

Invazivno liječenje fibrilacije atriya

Vrbat, Josip

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:859793>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Josip Vrbat

Invazivno liječenje fibrilacije atrijsa

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Josip Vrbat

Invazivno liječenje fibrilacije atrijsa

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu, KBC Rebro, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom dr.sc Mislava Puljevića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./ 2017.

Mentor : dr.sc. Mislav Puljević

Popis kratica

ACE inhibitori	inhibitori angiotenzinskog konvertirajućeg enzima
APTV	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
AV	atrioventrikularni
CT	kompjuterizirana tomografija
DŠV	donja šuplja vena
EKG	elektrokardiogram
FA	fibrilacija atriya
GŠV	gornja šuplja vena
INR	international normalised ratio
LA	lijevi atrij
MR	magnetska rezonancija
PV	pulmonalna vena
RTG	rentgen
SA	sinoatrijski

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod	1
2. Mehanizmi nastanka fibrilacije atrijske 3	3
2.1. „Okidači“ FA..... 3	3
2.1.1. Uloga pulmonalnih vena..... 3	3
2.1.2. Ostali fokalni okidači FA 4	4
2.2. Modifikatori susprata FA 4	4
2.2.1. Autonomni živčani sustav 4	4
2.3. Atrijski supstrat i remodeliranje 5	5
3. Kateterska ablacija 6	6
3.1. Indikacije za katetersku ablaciju 6	6
3.2. Metode i postupci izvođenja kateterske ablacije 6	6
3.2.1. Radiofrekventna ablacija 7	7
3.2.2. Krioablacija 10	10
3.3. Antikoagulacijska terapija 13	13
3.4. Rezultati i učinkovitost kateterske ablacije FA 14	14
3.5. Mogućnosti praćanja rezultata kateterske ablacije 16	16
3.6. Komplikacije kateterske ablacije..... 18	18
4. Kirurška ablacija fibrilacije atrijske 211	211
4.1. Cox-Maze ablacija..... 211	211
4.2. Nove tehnike kirurške ablacije FA 211	211
4.3. Kirurška ablacija FA pridružena drugom kardiokirurškom postupku 222	222
4.4. Kirurška ablacija samostalne FA..... 222	222
5. Literatura..... 23	23
6. Životopis..... 300	300
7. Zahvale 301	301

Sažetak

Naslov rada : Invazivno liječenje fibrilacije atrijske

Autor : Josip Vrbat

3 su glavna cilja u strategiji liječenja fibrilacije atrijske, 1) kontrola ritma- postizanje i održavanje sinusnog ritma, 2) kontrola frekvencije- regulacija broja otkucaja, 3) prevencija tromboembolijskih incidenata. Kako bi se ostvarili ti ciljevi koriste se farmakoterapija, elektrokonverzija te invazivno liječenje. Osnovu invazivnog liječenja čini kateterska ablacija. Katetersku ablaciju prema metodi izvođenja možemo podijeliti na radiofrekventnu ablaciju i krioablaciju. Učinak kateterskom ablacijom se postiže električnom izolacijom pulmonalnih vena od lijevog atrijske (za potpuni učinak potrebna je potpuna izolacija) i dodatnom ablacijom u stražnjem zidu lijevog atrijske. Kateterska ablacija, učinjena u visokokvalitetnom centru, učinkovitija je od antiaritmičke terapije u održavanju sinus ritma. Stopa komplikacija, iako ne neznatna, podjednaka je kod kateterske ablacije i antiaritmičke terapije. Vaskularne komplikacije su najčešće komplikacije povezane s kateterskom ablacijom, a najčešće životno ugrožavajuće su tamponada srca i atrijsko-ozofagealna fistula dok je kod krioablacije vrlo učestala paraliza freničnog živca. Bolju učinkovitost kateterska ablacija pokazuje kod paroksizmalne fibrilacije atrijske u odnosu na perzistentnu i permanentnu. Usporedba krioablacije i radiofrekventne ablacije pokazuje smanjenu stopu recidiva fibrilacije atrijske te je smanjen broj rehospitalizacija kod krioablacije. Indikacija za kirurško liječenje fibrilacije atrijske je dodatna srčana patologija uz fibrilaciju atrijske.

Ključne riječi: fibrilacija atrijske, krioablacija, radiofrekventna ablacija, antiaritmičko liječenje

Summary

Title: Invasive treatment of atrial fibrillation

Author: Josip Vrbat

There are 3 main goals in treatment of the atrial fibrillation, 1) rhythm control – achievement and maintenance of the sinus rhythm, 2) frequency control – regulation of the number of heartbeats, 3) prevention of the thromboembolic incidents. In order to achieve these goals we use pharmacotherapy, electrical cardioversion and invasive treatment. The basis of invasive treatment is catheter ablation. Catheter ablation can be divided, according to the methods and technologies, into the radiofrequency ablation and cryoablation. Effect of the catheter ablation is primarily achieved through isolation of the pulmonary veins, probably requiring complete isolation for full effectiveness, and additional ablation in the posterior left atrial wall. Atrial fibrillation ablation, when performed in experienced centres by adequately trained teams, is more effective than antiarrhythmic drug therapy in maintaining sinus rhythm, and the complication rate, though not negligible, is similar to the complication rate for antiarrhythmic drugs. The most common complications of the catheter ablation of atrial fibrillation are vascular complications and the most common life-threatening complications are heart tamponade and atrioesophageal fistula while cryoablation is most commonly associated with the phrenic nerve palsy. Better effectiveness catheter ablation shows with treatment of paroxysmal atrial fibrillation than with persistent and permanent atrial fibrillation. Comparison of cryoablation and radiofrequency ablation shows reduced recurrence rate of atrial fibrillation and reduced number of rehospitalizations with cryoablation. Indication for surgical treatment of atrial fibrillation is additional cardiac pathology along atrial fibrillation

Key words: atrial fibrillation, cryoablation, radiofrequency ablation, antiarrhythmic therapy

1.Uvod

Fibrilacija atrijska je nakon ekstrasistolije najčešća srčana aritmija. Češća je u starijoj dobi, ali se javlja i kod mlađih osoba. FA je najčešće posljedica hipertenzivne i ishemijske bolesti srca. Drugi uzroci su hipertireoza, kardiomiopatije, degenerativna mitralna insuficijencija, defekt atrijskog septuma, poremećaj štitnjače (hipotireoza i hipertireoza), pretilost, dijabetes mellitus tipa II, kronična opstruktivna bolest pluća. S povećanim rizikom za razvoj FA povezuju se još pušenje te pretjerana konzumacija alkohola (1).

Mehanizam nastanka nije u potpunosti razjašnjen, a postoji više teorija koje ju objašnjavaju.

U mnogih pacijenata FA progredira s vremenom te epizode FA postaju dugotrajnije te se sve češće javljaju. Neki pacijenti imaju paroksizmalni oblik nekoliko desteljeća (2- 3%) (1).

S obzirom na prezentaciju, trajanje i spontanost prekida epizoda FA, razlikujemo 5 vrsta FA: novo dijagnosticiranu, paroksizmalnu, perzistentnu, dugotrajnu perzistentnu i permanentnu (Tablica 1).

Tablica 1. Klasifikacija FA prema ESC smjernicama 2016 (2)

Tip FA	Definicija
Novo dijagnosticirana FA	FA koja nije prethodno dijagnosticirana, neovisno o trajanju aritmije i prisutnosti te težini simptoma
Paroksizmalna FA	Spontano se konvertira u sinus ritam, u većini slučajeva u 48 sati, a neki paroksizmi mogu trajati i do 7 dana. Epizode FA koje su konvertirane unutar 7 dana trebaju se nazivati paroksizmalnima.
Perzistentna FA	FA koja traje duže od 7 dana i zahtijeva električnu ili farmakološku konverziju
Dugotrajna perzistentna FA	Kontinuirana FA u trajanju >1 godine, s odlukom o kontroli ritma
Permanentna FA	FA prihvaćena od pacijenta i liječnika, odustalo se od kontrole ritma

FA može precipitirati kardijalnu dekompenzaciju zbog pogoršanja sistoličke i/ili dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke. Može izazvati ishemiju miokarda sa stenokardijom, sinkopu i sistemnu ili pulmonalnu tromboemboliju.

Pojednostavljeno, 3 su glavna cilja u strategiji liječenja FA. 1) kontrola ritma- postizanje i održavanje sinusnog ritma, 2) kontrola frekvencije- regulacija broja otkucaja, 3) prevencija tromboembolijskih incidenata.

U postizanju navedenih ciljeva postoji više terapijskih mogućnosti. Farmakoterapija, s namjerom postizanja sinus ritma i očuvanja uspostavljenog sinus ritma ili frekvencije srca, a farmakoterapija dakako igra i bitnu ulogu u prevenciji tromboembolijskih incidenata. Električna kardioverzija ima za cilj uspostavu sinus ritma. Elektrostimulacija u smislu implantacije trajnog elektrostimulatora dolazi u obzir sklopu strategije kontrole ritma i frekvencije te kateterska ablacija (2).

U ovome preglednom članku najviše će biti riječi o kateterskoj ablaciji, o njenome izvođenju, tehnikama izvođenja, nuspojavama kao što će biti i istaknute prednosti i mane kateterske ablacije u odnosu na medikamentnu terapiju.

2. Mehanizmi nastanka fibrilacije atrijske

Mehanizam nastanka FA nije u potpunosti razjašnjen. Tri su teorije koje objašnjavaju FA. Teorija fokalnih izbijanja govori kako je FA provocirana i održavana brzim izbijanjem iz ektopičnih fokusa. Ova je teorija potkrijepljena istraživanjem koje je pokazalo da se FA može liječiti fokalnom ablacijom ektopičnih fokusa unutar PVa (3). Druga teorija govori o postojanju kružnog mehanizma (eng. reentry), a treća je teorija multiplih valova koja pretpostavlja postojanje multiplih reentry krugova iz kojih dolazi do nasumičnog širenja depolarizacijskih valova koji kako bi se dalje širili moraju doći u receptivno tkivo (4). Nijedna od teorija ne objašnjava u potpunosti FA, ali svaka se može primijeniti na određenu subgroupu pacijenata ili mogu koegzistirati kod istog subjekta u različitim fazama razvoja FA.

Na vjerojatnost nastanka FA utječu i vanjski modifikatori. Prema Coumelovom trokutu aritmogeneze, tri najbitnija faktora potrebna za početak aritmije su aritmogeni supstrat, „okidač“ (eng. trigger) i modulacijski čimbenici poput autonomnog živčanog sustava i upale (5). Uzajaman odnos između okidača, supstrata i modulacijskih čimbenika određuje kliničku sliku aritmije. U nedostatku značajnog supstrata za perzistenciju FA (primjerice strukturalno normalno srce) okidači nemaju podlogu za širenje te se samostalno gase, a to se stanje naziva paroksizmalnom FA. Međutim, čak i ograničena ektopična aktivnost u remodeliranom atriju može dovesti do FA koja perzistira do kardioverzije (perzistentna FA) ili se ne može konvertirati u sinus ritam (permanentna FA) (6).

2.1. „Okidači“ FA

2.1.1. Uloga pulmonalnih vena

Uloga PVa u nastanku FA prvi put je opisana 1998. godine (3). Točan mehanizam inicijacije impulsa u PVama još nije definiran, ali smatra se da objedinjuje sve tri prethodno objašnjene teorije.

Specijalizirane srčane stanice povezane s pacemakingom pronađene su u PVama štakora, pasa i ljudi. Smatra se da su te stanice rezidua embrionalnog miokarda. Tijekom embrionalnog razvoja formiraju se sino-atrijski putevi koji povezuju SA čvor sa AV čvorom zajedno s putevima koji okružuju PVe i koronarni sinus (7).

Honjo i suradnici (8) pokazali su da infuzija rijanodina, koji inhibira izlazak kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma, premješta ulogu pacemakera srca s SA čvora na područje u blizini desnih pulmonalnih vena. Zhou i suradnici (9) pokazali su da fokalna aktivnost unutar PVa može biti povećana u perzistentnoj FA, te istaknuli kako PVe ne samo da mogu potaknuti FA, nego da su i bitne za održavanje kružnog toka valova depolarizacije.

Arhitektura miokarda u pulmonalnih venama je vrlo varijabilna. Tranzicija između atrija i stijenke pulmonalnih vena postepena je, a rukavi (eng. sleeves) atrijskih miocita isprepliću se sa stanicama glatkog mišićja vena (10). Mišićna vlakna unutar PVa okomito su položena na smjer toka krvi. Takav raspored, zajedno s anizotropijom nastalom zbog fibroze može dovesti do reentry kruženja unutar PVa. Nadalje, stanične značajke kardiomiocita u PVama poput skraćenog trajanja 0-faze akcijskog potencijala u odnosu na kardiomiocite u lijevom atriju doprinose reentryju.

2.1.2. Ostali fokalni okidači FA

Okidačka aktivnost, slična onima iz fokusa PVa, mogu se naći i u muskulaturi koronarnog sinusa, GŠVe i Marshalovog ligamenta (11).

2.2 Modifikatori susprata FA

2.2.1. Autonomni živčani sustav

Utjecaj autonomnog živčanog sustava na srca dolazi od centralnog autonomnog živčanog sustava te intrinzičnog autonomnog živčanog sustava. Intrinzična komponenta sastoji se od mreže aksona i autonomnih ganglija ugrađenih u epikardijalno masno tkivo, a najbitniji njegov dio čini plexus lociran u blizini ušća PVa u lijevi atrij (12). Istraživanja pokazuju kako stimulacija tih plexusa može dovesti do FA (13). Podraživanje vagusa uzrokuje skraćenje refrakcijskog

perioda te time pospješuje nastanak FA, a pacijenti s ovim tipom FA obično su muškarci u srednjim godinama sa strukturno zdravim srcem, ali povišenim parasimpatičkim tonusom.

2.3. Atrijski supstrat i remodeliranje

Remodeliranje uključuje promjene u strukturi, funkciji i geometriji atrijske, modifikacije električnih i kontraktilnih osobina atrijske te promjena u količini i kompoziciji ekstracelularnog matriksa. Zajedno, sve te promjene dovode do stvaranja aritmogenog supstrata nužnog za perzistenciju FA. Jedan od razloga remodeliranja atrijske je i sama FA. Ostali uzroci remodeliranja su kardiovaskularni faktori poput hipertenzije, koronarne bolesti, dijabetesa i volumnog i tlačnog opterećenja zbog bolesti zalistaka (1).

Razlikujemo dvije vrste remodeliranja : električno i strukturno koji se razlikuju u svojoj etiologiji, mehanizmu i potencijalnoj reverzibilnosti (Tablica 2). Električno se modeliranje događa zbog povećane frekvencija atrijske koja uključuje promjene u ionskim kanalima na atrijskim miocitima posljedično skraćujući razdoblje refrakternosti miokarda (14). Jedno od glavnih djelovanje antiaritmika upravo je sprječavanje električnog remodeliranja srca.

Strukturno remodeliranje bitnije je od dvije vrste remodeliranja. Kod te vrste dolazi do gubitka miocita te do fibroze koja je ireverzibilna (15). Najboljim lijekovima za sprječavanje strukturnog remodeliranja pokazali su se ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora. Njima ne možemo poboljšati već nastale promjene, nego samo usporiti njihov daljnji razvoj.

Tablica 2. Dvije vrste atrijskog remodeliranja. Prema (16)

	Električno	Strukturno
Stanične i tkivne karakteristike	Promjene u ionskim kanalima	Gubitak miocita, stvaranje ožiljka
Period refrakternosti	↓↓↓	↔
Brzina provođenja	↔ ili ↑	↓↓
Klinički scenarij	Atrijska tahikardija, paroksizmalna FA	FA u kroničnom zatajenju srca
Reverzibilnost	+++	-

3. Kateterska ablacija

3.1. Indikacije za katetersku ablaciju

Učinkovitost ablacijskog liječenja fibrilacije atrijske ovisi o više čimbenika: o tipu fibrilacije atrijske, o prisutnosti komorbiditeta, duljini i načinu praćenja, iskustvu operatera. Rezultati su različiti ovisno o vrsti istraživanja, a razlike ovise o tome radi li se o randomiziranom istraživanju jednog ekspertnog centra, nerandomiziranim istraživanjima i epidemiološkim podacima osiguravajućih društava.

Kateterska ablacija FA učinkovita je u konverziji u sinus ritam te održavanju sinus ritma kod simptomatskih pacijenata s paroksizmalnom, perzistentnom i dugotrajnom perzistentnom FA, u globalu kao druga linija liječenja nakon neuspjeha i/ili intolerancije na antiaritmičke liječenje (17, 18, 19). Randomizirana istraživanja pokazuju blagu prednost kateterske ablacije u liječenju paroksizmalne FA u odnosu na medikamentnu terapiju (20, 21).

Manje je podataka dostupno o učinkovitosti kateterske ablacije kod perzistentne ili permanentne FA, ali sva istraživanja upućuju na rjeđu pojavnost nakon kateterske ablacije u odnosu na antiaritmičke lijekove s ili bez elektrokardioverzije (22).

Odluka o vrsti terapije mora biti donesena nakon što pacijent razmotri rizike, pogodnosti i alternative kateterske ablacije.

3.2. Metode i postupci izvođenja kateterske ablacije

Ovisno o tome na koji dio srca djelujemo katetersku ablaciju možemo podijeliti na potpunu izolaciju ušća pulmonalnih vena i na ablacije koje ne djeluju na pulmonalne vene, a uključuje linearnu ablaciju, ablaciju okidača "triggera" koji se ne nalaze unutar pulmonalnih vena, ablaciju kompleksnih frakcioniranih atrijskih elektrograma, ablaciju ganglijskih pleksusa (1).

U ablacijskom liječenju FA široko se primjenjuju dvije vrste energija: radiofrekventna i krioenergija.

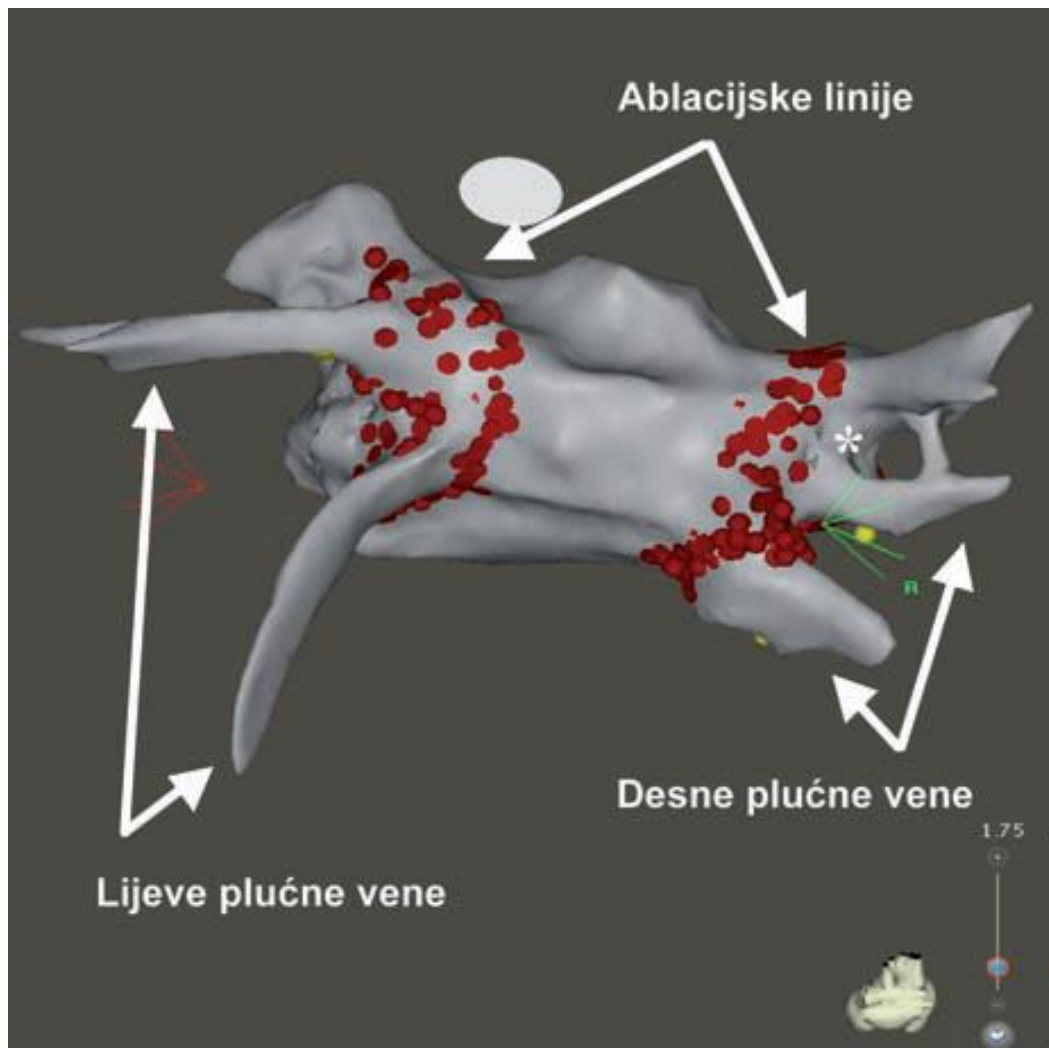
Ultrazvuk, laser i ostale tehnike još nisu u širokoj primjeni.

3.2.1. Radiofrekventna ablacija

Osnovu uspješne radiofrekventne FA ablacije čini stvaranje lezije na miokardu koja blokira širenje impulsa iz okidača ("trigerra") ili aritmogenog supstrata zaslužnog za ponovno kruženje impulsa "reentry". Za uspješnost ablacije ključno je da ožiljak na miokardu bude transmuralan (23).

Radiofrekventna se energija aplicira uz pomoć ablacijskog katetera koji je prethodno uvede kroz preponsku venu. U područje lijevog atrija dolazimo uz pomoć transseptalne punkcije. Uglavnom su potrebne dvije transseptalne punkcije, jedna za ablacijski kateter i jedna za kružni kateter koji se koristi za oslikavanje PVa i verifikaciju izolacije PVa. Razlikujemo dvije vrste ablacijskih katetera. Prvi je ablacijski kateter s kojim se točku po točku radi ablacijska linija te je potrebno dugo vremena kako bi operater usvojio tehniku rada s tim kateterom, a drugi je multielektrodni kružni kateter uz pomoć kojeg je moguće „jednim udarcem“ izolirati PVu. Najnovija istraživanja pokazuju kako su multielektrodni kateteri jednako sigurni i učinkoviti kao i standardna metoda, a pokazalo se i da skraćuju postupak i fluoroskopiju (24).

Za oslikavanje PVa i cijelog lijevog atrija koristimo se elektroanatomskim 3D mapiranjem. Dva su različita elektromagnetska sustava za mapiranje. CARTO sustav ujedinjuje vizualizaciju baziranu na magnetskim svojstvima katetera i sustav baziran na impendanciji (Slika 1.)



Slika 1. Na CARTO rekonstrukciji lijevog atrija crveno su označe točke na koje će se isporučiti radiofrekvencijska energija

Međutim, mapiranja bazirana na MSCTu i MRu ne mogu u potpuno precizno prikazati anatomiju lijevog atrija i PVa zbog promjena u srčanom ritmu te preloadu. Kao metoda koja je najbolje uklonila prethodno navedene nedostatke pokazala se rotacijska angiografija.

Rotacijska se angiografija bazira na C-luku koji kruži oko regije interesa (u slučaju FA ablacije to je lijevi atrij) te prima X-zrake (26). Kako bi se naglasile srčane strukture aplicira se kontrast u desni atrij ili plućnu arteriju, a jako je bitno znati vrijeme koje je potrebno da kontrast iz plućnih arterija dođe u lijevi atrij jer se u tome trenutku počinje sa snimanjem. Za određivanje tog vremena potrebno je veliko iskustvo.

U odnosu na MSCT 3D rotacijska angiografija pokazala je poboljšanje u smislu smanjenje radijacije i smanjenih troškova izvođenja (27).

Integracija 3D rotacijske angiografije i elektroanatomskog snimanja pokazuje najveću najbolju anatomsku lokalizaciju, najveću redukciju radijacije kao i najmanje vrijeme koje je potrebno da se pretraga učini (28).

S pomoću ablacijskog katetera aplicira se izmjenična struja, a zbog otpora koji miokard stvara dolazi do povećavanja temperature i posljedično ireverzibilne koagulacijske nekroze miokarda te stvaranja ožiljka (29).

Za razliku od krioablacije, prilikom radiofrekventne ablacije FA dolazi do oštećenja endotela i povećane mogućnosti stvaranja tromba.

Radiofrekvencijska izolacija plućnih vena s ablacijskim kateterom koji na sebi ima jednu elektrodu podrazumijeva da se ablacijom točku po točku napravi linija oko cijelog ušća plućnih vena. Kako se srce tijekom postupka kontrahira, kateter nije potpuno fiksiran. Stoga ni formirana linija nije potpuno ravna pa ni svi dijelovi nisu jednolično abilirani. Postoji mogućnost da je intenzitet lezije između pojedinih točaka manji, što katkada dovodi do oporavka provođenja i recidiva fibrilacije atrijske. Niske frekvencije izmjenične struje mogu djelovati aritmogeno ili izazvati bol pa se kako bi se to izbjeglo koriste se frekvencije 200-300 kHz . Radiofrekventna ablacija FA ima veću vjerojatnost komplikacija u odnosu na druge aritmije koje se liječe ablacijom zbog veće količine tkiva koja se ablira, veće energije koju koristimo pri ablaciji, blizini struktura koje se mogu ozlijediti poput freničnog živca, plućnih vena, jednjaka te je veća vjerojatnost sistemske tromboembolije (30, 31).

Mnoge se tehnike provode kako si se smanjile negativne posljedice radiofrekventne ablacije. Temperaturni senzori na vrhu elektrode mogu nam govoriti o temperaturi koja se proizvodi, no zbog učinka krvi, koja smanjuje temperaturu na elektrodi, najveća se temperatura proizvede na nekoliko milimetara ispod endokarda pa nam ti senzori nisu od velike koristi. Također se koristi intrakardijski ultrazvuk prilikom radiofrekventne FA te se prilikom uočavanja hiperehogenosti ili uočavanja malih mjehurića plina ablacija prekida (32).

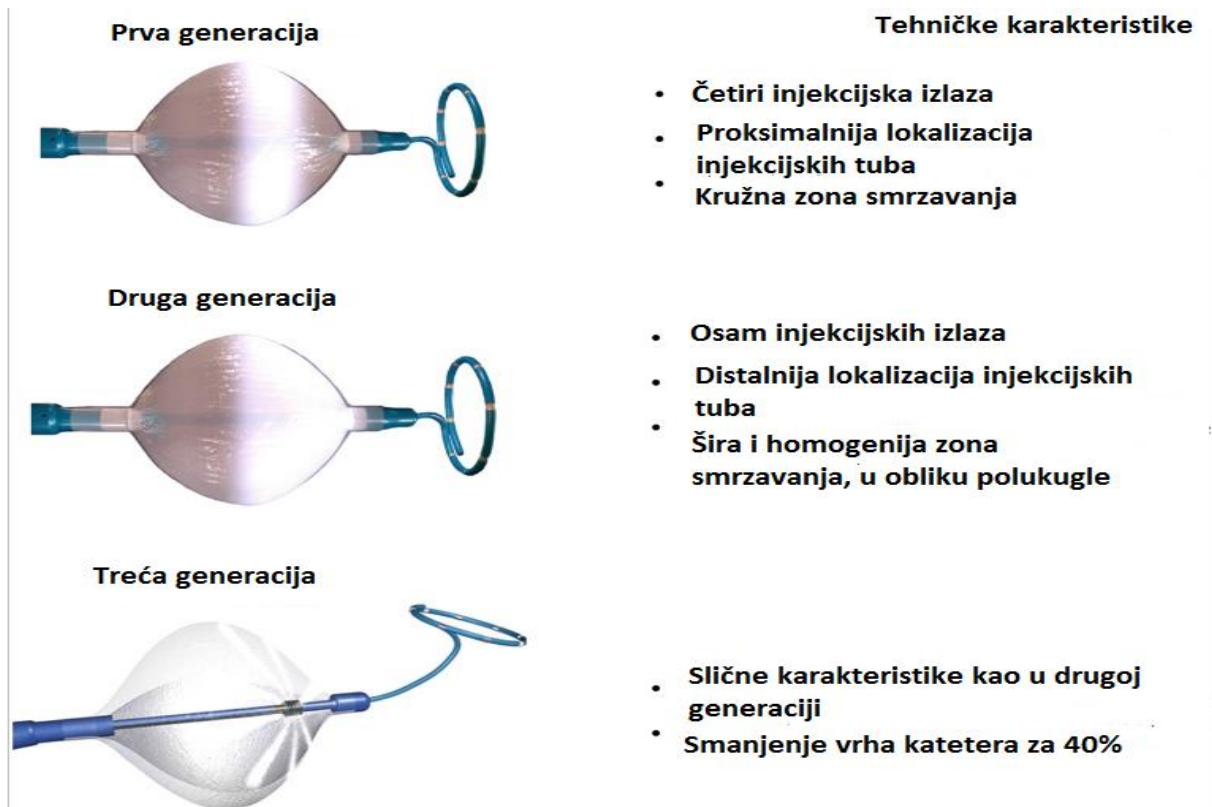
3.2.2. Krioablacija

U krvožilni se sustav obično pristupa kroz desnu femoralnu venu.

Razlikujemo tri generacije kriobalonskih katetera koji omogućuju električnu disocijaciju između pulmonalnih vena i lijevog atrija. Svaka od generacija kriobalona sastoji se od unutrašnjeg balona u koga se ispušta dušikog oksid kroz injekcijske tube, vanjskog balona koji služi kao zaštita u slučaju pucanja unutrašnjeg balona te termoregulacijskih monitora koji snimaju temperaturu unutar kriobalona (33).

Prva generacija kriobalona (Medtronic, Inc., Minnesota) se pokazala nedovoljno učinkovitom budući da je u trećini slučajeva nužna bila dodatna fokalna ablacija. Razlog tome je nehomogena zona smrzavanja isključivo u području ekvatora kriobalona (34). Druga generacija, koja je odobrena 2012. godine, sadrži mnoga tehnološka poboljšanja u odnosu na prvu generaciju. Uvedeno je osam tuba za injiciranje dušikovog (I) oksida (N₂O) za razliku od prve generacije koja je sadržavala samo četiri. Također su injekcijski „portovi“ pomaknuti distalnije na kateterskom vratilu. Te promjene su omogućile jednakomjernije smrzavanje tkiva te posljedično umanjile stopu recidiva FA (35, 36). Međutim neka su istraživanja pokazala povećanu učestalost paralize freničnog živca kod druge generacije. (35)

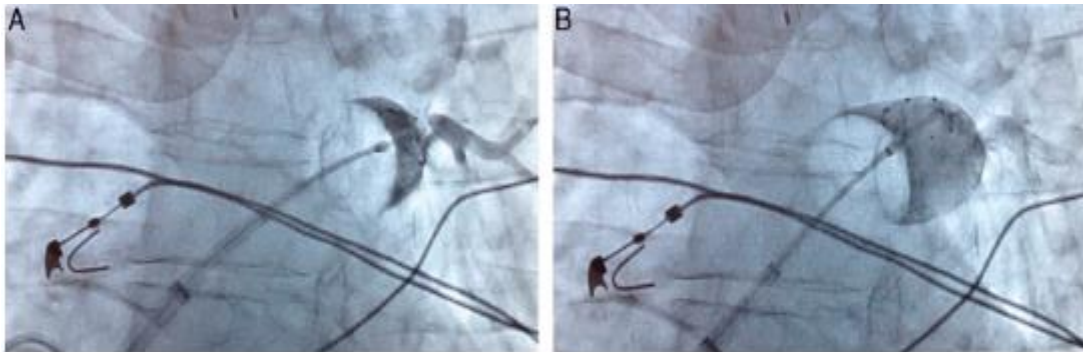
U svibnju 2015. godine, odobrena je treća generacija. Vršak katetera je smanjen za 40% čime je omogućeno proksimalnije povlačenje kružnog katetera tijekom ablacije te je omogućeno bolje snimanje u stvarnom vremenu pulmonalnih vena (37).



Slika 2. Usporedba tri generacije kriobalonskih kateter. Prema (38)

U lijevi atrij se ulazi transeptalnom punkcijom, osim u slučajevima kad je otvoren foramen ovale. Preporuča se punkcija u donjem, prednjem dijelu septuma kako bi se omogućilo više prostora za rotaciju kriobalona prema straga kako bi se moglo pristupiti donjoj, desnoj PVi. Primjena intrakardijalnog ultrazvuka povećava sigurnost transeptalne punkcije te omogućava rano otkrivanje komplikacija (stvaranje tromba povezanog uz prisutnost katetera) (39).

Nakon ulaska u lijevi atrij apliciramo intravenski heparin. Ciljane vrijednosti iznose APTV-a iznose 300-400 sekundi. Kada dođemo kriobalonom do pulmonalne veze injiciramo kontrast u pulmonalnu venu kroz lumen katetera. Kod pacijenata s alergijom na kontrast koristimo intrakardijalni Doppler ultrazvuk. U slučaju potpuno okluzije pulmonalne veze kriobalonom trebamo povući malo kriobalon te dopustiti blagi prodor kontrasta u LA. Nakon toga, uz minimalni pritisak ponovno okludiramo PVe te zatim apliciramo krioenergiju. Obično su za potpunu izolaciju PVe potrebne dvije aplikacije (40).



Slika 2. Umjesto ablacije nakon prvog venograma, kriobalon povlačimo kako bi otkrili ušće PVe zamijevajući prodor kontrasta u lijevi atrij. Stvarno se ušće nalazi prema natrag u odnosu na ono što smo prvotno mislili, preuzeto uz dopuštenje s (40).

Aplikacija krioenergije u donje pulmonalne vene se preporuča iako nije došlo do potpune okluzije gornjih pulmonalnih vena jer krioablacija donjih pulmonalnih vena može dovesti do potpune izolacije gornjih pulmonalnih vena. Taj se fenomen u literaturi naziva „cross-talk“ (41).

Dobar kontakt između kriobalona i tkiva teže je ostvariti na donjim pulmonalnim venama te je učestalost ponovne uspostave provođenja impulsa između pulmonalne veze i atrija češće kod donjih pulmonalnih vena (42). Kako bi se izbjegla paraliza freničnog živca tijekom krioablacije desnih pulmonalnih vena odašiljemo signale kvadripolarnim kateterom. Kontrakcije ošita pokazatelj su uredne funkcije freničnog živca. U slučaju prestanka kontrakcija prestajemo s krioablacijom.

Važnu ulogu u postupku krioablacije ima i kružni kateter namijenjen za oslikavanje (Achieve kateter). On služi za očitavanje potencijala s PVa te nam pokazuje kada je došlo do potpune izolacije plućne vene (39).

Dušikov oksid se isporučuje u kriobalon te tu prelazi iz tekućeg u plinovito stanje što dovodi do stvaranje temperature od -80°C . Stvaranje endokardijalnih lezije protiče kroz tri faze. U prvoj se fazi dolazi do trenutačnog zamrzavanja srčanog tkiva sa stvaranjem ledenih kristala u izvanstaničnoj i unutarstaničnoj tekućini. Kada temperatura padne ispod $-20/-25^{\circ}\text{C}$ dolazi do formiranja izvanstaničnih kristala, daljnim padom temperature ispod -40°C dolazi do nastanka unutarstaničnog kristala. Ovaj fenomen uzrokuje destrukciju citoplazmatskih organela te uzrokuje poremećaj arhitekture citoplazmatske membrane. Ireverzibilna stanična smrt nastupa

pri temperaturama nižim od -70°C . Nakon prestanka primjene kriotermaalne energije, vazodilatacija i povećana vaskularna permeabilnost dovode do krvarenja i edema te posljedično daljnjeg oštećenja tkiva. Ova je faza, također, karakterizirana stvaranjem mikrotromba u tkivu što dovodi do dodatnog oštećenja tkiva. U kasnijoj fazi, popravak tkiva odvija se s kolagenim vlaknima, masnom infiltracijom te neovaskularizacijom. Fibrozni ožiljak nastaje od periferije prema sredini lezije (43).

3.3. Antikoagulacijska terapija

Pacijenti s FA pod povećanim su rizikom od tromboembolije prije, tijekom te nekoliko tjedana, mjeseci nakon kateterske ablacije (44).

Tijekom ablacije dolazi do oštećenja endotela koji može postati gnijezdo za stvaranje tromba, a ulazak elektrodnog katetera u srce može precipitirati stvaranje tromba oko katetera (45).

Antikoagulacijska terapija, međutim, može pridonijeti najčešćim komplikacijama kateterske ablacije poput hematoperikarda, tamponade srca i vaskularnih komplikacija. Zbog toga se moraju koristiti sigurne doze antikoagulacijskih lijekova kroz cijeli proces kateterske ablacije (46).

Prije ablacije, prema smjernicama, ukoliko je pacijent u atrijskoj fibrilaciji 48 sati ili duže, ili je nepoznato trajanje FA provodi se sistemska antikoagulacijska terapija u trajanju od tri tjedna u terapijskim vrijednostima (INR 2-3). Ukoliko se ne učini sistemska antikoagulacija preporuča se transezofagealna ehokardiografija da bi se ustanovilo postoji li tromb u lijevom atriju. Svi prethodno opisani pacijenti podvrgavaju se sistemskoj antikoagulatnoj terapiji nakon ablacije u trajanju od 2 mjeseca. Pacijentima, koji su u sinus ritmu ili su u FA kraćoj od 48 sati, transezofagealna ehografija se može učiniti, ali nije nužna. Prisutnost tromba u lijevom atriju kontraindikacija je za ablaciju. Studije pokazuju da se prilikom transezofagealnog ultrazvuka pronađe tromb između 1.6% i 2.1% slučajeva. Vjerojatnost pronalaska tromba rasta ovisno o CHADS₂ rezultatu (CHADS₂ je mjera za iskazivanje tromboembolijskog rizika) pa tako pacijenti s povećanim CHADS₂ rezultatom ima veću vjerojatnost da će kod njih biti pronađen tromb prilikom transezofagealnog ultrazvuka (1).

Za sistemsku se antikoagulacijsku terapiju prije ablacije koristi varfarin čiji se učinak u slučaju komplikacija poput tamponade srca može neutralizirati uz pomoć složenih koncentrata faktora zgrušavanja i rekombiniranog, aktiviranog faktora VII (47).

Kliničko iskustvo pri primjeni novih antikoagulantnih lijekova, inhibitora trombina (dabigatran) i inhibitora faktora Xa (rivaroxaban, apixsamab), kao sistemske antikoagulatne terapije prije kateterske ablacija FA još je maleno te su istraživanja provedena na malome broju pacijenata (48).

Heparin treba koristiti prije transseptalne punkcije ili neposredno nakon punkcije neovisno o tome jeli pacijent prije toga primao antikoagulantnu terapiju. Ciljana vrijednost APTV-a tok cijelog procesa iznosi 300-400s. (1)

Postablacijski, ukoliko pacijent nije primao sistemsku antikoagulantnu terapiju prije ablacije, koristimo niskomolekularni heparin ili intravenski heparin kao most prije primjene sistemskih antikoagulansa. Za postablativnu sistemsku antikoagulantnu terapiju koriste se varfarin, direktni inhibitori trombina, inhibitori faktora Xa u trajanju od najmanje 2 mjeseca. Odluka o nastavku terapije nakon 2 mjeseca donosi se ovisno o pacijentovim rizičnim čimbenicima za razboj moždanog udara. Prestanak sistemske antikoagulacijske terapije ne preporuča se u pacijenata s visokim CHADS2 or CHA2DS2VASc rezultatom (1).

3.4.Rezultati i učinkovitost kateterske ablacije FA

Najbolju informaciju o učinku kateterske ablacije FA pružaju nam prospektivna, randomizirana, multicentrična klinička istraživanja te metanaliza tih istraživanja. Uspjeh kateterske ablacije FA ovisi o tri faktora, pacijentu, elektrofiziologu i definiciji uspjeha. Tip FA (paroksizmalna, perzistentna ili permanentna), priležeće strukturalne srčane greške, komorbiditeti poput debljine ili apneje utječu na ishod ablacije. Nadalje, velik uspjeh, a mala učestalost komplikacija povezuju se s centrima koji obavljaju velik broj zahvata. Rezultati se uvelike razlikuju zbog tehnike ablacije te „follow up“ postupka. Standardizacija je ključna kako bi se dobili konzistentni podaci koji bi se mogli uspoređivati. HRS/EHRA/ECAS (Heart Rythm Society/ European Heart Rythm Association/ European Cardiac Arrhythmia Society) konsenzus

stručnjaka o kateterskoj ablaciji FA preporučuje kako bi se uspjeh trebao definirati kao odsutnost simptomatske ili asimptomatske FA, atrijske tahikardije i atrijske undulacije u trajanju većem od 30 sekundi tijekom 12 mjeseci praćenja nakon. Ukoliko dođe to recidiva atrijske aritmije u periodu od prva tri mjeseca postablacijski, to se ne uzima kao neuspjeh postupka zbog čestih recidiva FA i atrijske undulacije koji se u tom razdoblju javljaju zbog prolazne upale miokarda i/ili perikarda (1).

Dvije nedavne metaanalize koje objedinjuju 63 studije kateterske ablacije FA pokazuju da je jedan postupak ablacije bez postablative antiaritmije terapije polučio uspjeh u 57% slučajeva, višestruke bez antiaritmije terapije u 71% dok su višestruke ablacije uz primjenu antiaritmika polučile uspjeh u 77% slučajeva. Za usporedbu, uspješnost antiaritmije terapije iznosi 52%. Recidivi su smanjeni, a kvaliteta života je bolja kod kateterske ablacije (49).

Uspjeh je veći kod paroksizmalne nego perzistentne i permanentne FA.

Indikacije, rezultati i vrsta kateterske ablacije koja će se upotrijebiti nisu jasne kod perzistentne i permanentne FA kao što su kod paroksizmalne. Istraživanja pokazuju da bolje rezultate pri liječenju perzistentne i permanentne FA daje potpuna izolacija ušća plućnih vena u odnosu na dodatak linearnih lezija te ablaciju kompleksnih frakcioniranih atrijskih elektrograma potpunoj izolaciji plućnih vena (50). U obzir kod liječenja permanentne FA dolaze i krioablacija i RF ablacija.

Mnoga su istraživanja provedena kako bi se ustanovila uloga kateterske ablacije kod pacijenata koji uz FA ima kongestivno zatajenje srca. Studije pokazuju kako je sinus ritam održan u 70% pacijenta 24 mjeseca nakon ablacije, a ejekcijska frakcija je porasla u prosjeku za 20% . Također, kateterska ablacija se pokazala uspješnijom metodom u odnosu na ablaciju AV čvora te naknadom implantacijom pacemakera. Uzevši u obzir ove podatke katetersku ablaciju ima smisla učiniti kod određenih pacijenata sa zatajenjem srca, no potrebno su veća multicentrična istraživanja budući da su prethodno navedena istraživanja rađena na malome uzorku pacijenata (51).

Malo je istraživanja provedeno kako bi se usporedili rezultati krioablacije i radiofrekventne kateterske ablacije srca. „FIRE and ICE“ veliko je randomizirano kliničko istraživanje koje je uspoređivalo rezultate koji su postignuti s kriobalonima druge generacije te radiofrekventne ablacije. Istraživanje je pokazalo podjednak učinak u smislu odsutnosti FA godinu dana nakon postupka te su obje metode pokazale podjednaku sigurnost. Nakon krioablacije u manje je

slučajeva bila potrebna ponovna kateterska ablacija te je zamijećen manji broj rehospitalizacija (52).

3.5. Mogućnosti praćanja rezultata kateterske ablacije

EKG monitoriranje ima ključnu ulogu u praćenju rezultata fibrilacije atrijske. Rani recidivi česti su u prvih 3 mjeseca nakon postupka kateterske ablacije (53).

Zbog tog razloga, monitoriranje aritmije kako bi se ustanovila učinkovitost kateterske ablacije provodi se 3 mjeseca nakon postupka osim ako se potrebno objasniti pojavu određenih simptoma u ranom postablacijskom periodu. Zagovaratelji monitoriranja u prvim mjesecima nakon kateterske ablacije ističu kako im recidivi FA omogućavaju identifikaciju pacijenata koji imaju veći rizik za potrebom za drugom kateterskom ablacijom ili antiaritmičkom terapijom kao i zbog toga što su rani recidivi FA važan predkazatelj kasnih recidiva (54).

EKG monitoriranje provodimo kao dio kliničke skrbi za pacijenta, ali i zbog kliničkih istraživanja. Ono nam pomaže odrediti jesu li pacijentove žalbe na palpitacije rezultat recidiva FA. Mnoge studije pokazuju kako su palpitacije rezultat preuranjenih kontrakcija atrijske i ventrikula i da nisu dobar pokazatelj recidiva FA (55).

Monitoriranje može biti kontinuirano i intermitentno, a odabir metode ovisi o individualnim potrebama. Intenzivnije monitoriranje povezuje se s većom vjerojatnošću otkrivanja i simptomatskih i asimptomatskih FA (55).

Dostupne metode intermitentnog monitoriranja su standardni EKG, holter EKG (24satni ili sedmodnevni). Intermittentni ekg učinkovito zabilježi 70% recidiva FA (55).

Kontinuirani ekg monitoring je permanentni monitoring tijekom dužeg vremena (jedna, dvije ili više godina), a za njega se koriste implantibilni uređaji.

Konsenzus stručnjaka je da bi svaki pacijent koji je podvrgnut kateterskoj ablaciji, neovisno o tome jeli dio kliničkog istraživanja, trebao obaviti kontrolni pregled unutar 3 mjeseca nakon ablacije, a zatim svakih 6 mjeseci sljedeće dvije godine. EKG je potrebno učiniti tijekom svakog kontrolnog pregleda. Intenzivniji monitoring potreban je u pacijenata u kojih podatak o recidivu

FA ima bitnu ulogu u terapiji (primjerice kod pacijenata s rizičnim faktorima za tromboemboliju zbog određivanja adekvatne antikoagulacijske terapije) (1).

Rani recidivi FA definiraju se kao recidivi koji se događaju unutar 3 mjeseca od provedene ablacije. Javljaju se neovisno o tome koja se tehnika koristi (53, 56).

Iako je rani recidiv rizični faktor za neuspjeh kateterske ablacije, njegova pojava ne znači da moramo odmah učiniti reablaciju jer 60% pacijenta koji dožive taj događaj u prvim mjesecima nakon ablacije neće imati aritmije tijekom dugotrajnog praćenja dok 85% pacijenata koji nisu imali recidiv u prva dva tjedna nakon izolacija PVa nisu ga ni imali u prvih 12 mjeseci postablativno (53, 56).

Rana pojava atrijske tahikardije nakon FA ablacije povezuje se s većom incidencijom kasnih recidiva FA (57).

Antiaritmici često se primjenjuju nakon otpusta iz bolnice. Pokazali su dobar učinak na rane recidive FA, međutim nemaju preventivski učinak na recidive aritmije 6 mjeseci nakon postupka (58).

Većina recidiva FA nastaje zbog rekonekcije plućnih vena s lijevim atrijem. Međutim, postoje i drugi čimbenici koji dovode do recidiva FA poput okidača koji se ne nalaze u plućnim venama. Mogući razlozi nastanka te vrste ranih recidiva su prolazni stimulacijski efekt nakon radiofrekvencijske ablacije zbog upalnog odgovora nakon oštećenja endokarda ili perikarditisa, prolazna nestabilnost autonomnog živčanog sustava i odgođeni učinak radiofrekvencijske ablacije (rast lezija nakon postupka) (59).

3.6. Komplikacije kateterske ablacije

Kateterska ablacija FA je jedan od najkompleksnijih intervencijskih elektrofizioloških postupaka. Zbog toga je očekivano da je rizik vezan uz ablaciju FA veći nego u ostalih srčanih aritmija. Posebna se pažnja pridaje najčešćim komplikacijama te onima koje produžuju bolničko liječenje.

Tamponada srca najčešća je životno ugrožavajuća komplikacija koje se povezuje s ablacijom FA. Najčešći razlozi perforacije srca koja dovodi do tamponade su: 1) nepravilno usmjereni kateter tijekom transeptalne punkcije, kada se punkcija provodi u stražnjem dijelu desnog atrija te prije ulaska u lijevi atrij kateter probije perikard, 2) direktnom traumom aurikule, 3) korištenjem previsoke temperature prilikom radiofrekventne ablacije. Metanaliza pokazuje da se kod krioablacije tamponada javlja u 1,5% postupaka (34). Tamponada se prezentira ili kao nagli pad tlaka ili kao postupan pad krvnog tlaka, a zbog njene se mogućnosti preporučuje monitoriranje krvnog tlaka tijekom i nakon postupka, dok se razvoj hipotenzije smatra tamponadom osim ukoliko se ehokardiografijom ne pokaže drugačije. Također nam mjerenje tlakova punjenja u lijevom i desnom atriju može ukazivati na efuziju te nam pomaže u ocjenivanju uspješnosti perkutane drenaže. Većina se tamponada može uspješno riješiti neposrednom perkutanom drenažom uz neutraliziranje antikoagulantnog učinka uz pomoć protamina. Nakon aspiracije krvni tlak pada te nakon potpune drenaže pacijent treba biti monitoriran, a kateter i dalje ostavljamo u perikardijalnoj vreći. Rijetko je nužan kirurški postupak kako bi se zašio razdor. Rano prepoznavanje i liječenje tamponade nužno je kako bi se spriječilo ireverzibilno oštećenje mozga uzorkovano hipoksijom i uspostavila perfuzija srca. Istraživanja pokazuju kako je tamponada srca najčešći uzrok periproceduralne smrti (59).

Stenoza plućnih vena česta je komplikacija kateterske ablacije FA. Incidencija varira ovisno o istraživanju. Varijacije se događaju zbog različitih tehnika ablacije, različite definicije pulmonalne stenoze, godini u kojoj je studija učinjena. U početku se smatralo kako krioablacija ne može dovesti do stenoze, međutim istraživanja su pokazala da krioablacija može za posljedicu imati stenozu pulmonalne vene (60). Povećana mogućnost točne lokalizacije ušća pulmonalnih vena dovela je do smanjene incidencije stenoze pulmonalnih vena. CT ili MR pulmonalnih vena prije ablacije te nakon ablacije najbolje su metode za otkrivanje stenoze PVa (61). Prema postotku suženja lumena pulmonalnu stenozu možemo podijeliti na blagu (<50%),

srednju (50%-70%) i tešku (>70%). Simptomi se češće pojavljuju u teškom obliku pulmonalne stenoze, a uključuju bol u prsima, dispneju, kašalj, hemoptizu, plućne infekcije. Liječenje se provodi PV angioplastikom (61).

Ulceracije jednjaka, perforacije, fistule između lijevog atrija i jednjaka javljaju se kod radiofrekventne ablacije (62) i ablacije koja koristi ultrazvuk visokog inteziteta (63). Nedavne metaanalize krioablacije pokazuje kako kod krioablacije nema rizika od atrioezofagealnih fistula, a iako točan mehanizam ozljeda jednjaka prilikom ablacije nije poznat, potencijalni mehanizmi ozljeda uključuju direktno oštećenje toplinskom energijom, pojačani refluks želučane kiseline, infekcija u lumenu jednjaka i toplinsko oštećenje arteriola adventicije jednjaka. Atrijskoefozofagealna fistula povezana je s velikim morbiditetom i mortalitetom. Ipak, ta je komplikacija rijetka te se javlja u manje od 0,1% i 0,25% ablacija (59). Klinički se atrijskoefozofagealna fistula prezentira 2-4 tjedna nakon ablacije s vrućicom, treskavicom, neurološkim ispadima zbog septičkih embolusa, ali i septičkim šokom. Najbolje dijagnostičke metode ozljeda jednjaka su MR i CT (62). Ozljede jednjaka često ostanu neprepoznate jer kod ulceracija pacijenti često nemaju simptoma, a preventivna endoskopija se ne radi dok na atrijskoefozofagealnu fistulu liječnici ne posumnjaju zbog male incidencije bolesti (1).

Ozljeda prednjeg pleksusa vagalnog živca događa se pri primjeni radiofrekventne energije na stražnji zid lijevog atrija te može uzorkovati pilorički spazam i smanjenu pokretljivost želuca. Česti su simptomi mučnina, povraćanje, bol u abdomenu koji se javljaju od nekoliko sati do nekoliko tjedna nakon ablacije (64). Početna evaluacija uključuje endoskopiju i RTG pasažu crijeva. MR u stvarnom vremenu može nam pokazati motilitet želuca i pilorički spazam. Pilorički se spazam tretira piloričkom dilatacijom ili injekcijama botulinum toksina uz prolazan uspjeh. Hrana s niskim udjelom vlakana i masti može olakšati simptome, a metoklopramid se koristi za poboljšanje motiliteta želuca. U nekim je slučajevima nužan operativni zahvat (65).

Ozljeda freničnog živca važna je komplikacija kateterske ablacije. Uobičajeno dolazi do ozljede desnog freničnog živca koji se anatomske nalazi u blizini gornje, desne pulmonalne vene. Ozljeda može nastupiti kod korištenja krioablacije, radiofrekventne ablacije, ultrazvuka i laserske ablacije (66). Najčešće se ozljeda javlja kod krioablacije, pogotovo kod upotrebe manjeg kriobalona koji ima mogućnost ulaska dublje u plućnu venu (67). Ozljeda freničnog živca može biti asimptomatska, a može se prezentirati dispnejom, štucanjem, kašljem, pleuralnim izljevom i s boli u toraksu (66). Prevencija ozljede radi se uz mapiranje toka

freničnog živca prije ablacije, monitoriranja kontrakcija ošita palpacijom abdomena tijekom ablacije pri elektrostimulaciji živca. Pri sumnji na ozljedu freničnog živca ablacija se odmah prekida. Opisana je nova metoda mjerenja miopotencijala s desnog dijela dijafragme u standardnom elektrofiziološkom laboratoriju. Ta se metoda pokazala puno učinkovitijom od abdominalne palpacije (68). Oporavak živca nakon oštećenja može uslijediti nakon para dana, a može i nakon nekoliko mjeseci. Ne postoji učinkovita terapija za popravljavanje stanja živca.

Vaskularne su komplikacije najčešće komplikacije koje se javljaju tijekom kateterske ablacije FA, a uključuju hematome u preponskom području, retroperitonealno krvarenje, nastajanje pseudoaneurizmi femoralne arterije i femoralne arterio-venske fistule. Ove komplikacije obično nisu životno ugrožavajuće. Većina se hematoma liječi konzervativno, a ako je nužno moguća je kompresija uz pomoć ultrazvuka. Antikoagulacijska terapije bitna je za razvoj hematoma (1).

Embolija zrakom ili trombom predstavljaju bitnu komplikaciju kateterske ablacije FA jer može dovesti do ishemije mozga, srca i perifernih organa. Incidencija embolije iznosi od 0% do 7% ovisno o istraživanju (69, 70). Tromboembolija obično nastupa unutar 24 sata nakon ablacije, a period produženog rizika od proteže se na 2 tjedna poslije ablacije. Incidencija ovih događaja može biti smanjena kombinacijom preproceduralne dijagnostike i stroge antikoagulantnom terapijom. Simptomi tromboembolijskih incidenata laki su za prepoznati, a ovisе o organu koji je pogođen. Prevencija tromboembolijskih događaja detaljno je objašnjena u poglavlju o antikoagulaciji.

Ostale, manje česte, komplikacije ablacije FA su akutni koronarni sindrom, trauma mitralne valvule i perikarditis (1).

4. Kirurška ablacija fibrilacije atrijske

Postupci kirurške ablacije FA se mogu podijeliti u tri različite grupe: 1) potpuni Cox-Maze postupak, 2) samo izolacija PVa, 3) izolacija PVa uz dodatne ablacijske linije unutar lijevog atrija. Kirurška Maze ablacija FA definira se kao postupak koji obuhvaća najmanje ove elemente : 1) ablacijsku liniju koja povezuje GŠVu i DŠVu, 2) ablacijsku liniju od DŠVe do trikuspidalne valvule, 3) izolaciju PVa, 4) izolaciju stražnjeg dijela LA, 5) ablacijsku liniju između mitralne valvule i pulmonalnih vena, 5) rukovođenje aurikule LA (1).

4.1. Cox-Maze ablacija

Cox-Maze postupak uveo je u kao terapiju James Cox 1987. godine s namjerom stvaranja incizijskih ožiljaka kako bi se blokirali abnormalni električni impulsi. Taj je postupak uspješno vratio atrijsko-ventrikularnu sinkronizaciju i sinus ritam kao i smanjio incidenciju moždanog udara. Taj se učinak pripisuje uspostavi sinus ritma i „amputaciji“ aurikule LA (71). Tijekom povijesti mjesta incizija su se mijenjala te je poboljšanjem postupka došlo do Cox-Maze III postupka koji se danas smatra zlatnim standardom u kirurgiji FA (72).

4.2. Nove tehnike kirurške ablacije FA

Unatoč svojoj efikasnosti Cox-Maze postupak nije zaživio zbog svoje složene tehničke izvedbe i rizika. Kako bi se postupak pojednostavio incizijski rezovi zamijenjeni su linearnim ablacijskim linijama. Te su linije rađene uz pomoć različitih izvora energije poput radiofrekventne energije, krioablacije, mikrovalova te fokusiranog ultrazvuka visokog intenziteta (73). Te se tehnike mogu podijeliti u dvije velike skupine, onu koja koristi unipolarni izvor energije te onu koja koristi bipolarnu sponu.

Kod unipolarnog izvora energije imamo jedan izvor energije. Nedostatak unipolarnih uređaja je to što ne daju informaciju kirurgu kada je ablacija rezultirala transmuralnom lezijom. Taj se problem uvelike riješio uvođenjem bipolarnih uređaja koji se sastoje od dvije elektrode povezane sponom. Na taj se način energija fokusira, ograničeno je njeno djelovanje na područje između elektroda te je time smanjena mogućnost kolateralnog kardijalnog i ekstrakardijalnog oštećenja. Međutim, bipolarni uređaji imaju i svojih negativnih strana, a to je nemogućnost

potpune ablacije isthmusa lijevog atrija te je za to područje potreban uređaj s unipolarnom elektrodom (74).

4.3. Kirurška ablacija FA pridružena drugom kardiokirurškom postupku

50% pacijenata koji idu na operaciju na otvorenom srcu, a uz to imaju FA nudi se kirurška ablacija FA (75). Nedavne studije pokazuju uspjeh primjenjujući različite vrste tehnologija, najčešće bipolarnu radiofrekventnu ablaciju, za liječenje FA pridružene operaciji mitralne valvule ili nekom drugom kardiokirurškom postupku (76). Uspješnost ovih postupaka varira od 65% do 95% nakon 6 mjeseci. Velika varijacija rezultata pripisuje se mnogim faktorima, poput iskustva kirurga, vrste tehnologije koja se upotrebljava. Istraživanja pokazuju da veće lezije imaju prednost pred malima te biatrijske prema onima koje su učinjene isključivo u lijevoj atriju. Kao što je prethodno navedeno, bitan razlog primjene kirurške ablacije FA kod ovih pacijenata je smanjenje incidencije moždanog udara (1).

4.4. Kirurška ablacija samostalne FA

S uvođenjem novih tehnologija, ponovno je porastao interes za kirurškom ablacijom „samostalne“ (ne postoji drugi razlog za kardiokirurškim postupkom osim FA) FA. Razlikujemo postupak na otvorenom srcu te minimalno invazivni kroz incizije učinjene inframamilarno desno. Ta operacija kroz incizije naziva se Cox-Maze IV postupkom. Nove su tehnologije omogućile približno jednake rezultate Cox-Maze IV i Cox-Maze III postupka. Tijekom minimalnog invazivnog postupka najveći je izazov pri replikaciji Cox-Maze III lezija učiniti leziju koja povezuje ostale lezije s mitralnim prstenom pri kucajućem srcu. Ostale se lezije rade kroz sinus transversus. Kako bi se riješio ovaj problem razvijena je „Dallas lesion set“. Time je razvijen način u kojem je moguće u potpunosti replicirati lezije iz Cox-Maze postupka. Dosad je proveden mali broj istraživanja na malome broju pacijenata, a ona su pokazala dobre rezultate uz, međutim, veliku učestalost komplikacija. Dosada nije provedeno nijedno randomizirano istraživanje o kirurškoj ablaciji samostalne FA niti usporedba kateterske ablacije i kirurške ablacije FA (77).

5. Literatura

1. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA i sur. . 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012;14: 528– 606.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B I sur. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Sur*. 2016; 50(5):1-88.
3. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G i sur.: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998; 339: 659-666.
4. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA: A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1964; 67: 200-220.
5. Farre J, Wellens HJ: Philippe Coumel: a founding father of modern arrhythmology. *Europace*. 2004; 6: 464-465.
6. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995; 92: 1954-1968.
7. Gittenberger-de Groot AC, Blom NM, Aoyama N, Sucov H, Wenink AC, Poelmann RE : The role of neural crest and epicardium-derived cells in conduction system formation. *Novartis Found Symp*. 2003; 250: 125-134.
8. Honjo H, Boyett MR, Niwa R, Inada S, Yamamoto M, Mitsui K i sur.: Pacing-induced spontaneous activity in myocardial sleeves of pulmonary veins after treatment with ryanodine. *Circulation*. 2003; 107: 1937-1943.
9. Zhou S, Chang CM, Wu TJ, Miyauchi Y, Okuyama Y, Park AM i sur. : Nonreentrant focal activations in pulmonary veins in canine model of sustained atrial fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 283: H1244-1252.
10. Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH: Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*: 1999; 10: 1525-1533.
11. Wit AL, Boyden PA: Triggered activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007; 4: S 17-23.
12. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA: Gross and

microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec.* 1997; 247: 289-298.

13. Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U, Lazzara R, Jackman WM :Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1878-1886.

14. Pandozi C, Bianconi L, Villiani M, Gentilucci G, Castro A, Altamura G i sur. :Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 1998; 98: 2860-2865.

15. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A: Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997; 96: 1180-1184.

16. Aldhoon B, Melenovsky V, Peichl P, Kautzner J. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *Physiol Res*, 2010; 59: 1–12.

17. Calkins H, Reynolds Matthew R, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A i sur. . Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* ;2009 (4):349–61.

18. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal i sur.. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 2014;35: 501–507.

19. Schreiber D, Rostock T, Frohlich M, Sultan A, Servatius H, Hoffmann BA i sur.. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8: 308–317.

20. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJ. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015;17:370–378.

21. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J i sur.. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;311:692–700

22. Amit G, Nyong J, Morillo CA, Casas JP, Adler AJ, Owolabi OO i sur. . Efficacy and safety of ablation for patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 8: CD012088. DOI: 10.1002/14651858.CD012088.pub2

23. Kobza R, Hindricks G, Tanner H. Late recurrent arrhythmias after ablation of atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and treatment. *Heart Rhythm.* 2004;1(6):676 – 683

24. McCready J, Chow AW, Lowe MD, Segal OR, Ahsan S, de Bono J, i sur. . Safety and efficacy of multipolar pulmonary vein ablation catheter vs. irrigated radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized multicentre trial. *Europace*. 2014;16:1145–1153
26. Kriatselis C, Tang M, Nedios S . Intraprocedural reconstruction of the left atrium and pulmonary veins as a single navigation tool for ablation of atrial fibrillation: a feasibility, efficacy, and safety study. *Heart Rhythm* 2009;6:733-41.
27. Kriatselis C, Nedios S, Akrivakis S. Intraprocedural imaging of left atrium and pulmonary veins: a comparison study between rotational angiography and cardiac computed tomography. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:315-22.
28. Nolker G, Gutleben KJ, Asbach S, Vogt J, Heintze J, Brachmann J i sur. . Intracardiac echocardiography for registration of rotational angiographybased left atrial reconstructions: a novel approach integrating two intraprocedural three-dimensional imaging techniques in atrial fibrillation ablation. *Europace* 2011;13:492-8.
29. Haines DE. The biophysics and pathophysiology of lesion formation during radiofrequency catheter ablation. In: Zipes DP, ed. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 4th ed. New York: WB Saunders; 2006:1018 –1027.
30. Sacher F, Monahan KH, Thomas SP. Phrenic nerve injury after atrial fibrillation catheter ablation: characterization and outcome in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(12):2498– 2503.
31. Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farre J, Mendonca MC, Ho SY. Anatomic relations between the esophagus and left atrium and relevance for ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;112(10):1400 –1405.
32. Bruce GK, Bunch TJ, Milton MA, Sarabanda A, Johnson SB, Packer DL. Discrepancies between catheter tip and tissue temperature in cooled-tip ablation: relevance to guiding left atrial ablation. *Circulation*. 2005;112(7):954 –960.
33. Georgiopoulos G, Tsiachris D and Manolis AS. Cryoballoon ablation of atrial fibrillation: a practical and effective approach, *Clin Cardiol*, 2016.
34. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG . Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm*. 2011.
35. Di Giovanni G i Wauters K, Chierchia GB i sur. . One-year follow-up after single procedure cryoballoon ablation: a comparison between the first and second generation balloon. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2014 ;25:834–839.
36. Fürnkranz A, Bordignon S, Dugo D i sur. . Improved 1-year clinical success rate of pulmonary vein isolation with the second-generation cryoballoon in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2014;25:840–844.

37. Heeger CH, Wissner E, Mathew S. Short tip-big difference? First-in-man experience and procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the third-generation cryoballoon. *Clin Res Cardiol.* 2015;105(6):482–488).
38. Tzeis S, Pastromas S, Sikiotis A, Andrikopoulos G. Cryoablation in persistent atrial fibrillation - a critical appraisal. *Neth Heart J.* 2016 ;24(9):498-507.
39. Su W, Kowal R, Kowalski M, Metzner A, Svinarich JT, Wheelan K i sur. . Best practice guide for cryoballoon ablation in atrial fibrillation: The compilation experience of more than 3000 procedures. *Heart Rhythm.* 2015;12:1658–1666.
40. Schmidt B, Gunawardene M, Urban V, Kulikoglu M, Schulte-Hahn B, Nowak B i sur. . Visually guided sequential pulmonary vein isolation: insights into techniques and predictors of acute success. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:576–582.
41. Kuhne M, Suter Y, Altmann D, Ammann P, Schaer B, Osswald S i sur. . Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: biomarkers of myocardial injury, recurrence rates, and pulmonary vein reconnection patterns. *Heart Rhythm.* 2010;7(12):1770 –1776.
42. Kojodjojo P, O’Neill MD, Lim PB. Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon fortreatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation:medium-term outcomes and non-randomised comparisonwith pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation. *Heart* 2010; 96:1379–1384.
43. Atienza F, Almendral J, Sanchez-Quintana D, Zaballos M, Murillo M, Jimeno C i sur. . Cryoablation time-dependent dose-response effect at minimal temperatures: an experimental study. *Europce.*2009;11(11):1538-45.
44. McCready JW, Nunn L, Lambiase PD. Incidence of left atrial thrombus prior to atrial fibrillation ablation: is pre procedura ltransoesophageal echocardiography mandatory? *Europace.* 2010; 12(7):927–932.
45. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ. Left atrial thrombus associated with ablation for atrial fibrillation: identification with intracardiac echocardiography. *J Am Coll . Cardiol* 2004;43(10):1861–1867.
46. Cappato R, Calkins H, Chen SA, i sur. . Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;111(9):1100 –1105.
47. Majeed A, Eelde A, Agren A, Schulman S, Holmstrom M. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentratesin the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb Res.* 2011.

48. Wu S, Yang YM, Zhu J, Wan HB, Wang J, Zhang H i sur. . Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants Compared With Uninterrupted Vitamin K Antagonists in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2016; 117 :926 – 934.
49. Haegeli LM, Calkins H. Catheter ablation of atrial fibrillation: an update. *Eur Heart J*. 2014;35:2454-9.
50. Wong KC, Paisey JR, Sopher M, Balasubramaniam R, Jones M, Qureshi N i sur. .*Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(6):1316-24.
51. Khan MN, Jais P, Cummings J, i sur. . Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1778 –1785.
52. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR i sur.; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374:2235-2245.
53. Bertaglia E, Stabile G, Senatore G, Zoppo F, Turco P, Amellone C i sur. . Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005; 28(5):366 –371.
54. Arya A, Hindricks G, Sommer P, Hou Y, Bollmann A, Gaspar T i sur. . Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace*. 2010;12(2):173–180.
55. Klemm HU, Ventura R, Rostock T, Brandstrup B, Risius T, Meinertz T i sur. . Correlation of symptoms to ECG diagnosis following atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:146–50.
56. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH i sur. Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2004;10(3):221–226.
57. Baman TS, Gupta SK, Billakanty SR, Ilg KJ, Good E, Crawford T i sur. . Time to cardioversion of recurrent atrial arrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation and long-term clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(12):1321–1325.
58. Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D i sur. . Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(1):11–14.
59. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J i sur. . Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(19):1798 –1803.

60. Packer D, Irwin J, Champagne J. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front STOP-AF pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:3015–3016.
61. Kato R, Lickfett L, Meininger G, Dickfeld T, Wu R, Juang G i sur. . Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2003;107(15):2004–2010.
62. Gilcrease GW, Stein JB. A delayed case of fatal atrioesophageal fistula following radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(6):708 – 711.
63. Neven K, Schmidt B, Metzner A, Otomo K, Nuyens D, De Potter T i sur. . Fatal end of a safety algorithm for pulmonary vein isolation with use of high-intensity focused ultrasound. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(3): 260–265.
64. Bunch TJ, Ellenbogen KA, Packer DL, Asirvatham SJ. Vagus nerve injury after posterior atrial radiofrequency ablation. *Heart Rhythm.* 2008;5(9):1327–1330.
65. Pisani CF, Hachul D, Sosa E, Scanavacca M. Gastric hypomotility following epicardial vagal denervation ablation to treat atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(2):211–213.
66. Bai R, Patel D, Di Biase L, Fahmy TS, Kozeluhova M, Prasad S i sur. . Phrenic nerve injury after catheter ablation: should we worry about this complication? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(9):944 –948.
67. Kuck KH, Furnkranz A. Cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010.
68. Franceschi F, Dubuc M, Guerra PG, Delisle S, Romeo P, Landry E i sur. . Diaphragmatic electromyography during cryoballoon ablation: a novel concept in the prevention of phrenic nerve palsy. *Heart Rhythm* 2011;8:885–91.
69. Marrouche NF, Dresing T, Cole C, Bash D, Saad E, Balaban K i sur. . Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation: impact of different catheter technologies. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(3):464–474.
70. Patel D, Bailey SM, Furlan AJ, Ching M, Zachaib J, Di Biase L i sur. . Long-term functional and neurocognitive recovery in patients who had an acute cerebrovascular event secondary to catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(4):412– 417.
71. Cox, J.L., Canavan, T.E., Schuessler, R.B., Cain, M.E., Lindsay, B.D., Stone, C i sur. . The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and

description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991; 101: 406–426.

72. Schaff, H.V., Dearani, J.A., Daly, R.C., Orszulak, T.A., Danielson, G.K. Cox-maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 12: 30–37.

73. Khargi, K., Hutten, B.A., Lemke, B., Deneke, T. Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 27: 258–265.

74. Gaynor, S.L., Ishii, Y., Diodato, M.D., Prasad, S.M., Barnett, K.M., Damiano, N.R. i sur. Successful performance of Cox-maze procedure on beating heart using bipolar radiofrequency ablation: a feasibility study in animals. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78: 1671–1677.

75. Gammie, J.S., Haddad, M., Milford-Beland, S., Welke, K.F., Ferguson, T.B., O'Brien, S.M. i sur. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85: 909–914.

76. Abreu Filho C.A., Lisboa L.A., Dallan L.A., Spina G.S., Grinberg, M., Scanavacca, M. i sur. Effectiveness of the Maze procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation and rheumatic mitral valve disease. *Circulation.* 2005; 112: I20–I25.

77. Edgerton JR, Jackman WR, Mahoney C, Mack MJ. Totally thorascopic surgical ablation of persistent AF and long-standing persistent atrial fibrillation using the “Dallas” lesion set. *Heart Rhythm.* 2009;6:S64.

6. Životopis

Rođen sam 16.01.1993. u Zenici u Bosni i Hercegovini. Osnovnu školu sam završio 2007. godine u Sisku. Srednjoškolsko obrazovanje sam stekao u Gimnaziji Sisak, gdje sam maturirao 2011. godine. Iste sam godine upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Za vrijeme studija bio sam član Studentske sekcije za kardiologiju i studentskog udruženja CroMSIC.

Član sam i najveće studentske organizacije u Europi, AEGEEa.

7. Zahvala

Prvenstveno bih se htio zahvaliti mentoru dr.sc Mislavu Puljeviću na stručnom vodstvu, iskazanom strpljenu, iznimnoj posvećenosti i velikoj pomoći koju je pružila prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Također želim zahvaliti svim kolegama i prijateljima koji su svojim savjetima pridonijeli izradi ovog diplomskog rada.

Najveće hvala ipak ide mojim roditeljima koji su bili neprekidan izvor inspiracije, pomoći i svakodnevne podrške kroz svih šest godina trajanja ovog studija.