14C na genu KCNQ1 (α -podenoto kalijevega I_{ks} kanalčka) v družini s prisotno AF. Ta je bila prisotna le pri starejših članih družine z arterijsko hipertenzijo in posledično po-

večanimi atriji in hkrati prisotno omenjeno mutacijo. Primerjalni poizkusi med divjim (nemutiranim) in mutiranim kanalčkom niso pokazali razlik v kinetiki delovanja. Po izpostavitvi celic hipotoničnemu okolju, kar je povzročilo nabrekanje oziroma raztezanje celic, pa je prišlo do povečanega delovanja v mutiranem kanalčku in posledičnega skrajšanja atrijskega akcijskega potenciala in atrijske učinkovite refraktarne dobe. V omenjenem primeru je bil torej potreben nastanek arterijske hipertenzije s posledičnim raztezanjem atrijskega, kar je razkrilo mutacijo v genu za kalijev kanalček in tako ustvarilo pogoje za nastanek AF. Povečanje atrijskega je seveda neodvisni dejavnik tveganja za na-

stanek AF. Ni še povsem znano, ali obstajajo skupine ljudi z arterijsko hipertenzijo ali ostalimi motnjami, ki vodijo v povečanje atrijskega, ki so zaradi genetskih faktorjev bolj nagnjene k nastanku AF.

Poleg vseh opisanih kanalopatij, ki povzročajo AF, sta bili opisani še dve mutaciji v genih, ki ne kodirata ionskih kanalčkov. V družini z AF so odkrili mutacijo na genu za predhodnik atrijskega natriuretičnega peptida v regiji 1p36–35, ki je bila kot ostale prej omenjene kanalopatije povezana s skrajšanjem atrijskega akcijskega potenciala.²¹ Mutacija, ki deluje prek drugačnega mehanizma, je bila opisana v genu za nukleoporin NUP155 v regiji 5p13. Ta je del kompleksa jedrnih por (*angl.* nuclear pore complex). Mutacija je povzročila motnje v prenosu mRNA in beljakovin prek jedrne membrane, kar je posledično povečalo tveganje za nastanek AF.²²

Genetske raziskave nedružinske ali sporadične idiopatske atrijske fibrilacije

Sporadična oblika idiopatske AF je za razliko od družinske oblike poligensko pogojena. Pri tej obliki zaradi sprememb v genetskem zapisu pride le do majhnih sprememb v delovanju in ne do izrazito spremenjene aktivnosti, kot je to pri monogensko pogojeni družinski idiopatski AF. V teh primerih tako ne govorimo o mutacijah, temveč o polimorfizmih oziroma inačicah zaradi sprememb posameznega nukleotida (SNP, *angl.* single nucleotide polymorphism).

Opisana je bila povezava med idiopatsko AF in polimorfizmom H558R v genu za natrijev I_{Na} kanalček SCN5A na kromosomu 3p21.^{23,24} Domneva se, da polimorfizem povzroči zmanjšanje aktivnosti kanalčka, ki povzroči upočasnitev faze 0 (nič) akcijskega potenciala in tako počasnejše širjenje depolarizacije. Slednje poveča tveganje za nastanek oziroma vzdrževanje AF.¹⁶

K nastanku AF vpliva vnetje, kar so ugotovili iz povezave AF s perikarditisom,²⁵ pri pojavu AF po srčni operaciji²⁶ in iz genetskih raziskav.²⁷ Vnetje lahko namreč vodi v

strukturno remodeliranje atrijskega, kar poveča verjetnost za nastanek in vzdrževanje AF. V potek vnetja sta med drugimi vključena interleukin 10 (IL10) kot pomemben protivnetni citokin in matriks metaloproteinaza 2 (MMP2), ki s svojim proteolitičnim delovanjem patološko spreminja zunajcelični matriks. Ta služi ne le kot mehanska opora miocitom, temveč ima vlogo tudi pri širjenju depolarizacije po miokardu. V skupini 1.096 Japoncev, od katerih jih je imelo 196 kronično idiopatsko AF, so ugotovili, da je bil polimorfizem C-1306T v genu za MMP2 povezan z večjo prevalenco AF, nasprotno pa je bil polimorfizem A-592C gena za IL10 povezan z nižjo prevalenco AF, torej je bil slednji zaščitni dejavnik proti AF.²⁸

Za pravilno prevajanje depolarizacije po atrijskem mišičju in posledično koordinirano električno aktiviranje atrijskega tkiva so potrebni proteini medceličnega stika (*angl.* gap-junction proteins). Firouzi s sod.²⁹ je odkril dva vezana polimorfizma v regulacijski regiji gena za protein atrijskega medceličnega stika GJA5 oziroma koneksin 40 (*angl.* connexin40). Polimorfizma sta bila povezana z večjim tveganjem za nastanek AF. Gollob s sod.³⁰ je odkril štiri nove mutacije v enakem genu. Tri od teh mutacij (P88S, M163V in G38D) so bile prisotne le v vzorcih atrijskega tkiva, ne pa tudi v limfocitih, kar govori za somatski izvor teh mutacij. Omenjeni primer nas opozarja na to, da so poleg klasičnih mutacij na ravni zarodnih celic možne tudi somatske mutacije, ki povečujejo verjetnost za nastanek AF.

Zaključek

Atrijska fibrilacija je večvzročna bolezen, katere incidenca raste s starostjo in pridruženimi znanimi dejavniki tveganja, kot so arterijska hipertenzija, srčno popuščanje, ishemična bolezen srca, bolezen srčnih zaklopk in ostale. K pojavu AF prispevajo tudi genetski dejavniki, vendar trenutno še ne vemo, kako velik je ta vpliv. Genetsko pogojena družinska idiopatska AF predstavlja manjšino primerov, a je najverjetneje pogostejša pri mlajših osebah. Pojavnost AF s starostjo narašča, kar je posledica vpliva vedno več dejavnikov tveganja skupaj z enim

ali več prisotnimi polimorfizmi v genih, ki povečujejo tveganje za nastanek AF.

V večini primerov družinske idiopatske AF so bile odkrite mutacije v genih za enote kalijevih kanalčkov, torej gre za kanalopatije. V določenih primerih pa odgovornih genov še niso našli.

S pomočjo tovrstnih genetskih raziskav imamo možnost odkriti mehanizme nastanka AF, kar nam bi omogočilo razvoj različnih postopkov zdravljenja za različne podvrste AF. S farmakogenetiko bi namreč lahko ugotovili, kateri bolniki bi pridobili z določenim zdravljenjem in pri katerih bi morebiti stanje z enakimi zdravili lahko celo poslabšali.

Potrebno je še omeniti, da opisane mutacije in polimorfizmi niso prisotne v vseh populacijah, tako da odkritij na tem področju ne smemo posploševati. Možno je, da imajo mutacije/polimorfizmi, ki v kavkaški populaciji povzročajo nagnjenost k nastanku AF, v drugih populacijah delujejo zaščitno ali pa nimajo nobenega vpliva na njeno pojavljanje.

Literatura

- Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med.* 1998 Nov 9; 158(20): 2265–6.
- Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA.* 1985 Dec 27; 254(24): 3449–53.
- Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med.* 1987 Sep 10; 317(11): 669–74.
- Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Feb; 37(2): 371–8.
- Wolff L. Familial auricular fibrillation. *New Engl J Med* 1943; 229: 396.
- Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, Jahangir A, Gersh BJ, Shen WK, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jun 18; 41(12): 2193–6.
- Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA.* 2004 Jun 16; 291(23): 2851–5.
- Ellinor PT, Yoerger DM, Ruskin JN, MacRae CA. Familial aggregation in lone atrial fibrillation. *Hum Genet.* 2005 Nov; 118(2): 179–84. Epub 2005 Nov 15.
- Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1997 Mar 27; 336(13): 905–11.
- Ellinor PT, Shin JT, Moore RK, Yoerger DM, MacRae CA. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14–16. *Circulation.* 2003 Jun 17; 107(23): 2880–3. Epub 2003 Jun 2.
- Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science.* 2003 Jan 10; 299(5604): 251–4.
- Yang Y, Xia M, Jin Q, Bendahhou S, Shi J, Chen Y, et al. Identification of a KCNE2 gain-of-function mutation in patients with familial atrial fibrillation. *Am J Hum Genet.* 2004 Nov; 75(5): 899–905. Epub 2004 Sep 13.
- Xia M, Jin Q, Bendahhou S, He Y, Larroque MM, Chen Y, et al. A Kir2.1 gain-of-function mutation underlies familial atrial fibrillation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 332: 1012–9.
- Hong K, Bjerregaard P, Gussak I, Brugada R. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005 Apr; 16(4): 394–6.
- Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, Lin JL, Chiang FT. Molecular genetics of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jul 22; 52(4): 241–50.
- Moe GK. Evidence for reentry as a mechanism of cardiac arrhythmias. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1975; 72: 55–81.
- Zhang DF, Liang B, Lin J, Liu B, Zhou QS, Yang YQ. KCNE3 R53H substitution in familial atrial fibrillation. *Chin Med J.* 2005; 118: 1735–8.
- Ellinor PT, Petrov-Kondratov VI, Zakharova E, Nam EG, MacRae CA. Potassium channel gene mutations rarely cause atrial fibrillation. *BMC Med Genet.* 2006 Aug 3; 7: 70.
- Olson TM, Alekseev AE, Liu XK, Park S, Zingman LV, Bienengraeber M, et al. Kv1.5 channelopathy due to KCNA5 loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation. *Hum Mol Genet.* 2006 Jul 15; 15(14): 2185–91. Epub 2006 Jun 13.
- Otway R, Vandenberg JI, Guo G, Varghese A, Castro ML, Liu J, et al. Stretch-sensitive KCNQ1 mutation A link between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atrial fibrillation? *J Am Coll Cardiol.* 2007 Feb 6; 49(5): 578–86. Epub 2007 Jan 22.
- Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2008 Jul 10; 359(2): 158–65.
- Zhang X, Chen S, Yoo S, Chakrabarti S, Zhang T, Ke T, et al. Mutation in nuclear pore component NUP155 leads to atrial fibrillation and early sudden cardiac death. *Cell.* 2008 Dec 12; 135(6): 1017–27.
- Chen LY, Ballew JD, Herron KJ, Rodeheffer RJ, Olson TM. A common polymorphism in SCN5A is associated with lone atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Jan; 81(1): 35–41.
- Darbar D, Kannankeril PJ, Donahue BS, Kucera G, Stubblefield T, Haines JL, et al. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with

- atrial fibrillation. *Circulation*. 2008 Apr 15; 117(15): 1927–35. Epub 2008 Mar 31.
25. Spodick DH: Arrhythmias during acute pericarditis. A prospective study of 100 consecutive cases. *JAMA* 235: 39–41, 1976.
26. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al: Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 96: 3542–8, 1997.
27. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, et al: The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation* 108 (Suppl 1): II195–II9, 2003.
28. Kato K, Oguri M, Hibino T, Yajima K, Matsuo H, Segawa T, et al. Genetic factors for lone atrial fibrillation. *Int J Mol Med*. 2007 Jun; 19(6): 933–9.
29. Firouzi M, Ramanna H, Kok B, Jongsma HJ, Koeleman BPC, Doevendans PA, et al. Association of human connexin 40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for idiopathic atrial fibrillation. *Circ Res*. 2004; 95: e29–e33.
30. Gollob MH, Jones DL, Krahn AD, Danis L, Gong XQ, Shao Q, et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006 Jun 22; 354(25): 2677–88.