

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

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



Aneta Tremerová

Hisův svazek ve fylogenezi, ontogenezi a patologii
His bundle in phylogenesis, ontogenesis and pathology

Bakalářská práce

Školitelka: RNDr. Martina Gregorovičová, Ph.D.

Praha, 2018

Poděkování:

Ráda bych poděkovala svojí školitelce RNDr. Martině Gregorovičové, Ph.D za velmi pevné nervy a dále Karlovi a zbytku rodiny za nekonečnou podporu a důvěru.

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 15.8.2018

Aneta Tremerová

ABSTRAKT

Hisův svazek je součástí převodního systému srdečního u savců, ptáků a krokodýlů, který slouží k zabezpečení vysokého srdečního výdeje zvláště u organismů s endotermním metabolismem. Hisův svazek zajišťuje přenos elektrického impulsu z atrioventrikulárního uzlu přes fibrózní izolaci mezi síněmi a komorami a přenáší ho prostřednictvím Tawarových ramének do apexu komory, odkud se aktivuje stah komor. Porucha převodního systému srdečního se projeví vznikem srdečních arytmií, které mohou mít fatální následky např. v podobě náhlé srdeční smrti.

Práce pojednává o vzniku Hisova svazku v ontogenezi u ptáků a savců. Dále je v práci porovnán rozsah atrioventrikulární tkáně převodního systému a způsob přenosu elektrického signálu i u ostatních skupin obratlovců. Práce se také zabývá patologiemi atrioventrikulárního kanálu, fibrózního anulu a Hisova svazku, preexcitačními syndromy a kongenitálním atrioventrikulárním blokem. V práci je také zmíněna historie objevu převodní tkáně mezi síní a komorou savců.

Klíčová slova: převodní systém srdeční, Hisův svazek, atrioventrikulární kanál, anulus fibrosus, preexcitace komory, perinatální AVRT, WPW syndrom, vrozený atrioventrikulární blok

ABSTRACT

His bundle is a part of the cardiac conduction system of mammals, birds and crocodilians. His bundle is important for high cardiac output in endothermic vertebrates. His bundle is a connection between atria and ventricles in fibrous atrioventricular isolation and it serves as an electrical conduction pathway via bundle branches to ventricular apex, where ventricular contraction begins. Defect in cardiac conduction system leads to cardiac arrhythmia and can cause sudden cardiac death.

Thesis describes development of His bundle in mammals and birds, its phylogenesis and atrioventricular conduction in other vertebrates. Thesis also describes disorders of atrioventricular canal development, fibrous anulus and His bundle such a preexcitation syndromes and congenital heart block. Thesis also depicts history of a discovery of the atrioventricular conduction tissue.

Key words: cardiac conduction system, His bundle, atrioventricular canal, anulus fibrosus, ventricular preexcitation, perinatal AVRT, WPW syndrome, congenital heart block

Seznam zkratk:

AV – atrioventrikulární

AVC – atrioventrikulární kanál

AVN – atrioventrikulární uzel

AVRT – atrioventrikulární reentry tachykardie

CCS – převodní systém srdeční

FIS – fibrilace síní

HB – Hisův svazek

PAS – periodic acid Schiff, metoda histologického barvení polysacharidů

WPW – Wolff Parkinsosn White syndrom

CHB – vrozený atrioventrikulární blok

CS – Carnegie stádium vývoje embrya dle morfologie (Keibel a Mall, 1910)

E – Theilerovo stádium vývoje myši dle stáří, odpovídá dnům post coitum (dpc) (Theiler, 1989)

HH – Hamburger Hamilton stádium vývoje kuřete dle stáří (Hamburger a Hamilton, 1992).

OBSAH

Úvod	1
Historie	2
Hisův svazek obecně	3
Hisův svazek u člověka	5
Vývoj Hisova svazku	5
Diferenciace do převodního fenotypu	5
Vznik elektrické aktivace a kontrakce srdce	6
Vývoj převodních struktur z atrioventrikulárního kanálu u myši	7
Vznik izolační vrstvy v atrioventrikulárním kanálu	8
Izolace atrioventrikulárního regionu ve fylogenezi	9
Vznik izolační vrstvy v atrioventrikulárním kanálu člověka	11
Maturace aktivace komorového myokardu k „apex to base“ sekvenci.....	12
Pochází buňky převodního systému z neurální lišty?	12
Fylogeneze	13
Ryby a obojživelníci.....	13
Plazi.....	14
Úvod k obratlovcům s endotermním metabolismem	16
Ptáci.....	17
Savci	17
Vývoj převodní tkáně ve fylogenezi	17
Maturace izolace a WPW	19
Preexcitace a WPW syndrom	19
Epidemiologie WPW syndromu.....	22
Geny účastníci se při vzniku preexcitací.....	23
Maturace anulus fibrosus	24
Kongenitální AV blok (CHB).....	26
Závěr.....	28
Použitá literatura	29

Úvod

Převodní systém srdeční je skupina kardiomyocytů, která zajišťují vznik elektrického impulsu a jeho přenos do tkání srdce tak, aby docházelo k co nejefektivnější aktivaci srdce, a tedy k co nejvyššímu srdečnímu výdeji, což je důležité zejména pro srdce obratlovců s endotermním metabolismem – ptáky a savce. Jednotlivé skupiny obratlovců se mezi sebou liší v úrovni vývoje převodního systému srdečního. Savčí a tedy i lidský převodní systém srdeční se skládá ze sinoatriálního uzlu (pacemaker za fyziologických okolností), atrioventrikulárního uzlu (což je sekundární pacemaker, který generuje zpoždění průchodem elektrického impulsu přes pomalu vedoucí gap junctions mezi aktivací síně a komory (Bakker et al., 2010), Hisova svazku (převod impulsu do komory), Tawarových ramének a na ně navazujících Purkyňových vláken, která aktivují pracovní myokard komor směrem od apexu k bázi. (Moorman a Christoffels, 2003)

Poruchy převodního systému hrají důležitou roli ve vzniku srdečních arytmií a mají tedy velký klinický význam. Na vznik Wolf Parkinson White syndromu (WPW) a perinatální atrioventrikulární reentry tachykardie (AVRT) má velký vliv formace fibrózní izolace mezi síní a komorou a genová exprese atrioventrikulárního kanálu (AVC) zajišťující pomalý převod signálu. Za fyziologických okolností totiž impuls ze síně musí projít přes atrioventrikulární uzel (z tkáně AVC), jehož pomalé vedení oddělí aktivaci síní a komor a poté pokračuje přes fibrózní anulus pomocí Hisova svazku. Pokud zde ale existuje ještě další cesta (akcesorní dráha), na atrioventrikulárním uzlu nezávislá, může docházet k preexcitaci komory a, ke vzniku atrioventrikulární reentry tachykardie (AVRT) Dále tak může docházet k přenosu arytmiie v síní relativně benigní (fibrilace síní) na komoru, kde už je fibrilace komor záležitostí velmi nebezpečnou, v mnoha případech vedoucí k náhlé srdeční smrti.

Kongenitální AV blok je porucha převodu elektrického signálu ze síně do komory vyžadující, pokud je kompletní, implantaci kardiostimulátoru. Na jeho vznik má vliv porucha genů účastnících se tvorby napětově ovládaných iontových kanálů, gap junctions, některé transkripční faktory účastnící se srdeční morfogeneze a v neposlední řadě přítomnost mateřských protilátek, většinou asociovaných s lupus erythematoses nebo Sjögrenovým syndromem, které způsobují naprostou většinu sporadických případů.

Cíle práce jsou popsat Hisův svazek v ontogenezi savců a ptáků, jeho vznik ve fylogenezi, roli v arytmiích, konkrétně WPW syndromu, perinatální AVRT a kongenitálním AV bloku. Dále je cílem popsat historii objevu Hisova svazku.

Historie

Svazek převodní tkáně propojující síně a komory byl popsán Wilhelmem Hisem Jr. v roce 1893 (His, 1893). To ale nebyla první zmínka o nějaké formě vodivé tkáně mezi atrií a komorami, protože v roce 1866 Walter Gaskell popsal specializovaná svalová vlákna, propojující síň a komoru, jejichž přetětím vzniknul AV blok. Všiml si také, že v AV regionu dochází ke zpomalení impulsu, o čemž soudil, že to musí být na podkladě nedostatečné diferenciaci této podle něj embryonální tkáně. (Silverman et al., 2006)

Wilhelm His Jr. prostudoval srdce v různých stádiích vývoje, a přišel na to, že mezi síně a komory invaduje fibrózní tkáň, která je od sebe kompletně izoluje. V roce 1893 ale našel svazek tkáně, který procházel fibrózní tkání. Popsal ho jako „svazek vyrůstající ze zadní stěny předsíně nedaleko předsíňového septa v *sulcus atrioventricularis*, přiložený k hornímu okraji muskulárního komorového septa, pokračující na jeho povrchu dopředu až do blízkosti aorty, kde se dělí na levé a pravé raménko.“ Z experimentů na králičích srdcích vyšlo najevo, že porušení tohoto svazku vede k asynchronní kontrakci atrií a komor (Silverman et al., 2006).

Zjistil také, že první kontrakce srdce je viditelná ještě před vývojem cerebrospinálních nervů, což podpořilo myogenní teorii vzniku převodní tkáně (Silverman et al., 2006).

Práce Sunao Tawary o atrioventrikulárním svazku a jeho propojení s Purkyňovými vlákny vyšla v roce 1906 (Tawara, 2000). Tawara sledoval Hisův svazek, dále jen HB, do obou směrů. Proximálně HB přechází v nodální síťovitou strukturu na bázi atriálního septa, (AVN). Distálně se HB dělí na dvě ramena, která jsou napojena na Purkyňovy vlákna (Silverman et al., 2006). Autoři předchozích prací se domnívali, že HB je připojen k pracovnímu myokardu hned po vstupu do komorového septa. Tawara tak přinesl první systematický popis převodního systému (Suma, 2001).

Tawara kromě popisu také postuloval, že tento přenos musí být rychlý, a to i navzdory pozorovanému dlouhému intervalu mezi kontrakcí síní a komor (domníval se, že různé části převodního systému mají různou schopnost vést elektrický impuls (Silverman et al., 2006) a předpokládal, že zpoždění vzniká v atrioventrikulárním uzlu (Suma, 2001)). Z toho plynulo, že apex komory se kontrahuje dříve než stěny komory (Silverman et al., 2006). Předpokládal, že pomalé vedení by nebylo schopno zajistit systematickou kontrakci celého srdce (Suma, 2001). I Tawarova práce podpořila myogenní teorii vzniku převodního systému (Suma, 2001).

V roce 1958 Jesús Alanís pořídil první EKG záznam elektrické aktivity HB, kde byla patrná bifázická vlna mezi atriální a komorovou vlnou (Alanis et al., 1958). Popsal také AH a HV intervaly, čímž potvrdil, že zpoždění vzniká opravdu v AV uzlu (zpoždění bylo v AH intervalu). Potvrdil také, že porušení HB vede k převodnímu bloku elektrického impulsu distálně od tohoto místa (Márquez et al., 2014).

Hisův svazek obecně

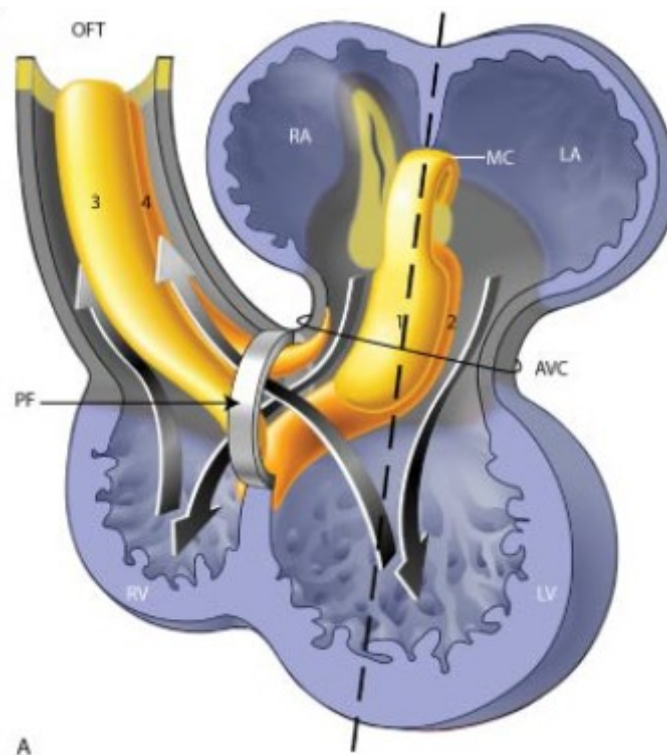
Hisův svazek je v rámci převodního systému jediným spojením mezi síněmi a komorami, spojujícím AV uzel s Tawarovými raménky v adultním srdci savců (van Weerd a Christoffels, 2016). V ostatních částech atrioventrikulární junkce je svalovina komor oddělena fibroadipózní tkání. Impuls je pomocí rychle vedoucího Hisova svazku a Tawarových ramének převeden do hrotu komory (Christoffels a Moorman, 2009), čas průchodu přes HB (HV interval) je 4 ms (Alanis et al., 1958), což umožňuje aktivaci komorové svaloviny ve směru od apexu k bázi (Christoffels a Moorman, 2009). Hisův svazek je také schopen převzít roli pacemakeru, pokud jsou nadřazené pacemakery nefunkční (Arbel et al., 1977).

Lidský HB je 1, 8 cm dlouhý (Tawara, 2000) a je tvořen nevětvící se a větvící se částí, přičemž větvící se část prochází AV fibrózním prstencem (*anulus fibrosus*) a dále pokračuje jako pravé Tawarovo raménko, na větvení z HB odstupuje levé Tawarovo raménko. (Scherlag a Lazzara, 2017). HB se může rozdělovat na Tawarova raménka buď rovnou po výstupu z fibrózního anulu nebo může muskulárním septem procházet vcelku a rozdělit se až na rozhraní muskulárního a membránového komorového septa (Anderson, 1972). Rozdělení na Tawarova raménka není rovnoměrné, mnohem více fascikulů HB a dále i Purkyňových vláken se nachází na levé straně srdce, poměr L:P je cca 20:1. S rozdílnou denzitou koresponduje také rychlost přenosu, která je vpravo 32 cm/s a vlevo 40 cm/s (Davies et al., 1983; Miquerol et al., 2004). Tkáň HB, má podobnou strukturu jako AVN, má špatně vyvinutý kontraktilní aparát, malý počet sarkomer a vysoký obsah glykogenu (James a Sherf, 1971). Na úrovni genové exprese HB narozdíl od AVN exprimuje konexin *Cx40* a *Scn5*, přičemž tyto markery jsou často exprimovány i u jiných rychle vedoucích tkání (van Weerd a Christoffels, 2016). *Cx40* je dobrým markerem rychle vedoucí převodní tkáně v komoře, AVN a pracovní myokard komor tento konexin totiž neexprimují (Gros et al., 2004; Myers a Fishman, 2003).

Pro dospělý HB je specifická markerová kombinace *Cx40+*, *Scn5a+*, *Irx3+*, *Hen4+*, *Cntn2+* (van Weerd a Christoffels, 2016). Nezralý HB exprimuje *Tbx3*, *Nkx2.5*, *Id2*, *engrailed2*, *minK*, *cGata6*. (Christoffels a Moorman, 2009).

Obecně uznávanou teorií o ontogenetickém původu Hisova svazku je, že HB společně s dolními nodálními buňkami vzniká z myokardu hřebene komorového septa (vznikající z IV prstence) a je od začátku v kontaktu s AVN, který je od HB odlišený (Aanhaanen et al., 2010). Přechod AVN a HB je ale pozvolný, dolní partie AVN začne být pravidelněji paralelně uspořádána a přechází v HB (Pennisi et al., 2004). Obě Tawarova raménka nejspíše vznikají z subendokardových myocytů komorového septa. (Christoffels and Moorman, 2009)

Buňky mezikomorového prstence (prekurzor komorového septa) a subendokardové buňky v komorovém septu jsou patrné (dle exprese) již od 4.-5. týdne u člověka, stadia 11 u potkana a E9.5 u myši (Christoffels and Moorman, 2009).



Obr. 1 Vztah mezi atrioventrikulárním kanálem (AVC) a mezikomorovým prstencem (PF-primary foramen) u vyvíjejícího se srdce člověka. Žlutě jsou označeny mezenchymové tkáně AV polštářků (1,2) a lišty výtokového traktu (3,4) Šípky znázorňují tok krve v systole a diastole. Dle Sylva et al., 2014

Prvky převodního systému se nejspíše diferencují zvlášť (Moskowitz et al., 2007), a až později se spojí v jeden funkční celek. Jednotlivé části také zřejmě nejsou schopné rychlého převodu elektrického impulsu (díky expresi *Tbx3* (Sizarov et al., 2011)) do doby, kdy už ventrikulární převodní systém exprimuje *Cx40* a díky okolní elektrické izolaci je jediným místem přechodu signálu, na rozdíl od předchozí situace, kdy impuls přecházel preferenčně přes spongiózní myokard sousedící s AVC, který exprimoval *Cx40* a *Cx43*, a ze kterého se postupně staly

Purkyňova vlákna (Christoffels a Moorman, 2009; Sylva et al., 2014).

Hisův svazek u člověka

Lidský HB je tvořen paralelně orientovanými Purkyňovými vlákny s pár myofibrilami, velkou perinukleární světlou zónou, která jsou kratší a širší než vlákna okolního pracovního myokardu. Intercelulární junkce obsahují hodně „gap junctions“. HB je longitudinálně rozdělen na jednotlivé svazky pomocí kolagenových sept (James a Sherf, 1971).

Změna orientace longitudinální a větší velikost buněk, tedy začátek HB, se odehrává na apexu Kochova trojúhelníku při vstupu HB do *anulus fibrosus* (Anderson et al., 1983; James a Sherf, 1971). HB se rozvětňuje většinou na muskulárním komorovém septu hned pod membranózní částí komorového septa (Anderson et al., 1983).

Lidský HB je v 90% případů arteriálně zásoben ze dvou zdrojů – z AV nodální artérie a z první septální větve *ramus interventricularis anterior* (větve *a. coronaris sinistra*). Dále jsou zde však anastomózy s dalšími cévami, které hlavní zásobení doplňují (Frink a James, 1973). Duální arteriální zásobení vysvětluje klinický obraz AV bloků při ischemii, protože AVN je zásoben pouze z jednoho zdroje – je tedy velmi náchylný k ischemickému poškození, na rozdíl od HB, kde je zásobení dvojitě a většinou zůstane perfuze alespoň částečně zachována, což se projeví únikovým rytmem z oblasti HB při AV bloku 3. stupně (tedy úplná neprůchodnost pro elektrický signál mezi síní a komorou vyúsťující v oddělení jejich aktivace pomocí síňového a pomocí komorového pacemakeru) (Frink a James, 1973).

Vývoj Hisova svazku

Diferenciace do převodního fenotypu

Existuje několik teorií o tom, co rozhoduje o diferenciaci do převodního fenotypu. (Christoffels a Moorman, 2009), ale nejpravděpodobnější se jeví ta, že prekurzory převodního systému jsou „odděleny“ už časně. Tyto buňky prolifерují pomalu, na rozdíl od budoucího pracovního myokardu (Christoffels a Moorman, 2009). Zdá se, že buňky, které nejdříve exprimovaly markery převodního systému (např. represory myogenní diferenciace) si buď tyto markery ponechají a stanou se převodním systémem anebo je přestanou exprimovat a diferencují se pracovním směrem (Christoffels a Moorman, 2009). Mezi tyto myogenní represory patří i transkripční faktory *Tbx5* a *Nkx2.5* a represory *Tbx2*, *Tbx3*, *Id2*. Pokud nedoje k jejich expresi, myokard získá pracovní fenotyp (Moskowitz et al., 2007).

Tbx5 a *Nkx2.5* haploinsuficientní myši nevykazují rychlou propagaci z AVN do komory, což

je předpokladem pro „apex to base“ aktivaci komorového myokardu nejspíše z důvodu nevystoupení z buněčného cyklu a tedy nediferenciace do převodního fenotypu (Moskowitz et al., 2007). *Id2* (gen je aktivován pomocí *Tbx5* a *Nkx2.5*) potlačuje diferenciaci kondukčního myokardu do pracovního blokací myogenní aktivity jiných genů, *Id2* posune diferenciaci tkáně spíše neurálním směrem inhibicí tvorby sarkomerických proteinů a také inhibicí genů důležitých pro elektrofyziologickou aktivitu pracovního myokardu (Moskowitz et al., 2007). Gen *Tbx3*, který má podobnou funkci jako *Tbx2* (Hoogaars et al., 2004), potlačuje v primordiálním AV uzlu a HB diferenciaci do tkáně pracovního myokardu (van Weerd a Christoffels, 2016) supresí tvorby myosinu pomocí represorů *Tbx5/Nkx2.5*, které jsou mu podřízeny (Hoogaars et al., 2004). Dále také *Tbx3* může navodit pacemakerový fenotyp u pracovního myokardu (Jensen et al., 2013a). *Tbx3* je markerem pouze nezralého HB, zralý už tento marker neexprimuje (Christoffels a Moorman, 2009).

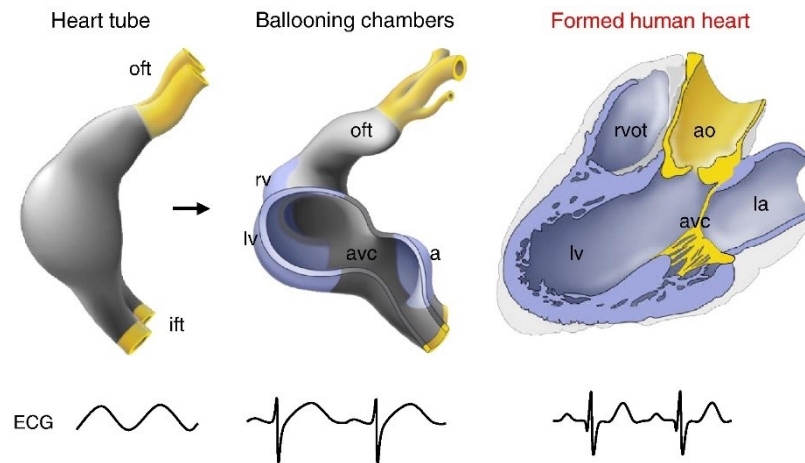
Kromě genové exprese hraje roli ve schopnosti vést elektrický impuls i geometrie tkáně, přičemž trabekulární tvar umožňuje rychlejší vedení než uspořádání jiná (Kucera et al., 1998) a velikost. Větší velikost kardiomyocytů u savců umožňuje rychlejší vedení než u ptáků s menšími kardiomyocyty, kde je ale rychlejšího vedení dosaženo rozsáhlejší sítí Purkyňových vláken (Jensen et al., 2013a).

Vznik elektrické aktivace a kontrakce srdce

Na začátek je třeba zmínit, že morfologicky odlišený převodní systém není nezbytný pro elektrickou aktivaci srdce, protože ta je přítomna dávno před tím, než se CCS objeví. (Fujii et al., 1981; Patten, 1949). Přítomnost pacemakerové aktivity pak předchází vzniku kontrakce. Srdeční trubice kuřete ve stadiu 7 somitů sice vykazuje pacemakerovou aktivitu (ve stadiu 9 somitů bude frekvence 2x vyšší), ale kontrakce přítomná ještě není (Fujii et al., 1981). Primitivní aktivace srdce je u myši viditelná od stadia E 9,5 a u kuřete v HH 13 (van Weerd a Christoffels, 2016).

Dokud nedojde k expresi *Cx40* a *Cx43* v atriu a komoře, impuls prochází všude stejně pomalu a srdeční trubice se peristalticky kontrahuje, u člověka až do stadií CS 9-10. EKG záznam je sinusoidální (Christoffels et al., 2010; Hoff et al., 1939). Po začátku exprese konexinů (u člověka od stadia CS 10) se aktivační sekvence změní na podobnou zralé, kdy dochází k rychlé aktivaci síně, pomalé aktivaci AVC (exprese *Cx30.2* a *Cx45*, které tvoří pomalu vedoucí „gap junctions“) a následně k rychlé aktivaci komor. EKG záznam je pak podobný dospělému (Hoff et al., 1939). Morfologicky odlišená tkáň stále není přítomna, (Christoffels a Moorman, 2009)

Primitivní sekvence přechodu impulsu pomocí celého komorového myokardu trvá až do ventrikulární septace, po které lze pozorovat zralý převod impulsu z atria do apexu komory bez aktivace komorového myokardu a zpět k bázi (Chuck et al., 1997). U myši k maturaci dochází ještě dříve, než je septace kompletní (Rentschler et al., 2001). Pro zralý převod impulsu je nutná přítomnost Hisova svazku (Chuck et al., 1997).



Obr. 2 Vznik maturovaného EKG záznamu u člověka.

Pomalou vedoucí tkáň šedě, rychle vedoucí tkáň modře). Upraveno z Jensen et al., 2012

Vývoj převodních struktur z atrioventrikulárního kanálu u myši

Mezi 8. a 10. dnem post coitum (dále jen dpc) u myši jsou atria a komory propojeny pomocí AVC. 9. den je stěna AVC rozdělena do dvou vrstev, které jsou v mnoha místech propojeny. Vnitřní vrstva je kontinuální s trabekulární částí levé komory a také s komorovým septem, které se tvoří od 10. dne vývoje (Virágh a Challice, 1977).

Vnější vrstva AVC je kontinuální s hladkou vnější stěnou komor. Buňky vnější stěny jsou prodloužené a fusiformní. Vnější stěna začne 10. den apoptoticky deteriorovat (Virágh and Challice, 1977a). Ventrolaterální vnitřní stěna AVC je tvořena malými buňkami tvořícími řídký spongiózní myokard do kterého 10. den začne penetrovat vazivo, které později vytvoří *anulus fibrosus*.

9.- 10. dpc vnitřní vrstva zadní stěny AVC spojuje atriální a ventrikulární svalovinu (Virágh and Challice, 1977b) Vnitřní vrstva na zadní straně obsahuje velké polygonální buňky s dlouhými výběžky a buněčnými těly, silnou PAS (periodic acid Schiff) pozitivitou glykogenu pozitivitou, které se vyklenují do mesenchymu endokardových polštářků (Virágh a Challice, 1977a). Tyto buňky se 11. den začnou měnit na AVN (Virágh and Challice, 1977a). AVN se pak postupně zvětšuje do dorsálního AV polštářku, při dokončení septace dosahuje dospělé velikosti. (Virágh and Challice, 1982). Zároveň s tím proliferuje subendokardová tkáň AV polštářků a začíná tvořit AV izolaci. Prekurzory HB pochází z časných trabekul hřebene IV septa, pod ním ležící

trabekuly vytvoří svalovinu septa. Tato PAS+ tkáň proximálně navazuje na AVN a distálně se u *foramen interventriculare* dělí na dvě raménka. 11-12. dpc jsou buňky AVN a HB spojeny s ventrikulárními trabekulami a jsou v kontaktu s komorovým septem. 12. den k tkáni AVN a HB invadují kapiláry a vazivo které je začínají oddělovat od okolí (Virágh a Challice, 1977b). 14. den dosahuje HB dospělé velikosti (Virágh and Challice, 1982).

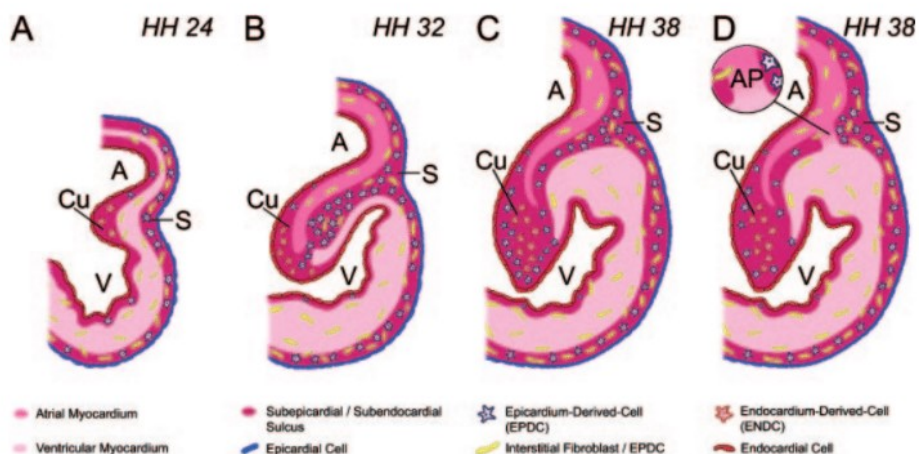
V HB hlavně 14. den vývoje přibývá glykogen a tkáň je postupně izolována pomocí vazivové tkáně, stále však ještě nekompletně (Virágh and Challice, 1982). Tvorbě izolační tkáně kolem HB předchází vznik lamelárního uspořádání HB (Gurjarpadhye et al., 2007).

Vznik izolační vrstvy v atrioventrikulárním kanálu

Jak už bylo řečeno, Hisův svazek savců je oddělen od okolí vazivem, které přispívá k elektrické izolaci a tedy k efektivnímu přenosu impulsu (Virágh and Challice, 1982).

Ve stadiu E12 u myši začne epikardiální mezenchym AV *sulcu* migrovat do stěny atrioventrikulárního kanálu (AVC) tak, aby se spojil s endokardovými polštářky rostoucími zevnitř a vytvořil tak společně *anulus fibrosus* těsně pod AV prstencem převodní tkáně obklopujícím anulus trikuspidální chlopně, ze kterého se tak vytvoří dolní okraj pravého atria. Na zadní straně však muskulární tkáň penetruje do fibrózní tkáně anulu a jako HB vytváří spojení mezi primitivní tkání AV uzlu a komorou (Moorman a Christoffels, 2003; Wessels et al., 1996). Pomalu vedoucí AVC myokard se stane součástí atria (Wessels et al., 1996) a HB se později stane jedinou komunikací síně a komory (Lev a Lerner, 1955), zbytek atrioventrikulární junkce bude izolován vazivem. (van Weerd a Christoffels, 2016). Na začátku vývoje jsou zde kromě HB i další spojky mezi AVN a komorovým septem. (Virágh and Challice, 1983) a mezi HB a okolní tkání, tyto spojky však budou později přerušeny. Pokud tyto spoje persistují (Virágh and Challice, 1977b), mohou vést ke vzniku postnatální Mahaim reentry tachykardie (viz dále) (Kolditz et al., 2007).

Izolace se tedy účastní tkáň *sulcus atrioventricularis* (z epikardu), mezenchym endokardových polštářků a fibroblasty doprovázející kapiláry (Sylva et al., 2014; Virágh and Challice, 1982). Inhibice přerůstání epikardu vyústí v subepikardiální akcesorní dráhy, které způsobují preexcitační WPW syndrom (viz dále) (Kolditz et al., 2008; Zhou et al., 2010). Z epikardu derivované buňky se podílí na tvorbě *anulus fibrosus* i nepřímo indukují totiž ostatní buňky k diferenciaci do fibroblastů (Zhou et al., 2010).



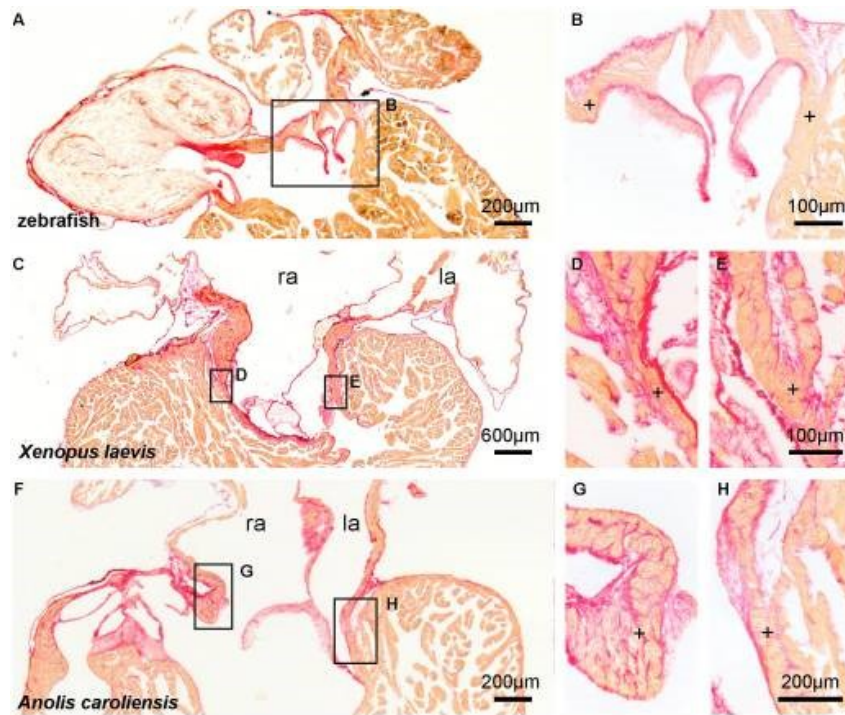
Obr. 3 Vznik *anulus fibrosus* pomocí splnutí tkáně původem z endokardu a z epikardu.
 Ve fázi D je patrná akcesorní dráha (AP) v anulu, která se může účastnit vzniku perinatální AVRT.
 Převzato z Kolditz et al., 2008

Kromě izolace vazivem může být HB oddělen od okolí i jiným způsobem. Například u savců okolní tkáň exprimuje *Cx43*, který společně s *Cx40* v HB tvoří nevedoucí „gap junctions“, což elektricky izoluje HB od okolí i kdyby zde nebyla přítomna izolace vazivem. V kuřecím srdci pracovní myokard *Cx43* neexprimuje takže u kuřete se tento mechanismus izolace neuplatňuje (Gurjarpadhye et al., 2007).

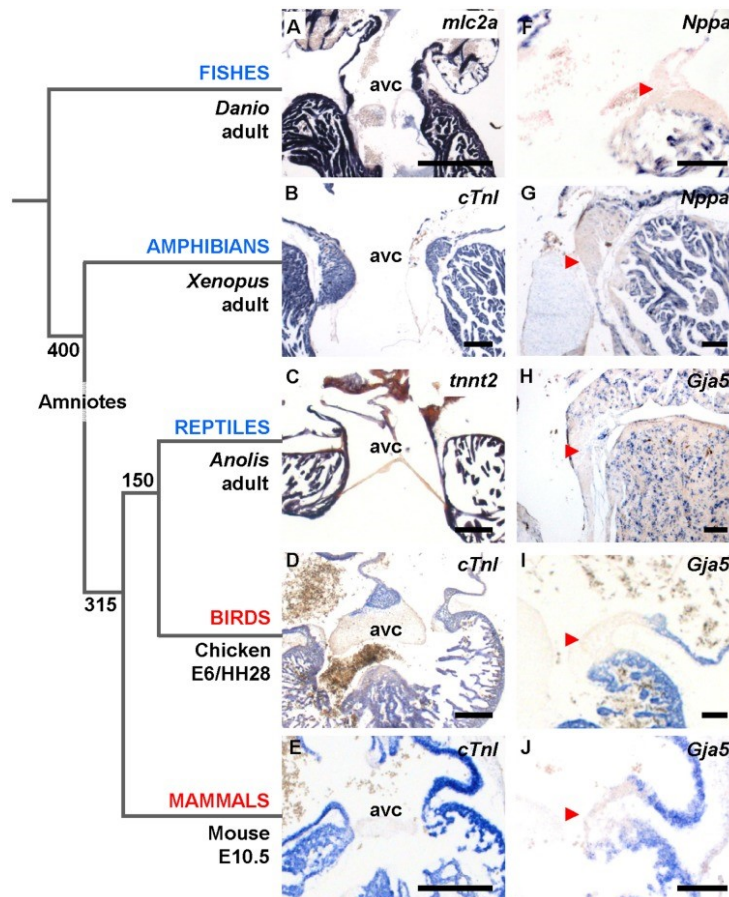
Izolace atrioventrikulárního regionu ve fylogenezi

Pro oddělení aktivace komor a atrií není nutně potřeba fibrózní tkáň, stačí totiž exprese genů pomalého vedení v AVC. Plazi mají v AV myokardu také zpoždění, i když nemají fibrózní izolaci, kterou obsahuje srdce endotermů. Izolaci AVC srdcí ektotermů zajišťuje myokard AVC, který je *Bmp2/4* a *Tbx2/3* pozitivní (Jensen et al., 2013b).

Tbx2/3 transkripční faktory exprimované v AVC mají ještě další funkci kromě dříve popisované blokaci myogenní aktivity. Suprimují geny *Nppa* (natriuretický peptid, gen je přítomen jen u savců a želv a *Gja5*, který tvoří rychle vedoucí konexin 40 (Miquerol et al., 2011), AVC tak nemá rychlé vedení jako komorový myokard. *Tbx3* se exprimuje v maturovaném CCS u savců (kromě maturovaného HB) (Aanhaanen et al., 2010). Gen *Bmp2/4* je nadřazený, aktivuje geny *Tbx2/3*. I gen *Tbx5* suprimuje expresi *Gja5* a *Nppa* (Jensen et al., 2012). Drápatky (*Xenopus*) a danio (*Danio*) také nemají izolovaný AVC fibrózní tkání, exprese *Gja5* a *Tbx2* je stejná jako u plazů a endotermů (Jensen et al., 2012). Přítomnost fibrózní tkáň v AVC je patrně nutná kvůli vzdorování vysokému tlaku krve a vysoké tepové frekvenci, a tedy vysokému průtoku krve. Z plazů jediní s alespoň částečnou fibrózní izolací v AVC jsou krokodýli (Jensen et al., 2013a).



Obr. 4 Konfigurace atrioventrikulárního kanálu u srdcí s ektotermním metabolismem. Křížkem označené myokardiální kontinuity mezi atriem a komorou. Převzato z Jensen et al., 2012



Obr.5 Atrioventrikulární kanál neexprimuje markery rychlého vedení (*Gja5*+ a *Nppa*+ tkáně modře, červená šipka označuje jejich absenci) Převzato z Jensen 2012

Vznik izolační vrstvy v atrioventrikulárním kanálu člověka

Izolace atria a komory v lidském srdci se také děje srůstem tkáně atrioventrikulárního *sulcu* a AV polštářků na komorovém kraji AVC (Wessels et al., 1996). Separace začíná kolem 7. týdne vývoje v anteromediální části pravé AV junkce a dokončuje se kolem 12. týdne, poté zůstává jedinou kontinuitou komory a síně AV kondukční systém v místě nespojení zadního AV polštářku a *sulcus atrioventricularis* (Wessels et al., 1996). AV junkční myokard se na konci stává součástí atrií. Izolační fibrózní tkáň pochází z tkání síně, komory, AVC, AV endokardových polštářků a tkáně *sulcus atrioventricularis* (Becker et al., 1978; Wessels et al., 1996).

Ve stadiu CS 14,15 (31-38 dní) je většina myokardu mezi *sulcus atrioventricularis* zevně a AV polštářky zevnitř, pravý a levý laterální AV polštářek teprve vznikne, v tuto chvíli tak zůstává laterální myokard nezakryt mesenchymem polštářků a komunikuje tak přímo s endokardem (Wessels et al., 1996).

Ve stadiu CS 17-19 (42-51 dní) je mezi tkání *sulcus atrioventricularis* a tkání polštářků stále přítomen junkční myokard, konfigurace je ale jiná, protože komora se vyklenuje ven (Wessels et al., 1996). Tkáň mesenchymových polštářků se začíná proměňovat a tvoří už cípy mitrální a trikuspidální chlopně (Lamers et al., 1995; Wessels et al., 1996).

Ve stadiu CS 20-23 (52-60 dní) se přeruší myokard AV junkce nejprve vpravo vepředu, postupně se toto přerušení rozšiřuje laterálně od původního. V nodální partii množství nemuskulární hmoty klesá a myokard je na posteromediální části pravé AV junkce stále kontinuální. Vlevo je zatím svalovina bez přerušení (Wessels et al., 1996).

Ve 3. měsíci je diskontinuita mezi myokardem atria a komory i vlevo vzadu. Cípy levé chlopně jsou zatím tvořeny komorovou svalovinou a tkání AV polštářku. Na konci 3. měsíce jsou dokončené chlopně tvořeny hlavně tkání polštářků a jen pár myokardovými buňkami. Na obou stranách je myokard komor a síní oddělen díky splynutí *sulcus atrioventricularis* a polštářků, v některých částech jsou však myokardy v těsné blízkosti a existují i izolované myokardiální spojky (Wessels et al., 1996).

Ve 4. měsíci jsou atria a komory odděleny velkým množstvím vaziva, kterým však stále procházejí ojedinělé AV spojení (Wessels et al., 1996). K přerušení myokardu mezi komorou a atriem nedojde růstem tkáně *sulcus atrioventricularis*, ale je důsledkem růstu endokardových polštářků, které rostou zevním směrem a postupně se s tkání *sulcu* spojí (Wessels et al., 1996).

Maturace aktivace komorového myokardu k „apex to base“ sekvenci

Pravá komora kuřete se nehledě na stáří aktivuje ve směru „apex to base“, ale levá vykazuje buď primitivní „base to apex“ aktivaci ve stádiích HH 22-29, nebo „apex to base“ ve stádiích HH 31-39 (Chuck et al., 1997), nejprve však ve stadiu HH29. (Reckova et al., 2003).

Aktivace levé komory od apexu směrem k bázi lze považovat za důkaz přítomnosti zralého HB. Ve stádiích HH 29-31, kdy se odehrává septace u kuřete, se levá komora začíná aktivovat i z apexu toto stadium lze tedy považovat za začátek funkčnosti HB (Chuck et al., 1997).

V načasování změny na „apex to base“ aktivaci hraje roli exprese HB specifických markerů *HNK1* a *PSA* tak, že začátek jejich exprese odpovídá „apex to base aktivaci“ (Chuck et al., 1997). Mimo HB změna aktivace souvisí také s expresí *Gja5* negativního kompaktního myokardu, který obklopuje tkáň převodního systému (Jensen et al., 2012).

Dále hraje roli množství krve protékající srdcem, přičemž množství vyšší změnu aktivace urychlí a průtok menší naopak zpomalí. Změnu způsobí ovlivnění trabekul budoucí převodní tkáň. Při zvýšeném průtoku se začne aktivace měnit už v HH 27/HH 28. Srdce s menším průtokem kromě zpoždění vykazují defekt komorového septa, přičemž HB je situován na zadní stěně tohoto defektu. Dále také nedochází k tak výraznému morfologickému odlišení HB a Tawarových ramének, jako u zdravých srdcí (Reckova et al. 2003). Ztráta průtoku krve a kontrakcí způsobí kromě malformace trabekul i nedostatek *Cx40*, což ovlivňuje funkci převodní tkáň (Chi et al., 2008). Zajímavá je i role *endotelinu 1*, jehož hladina je v srdcích s vyšším průtokem zvýšená, který může být prostředníkem parakrinní signalizace z endotelu do myokardu na základě vyššího tření a tlaku (Reckova et al., 2003). Již dříve byla popsána *endotelinem1* podmíněná změna myocytů na fenotyp Purkyňových vláken (Gourdie et al., 1998; Icardo, 2006). *Endotelin 1* by mohl hrát roli ve zrychlení maturace pomocí rychlejšího zavzetí kardiomyocytů do převodního systému. Kromě *endotelinu 1* hraje roli zřejmě i *neuregulin* (Reckova et al., 2003; Rentschler et al., 2002). Zvýšený průtok krve vyústí také ve zvýšenou expresi *PSA-NCAM* (Reckova et al., 2003).

Pochází buňky převodního systému z neurální lišty?

Teorie o původu převodního systému v neurální liště byly odmítnuty, protože pacemakerová aktivita srdce se objevuje ještě před tím, než neurální lišta vůbec vznikne (Graham, 2000; Männer et al., 2001). EKG koordinované elektrické aktivity lze zaznamenat před příchodem buňek epikardu (Männer et al., 2001) a neurální lišty do srdce (Gorza et al., 1988), i když

morfológicky ještě není možné převodní systém odlišit od pracovního myokardu (např. Cheng et al., 1999). Buňky převodního systému sice exprimují *HNK1* a *neurofilamentin*, jako neurální buňky, ale z neurální lišty nepocházejí. Stejně tak nepocházejí z proepikardu, jehož buňky do srdce také migrují. Původ převodní tkáně je v srdeční svalovině (Pennisi et al., 2004). Buňky neurální lišty však preferenčně migrují kolem převodního systému a účastní se jeho maturace (Gurjarpadhye et al., 2007).

Převodní svalovina je stejně jako ta pracovní tvořena buňkami myokardu. Myši, ani kuřecí neurální lišta nedává vzniknout převodnímu systému, i když buňky z ní pocházející jsou s ním asociovány (např. Cheng et al., 1999). Z neurální lišty však pochází vlákna, které převodní systém inervují a také částečně fibroblasty, které alespoň u člověka převodní systém izolují od okolí. (Cheng et al., 1999). Tyto fibroblasty pocházejí nejenom z neurální lišty, ale jak už bylo řečeno, také z epikardu a endokardu. (Christoffels a Moorman, 2009) Toto se ale týká pouze zralého převodního systému, protože nezralý převodní systém není inervován a fibroblastová izolace téměř chybí. (Christoffels a Moorman, 2009). To, že se neurální lišta účastní maturace HB lze dokázat pomocí její ablace. Kuřecí embrya po ablaci neurální lišty nevyvinou „apex to base aktivaci“ ve stadiu HH 35, jako by tomu bylo normálně. Hisův svazek zůstane tlustý, nekompaktní, postrádá cirkulární lamelární strukturu a není odizolovaný od okolí vazivem (Gurjarpadhye et al., 2007).

S izolací souvisí, že koncentrace buněk neurální lišty u myši klesá od báze k apexu komory, vodivost mezi převodním systémem a pracovním myokardem naopak stoupá (Poelmann et al., 2004), díky čemuž zřejmě na apexu může docházet k přenosu impulsu na Purkyňova vlákna.

Fylogeneze

Ryby a obojživelníci

Srdce kostnatých ryb (Teleostei) je složeno ze *sinus venosus*, z atria a komory a *conus arteriosus* (Moorman and Christoffels, 2003). Rybí AV region je vždy tvořen myokardem kontinuálním s atriem a komorou, který je z vnějšku obklopen fibrózní tkání, která se částečně vchlipuje do AVC a odděluje svaloviny komor a atrií (Icardo, 2006). Svalovina vždy obsahuje kompaktní část a většinou i trabekulární, která by mohla tvořit preferenční cestu pro vedení elektrického signálu. (Icardo a Colvee, 2011). Množství fibrózní tkáně a toušťka AV svaloviny je variabilní (Icardo a Colvee, 2011). Ryby (*Danio rerio*) mají SAN a AVN (Poon et al., 2016).

Srdce bahníka (*Protopterus ethiopicus*) má částečně septované atrium i komoru (septum

komory však zřejmě není homologické komorovému septu ptáků a savců (Moorman and Christoffels, 2003), čímž připomíná Tetrapoda (Arbel et al., 1977). Částečná septace atria a tedy fyziologické oddělení proudů krve je nutné kvůli přítomnosti plicního oběhu, který počínaje bahníkem mají i ostatní skupiny popisované dále (Sylva et al., 2014). U bahníka je „pattern“ vzniku i šíření elektrického impulsu je stále stejný, což naznačuje možnost existence predilekčních tras pro vedení, které ale nejsou anatomicky prokázatelné, jelikož v srdci bahníka nelze odlišit ani svazky ani uzly převodní tkáně. Je zde pouze přítomná myokardiální kontinuita se světlejšími buňkami procházející *sinus venosus*, zadní stěnou síně, zadní stěnou AVC a *bulbem cordis*. V komoře tyto světlejší buňky nejsou (Arbel et al., 1977).

Srdce obojživelníků (Amphibia) má dvě síně – předsíňové septum je evoluční novinkou, komoru a *bulbus cordis* (= *conus arteriosus* ryb (Moorman and Christoffels, 2003)). Krev ze *sinus venosus* teče do pravého atria, do levého atria směřuje plicní žíla. I přes neexistenci komorového septa se proudy krve ze systémového oběhu a z plic téměř nemíchají (Moorman and Christoffels, 2003). Elektrické vlastnosti jsou podobné jako u ryb, v AV regionu se nacházejí nodální buňky, které vedou impuls pomalu do komory. (Moorman and Christoffels, 2003)

Hledání specializované tkáně komorového převodního systému komplikuje fakt, že ryby a obojživelníci nemají komorové septum, kde se obvykle specializovaná tkáň nachází. (Sedmera et al., 2003). Pro existenci do jisté míry preferenční dráhy vedení však svědčí přítomnost na cirkulárně orientovanou svalovinu AVC navazující *PSA-NCAM+* svaloviny trabekul, která AVC propojuje s apexem, i když srdce danií (*Danio rerio*) ani drápatek (*Xenopus laevis*) nejsou schopna dosáhnout „apex to base“ aktivace (Jensen et al., 2013a). Impuls procházející těmito trabekulami dosáhne apexu dříve než ektopický signál, což podporuje teorii o jejich určité specializovanosti, která je ale nejspíše daná geometrií této tkáně (Gregorovicova et al., 2018). Trabekuly vychází z přední a zadní strany AVC a spojují se v jednu skupinu, při jejich kompletní poruše se objeví kompletní AV blok. (Sedmera et al., 2003). U kapra (*Cyprinus carpio*) u trabekul prochází nervové vlákno (Nair, 1973). Trabekuly zajišťují synchronizovanou kontrakci a tok krve jedním směrem (Poon et al., 2016; Sedmera et al., 2003).

Plazi

Obě atria plazího srdce jsou oddělená, na pravé nasedá *sinus venosus*. Z atrii krev teče do částí komory na daných stranách. Napravo do centrálně uloženého *cavum venosum* a do *cavum*

pulmonale a vlevo do *cavum arteriosum*.(Jensen et al., 2013b) Krev z obou stran je poté směřována do paticných arterií, z levé části komory do aort a z pravé části komory do plicní arterie.(Jensen et al., 2013b) Části komory od sebe nejsou oddělené u většiny plazů. Proudění okysličené a neokysličené krve, jsou od sebe odděleny nejspíš díky anatomii komory (existence nekompletních komorových sept) a k jejich mísení téměř nedochází. (Jensen et al., 2013b) Srdce šupinatých plazů (Squamata) připomíná srdce endotermů před komorovou septací – endotermové pak ale septují komory, vytvoří *anulus fibrosus*, posunou AVC doprava a vtáhnou venózní myokard do sín. (Jensen et al., 2013b). Tlakové a frekvenční požadavky na plazí srdce spíše odpovídají těm u obojživelníků, než u endotermních ptáků a savců (Jensen et al., 2013b).

Plazí srdce postrádá specializovanou komorovou převodní tkáň, impuls se propaguje z AVC postupně do *Gja5* pozitivní komory exprimující *Cx40* tak, že nejvzdálenější místo komory, což je v pozdějších stádiích vývoje anolise (*Anolis sagrei*) apex, se aktivuje jako poslední (Gregorovicova et al., 2018).

Krokodýli jsou jediná skupina plazů, u kterých najdeme alespoň částečnou fibrózní izolaci atria a komory, a to na ventrální straně. Krokodýli (aligátoři, krokodýli a gaviáli) (Jensen 2018) mají také jako jediní plazi dokončenou komorovou septaci a jejich AV chlopně mají podobnou stavbu jako ptačí (Davies et al., 1952). Tato podobnost není náhodná, krokodýli jsou sesterskou skupinou ptáků a tvoří skupinu Archosauria (Chiari et al., 2012).

Síň se společně s epikardiální tkání, která tvoří izolaci mezi svalovinami atria a komory, invaginují do komorové svaloviny, na spodině této invaginace je atriální svalovina kontinuální s komorovou (Davies et al., 1952). Na bázi nálevky svalovina obou atrií tvoří cirkulární strukturu – AV prstenec, který je zde ale nekompletní a má tak tvar písmene C, přičemž chybí ventrální strana, kde odstupují velké arterie. AV prstenec je mezi svalovinou atria a AV invaginace a zdá se, že AV zpoždění vzniká právě zde. Podobná struktura byla popsána i u mloka skvrnitého (*Salamandra salamandra*) (Davies and Francis, 1941; Davies et al., 1952).

Rozsah vazivové tkáně je větší na levé straně než na pravé, kde některá vlákna penetrují vazivo a vytváří tak spojení mezi síní a komorou, není tomu tak ale v celém obvodu AV ústí. Spojení jsou na zadní části a v pravé části. Vepředu u velkých cév není žádná muskulární kontinuita. Na levé straně vlákna do vaziva na bázi nálevky nepenetrují, kontinuální svalovina mezi levou síní a levou komorou se nachází na spodní straně invaginace vzadu a vlevo vzadu pod bázi marginálního cípu AV chlopně (Davies et al., 1952). Mezi levým atriem a komorovým septem je u krokodýlů fibrózní tkáň, a jediným spojením mezi atriem a komorou tak zbývá vpravo

dorsálně, kde pravé atrium komunikuje nejenom s ventrikulárním septem, ale i s volnou stěnou pravé komory (Davies et al., 1952). AVC myokard juvenilního aligátora (*Alligator mississippiensis*) na dorsální straně mezi chlopněmi a *sulcus atrioventricularis* exprimuje *Tbx3* a *Gja5*, stejně jako HB ptáků a savců. Na rozdíl od nich ale není tato tkáň odizolována od okolí vazivem (Jensen et al., 2018). Tkáň exprimující *Tbx3* se podílí na elektrické aktivaci. Po přerušení této tkáně dochází ke vzniku AV bloku, takže ostatní, *Tbx3* negativní, myokard AV junkce nestačí k převodu elektrického impulsu a HB je tak jediným spojem mezi atriem a komorou stejně jako tomu je u savců a ptáků (Jensen et al., 2018). V celém srdci krokodýlů, včetně kontinuální svaloviny mezi atriem a komorou, není přítomna morfologicky odlišná svalovina, která by byla možná přirovnat k nodální nebo k Purkyňovým vláknům u ptáka nebo savce (Davies et al., 1952).

Tkáně krokodýlího srdce exprimují *Tbx3*, *Tbx5*, *SCN5A*, *Gja5*, *Nppa* a *Nppb*, markery převodního systému, se kterými se setkáme i u savců (Jensen et al., 2018). Krokodýli mají funkční HB, který nejspíše souvisí s dokončením septace. Purkyňova vlákna však chybí a přenos tak probíhá pomocí trabekul jako u jiných ektotermů. Přerušení tkáně HB vede k AV bloku. Tato tkáň exprimuje stejné geny jako HB savců. I přes přítomnost rychle vedoucího HB je přenos impulsu stále pomalý, právě kvůli nepřítomnosti Purkyňových vláken (Jensen et al., 2018).

Pro přítomnost Hisova svazku je patrně důležitější přítomnost ventrikulárního septa než endotermní metabolismus. HB tedy vznikl zřejmě dříve než endotermie (Jensen et al., 2018).

Úvod k obratlovcům s endotermním metabolismem

Endotermním metabolismem se v rámci obratlovců vyznačují dvě navzájem blízce nepříbuzné skupiny – ptáci a savci. (Jensen et al., 2013a) Embryonální srdce endotermů má s plazím společné nekompletní septaci komor (Jensen et al., 2013a). Septace se u savců, ptáků, a krokodýlů vyvinula nezávisle. Je ale otázkou, jestli neseptované srdce ostatních plazů, které je schopné funkčně oddělit oběhy zkraty, je primitivní, anebo odvozený stav. Zdá se, že složitostí stavby je plazí srdce mezi srdcem obojživelníka a ptáka (Jensen et al., 2013a).

V každém případě pro endotermní metabolismus je nutná septace kompletní (Koshiba-Takeuchi et al., 2009). Na komorovou septaci má velký vliv gen *Tbx5*, jeho nedostatečná exprese vede v srdci myši k nevytvoření septa mezi komorami a neseptovaná komora velmi připomíná komoru plazí (Koshiba-Takeuchi et al., 2009). Přítomnost septa mezi dutinami

umožňuje endotermům změnit tlakové parametry v jednotlivých obězích, neseptovaná srdce ektotermů mohou ovlivnit pouze parametry objemové (Sylva et al., 2014).

Ptáci

V dolním předním pólu AVN kuřete postupně přechází nodální tkáň v HB a není tak možné tyto struktury oddělit (Davies, 1930a). Hisův svazek ptáků, na rozdíl od savčího (kde je HB uložen subendokardově), vstupuje doprostřed komorového septa, kde se v první čtvrtině délky rozděluje na raménka. Tento rozdíl může být způsoben rozdílnou morfologií septa (Davies, 1942). Převodní systém ptáků je dobře odlišitelný od okolního pracovního myokardu. (Lu et al., 1993). Morfologie vláken HB je podobná savcím (Davies, 1942). Jeho buňky jsou velké, kompaktně uspořádané, s fibrilami v periferii a dvěma jádry, směrem k bifurkci se buňky zvětšují. Na rozdíl od savčího HB, fibrózní tkáň obklopující AVN nepokračuje kolem HB a ten tak může být v přímém kontaktu se svalovinou septa. Krevního zásobení je zde mnohem menší, než v pracovním myokardu (Davies, 1930b). Specializovaná převodní tkáň je v ptačím srdci distribuovaná ve větší míře kvůli potřebě rychlejšího převodu impulsu u srdce s vysokou frekvencí tepů (Davies, 1942).

Savci

Morfologické rozdíly mezi převodním a pracovním myokardem jsou u různých skupin savců různě patrné (Moorman a Christoffels, 2003). Na AV uzel přímo navazuje HB, který vede kolem horního okraje komorového septa na spodní okraj septa membranózního, kde se rozděluje na levé a pravé raménko (Davies, 1942).

Hisův svazek je stejně jako AV uzel, raménka a subendokardiální Purkyňova vlákna těsně obalen fibrózní tkání, která zajišťuje mechanickou a elektrickou izolaci od pracovního myokardu. Všechny struktury jsou také doprovázeny nervovými vlákny (Davies, 1942).

Většina savců má Hisův svazek i obě jeho raménka složený z velkých Purkyňových vláken, lidský převodní systém však obsahuje vlákna velmi připomínající svalovinu pracovního myokardu, jen jsou tato vlákna rovnější (Davies, 1942).

Vývoj převodní tkáně ve fylogenezi

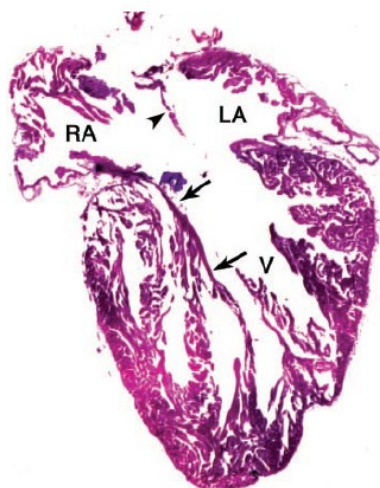
Tvorba srdeční kličky a komor je evolučně konzervovaná, všichni obratlovci mají přítomny transkripční faktory *Tbx5*, *Tbx 20* a represory *Tbx2* a *Tbx3* (Jensen et al., 2013a). Navíc dospělá srdce ektotermů vypadají, fungují a exprimují stejné geny, jako embryonální srdce endotermů

(Jensen et al., 2012). Některé geny jsou přítomny ještě u vzdálenějších skupin – háďátko (*Caenorhabditis elegans*) má *Nkx2.5* a *MEF2* expresi ve svalech faryngu (Sylva et al., 2014) a dorsální céva octomilky (*Drosophila melanogaster*) exprimuje geny *Nkx2.5*, *MEF2*, *GATA* a *HAND* (Olson, 2006).

Primordiální komponenty převodního systému jsou společné pro endotermny i ektotermny, nevznikly tedy dvakrát nezávisle, ale jen jednou (Jensen et al., 2012). I přes přítomnost primordiálních komponent, u ektotermních skupin obratlovců neexistuje morfologicky specializovaný převodní systém (Davies and Francis, 1946; Moorman and Christoffels, 2003). Převodní tkáň ptáků a savců je apomorfie při jejich endotermii, která vyžaduje vyšší frekvenci a tedy větší výkonost srdečního svalu (Davies, 1942; Jensen et al., 2013a).

O tom, zda mají ektotermové alespoň funkční ekvivalent převodního systému, existují dvě teorie. Jedna říká, že v jejich srdcích existují predilekční trasy převodu a že tak srdce mohou dosáhnout apex to base aktivace. (Sedmera et al., 2003)

Tedy že s AVC spojené trabekuly nejspíš souvisí s převodem AP u ptáků a savců a tvoří toto spojení i u ryby a obojživelníků (Sedmera et al., 2003). Srdce dania (*Danio rerio*) a drápatky (*Xenopus* sp.) neobsahují morfologicky odlišené převodní struktury, ale dle anti *PSA-NCAM* barvení (marker vývoje převodní tkáně) obsahuje srdce dania trabekuly, vycházející z přední a zadní strany AVC na každé straně, které spojují AVC s apexem komory, ze kterého se komora aktivuje. Nepřítomnost His Purkyně systému je tak nahrazena převodní funkcí trabekul. Pokud byly všechny tyto trabekuly porušeny, došlo ke kompletnímu AV bloku (Sedmera et al., 2003). Teorie o aktivaci ektotermního srdce z apexu směrem k bázi se nepotvrdila (Gregorovicova et al., 2018; Jensen et al., 2012). Morfologie trabekul je však pro přenos signálu zřejmě důležitá také (Gregorovicova et al., 2018).



Obr.6 Trabekuly spojující atrioventrikulární kanál s apexem komory u drápatky (*X. laevis*.) označeny šipkami. Dle Sedmera et al., 2003

Druhá teorie však říká, že, dle genetických markerů jsou složky převodního systému stejné u všech obratlovců a jsou velmi podobné těm, které tvoří embryonální převodní systém ptáků a plazů (Jensen et al., 2012). K aktivaci u ektotermů také dochází „base to apex“, pomalu vedoucí AVC je ale přítomen do dospělosti a není přerušeno fibrózní tkání (Jensen et al., 2013b). U ektotermů se kromě kompaktního vnějšího myokardu zachovává *Gja5+* (a tedy *Cx40+*) a *Nppa* + spongiózní myokard s rychlým vedením v celém rozsahu, v podstatě má tedy celá komora vlastnosti převodní tkáně i pracovního myokardu zároveň, naopak u endotermů z původní spongiózní tkáně komory zbyl jen převodní systém (také *Cx40+*) a zbytek byl nahrazen tkání kompaktního myokardu komor a septa, tedy budoucího pracovního myokardu (Jensen et al., 2012). V souladu s tím se celý komorový myokard ektotermů aktivuje „base to apex“, stejně jako HB endoterma (Jensen et al., 2012). *Cx40* negativní pracovní myokard, který není schopen tak rychlého převodu, je evoluční novinkou endotermů, která zajišťuje preferenční vedení převodním systémem (Jensen et al., 2012) a tedy efektivní aktivaci komor. S touto teorií koresponduje i fakt, že nezralý „pattern“ vedení srdce ptáků a savců připomíná dospělý „pattern“ vedení u dania (*Danio rerio*) (Jensen et al., 2013a).

Maturace izolace a WPW Preexcitace a WPW syndrom

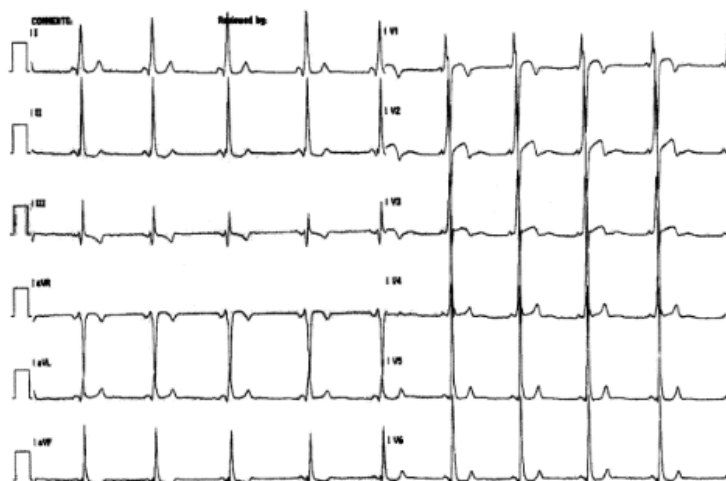
Wolff Parkinson White (WPW) syndrom je arytmogenní syndrom charakterizovaný přítomností normálního převodního systému a alespoň jednou akcesorní AV dráhou, která vede ke komorové preexcitaci a predisponuje ke vzniku supraventrikulární tachykardie (SVT) (Deal et

al., 1985). WPW syndrom má důležitý klinický význam, protože může způsobit náhlou srdeční smrt (Wiedermann et al., 1987). 30% pacientů trpících WPW vyvine fibrilaci nebo flutter síní v mladém věku a vzhledem k možnosti přenosu tachyarytmie na komoru a vzniku komorového flutteru nebo fibrilace mohou mít tyto arytmie fatální následky (Rentschler et al., 2011). WPW syndrom může za 10,5% náhlých srdečních smrtí u lidí pod 35 let věku, z nichž někteří byli před touto epizodou asymptomatictí (Basso et al., 2001). K první manifestaci WPW obvykle dochází v adolescenci nebo ve třetí dekádě života (Gollob et al., 2001).

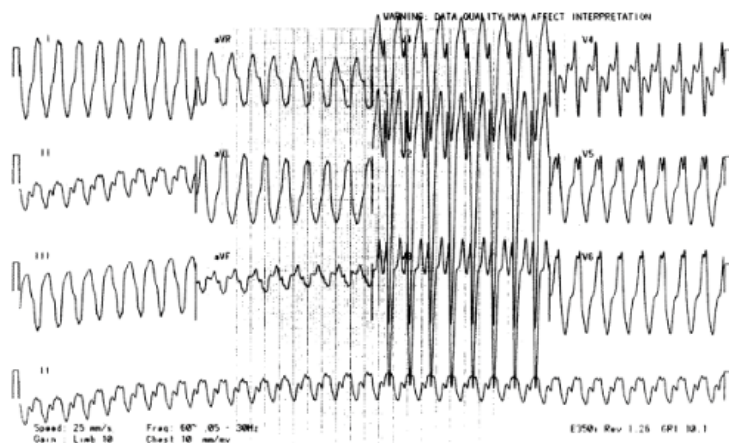
Tachykardie asociované s WPW bývají paroxysmální a mohou se projevit palpitacemi, presynkopami, synkopami, dušností a náhlou srdeční smrtí (Gollob et al., 2001).

Aksesorní spojky (většinou vedou anterográdně i retrográdně (Jongbloed et al., 2005)) mezi myokardem síně a komory mohou způsobovat předčasnou aktivaci – preexcitaci – komor. Preexcitace je subtyp makroentry supraventrikulární tachykardie (Gollob et al., 2002).

Kritéria preexcitace na EKG jsou PQ kratší než 120 ms, QRS delší než 100 ms a delta vlna (Gollob et al., 2002). Znamky preexcitace se však mohou lišit u jiných variant aksesorních drah, u spojek síně a HB by byl PQ interval krátký, ale nedocházelo by k rozšíření QRS komplexu. Mezi další spojky patří spojky AVN a také HB s komorovým myokardem, které způsobují Mahaim tachykardii (Anderson and Becker, 1981). Tyto dráhy jsou ale pomalu vedoucí s nodálním expresním profilem. Jsou mnohem vzácnější a bývají na trikuspidální straně (Jongbloed et al., 2005; Sizarov et al., 2011).



Obr. 7 EKG pacienta s WPW syndromem – krátký PQ interval, delta vlna a rozšíření QRS komplexu. Převzato z Becker et al., 1978



Obr. 8 EKG pacienta s WPW syndromem – širokokomplexová komorová tachykardie.
Převzato z Becker et al., 1978

Uvažovalo se, zda v patogenezi WPW nehraje roli disrupce tvorby *anulus fibrosus*, ale vzhledem k dobře vyvinutému *anulu* vlevo nelze říct, že akcesorní spojky by byly důsledkem poškození jeho tvorby, akcesorní dráhy u WPW bývají vlevo epikardiálně. Akcesorní dráhy na pravé straně bývají subepikardiální, procházející *anulem*, pravá část anulu bývá méně robustní a je často deficientní, tyto dráhy se účastní spíše při vzniku perinatální AV reentry tachykardie viz dále (Becker et al., 1978; Hahurij et al., 2011).

WPW je většinou sporadický, ale existují familiární formy s klinickým projevem jako WPW, často kombinované s Epstein anomálií trikuspidální chlopně, buď na podkladě mutace genu *PRKAG2* (*gamma2* podjednotka AMP dependentní protein kináza - gen reguluje buněčný metabolismus glukózy a mastných kyselin) (Aggarwal et al., 2015), nebo *BMP2* (asociace s kognitivním deficitem a Allagile syndromem) (Lalani et al., 2009; Le Gloan et al., 2008).

PRKAG2 vázaný preexcitační syndrom (s autosomálně dominantní s velkou penetrancí, ale variabilní expresivitou (Gollob et al., 2001), je způsoben bodovou záměnou glutaminu za arginin (Gollob et al., 2001) a způsobuje non-lysozomální glykogen storage kardiomyopatii (Aggarwal et al., 2015; Gollob et al., 2002). U mutantů dochází ke zvětšování kardiomyocytů kvůli střežení glykogenu, a to vede k disrupci tvorby *anulus fibrosus*. Dále dochází ke vzniku akcesorních spojek mezi síní a komorou (Aggarwal et al., 2015). Vzhledem k možné účasti CCS v akcesorní spojkce a faktu, že u *PRKAG2* mutantů dochází postupně k progresi do pokročilé poruchy převodního systému, může u těchto pacientů docházet i k spontánní ztrátě preexcitací (Gollob et al., 2002).

Další familiárně podmíněnou AVRT je mutace *Alk3* genu, způsobující kromě malformace chlopní také disrupci tvorby *anulus fibrosus* – *Alk3* negativní myši mají vlevo vzadu *Cx43+* akcesorní dráhu (jako u WPW), ale bez glykogenové pozitivivity (Gaussin et al., 2005; Gollob et al., 2001).

Patologií způsobenou akcesorními spojkami je také perinatální AVRT, kde jsou přítomny akcesorní dráhy prostupující skrz *anulus fibrosus*. Jde o pozůstatek fyziologických embryonálních akcesorních drah, které nestihly regredovat před narozením a budou tak postupně regredovat postnatálně. AVRT je nejčastější supraventrikulární tachykardie fetů a novorozenců, přičemž 60% z nich odezní do věku 1 roku (Hahurij et al., 2008; Ko et al., 1992). Dráhy účastnící se při vzniku perinatální AVRT bývají pravostranné. Třetina pacientů splňuje kritéria preexcitace, ostatní mají jen retrogradně vedoucí dráhy (Tortoriello et al., 2003).

Epidemiologie WPW syndromu

Prevalence preexcitací je 0,15 % - 0,4 %, poměr pohlaví je 1:2 dívky k chlapcům (Sano et al., 1998).

Studenti základních škol mají méně preexcitací než studenti středních škol, přičemž u středoškolských studentů se nejčastěji vyskytují levostranné spojky, množství jejich manifestací nejspíše stoupá s věkem (Sano et al., 1998). U dospělých jsou nejčastější levé, pak posteroseptální, pravé a anteroseptální spojky. U mladších dětí jsou častější pravostranné spojky (Sano et al., 1998).

Klinické projevy akcesorních spojek přibývají v dospělosti, spojky jsou ale zřejmě přítomny od raného věku, jen se později manifestují (Sano et al., 1998).

WPW je 2. nejčastější příčina reentry supraventrikulární tachykardie v západním světě (Goudevenos et al., 2000; Rentschler et al., 2011), prevalence WPW je v západním světě 1,5-3,1/1000 (Gollob et al., 2001). WPW zvyšuje riziko AV tachykardie, fibrilace síní a tedy náhlé srdeční smrti (Aanhaanen et al., 2011).

Riziko smrti u WPW je 0,85-1,5/1000, takže vzhledem k rizikům ablace, což je zničení dráhy pomocí zahřátí tkáně na cca 70°C vysokofrekvenčním proudem pomocí katetru (Atoui et al., 2015), se doporučuje strategie „watch and wait“. Pokud je ale WPW symptomatické, anebo jeho nositel vykonává rizikovou práci (např. pilot), pak se ablace doporučuje. Většina akcesorních drah je bezpečně ablovatelná, ale pokud stoupne riziko náhlé srdeční smrti, doporučuje se pak i ablace septálně, kde jako nežádoucí účinek hrozí vznik kompletního AV

bloku na podkladě porušení Hisova svazku (Calkins, 2017).

Geny účastníci se při vzniku preexcitací

Preexcitace může vzniknout na podkladě dysregulace tvorby AVC myokardu, poškození *anulus fibrosus* totiž zřejmě nemusí stačit ke vzniku akcesorních drah, vzhledem k faktu, že AVC myokard zůstává přítomný i kolem chlopní a za normálních okolností nezpůsobuje problémy. (Aanhaanen et al., 2011).

Zatím je popsáno několik genů účastnících se regulace tvorby AV junkce, přičemž změna jejich exprese vede k poškození tvorby fibrózní izolace. Delece *Bmpr1a* (bone morphogenetic protein receptor 1a), *Tbx2*, *Notch* vede k tvorbě akcesorních myokardiálních spojek, protože tyto geny se podílejí na tvorbě *anulus fibrosus* (Sylva et al., 2014).

Gen *Notch* se uplatňuje při tvorbě AVC, jeho zvýšená exprese vede k tvorbě akcesorních drah, snížení exprese vede ke vzniku hypoplastického AVN (Rentschler et al., 2011). *Notch* kromě buněk převodního systému zřejmě ovlivňuje i buňky endokardu a epikardu, čímž ovlivňuje i tvorbu *anulus fibrosus* (Rentschler et al., 2011). Akcesorní dráhy jsou lokalizovány vpravo i vlevo, subendokardiálně i epikardiálně a v myokardové manžetě koronárního sinu (Rentschler et al., 2011). AVC myokard persistuje u AV chlopní na atriální straně, podobně jako u Ebstein anomálie (Rentschler et al., 2011).

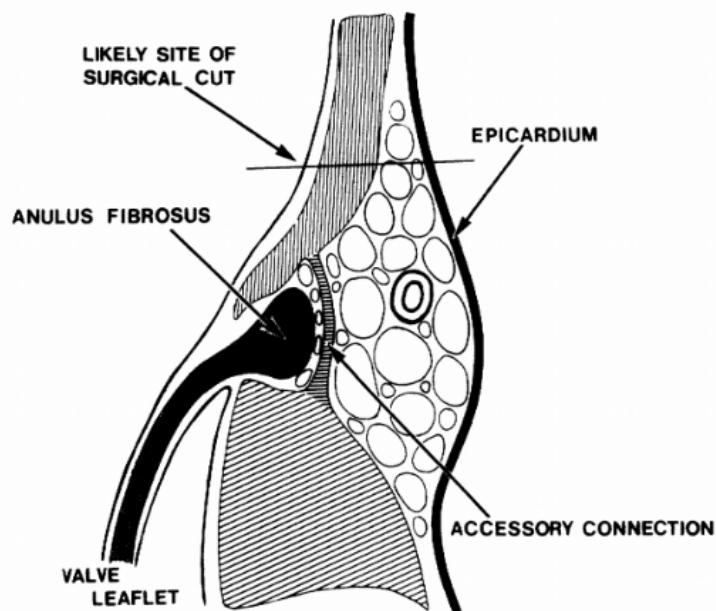
Důležitým faktorem ve vzniku akcesorních drah je porucha tvorby izolační tkáně. Při poruše signalizace *BMP* byly pozorovány poruchy v tvorbě izolace a také *Cx43*⁺ vlákna s jinou morfologií, než je v AVC obvyklé, která mohla způsobit preexcitaci. *BMP* gen je nadřazený genu *Tbx2*, který společně s *Tbx3* suprimuje diferenciaci do pracovního fenotypu včetně exprese *Cx40/43*. *BMP* navíc hraje roli v tvorbě AV polštářků (Christoffels a Moorman, 2009).

Inaktivace *Tbx2* vede k malformaci *anulus fibrosus*, u *Tbx2* deficientních mutantů není vlevo vytvořen mezenchymový *sulcus atrioventricularis*. Dále inaktivace vede k ektopické expresi komorových genů, díky níž se mohou vyvinout levostranné rychle vedoucí subepikardiální akcesorní AV dráhy v AVC a může díky tomu docházet ke komorové preexcitaci (Aanhaanen et al., 2011). Expresce *Cx43* a *Cx40* se normálně v AVC vůbec nevyskytuje. Deficience *Tbx2* ovlivňuje pouze levou stranu AVC, vpravo zřejmě kontroluje expresi konexinů ještě *Tbx3* (homolog *Tbx2*) (Aanhaanen et al., 2011). U *Tbx2* deficientních mutantů AVC získal schopnost rychlého vedení pomocí exprese rychle vedoucích konexinů a akcesorní dráhy tak nabyly na

významu (Aanhaanen et al., 2011). *Tbx2* deficiencie se liší u lidí a myši, u člověka dochází ke vzniku delta vlny, u myšího srdce se však aktivuje z akcesorní spojky celý myokard, protože kvůli delšímu AV zpoždění v AVN už se fyziologická aktivace nestihne (Aanhaanen et al., 2011). Myši tak nejsou ideálním modelem pro studium reentry (Aanhaanen et al., 2011).

Dalším proteinem účastnícím se regulace tvorby *anulus fibrosus* je *periostin*, který se exprimuje kromě anulu i v akcesorních drahách na levé straně v pozdějších stádiích a hraje zřejmě roli při jejich regresu a změně ve fibrózní tkáň (Hahurij et al., 2011).

Kromě typu dysregulace je třeba brát v potaz také rozsah akcesorní dráhy, protože velikost akcesorní spojky ovlivňuje množství myokardu z této spojky aktivované a tedy klinické projevy (Aanhaanen et al., 2011).



Obr. 9 Akcesorní dráha pacienta s WPW neprochází skrz *anulus fibrosus*. Převzato z Becker et al., 1978

Maturace anulus fibrosus

Mezi 4. a 6. týdnem vývoje, kdy splynou endokardové polštářky, je AVC člověka kontinuální. 7. týden je téměř dokončená septace a AVC se začne přerušovat na zadní části vpravo, méně na levé zadní části. V 9. týdnu je separace téměř dokončená, stále však přetrvávají na zadní straně kontinuity (budoucí HB) (Hahurij et al., 2008). 10. týden vývoje je *anulus fibrosus* tlustý, vpravo je ale tenčí než vlevo, vpravo je také množství subendokardových akcesorních drah

komunikujících s RARB („right atrioventricular ring bundle“), prstencem převodní tkáně kolem trikuspidální chlopně na atriální straně AV junkce, který je od komory oddělen pouze jednou vrstvou buněk (Hahurij 2008). Ve 12. týdnu vývoje je separace síní a komor hotová (Wessels et al., 1996).

Aksesorní dráhy přítomné mezi 6 a 10. týdnem vývoje jsou vlevo široké a vpravo tvořené jednotlivými provazci (Hahurij et al., 2008). Mezi 10. a 20. týdnem vymizí široké aksesorní dráhy a zůstanou pouze ty jednoprovazcové a to hlavně vpravo. Ve 20. týdnu už za normálních okolností nejsou přítomny žádné aksesorní dráhy (Hahurij et al., 2008).

Pravé laterální aksesorní AV dráhy jsou často nalézány i v pozdních stádiích vývoje – u novorozenců mohou způsobovat perinatální AVRT (Hahurij et al., 2008).

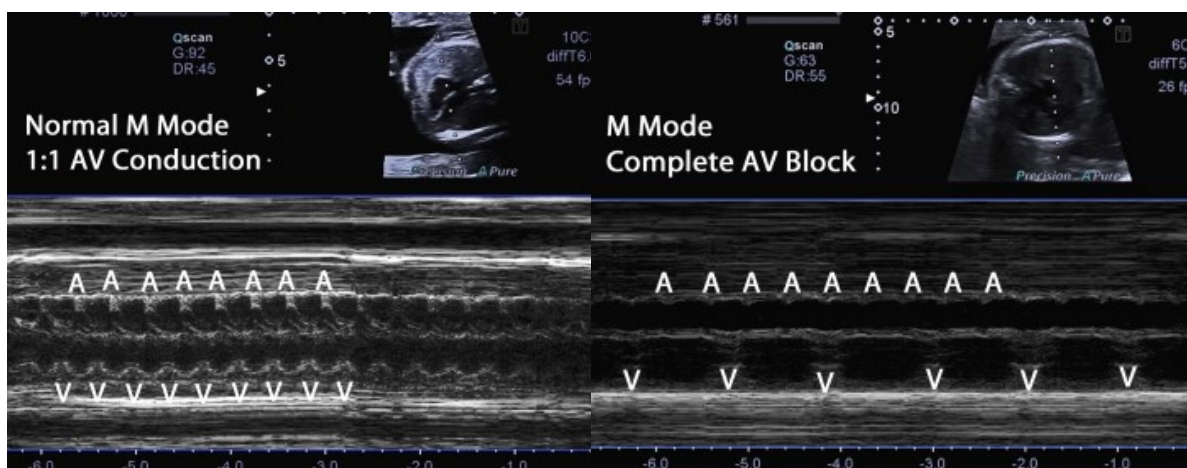
Tyto aksesorní dráhy jsou zbytkem pomalu vedoucí embryonální tkáně AV junkce (Kolditz et al., 2007). Přítomnost aksesorních drah spíše na pravé straně je v souladu s lepším stupněm izolace strany levé pomocí lépe vyvinutého *anulus fibrosus* (Becker et al., 1978).

Existence aksesorních drah není jenom záležitostí savců. Polovina septovaných kuřecích srdcí ve stadiu HH44 má „apex to base“ aktivaci a tedy funkční komorový převodní systém, ale také předčasnou aktivaci bazí komor, vysvětlitelnou přítomností aksesorních drah (Kolditz et al., 2007). Téměř polovina preexcitací vymizí po podání adenosinu, což znamená, že tyto preexcitace bazí jsou způsobeny aksesorními drahami (Kolditz et al., 2007). Vzhledem k výskytu aksesorních AV drah ještě ve stadiu HH44, je možné, že tyto dráhy mohou poskytovat prostor pro AV reentry i po vylíhnutí. Přítomnost *periostinu* v aksesorních drahách perinatálně souvisí s probíhající změnou myokardových aksesorních drah na fibrózní nevodivou tkáň (Kolditz et al., 2007), dráhy tak ztrácí myokardiální fenotyp a přichází o převodní potenciál po vylíhnutí/narození, v dospělosti již tyto aksesorní dráhy přítomny nejsou (Kolditz et al., 2007).

Pravostranné, pomalu vedoucí aksesorní dráhy, které neexprimují Cx 40 a Cx43 (Sizarov et al., 2011), u dětí se špatně vyvinutým anulem nevysvětlují AVRT u dospělých pacientů, kde jsou aksesorní dráhy vlevo epikardiálně (Kuck and Schluter, 1993) a ne v *anulus fibrosus* (Becker et al., 1976). Aksesorní spojky u WPW syndromu jsou vždy Cx43 pozitivní a vedou rychle (Sizarov et al., 2011). Tyto aksesorní dráhy vznikají nejspíš diferenciací pomalu vedoucího myokardu AVC do pracovního fenotypu viz dříve. Dále je třeba zmínit fakt, že aksesorní dráhy procházející epikardiálně nemohou být pozůstatky junkčního myokardu, protože jsou v prostoru, kde junkční myokard nikdy nebyl. Jsou tedy zřejmě získané (Wessels et al., 1996).

Kongenitální AV blok (CHB)

Kongenitální AV blok (CHB) je blok přenosu signálu do komor přes junkční region (AVN a HB), diagnostikovaný in utero, nebo v prvních 27. dnech po narození (Brucato et al., 2003). Prevalence CHB v populaci je 1 na 15 000-20 000 živě narozených dětí (Michaëlsson et al., 1997). Terapie zahrnuje implantaci kardiostimulátoru a to i u asymptomatických jedinců jako prevence náhlé srdeční smrti (Baruteau et al., 2016). Existují formy sporadické, způsobené přítomností protilátek, viz dále, nebo sporadické s genetickým podkladem. 10 % sporadických CHB má spontánní mutaci v některém z dále zmíněných genů (Zaidi et al., 2013). Dále existují i formy dědičné. (Makita et al., 2012). Mortalita novorozenců bez implantovaného kardiostimulátoru se pohybuje mezi 8 % a 16 % (Jaeggi et al., 2002). Metodou volby pro diagnostiku CHB je fetální echokardiografie v M módu, viz obrázek (Hunter a Simpson, 2015).



Obr. 10 Fetální echokardiografie – vztah mezi stahem síní (A) a komory (V) Převzato z Hunter a Simpson, 2015

Na vývoj převodního systému má kromě genové exprese a fyzikálních vlivů vliv také přítomnost matčiných protilátek a to hlavně *anti Ro/SSA* a *anti La/SSB*, které se vyskytují většinou u matek trpících Sjögrenovým syndromem nebo systémovým lupus erythematoses (Ambrosi and Wahren-Herlenius, 2012; Scott et al., 1983; Taylor et al., 1988). S přítomností protilátek je asociováno 95% případů sporadických CHB (Baruteau et al., 2016). Tyto protilátky zřejmě ovlivňují regulaci vápníku L-typem Ca kanálu v kardiomyocytech, což vede k ovlivnění přenosu elektrického impulsu. Depozita protilátek také zřejmě mohou spustit apoptózu a zánětlivou reakci vedoucí k fibrotizaci a kalcifikaci převodní tkáně, která vede ke vzniku převodního bloku (Ambrosi and Wahren-Herlenius, 2012). Kongenitální AV blok na podkladě protilátek se vyvíjí nejčastěji mezi 18.a 24. týdnem těhotenství (Ambrosi and Wahren-Herlenius, 2012). Většina poškozených plodů má při narození AV blok 3. stupně, tedy blok kompletní, vyžadující implantaci kardiostimulátoru (Ambrosi and Wahren-Herlenius, 2012).

Mezi další faktory vzniku sporadického CHB patří malformace srdce, některé virové infekce a některé léky. Na vznik a průběh CHB má vliv také MHC matky a dítěte, fetální ovlivňuje, zda dojde ke vzniku CHB a v jakém rozsahu (Ambrosi and Wahren-Herlenius, 2012).

Progresivní familiární srdeční blok je autosomálně dominantní je dědičná varianta CHB. Choroba způsobuje různé varianty AV blokad a blokad Tawarových ramének nebo i AV blok kompletní s širokým QRS komplexem (Makita et al., 2012).

V patogenezi progresivního familiárního srdečního bloku (PFHB) hraje roli kromě genů *SCN5A*, *SCB1B*, *TRPM4*, *SCN1B*, *SCN10A*, *TRPM4*, *KCNK17* které ovlivňují napěťově ovládané sodíkové kanály také gen *Gja5*, kódující konexin 40 (Baruteau et al., 2016; Makita et al., 2012). Jedinci s postižením *SCN5A* se manifestují také syndromem dlouhého QT a Brugada syndromem (Kanter et al., 2012). Vrozený AV blok může být způsoben také genem *Nkx2.5* nebo *Tbx5* (Baruteau et al., 2016).

Gen *Nkx2.5* se kromě již zmíněného zřejmě účastní buď zavzetí buněk do CCS anebo tyto buňky alespoň udržuje jeho součástí. *Nkx2.5* ovlivňuje *Cx40*⁻, *Cx45*⁺ buňky AVN a způsobuje jeho hypoplázi. Množství buněk zavzatých do CCS je přímo úměrné expresi *Nkx 2.5* (Jay et al., 2004). Převodní vlastnosti Hisova svazku (HV interval) nejsou ovlivněny, i když HB je také ovlivněn morfologicky. S menším množstvím buněk HB souvisí menší amplituda signálu HB na EKG (Jay et al., 2004). Dále u *Nkx 2.5* mutantů dochází k rozšíření QRS, z jednoho Purkyňova vlákna je zřejmě aktivována větší část myokardu než u jedinců zdravých (Jay et al., 2004). HB *Nkx2.5* mutantů je štíhlejší, ale denzita buněčných jader uvnitř je větší. Menší kardiomyocyty se nacházejí i v AVN. V tkáni AVN dále dochází k fibrotizaci. Obojí vyúsťuje v prodloužení PQ intervalu a tedy v AV blok 1. stupně (Chowdhury et al., 2015). Následky *Nkx2.5* mutace jsou rozsáhlejší u myši než u člověka. Mutovaná myš má totiž i nedostatečnou expresi *Id2* a *Gja5* v komorovém CS (Chowdhury et al., 2015).

Transkripční faktor *Tbx5* se účastní při vzniku Holt Oramova syndromu, autosomálně dominantního syndromu způsobujícího deformity horních končetin, srdeční malformace a poškození převodního systému, včetně AV bloku (Baban et al., 2014; Holt and Oram, 1960). Mechanismus vzniku Holt Oram syndromu může souviset s faktem, že *Tbx5* je transkripční faktor nadřazený genu *SCN5A* viz výše (Arnolds et al., 2012).

CHB bývá asociován také s Kearns Sayre mitochondriálním syndromem (Kabunga et al., 2015), transpozicí velkých cév (Warnes, 2006) a heterotaxii (Taketazu et al., 2006).

Závěr

Hisův svazek umožňuje rychlý převod elektrického impulsu do apexu komory, odkud se v adultním srdci endotermů komory aktivují. Jeho tkáň vzniká společně se zbytkem komorového septa z interventrikulárního prstence.

Obratlovci, kteří postrádají komorové septum, tedy ektotermové, kromě skupiny Archosauria, Hisův svazek nemají. Vznik HB totiž zřejmě nesouvisí až tak se vznikem endotermie, jak se dříve myslelo, ale s přítomností komorového septa, které je ale pro nároky endotermního metabolismu na srdce také důležité.

Při nepřítomnosti HB v embryonálním období se impuls šíří ve směru „base to apex“ trabekulami s vhodnou geometrií. Tyto trabekuly jsou homologické převodní tkáni endotermů, která nevznikla dvakrát nezávisle. Pracovní myokard endotermů vzniká sekundárně. K maturaci HB a začátku funkce nedochází hned po jeho vzniku, ale až po dokončení septace, kdy HB začne exprimovat geny důležité pro rychlé vedení elektrického impulsu. Po maturaci se impuls šíří celým komorovým myokardem ve směru „apex to base“. Oddělení HB od okolí se kromě vaziva podílí i nevedoucí „gap junctions“, které tvoří HB s okolním pracovním myokardem. Výsledkem tak je, že impuls se dostává do apexu komory, aniž by aktivoval okolní kardiomyocyty.

Anulus fibrosus, vazivová izolace oddělující atria a komory, vzniká vrůstem endokardových polštářků a epikardiálních buněk do tkáně atrioventrikulárního kanálu, kde se jejich srůstem přerušuje junkční myokard a jediným spojením mezi síní a komorou tak zůstane Hisův svazek.

Na vznik preexcitačního Wolf Parkinson White syndromu mají zřejmě vliv subepikardiální akcesorní dráhy vzniklé *de novo* na základě malregulace tkáně atrioventrikulárního kanálu (vzniká z něj atrioventrikulární uzel). Na rozdíl od toho akcesorní dráhy vzniklé na základě nedokončení vazivového *anulus fibrosus* se podílí spíše na vzniku perinatálního AVRT (AV reentry tachykardie). Tyto akcesorní dráhy mají tendenci regredovat a měnit se ve vazivo, a proto perinatální AVRT u dětí postupně odeznívá. Kongenitální AV blok, tedy porucha převodu elektrického signálu přes AVN a Hisův svazek vzniká buď na základě imunitní reakce na mateřské protilátky, skříženě reagující s vyvíjející se tkání převodního systému plodu, nebo na základě poškození exprese genů podílejících se na vývoji převodního systému. Ke vzniku kongenitálního AV bloku může dojít buď spontánní mutací, nebo může být tento blok autosomálně dominantně dědičný. Geny důležité pro patogenezi kongenitálního AV bloku jsou geny ovlivňující napětově ovládané iontové kanály, geny pro syntézu konexinů a transkripční faktory účastníci se morfogeneze převodního systému.

Použitá literatura

- Aanhaanen, W.T.J., Mommersteeg, M.T.M., Norden, J., Wakker, V., de Gier-de Vries, C., Anderson, R.H., Kispert, A., Moorman, A.F.M., and Christoffels, V.M. (2010). Developmental origin, growth, and three-dimensional architecture of the atrioventricular conduction axis of the mouse heart. *Circ. Res.* *107*, 728–736.
- Aanhaanen, W.T.J., Boukens, B.J.D., Sizarov, A., Wakker, V., de Gier-de Vries, C., van Ginneken, A.C., Moorman, A.F.M., Coronel, R., and Christoffels, V.M. (2011). Defective Tbx2-dependent patterning of the atrioventricular canal myocardium causes accessory pathway formation in mice. *J. Clin. Invest.* *121*, 534–544.
- Aggarwal, V., Dobrolet, N., Fishberger, S., Zablah, J., Jayakar, P., and Ammous, Z. (2015). PRKAG2 mutation: An easily missed cardiac specific non-lysosomal glycogenosis. *Ann Pediatr Cardiol* *8*, 153–156.
- Alanis, J., Gonzalez, H., and Lopez, E. (1958). The electrical activity of the bundle of His. *J. Physiol. (Lond.)* *142*, 127–140.
- Ambrosi, A., and Wahren-Herlenius, M. (2012). Congenital heart block: evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies. *Arthritis Res Ther* *14*, 208.
- Anderson, R.H. (1972). The disposition and innervation of atrioventricular ring specialized tissue in rats and rabbits. *J. Anat.* *113*, 197–211.
- Anderson, R.H., and Becker, A.E. (1981). Stanley Kent and accessory atrioventricular connections. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* *81*, 649–658.
- Anderson, R.H., Ho, S.Y., and Becker, A.E. (1983). The surgical anatomy of the conduction tissues. *Thorax* *38*, 408–420.
- Arbel, E.R., Liberthson, R., Langendorf, R., Pick, A., Lev, M., and Fishman, A.P. (1977). Electrophysiological and anatomical observations on the heart of the African lungfish. *Am. J. Physiol.* *232*, H24-34.
- Arnolds, D.E., Liu, F., Fahrenbach, J.P., Kim, G.H., Schillinger, K.J., Smemo, S., McNally, E.M., Nobrega, M.A., Patel, V.V., and Moskowitz, I.P. (2012). TBX5 drives Scn5a expression to regulate cardiac conduction system function. *J Clin Invest* *122*, 2509–2518.
- Atoui, M., Gunda, S., Lakkireddy, D., and Mahapatra, S. (2015). Radiofrequency Ablation to Prevent Sudden Cardiac Death. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* *11*, 121–128.
- Baban, A., Pitto, L., Pulignani, S., Cresci, M., Mariani, L., Gambacciani, C., Digilio, M.C., Pongiglione, G., and Albanese, S. (2014). Holt-Oram syndrome with intermediate atrioventricular canal defect, and aortic coarctation: functional characterization of a de novo TBX5 mutation. *Am. J. Med. Genet. A* *164A*, 1419–1424.
- Bakker, M.L., Moorman, A.F.M., and Christoffels, V.M. (2010). The atrioventricular node: origin, development, and genetic program. *Trends Cardiovasc. Med.* *20*, 164–171.
- Baruteau, A.-E., Pass, R.H., Thambo, J.-B., Behaghel, A., Le Pennec, S., Perdreau, E., Combes, N., Liberman, L., and McLeod, C.J. (2016). Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management. *Eur J Pediatr* *175*, 1235–1248.
- Basso, C., Corrado, D., Rossi, L., and Thiene, G. (2001). Ventricular preexcitation in children and young adults: atrial myocarditis as a possible trigger of sudden death. *Circulation* *103*, 269–275.
- Becker, A.E., Anderson, R.H., Wellens, J.H., and Durrer, D. (1976). Proceedings: Anatomy of ventricular pre-excitation. *Br Heart J* *38*, 879.
- Becker, A.E., Anderson, R.H., Durrer, D., and Wellens, H.J. (1978). The anatomical substrates of wolff-parkinson-white syndrome. A clinicopathologic correlation in seven patients. *Circulation* *57*, 870–879.

- Brucato, A., Jonzon, A., Friedman, D., Allan, L.D., Vignati, G., Gasparini, M., Stein, J.I., Montella, S., Michaelsson, M., and Buyon, J. (2003). Proposal for a new definition of congenital complete atrioventricular block. *Lupus* *12*, 427–435.
- Calkins, H. (2017). Editorial commentary: Wolff-Parkinson-White pattern and syndrome: Where do we stand in 2017? *Trends Cardiovasc. Med.* *27*, 269–270.
- Cheng, G., Litchenberg, W.H., Cole, G.J., Mikawa, T., Thompson, R.P., and Gourdie, R.G. (1999). Development of the cardiac conduction system involves recruitment within a multipotent cardiomyogenic lineage. *Development* *126*, 5041–5049.
- Chi, N.C., Shaw, R.M., Jungblut, B., Huisken, J., Ferrer, T., Arnaout, R., Scott, I., Beis, D., Xiao, T., Baier, H., et al. (2008). Genetic and physiologic dissection of the vertebrate cardiac conduction system. *PLoS Biol.* *6*, e109.
- Chiari, Y., Cahais, V., Galtier, N., and Delsuc, F. (2012). Phylogenomic analyses support the position of turtles as the sister group of birds and crocodiles (Archosauria). *BMC Biology* *10*, 65.
- Chowdhury, R., Ashraf, H., Melanson, M., Tanada, Y., Nguyen, M., Silberbach, G.M., Wakimoto, H., Benson, D.W., Anderson, R.H., and Kasahara, H. (2015). A Mouse Model of Human Congenital Heart Disease: Progressive Atrioventricular Block Induced by a Heterozygous Nkx2-5 Homeodomain Missense Mutation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* *8*, 1255–1264.
- Christoffels, V., and Moorman, A. (2009). Development of the Cardiac Conduction System Why Are Some Regions of the Heart More Arrhythmogenic Than Others? *CIRCULATION-ARRHYTHMIA AND ELECTROPHYSIOLOGY* *2*, 195–207.
- Christoffels, V.M., Smits, G.J., Kispert, A., and Moorman, A.F. (2010). Development of the pacemaker tissues of the heart. *Circulation Research* *106*, 240–254.
- Chuck, E.T., Freeman, D.M., Watanabe, M., and Rosenbaum, D.S. (1997). Changing activation sequence in the embryonic chick heart. Implications for the development of the His-Purkinje system. *Circulation Research* *81*, 470–476.
- Davies, F. (1930a). Further studies of the conducting system of the bird's heart. *Journal of Anatomy* *64*, 319.
- Davies, F. (1930b). The conducting system of the bird's heart. *Journal of Anatomy* *64*, 129.
- Davies, F. (1942). The conducting system of the vertebrate heart. *British Heart Journal* *4*, 66.
- Davies, F., and Francis, E.T.B. (1941). The heart of the salamander (*Salamandra salamandra*, L.), with special reference to the conducting (connecting) system and its bearing on the phylogeny of the conducting systems of mammalian and avian hearts. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* *231*, 99–130.
- Davies, F., and Francis, E.T.B. (1946). The conducting system of the vertebrate heart. *Biol Rev Camb Philos Soc* *21*, 173–188.
- Davies, F., Francis, E.T.B., and King, T.S. (1952). The conducting (connecting) system of the crocodilian heart. *Journal of Anatomy* *86*, 152.
- Davies, M.J., Anderson, R.H., and Becker, A.E. (1983). Embryology of the conduction tissues. *The Conduction System of the Heart*. London: Butterworths 81–94.
- Deal, B.J., Keane, J.F., Gillette, P.C., and Garson, A. (1985). Wolff-Parkinson-White syndrome and supraventricular tachycardia during infancy: management and follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* *5*, 130–135.
- Frink, R.J., and James, T.N. (1973). Normal blood supply to the human His bundle and proximal bundle branches. *Circulation* *47*, 8–18.
- Fujii, S., Hirota, A., and Kamino, K. (1981). Action potential synchrony in embryonic precontractile chick heart: optical monitoring with potentiometric dyes. *J. Physiol. (Lond.)*

319, 529–541.

Gaussin, V., Morley, G.E., Cox, L., Zwijsen, A., Vance, K.M., Emile, L., Tian, Y., Liu, J., Hong, C., Myers, D., et al. (2005). Alk3/Bmpr1a receptor is required for development of the atrioventricular canal into valves and annulus fibrosus. *Circ. Res.* 97, 219–226.

Gollob, M.H., Green, M.S., Tang, A.S., Gollob, T., Karibe, A., Ali Hassan, A.S., Ahmad, F., Lozado, R., Shah, G., Fananapazir, L., et al. (2001). Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N. Engl. J. Med.* 344, 1823–1831.

Gollob, M.H., Green, M.S., Tang, A.S.L., and Roberts, R. (2002). PRKAG2 cardiac syndrome: familial ventricular preexcitation, conduction system disease, and cardiac hypertrophy. *Curr. Opin. Cardiol.* 17, 229–234.

Gorza, L., Schiaffino, S., and Vitadello, M. (1988). Heart conduction system: a neural crest derivative? *Brain Res.* 457, 360–366.

Goudevenos, J.A., Katsouras, C.S., Graekas, G., Argiri, O., Giogiakas, V., and Sideris, D.A. (2000). Ventricular pre-excitation in the general population: a study on the mode of presentation and clinical course. *Heart* 83, 29–34.

Gourdie, R.G., Wei, Y., Kim, D., Klatt, S.C., and Mikawa, T. (1998). Endothelin-induced conversion of embryonic heart muscle cells into impulse-conducting Purkinje fibers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 6815–6818.

Graham, A. (2000). The evolution of the vertebrates--genes and development. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 10, 624–628.

Gregorovicova, M., Sedmera, D., and Jensen, B. (2018). Relative position of the atrioventricular canal determines the electrical activation of developing reptile ventricles. *J. Exp. Biol.* 221.

Gros, D., Dupays, L., Alcoléa, S., Meysen, S., Miquerol, L., and Théveniau-Ruissy, M. (2004). Genetically modified mice: tools to decode the functions of connexins in the heart—new models for cardiovascular research. *Cardiovasc. Res.* 62, 299–308.

Gurjarpadhye, A., Hewett, K.W., Justus, C., Wen, X., Stadt, H., Kirby, M.L., Sedmera, D., and Gourdie, R.G. (2007). Cardiac neural crest ablation inhibits compaction and electrical function of conduction system bundles. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 292, H1291–1300.

Hahurij, N., Groot, A., Kolditz, D., Bokenkamp, R., Schali, M., Poelmann, R., and Blom, N. (2008). Accessory atrioventricular myocardial connections in the developing human heart - Relevance for perinatal supraventricular tachycardias. *CIRCULATION* 117, 2850–2858.

Hahurij, N., Kolditz, D., Bokenkamp, R., Markwald, R., Schali, M., Poelmann, R., Gittenberger-de Groot, A., and Blom, N. (2011). Accessory Atrioventricular Myocardial Pathways in Mouse Heart Development: Substrate for Supraventricular Tachycardias. *PEDIATRIC RESEARCH* 70, 37–43.

Hamburger, V., and Hamilton, H.L. (1992). A series of normal stages in the development of the chick embryo. 1951. *Dev. Dyn.* 195, 231–272.

His, W. (1893). Die Tätigkeit des embryonalen Herzens und deren Bedeutung für die Lehre von der Herzbewegung beim Erwachsenen. *Arb Med Klin (Leipzig)* 14.

Hoff, E.C., Kramer, T.C., DuBois, D., and Patten, B.M. (1939). The development of the electrocardiogram of the embryonic heart. *American Heart Journal* 17, 470–488.

Holt, M., and Oram, S. (1960). FAMILIAL HEART DISEASE WITH SKELETAL MALFORMATIONS. *Br Heart J* 22, 236–242.

Hoogaars, W.M.H., Tessari, A., Moorman, A.F.M., de Boer, P.A.J., Hagoort, J., Soufan, A.T., Campione, M., and Christoffels, V.M. (2004). The transcriptional repressor Tbx3 delineates the developing central conduction system of the heart. *Cardiovascular Research* 62, 489–499.

- Hunter, L.E., and Simpson, J.M. (2015). Atrioventricular block during fetal life. *J Saudi Heart Assoc* 27, 164–178.
- Icardo, J.M. (2006). Conus arteriosus of the teleost heart: dismissed, but not missed. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 288, 900–908.
- Icardo, J.M., and Colvee, E. (2011). The atrioventricular region of the teleost heart. A distinct heart segment. *Anat Rec (Hoboken)* 294, 236–242.
- Jaeggi, E.T., Hamilton, R.M., Silverman, E.D., Zamora, S.A., and Hornberger, L.K. (2002). Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39, 130–137.
- James, T.N., and Sherf, L. (1971). Fine structure of the His bundle. *Circulation* 44, 9–28.
- Jay, P.Y., Harris, B.S., Maguire, C.T., Buerger, A., Wakimoto, H., Tanaka, M., Kupersmidt, S., Roden, D.M., Schultheiss, T.M., O'Brien, T.X., et al. (2004). Nkx2-5 mutation causes anatomic hypoplasia of the cardiac conduction system. *J Clin Invest* 113, 1130–1137.
- Jensen, B., Boukens, B.J.D., Postma, A.V., Gunst, Q.D., van den Hoff, M.J.B., Moorman, A.F.M., Wang, T., and Christoffels, V.M. (2012). Identifying the evolutionary building blocks of the cardiac conduction system. *PLoS ONE* 7, e44231.
- Jensen, B., Wang, T., Christoffels, V.M., and Moorman, A.F.M. (2013a). Review: Evolution and development of the building plan of the vertebrate heart. *BBA - Molecular Cell Research* 1833, 783–794.
- Jensen, B., van den Berg, G., van den Doel, R., Oostra, R., Wang, T., and Moorman, A. (2013b). Development of the Hearts of Lizards and Snakes and Perspectives to Cardiac Evolution. *PLOS ONE* 8.
- Jensen, B., Boukens, B.J., Crossley, D.A., Conner, J., Mohan, R.A., van Duijvenboden, K., Postma, A.V., Gloschat, C.R., Elsey, R.M., Sedmera, D., et al. (2018). Specialized impulse conduction pathway in the alligator heart. *Elife* 7.
- Jongbloed, M.R.M., Wijffels, M.C.E.F., Schalij, M.J., Blom, N.A., Poelmann, R.E., van der Laarse, A., Mentink, M.M.T., Wang, Z., Fishman, G.I., and Gittenberger-de Groot, A.C. (2005). Development of the right ventricular inflow tract and moderator band: a possible morphological and functional explanation for Mahaim tachycardia. *Circ. Res.* 96, 776–783.
- Kabunga, P., Lau, A.K., Phan, K., Puranik, R., Liang, C., Davis, R.L., Sue, C.M., and Sy, R.W. (2015). Systematic review of cardiac electrical disease in Kearns-Sayre syndrome and mitochondrial cytopathy. *Int. J. Cardiol.* 181, 303–310.
- Kanter, R.J., Pfeiffer, R., Hu, D., Barajas-Martinez, H., Carboni, M.P., and Antzelevitch, C. (2012). Brugada-Like Syndrome in Infancy Presenting With Rapid Ventricular Tachycardia and Intraventricular Conduction Delay. *Circulation* 125, 14–22.
- Keibel, F., and Mall, F.P. (1910). *Manual of Human Embryology I.* (Philadelphia: J. B. Lippincott Company).
- Ko, J.K., Deal, B.J., Strasburger, J.F., and Benson, D.W. (1992). Supraventricular tachycardia mechanisms and their age distribution in pediatric patients. *Am. J. Cardiol.* 69, 1028–1032.
- Kolditz, D.P., Wijffels, M.C., Blom, N.A., van der Laarse, A., Markwald, R.R., Schalij, M.J., and Gittenberger-de Groot, A.C. (2007). Persistence of functional atrioventricular accessory pathways in postseptated embryonic avian hearts. *Circulation* 115, 17–26.
- Kolditz, D.P., Wijffels, M.C., Blom, N.A., van der Laarse, A., Hahurij, N.D., Lie-Venema, H., Markwald, R.R., Poelmann, R.E., Schalij, M.J., and Gittenberger-de Groot, A.C. (2008). Epicardium-derived cells in development of annulus fibrosis and persistence of accessory pathways. *Circulation* 117, 1508–1517.

- Koshiba-Takeuchi, K., Mori, A.D., Kaynak, B.L., Cebra-Thomas, J., Sukonnik, T., Georges, R.O., Latham, S., Beck, L., Beck, L., Henkelman, R.M., et al. (2009). Reptilian heart development and the molecular basis of cardiac chamber evolution. *Nature* *461*, 95–98.
- Kucera, J.P., Kléber, A.G., and Rohr, S. (1998). Slow conduction in cardiac tissue, II: effects of branching tissue geometry. *Circ. Res.* *83*, 795–805.
- Kuck, K.-H., and Schluter, M. (1993). Junctional tachycardia and the role of catheter ablation. *The Lancet* *341*, 1386–1391.
- Lalani, S.R., Thakuria, J.V., Cox, G.F., Wang, X., Bi, W., Bray, M.S., Shaw, C., Cheung, S.W., Chinault, A.C., Boggs, B.A., et al. (2009). 20p12.3 microdeletion predisposes to Wolff-Parkinson-White syndrome with variable neurocognitive deficits. *J. Med. Genet.* *46*, 168–175.
- Lamers, W.H., Virágh, S., Wessels, A., Moorman, A.F., and Anderson, R.H. (1995). Formation of the tricuspid valve in the human heart. *Circulation* *91*, 111–121.
- Le Gloan, L., Pichon, O., Isidor, B., Boceno, M., Rival, J.-M., David, A., and Le Caignec, C. (2008). A 8.26Mb deletion in 6q16 and a 4.95Mb deletion in 20p12 including JAG1 and BMP2 in a patient with Alagille syndrome and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur J Med Genet* *51*, 651–657.
- Lev, M., and Lerner, R. (1955). The theory of Kent; a histologic study of the normal atrioventricular communications of the human heart. *Circulation* *12*, 176–184.
- Lu, Y., James, T.N., Yamamoto, S., and Terasaki, F. (1993). Cardiac conduction system in the chicken: gross anatomy plus light and electron microscopy. *Anat. Rec.* *236*, 493–510.
- Makita, N., Seki, A., Sumitomo, N., Chkourko, H., Fukuhara, S., Watanabe, H., Shimizu, W., Bezzina, C.R., Hasdemir, C., Mugishima, H., et al. (2012). A Connexin 40 Mutation Associated with a Malignant Variant of Progressive Familial Heart Block Type-1. *Circ Arrhythm Electrophysiol* *5*, 163–172.
- Männer, J., Pérez-Pomares, J.M., Macías, D., and Muñoz-Chápuli, R. (2001). The origin, formation and developmental significance of the epicardium: a review. *Cells Tissues Organs (Print)* *169*, 89–103.
- Márquez, M.F., Moukabary, T., and Gonzalez, M.D. (2014). Jesús Alanís and the first recording of the his bundle: the scientist and the man. *Pacing Clin Electrophysiol* *37*, 1724–1727.
- Michaëlsson, M., Riesenfeld, T., and Jonzon, A. (1997). Natural history of congenital complete atrioventricular block. *Pacing and Clinical Electrophysiology* *20*, 2098–2101.
- Miquerol, L., Meysen, S., Mangoni, M., Bois, P., van Rijen, H.V.M., Abran, P., Jongasma, H., Nargeot, J., and Gros, D. (2004). Architectural and functional asymmetry of the His-Purkinje system of the murine heart. *Cardiovascular Research* *63*, 77–86.
- Miquerol, L., Beyer, S., and Kelly, R.G. (2011). Establishment of the mouse ventricular conduction system. *Cardiovasc. Res.* *91*, 232–242.
- Moorman, A., and Christoffels, V. (2003). Cardiac chamber formation: Development, genes, and evolution. *PHYSIOLOGICAL REVIEWS* *83*, 1223–1267.
- Moskowitz, I.P.G., Kim, J.B., Moore, M.L., Wolf, C.M., Peterson, M.A., Shendure, J., Nobrega, M.A., Yokota, Y., Berul, C., Izumo, S., et al. (2007). Article: A Molecular Pathway Including Id2, Tbx5, and Nkx2-5 Required for Cardiac Conduction System Development. *Cell* *129*, 1365–1376.
- Myers, D.C., and Fishman, G.I. (2003). Molecular and functional maturation of the murine cardiac conduction system. *Trends in Cardiovascular Medicine* *13*, 289–295.
- Nair, M.G. (1973). The development of the nervous system in the heart of the Chinese carp, *Cyprinus carpio* (Linnaeus), with a special reference to its conducting system. *Mikroskopie* *29*, 1–7.
- Olson, E.N. (2006). Gene regulatory networks in the evolution and development of the

heart. *Science* 313, 1922–1927.

Patten, B.M. (1949). Initiation and early changes in the character of the heart beat in vertebrate embryos. *Physiological Reviews* 29, 31–47.

Pennisi, D.J., Rentschler, S., Gourdie, R.G., Fishman, G.I., and Mikawa, T. (2004). Induction and patterning of the cardiac conduction system. *International Journal of Developmental Biology* 46, 765–775.

Poelmann, R.E., Jongbloed, M.R.M., Molin, D.G.M., Fekkes, M.L., Wang, Z., Fishman, G.I., Doetschman, T., Azhar, M., and Gittenberger-de Groot, A.C. (2004). The neural crest is contiguous with the cardiac conduction system in the mouse embryo: a role in induction? *Anat. Embryol.* 208, 389–393.

Poon, K.-L., Liebling, M., Kondrychyn, I., Brand, T., and Korzh, V. (2016). Development of the cardiac conduction system in zebrafish. *Gene Expr. Patterns* 21, 89–96.

Reckova, M., Rosengarten, C., deAlmeida, A., Stanley, C., Wessels, A., Gourdie, R., Thompson, R., and Sedmera, D. (2003). Hemodynamics is a key epigenetic factor in development of the cardiac conduction system. *CIRCULATION RESEARCH* 93, 77–85.

Rentschler, S., Vaidya, D.M., Tamaddon, H., Degenhardt, K., Sassoon, D., Morley, G.E., Jalife, J., and Fishman, G.I. (2001). Visualization and functional characterization of the developing murine cardiac conduction system. *Development* 128, 1785–1792.

Rentschler, S., Zander, J., Meyers, K., France, D., Levine, R., Porter, G., Rivkees, S.A., Morley, G.E., and Fishman, G.I. (2002). Neuregulin-1 promotes formation of the murine cardiac conduction system. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99, 10464–10469.

Rentschler, S., Harris, B.S., Kuznekoff, L., Jain, R., Manderfield, L., Lu, M.M., Morley, G.E., Patel, V.V., and Epstein, J.A. (2011). Notch signaling regulates murine atrioventricular conduction and the formation of accessory pathways. *J. Clin. Invest.* 121, 525–533.

Sano, S., Komori, S., Amano, T., Kohno, I., Ishihara, T., Sawanobori, T., Ijiri, H., and Tamura, K. (1998). Prevalence of ventricular preexcitation in Japanese schoolchildren. *Heart* 79, 374–378.

Scherlag, B.J., and Lazzara, R. (2017). Functional aspects of His bundle physiology and pathophysiology: Clinical implications. *J Electrocardiol* 50, 151–155.

Scott, J.S., Maddison, P.J., Taylor, P.V., Esscher, E., Scott, O., and Skinner, R.P. (1983). Connective-tissue disease, antibodies to ribonucleoprotein, and congenital heart block. *New England Journal of Medicine* 309, 209–212.

Sedmera, D., Reckova, M., Sedmerova, M., Biermann, M., Volejnik, J., Sarre, A., Raddatz, E., McCarthy, R.A., Gourdie, R.G., Thompson, R.P., et al. (2003). Functional and morphological evidence for a ventricular conduction system in zebrafish and *Xenopus* hearts. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 284, H1152–H1160.

Silverman, M.E., Grove, D., and Upshaw, C.B. (2006). Why does the heart beat? The discovery of the electrical system of the heart. *Circulation* 113, 2775–2781.

Sizarov, A., Devalla, H.D., Anderson, R.H., Passier, R., Christoffels, V.M., and Moorman, A.F.M. (2011). Molecular analysis of patterning of conduction tissues in the developing human heart. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4, 532–542.

Suma, K. (2001). Sunao Tawara: a father of modern cardiology. *Pacing Clin Electrophysiol* 24, 88–96.

Sylva, M., van den Hoff, M.J.B., and Moorman, A.F.M. (2014). Development of the human heart. *Am. J. Med. Genet. A* 164A, 1347–1371.

Taketazu, M., Loughheed, J., Yoo, S.-J., Lim, J.S., and Hornberger, L.K. (2006). Spectrum of cardiovascular disease, accuracy of diagnosis, and outcome in fetal heterotaxy syndrome. *The American Journal of Cardiology* 97, 720–724.

Tawara, S. (2000). *Das Reizleitungssystem Des Säugetierherzens [The Conduction System of the Mammalian Heart]*. Jena: Gustav Fischer; 1906. Suma K, Shimada M, trans (London, UK: Imperial College Press).

Taylor, P.V., Taylor, K.F., NORMAN, A., GRIFFITHS, S., and Scott, J.S. (1988). Prevalence of maternal Ro (SS-A) and La (SS-B) autoantibodies in relation to congenital heart block. *Rheumatology* 27, 128–132.

Theiler, K. (1989). *The House Mouse, Atlas of Embryonic Development* (Department of Anatomy University of Zurich, Switzerland).

Tortoriello, T.A., Snyder, C.S., Smith, E., Fenrich Jr, A.L., Friedman, R.A., and Kertesz, N.J. (2003). Frequency of recurrence among infants with supraventricular tachycardia and comparison of recurrence rates among those with and without preexcitation and among those with and without response to digoxin and/or propranolol therapy. *The American Journal of Cardiology* 92, 1045–1049.

Virágh, S., and Challice, C.E. (1977a). The development of the conduction system in the mouse embryo heart: I. The first embryonic AV conduction pathway. *Developmental Biology* 56, 382–396.

Virágh, S., and Challice, C.E. (1977b). The development of the conduction system in the mouse embryo heart: II. Histogenesis of the atrioventricular node and bundle. *Developmental Biology* 56, 397–411.

Virágh, S., and Challice, C.E. (1983). The development of the early atrioventricular conduction system in the embryonic heart. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 61, 775–792.

Virágh, S.Z., and Challice, C.E. (1982). The development of the conduction system in the mouse embryo heart: IV. Differentiation of the atrioventricular conduction system. *Developmental Biology* 89, 25–40.

Warnes, C.A. (2006). Transposition of the great arteries. *Circulation* 114, 2699–2709.

van Weerd, J.H., and Christoffels, V.M. (2016). The formation and function of the cardiac conduction system. *Development (Cambridge, England)* 143, 197–210.

Wessels, A., Markman, M.W., Vermeulen, J.L., Anderson, R.H., Moorman, A.F., and Lamers, W.H. (1996). The development of the atrioventricular junction in the human heart. *Circ. Res.* 78, 110–117.

Wiedermann, C.J., Becker, A.E., Hopferwieser, T., Mühlberger, V., and Knapp, E. (1987). Sudden death in a young competitive athlete with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur. Heart J.* 8, 651–655.

Zaidi, S., Choi, M., Wakimoto, H., Ma, L., Jiang, J., Overton, J.D., Romano-Adesman, A., Bjornson, R.D., Breitbart, R.E., Brown, K.K., et al. (2013). De novo mutations in histone modifying genes in congenital heart disease. *Nature* 498, 220–223.

Zhou, B., von Gise, A., Ma, Q., Hu, Y.W., and Pu, W.T. (2010). Genetic fate mapping demonstrates contribution of epicardium-derived cells to the annulus fibrosus of the mammalian heart. *Dev. Biol.* 338, 251–261.