

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



Myokardiální rukávce plicních žil a fibrilace síní

MUDr. Petra Hájková

Autoreferát disertační práce

Obor: Patologie

Hradec Králové, 2006

Dizertační práce byla podpořena grantem IGA MZ č. NA/7592 - 3.

Disertační práce byla vypracována v rámci prezenční formy postgraduálního studia v oboru patologie na Fingerlandově ústavu patologie Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Uchazeč: MUDr. Petra Hájková
Fingerlandův ústav patologie, Lékařská fakulta UK
a Fakultní nemocnice, Hradec Králové, 500 05

Školitel: Prof. MUDr. Ivo Šteiner, CSc.
Fingerlandův ústav patologie, Lékařská fakulta UK
a Fakultní nemocnice, Hradec Králové, 500 05

Školitel specialista: MUDr. Ivana Kholová, PhD.
Department of Pathology and Forensic Medicine
Institute of Clinical Medicine
University of Kuopio and Kuopio University Hospital
P.O.Box 1627, FIN-70211 Kuopio, Finland

Oponenti:

Doc. MUDr. Viera Povýšilová, CSc.
Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK
FN Motol, V Úvalu 84 150 00 Praha 5 - Motol

MUDr. Petr Vojtíšek, CSc.
Primář kardiologického oddělení int. klin.
Krajská nemocnice, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

Stanovisko k disertaci bylo vypracováno vedením Fingerlandova ústavu patologie, Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze.

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátě Lékařské fakulty v Hradci Králové, Šimkova 870.

Prof. MUDr. Josef Špaček, DrSc.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací v oboru patologie a soudního lékařství.

Obsah

1	Přehled použitých zkratk	4
2	Úvod	5
3	Cíle disertační práce	5
4	Metodika a způsob získávání dat	6
5	Statistické metody	8
6	Výsledky	8
6.1	Amyloid v srdečních síních a v MRPŽ	10
6.2	Jizvení v MRPŽ	12
6.3	Další patologické změny v MRPŽ	14
7	Diskuse	15
8	Závěr	18
9	Literatura	19

1 Přehled použitých zkratek

AA	sekundární amyloid
AF	familiární amyloidóza
AH	amyloid těžkých řetězců
AL	amyloid lehkých řetězců (primární amyloid)
ANP	atriální natriuretický peptid
CTGF	connective tissue growth factor, růstový faktor pojivové tkáně
DM	diabetes mellitus
FS	fibrilace síní
HE	hematoxylin - eosin
HN	hypertenzní nemoc
IAA	izolovaný síňový amyloid
ICHS	ischemická choroba srdeční
LD	levá dolní plicní žíla
LH	levá horní plicní žíla
LS	levá síň
MRPŽ	myokardiální rukávce plicních žil
MSPV	myocardial sleeves of pulmonary veins
P	společná pravá plicní žíla
PD	pravá dolní plicní žíla
PH	pravá horní plicní žíla
PŽ	plicní žíla (y)
PŽ - LS	junkce plicní žíly a levé síně
SSA	systémový senilní srdeční amyloid
TGF - B 1	tissue growth factor - B 1, tkáňový růstový faktor - B 1
TT	transthyretin derived amyloid, amyloid vznikající z transtyreтину
TTR	transtyreтин

2 Úvod

Fibrilace síní (FS) patří mezi nejčastější supraventrikulární arytmie vyskytující se u starší populace. Prevalence této arytmie stále stoupá.

V posledních letech bylo elektrofyziologickými studii prokázáno, že ektopické vzruchy spouštějící FS vycházejí nejčastěji z výběžků myokardu na plicní žíly, z takzvaných myokardiálních rukávců plicních žil (MRPŽ) (13). Tento poznatek vzbudil zájem mnoha badatelů nejrůznějších oborů. MRPŽ byly popsány anatomy již počátkem minulého století, nebylo však mnoho známo o jejich funkci.

Ektopické vzruchy spouštějící srdeční arytmie obecně vznikají nejčastěji v myokardu předem strukturálně změněném. Častou strukturální změnou je jizvení myokardu - jizva po infarktu myokardu či disperzní fibrózy při chronické ischemické chorobě srdeční. Změnou struktury mohou být také depozita amyloidu, která se nacházejí velmi často v myokardu starších osob.

Jako první popsal amyloid makroskopicky Rokitsansky (31) v roce 1842. Histologický obraz a název amyloid je dílem Virchowa (37) z roku 1855. V roce 1876 popsal pražský patolog Soyka (33) stařecký amyloid srdce. Jeho variantu, izolovaný síňový amyloid (IAA), popsal Westermarck (38) roku 1979. Z let 1986 a 1990 pochází práce Kayeho a spol. (18, 19) a Johanssona a Westermarka (17); tyto autoři prokázali, že bílkovinným prekurzorem IAA je atriální natriuretický peptid. Roku 1987 se IAA a jeho vztahem k věku zabýval Šteiner (34).

Cílem této disertační práce bylo zjistit, zda se IAA vyskytuje kromě srdečních síní také v MRPŽ a především objasnit, zda existuje souvislost mezi jeho předpokládaným výskytem v myokardiálních rukávcích a FS.

3 Cíle disertační práce

Předkládaná disertační práce sleduje tyto cíle:

1. Sestavit nekropický soubor 100 srdcí pacientů pitvaných na Fingerlandově ústavu patologie.
Vytvořit dvě skupiny pacientů, 50 pacientů s anamnézou chronické FS a 50 kontrolních pacientů s anamnézou sinusového rytmu.
2. Histologicky vyšetřit plicní žíly každého srdce, zjistit eventuální přítomnost MRPŽ a jejich morfologický popis.
3. Pomocí speciálního histologického barvení (Saturnová červec - Maldyk) zjistit, zda se v MRPŽ vyskytuje amyloid.
Určit typ amyloidu imunohistochemickými metodami s pomocí protilátek proti IAA, AA, TT a AL amyloidům.
4. Korelovat klinická, histologická a imunohistochemická data. Zjistit, zda existuje vztah mezi předpokládaným výskytem srdečního amyloidu plicních žil a FS.

4 Metodika a způsob získávání dat

Během tří let (2002 - 2005) jsme prospektivně vyšetřili 100 srdcí zemřelých pacientů, pitvaných na Fingerlandově ústavu patologie v Hradci Králové. Soubor je tvořen 50 pacienty s klinickou anamnézou déletrvající fibrilace síní (skupina FS) a dalšími 50 kontrolními případy, pacienty s anamnézou sinusového rytmu (skupina Sinus). Kontrolní případy byly vybírány tak, aby zhruba věkem a pohlavím korelovaly s první skupinou. Vyšetření byli pouze nemocní zemřelí ve fakultní nemocnici; k dispozici byly chorobopisy pacientů.

Histologické vyšetřování s hodnocením amyloidózy a jizvení MRPŽ bylo prováděno bez znalosti klinických dat pacientů. Teprve po vyšetření celého souboru byly jednotlivé případy rozříděny klinickým lékařem - kardiologem na skupiny s fibrilací síní a na skupinu osob se sinusovým rytmem.

Skupina FS

- *permanentní FS* alespoň poslední dva roky
- *paroxysmální FS*
- *terminální FS*

Skupina sinus

- *sinusový rytmus*
- *terminální FS*, avšak s prokázaným sinusovým rytmem v průběhu posledního roku

Jednotlivá srdce byla při pitvě odebrána standardizovaným speciálním postupem:

Plicní žíly byly odstříženy co nejbliže plicnímu hilu. Při pitvě srdce nebyla rozstřížena levá síň ani plicní žíly; poté byla levá síň s plicními žilami pečlivě odpreparována od ostatních srdečních oddílů a do jednotlivých plicních žil byly vsunuty skleněné trubičky podobného kalibru, jako plicní žíly, které pomáhaly udržet původní tvar žil; ten by jinak byl během fixace ve formalinovém roztoku porušen.

Po dvacetičtyřhodinové fixaci v 10% roztoku formalinu byly jednotlivé plicní žíly označeny na povrchu podélně barevnými tušemi; podle hodinového ciferníku byly na čísle dvanáct označeny modrou linkou, na čísle tři linkou černou, následně byla tuš na makroskopickém preparátu fixována Bouinovým roztokem. Označení tuší bylo nutné pro cirkulární orientaci myokardiálních rukávců v histologickém preparátu.

Jednotlivé plicní žíly byly označeny: PH - pravá horní, PD - pravá dolní, LH - levá horní, LD - levá dolní; následně byly provedeny příčné řezy o tloušťce 4 - 5 mm.

Cirkulární řezy byly označeny číselně od periferie až po venoatriální ústí (např. PH 1, PH 2, PH 3, atd.). Počet řezů z jednotlivých PŽ byl různý (většinou 3 - 5), vzhledem k jejich rozdílné délce.

Z každého srdce jsme dále standardně odebrali po jednom vzorku myokardu pravé komory a levé komory, jeden vzorek z pravé síně, dva vzorky ze síně levé (přední a zadní stěna) a jeden vzorek z ouška levé síně. Celkově tedy kromě PŽ navíc 6 vzorků.

Vzorky z plicních žil i ze srdce byly zpracovány běžnou parafinovou technikou a poté barveny hematoxylinem eosinem (HE). Myokardiální rukávec byl při histologickém hodnocení morfologicky popsán (např. délka, cirkulární souvislost, průběh vláken). Délku myokardiálních rukávců jsme stanovovali pouze orientačně, a to z počtu jednotlivých řezů, které MRPŽ obsahovaly. Jednotlivé segmenty rukávců bylo možno topograficky lokalizovat pomocí označení barevnými tušemi.

Plicní žíly, které měly vytvořen rukávec byly následně barveny na amyloid Saturnovou červení (Maldyk). Vzorky srdečních síní a komor byly takto obarveny ve všech případech.

Vzhledem k neočekávanému a prakticky univerzálnímu výskytu fibrózy myokardu rukávců byla studie rozšířena i o sledování tohoto fenoménu. Jeden řez z přibližně střední části délky rukávce byl obarven také metodou Elastika van Gieson na kolagenní a elastická vlákna. Za střední část rukávce jsme zvolili v případě lichého počtu řezů s rukávцем prostřední vzorek, v případě sudého počtu vzorek blíže plicnímu hilu.

Pro odlišení jednotlivých forem senilního amyloidu byly vybrány vzorky plicních žil vyšetřeny imunohistochemicky. K identifikaci izolovaného síňového amyloidu jsme použili protilátku proti atriaálnímu natriuretickému peptidu (CBL, 66, Cymbus Biotechnology; 1 : 6000).

Senilní systémový amyloid jsme prokazovali protilátkou proti transtyreтину (TT, DAKO, 1 : 3200).

Rozsah IAA a rozsah jizvení v MRPŽ byly hodnoceny subjektivně ve stupních 0 - 3: IAA - 0 (nepřítomen), 1 (ojedinělá vlákna amyloidu kolem kardiomyocytů a v drobných cévách, hlavně ve vnitřních vrstvách rukávce), 2 (četnější vlákna v celé tloušťce rukávce), 3 (hustá síť vláken, až solidní ložiska).

Jizvení - 0 (nepřítomno), 1 (ojedinělá ložiska jizvení postihující jen část tloušťky rukávce a/nebo lehké difuzní jizvení), 2 (ojedinělá ložiska jizvení v celé tloušťce rukávce a/nebo středně těžké difuzní jizvení), 3 (četná ložiska jizvení v celé tloušťce rukávce a/nebo těžké difuzní jizvení).

Nástřík koronárních tepen

Pro zjištění geneze jizvení, resp. zdroje cévního zásobení rukávců jsme pokusně na pěti srdcích provedli nástřík koronárních tepen. Srdce s PŽ byla odstřížena od plicních hilů a velkých tepen a dále nepitvána. Do koronárních ústí byl pomocí injekční stříkačky vpraven roztok želatiny obarvený černou tuší. Želatina po krátké době v tepnách ztuhla. Při následném standardním histologickém vyšetření bylo možno tmavý obsah v jednotlivých řezech pozorovat.

5 Statistické metody

Pro statistické zpracování výsledků byl použit software NCSS 2004.

Fisherův přesný test, deskriptivní statistiky, χ^2 test nezávislosti v kontingenční tabulce, případně Fisherův přesný test a jednofaktorová analýza rozptylu s následným Bonferroniho mnohonásobným porovnáním. Statistické hodnocení provedla RNDr. Eva Čermáková z Ústavu biofyziky LF UK v Hradci Králové

6 Výsledky

Z vyšetřených 100 srdcí 41 pocházelo od mužů, věku 65 - 92 roků (prům. $75,0 \pm 8,1$ r.) a 59 od žen, věku 65 - 95 roků (prům. $73 \pm 9,3$ r.).

Z klinických dat pacientů lze shrnout, že 68 mělo arteriální hypertenzi, 39 diabetes mellitus (30 pacientů mělo obě onemocnění), 50 chronickou fibrilaci síní, 27 ischemickou chorobu srdeční, 8 onemocnění srdečních chlopní a 8 chronické cor pulmonale.

Při pitvě bylo 76 srdcí hypertrofických (> 400 g u mužů a > 350 g u žen); u zbývajících 24 srdcí byla váha v normálním rozmezí. Koronární ateroskleróza byla označena jako mírná ($< 50\%$ stenóza lumen) u 44 srdcí a výrazná ($> 50\%$ stenóza lumen) u 56. U 17 srdcí byla zaznamenána výrazná dilatace srdečních síní (obě síně v 11, pouze pravá síň v 5 a pouze levá síň v 1 případě).

	Počet		Průměr. věk (r.)		HN	DM	Příčina smrti					
	Muži	Ženy	Muži	Ženy			ICHS	Chl. vada	Malignita	Cor pulmonale	Jiné	
FS	50		$76,9 \pm 7,3$		34	7 1	22	16	5	8	6	15
	21	29	75,9	77,8								
Sinus	50		$71,7 \pm 9,5$		34	10 4	16	11	3	17	2	17
	20	30	74	69,9								

Tabulka č. 1:

Základní demografická a klinická data všech pacientů souboru.

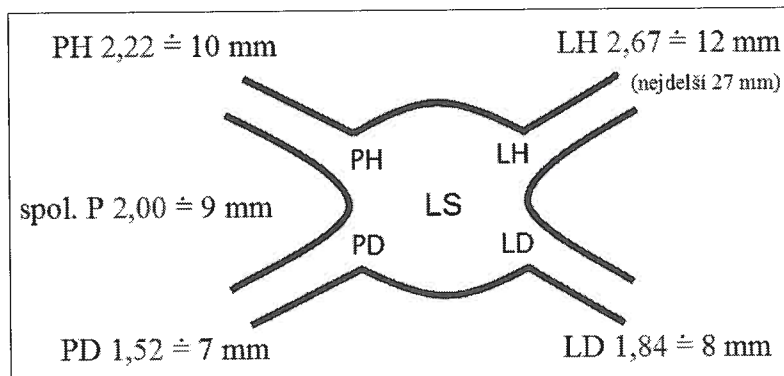
(DM - diabetes mellitus; FS - fibrilace síní; HN - hypertenzní nemoc; ICHS - ischemická choroba srdce)

Většina vyšetřených srdcí měla čtyři plicní žíly, jen v 7 případech byla pravá plicní žíla společná. Celkový počet vyšetřených plicních žil tedy byl 393. Z plicních žil bylo zhotoveno a histologicky vyšetřeno celkem 1158 příčných řezů (průměr 11,6 na jedno srdce).

Myokardiální rukávec byl vytvořen celkem na 349 plicních žilách (88,8%), nejčastěji na PH (95,7%), dále pak na LH (89%) a na PD a LD (obě 85%); společná pravá plicní žíla měla rukávec vytvořen vždy (všech 7 případů, 100%).

Z 93 srdcí se všemi čtyřmi plicními žilami mělo 64 srdcí všechny 4 rukávce, 19 mělo 3 rukávce, 8 mělo 2 rukávce a 2 srdce měla pouze 1 rukávec. Ani jedno srdce tedy nebylo zcela bez rukávce.

Průměrný počet cirkulárních řezů, které měly vytvořeny MRPŽ byl u PH = 2,22; u PD = 1,52; u společné P = 2,0; u LH = 2,67 a u LD = 1,84. Tato čísla byla násobena průměrnou tloušťkou (4,5 mm) cirkulárních řezů. Výsledné orientační délky jednotlivých MRPŽ jsou uvedeny na následujícím schématu.



Obr. č. 1:

Schématické zobrazení levé síně s výslednými orientačními délkami MRPŽ.

PH - pravá horní, PD - pravá dolní, LH - levá horní, LD - levá dolní a spol. P - společná pravá plicní žíla, LS - levá síň.

Rukávce tedy byly obecně delší u horních než u dolních plicních žil a u levých než u pravých plicních žil; v průměru byly tedy nejdelší u levých horních plicních žil.

Charakter rukávců (četnost a distribuce mezi jednotlivými plicními žilami, délka) byly u skupiny pacientů se sinusovým rytmem a u skupiny pacientů s fibrilací síní v podstatě stejné.

6.1 Amyloid v srdečních síních a v MRPŽ

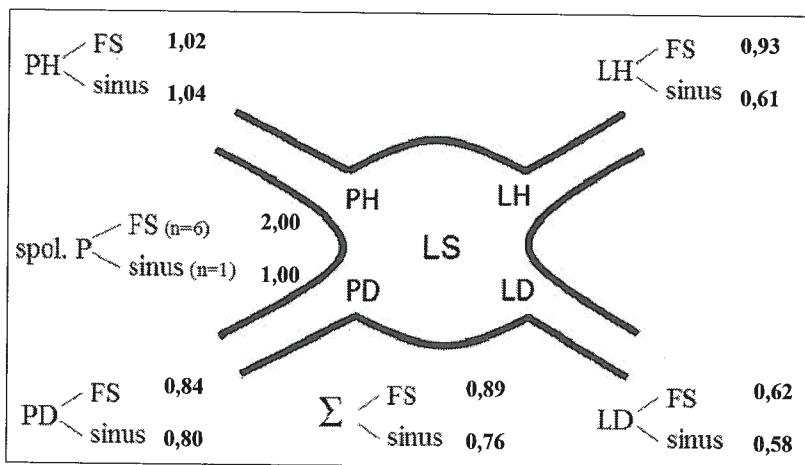
Amyloid byl prokázán ve **stěně síní** u 80 srdcí (80%) - v obou síních v 66 případech, jen v levé síní (v pravé negativní) ve 13 a jen v pravé síní (v levé negativní) v jediném případě.

Častost byla vyšší u žen (88,1%) než u mužů (68,3%). Ve všech případech se imunohistochemicky jednalo o izolovaný síňový amyloid (ANP pozitivní).

V MRPŽ byl IAA prokázán v 68 srdcích (38 ze skupiny s FS a 30 ze skupiny Sinus), celkem ve 192 rukávcích.

Průměrný stupeň kvantity postižení amyloidem u všech 349 rukávců byl: PH = 1,03, PD = 0,82, společná P = 1,86, LH = 0,76 a LD = 0,60.

Průměrný stupeň amyloidózy v jednotlivých PŽ u skupiny s FS a u kontrolní skupiny (Sinus) ukazuje následující schéma.



Obr. č. 2:

Schématické zobrazení průměrného stupně amyloidózy v jednotlivých plicních žilách u skupiny s FS a u kontrolní skupiny (Sinus).

Distribuci jednotlivých stupňů postižení amyloidem v jednotlivých PŽ u skupiny s FS a u kontrolní skupiny (Sinus) zobrazuje tabulka č. 2.

	0		1.°		2.°		3.°	
	Sinus	FS	Sinus	FS	Sinus	FS	Sinus	FS
PH	19	14	14	16	7	9	7	3
PD	18	17	14	12	8	7	1	2
Spol. P	0	1	1	1	0	1	0	3
LH	24	15	17	17	4	10	1	1
LD	25	24	12	12	5	4	1	2
Σ	86	71	58	58	24	31	10	11

(pokračování tabulky)

	Σ		Průměrný °		p	Průměrný ° celkem
	Sinus	FS	Sinus	FS		
PH	47	42	1,04	1,02	n.s.	1,03
PD	41	38	0,8	0,84	n.s.	0,82
Spol. P	1	6	1	2		1,50
LH	46	43	0,61	0,93	n.s.	0,77
LD	43	42	0,58	0,62	n.s.	0,60
Σ	178	171	0,76	0,89		0,825

Tabulka č. 2:

Distribuce jednotlivých stupňů postižení amyloidem v jednotlivých PŽ u skupiny s FS a u kontrolní skupiny (Sinus).

Ačkoliv byl výskyt amyloidu v rukávcích častější u skupiny FS než u skupiny Sinus (76 % vs. 60% srdcí a 58,5% vs. 51,7% rukávců) a také výraznější (průměrný stupeň 0,89 vs. 0,76), neprokázali jsme u těchto výsledků statisticky významný rozdíl (PH p = 0,948; PD p = 0,306; LH p = 0,166 a LD p = 1).

Statisticky byl prokázán pouze významně vyšší stupeň IAA u žen než u mužů v PH (p < 0,001) a v PD (p < 0,05).

Nebyla prokázána statistická závislost stupně IAA na věku (dvě třetiny pacientů byly ale v úzkém věkovém rozmezí 71 - 85 let).

Ve 4 případech jsme zaznamenali postižení srdce současně i senilním systémovým amyloidem (imunohistochemicky transtyreтин pozitivní). Pro tento typ amyloidu není charakteristická limitace na jednotlivé srdeční oddíly; depozita byla přítomna v myokardu komor, síní i rukávců PŽ.

6.2 Jizvení v MRPŽ

Jizvení MRPŽ se překvapivě ukázalo jako nález univerzální. Ve větší či menší míře bylo přítomno ve všech myokardiálních rukávcích PŽ. Bylo mnohem výraznější na jejich periferii (směrem k plicím) než centrálně, při levé síni.

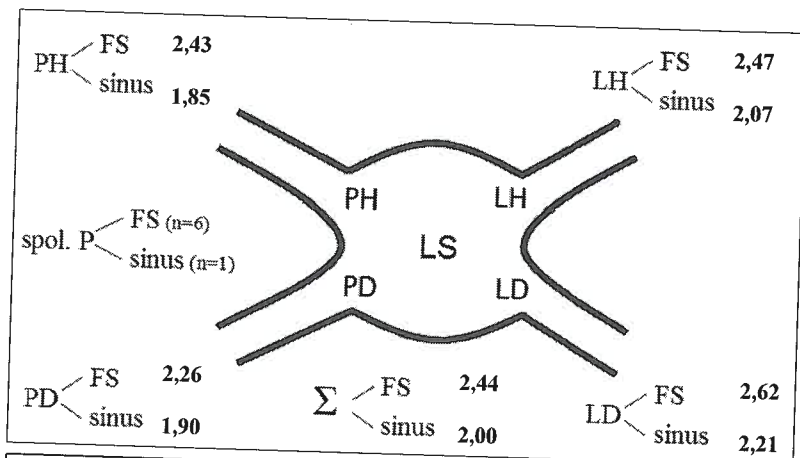
V lehčích stupních postihovalo jen část tloušťky rukávce, někdy jen ostře ohraničený svalový snopec. V těžkých stupních byla zjizvená celá tloušťka. Rukávec byl pak nápadně tenký, což bylo patrné zvláště na jeho periferii, kde zjizvené prstovité výběžky myokardu byly hadovitě zvlněné. Totálně zjizvený myokard rukávců měl hyalinní charakter, ojediněle i s jemnými zrnitými kalcifikacemi. Histologický vzhled jizev je neobvyklý; v barvení hematoxylinem - eosinem jsou eozinofilní a mají homogenní hyalinní až sklovitý charakter; ve speciálním barvení obsahují velké množství elastických vláken, která jsou pravděpodobně příčinou jejich sklovitého vzhledu.

Tyto fibroelastické jizvy se liší od postnekrotických jizev komorového myokardu. Navíc, v myokardiálních rukávcích jsme se nikdy nesetkali s nálezem nekrózy, resp. infarktu.

Vzhledem k topograficky nerovnoměrnému rozložení jizev bylo kvantitativní hodnocení prováděno z řezu z přibližně poloviny délky rukávce (viz metodika).

Průměrný stupeň jizvení u všech 349 rukávců byl: PH = 2,14, PD = 2,08, společná P = 1,59, LH = 2,27 a LD = 2,42.

Průměrný stupeň jizvení v jednotlivých MRPŽ u skupiny s FS a u kontrolní skupiny (Sinus) ukazuje následující schéma.



Obr. č. 3:

Průměrný stupeň jizvení v jednotlivých PŽ u skupiny s FS a u kontrolní skupiny (Sinus).

Distribuci jednotlivých stupňů postižení MRPŽ fibrózou v jednotlivých PŽ u skupiny FS a kontrolní skupiny Sinus ukazuje tabulka č. 3.

	0		1.°		2.°		3.°	
	Sinus	FS	Sinus	FS	Sinus	FS	Sinus	FS
PH	0	0	13	6	28	12	6	24
PD	0	0	12	6	21	16	8	16
Spol. P	0	0	1	0	0	5	0	1
LH	0	0	11	5	21	13	14	25
LD	0	0	6	3	22	10	15	29
Σ	0	0	43	20	92	56	43	95

(pokračování tabulky)

	Σ		Průměrný °		p	Průměrný ° celkem
	Sinus	FS	Sinus	FS		
PH	47	42	1,85	2,43	< 0,001	2,14
PD	41	38	1,90	2,26	0,08	2,08
Spol. P	1	6	1,00	2,17		1,59
LH	46	43	2,07	2,47	< 0,05	2,27
LD	43	42	2,21	2,62	< 0,01	2,42
Σ	178	171	2,00	2,44		2,22

Tabulka č. 3:

Distribuce jednotlivých stupňů postižení MRPŽ fibrózou v jednotlivých PŽ u skupiny FS a u kontrolní skupiny (Sinus).

Statisticky byl významně vyšší stupeň jizvení u skupiny FS oproti skupině Sinus v PH ($p < 0,001$), LH ($p < 0,05$) a LD ($p < 0,01$); u PD byl rozdíl na hranici významnosti ($p = 0,08$).

Významná závislost stupně jizvení na věku byla prokázána u PH ($p = 0,02$) a u LH ($p = 0,03$). Závislost na pohlaví prokázána nebyla.

Nástřikem koronárních tepen obarvenou želatinou jsme prokázali, že rukávce PŽ jsou vyživovány těmito tepnami; v drobných myokardiálních cévách jsme histologicky identifikovali tmavě zabarvený materiál.

Následně jsme hodnotili možnou závislost stupně jizvení MRPŽ na stupni koronární aterosklerózy velkých subepikardiálních tepen; tato závislost prokázána nebyla.

Koronární ateroskleróza	n	Průměrný stupeň jizvení MRPŽ
Mírná (< 50 % stenózy)	44	2,23
Významná (> 50 % stenózy)	56	2,21

Tabulka č.4:

Průměrné stupně jizvení MRPŽ u osob s mírnou a s významnou stenózou koronárních tepen srdce.

6.3 Další patologické změny v MRPŽ

Kromě amyloidózy IAA a jizvení jsme v MRPŽ ojediněle zaznamenali i další chorobné změny - tukovou atrofii, vakuolární degeneraci myokardiálních buněk, nespecifickou chronickou zánětlivou infiltraci, depozita systémového senilního amyloidu (SSA), septickou embolizaci, leukemické infiltráty či metastázu karcinomu. Tyto nálezy jsme však systematicky nehodnotili.

Ve vyšetřované sestavě jsme u celkem čtyř srdcí zastihli poškození myokardu více formami amyloidu současně. Třikrát šlo o depozita IAA a senilního systémového amyloidu (SSA, transtyrelin pozitivní) a jedenkrát byla prokázána depozita IAA, SSA a AA.

7 Diskuse

Přechodem myokardu levé srdeční síně na plicní žíly - myokardiálními rukávci, se zabývala již řada autorů (8, 12, 13, 20, 21, 26, 32). Jimi popisované sestavy jsou však poměrně malé, od 10 do 43 srdcí. Jejich výsledky lze shrnout: MRPŽ jsou vytvořeny u 68 - 100% plicních žil, jejich délka je 4 - 48 mm, většinou však 10-13 mm. Tloušťka rukávce je zhruba 1 mm (ale i až 5 mm); nejsilnější jsou při ústí plicních žil do levé síně, směrem k plicním hilům se ztenčují. Obecně jsou rukávce výrazněji vytvořeny u horních a levých než u dolních a pravých plicních žil.

V naší sestavě 100 srdcí (393 plicních žil) byly rukávce přítomny ve 100% srdcí a v 349 plicních žilách (88,8%), nejčastěji v pravé horní (95,7%). V této práci jsme se nevěnovali přesným morfometrickým parametrům rukávce, například jejich délce a tloušťce. Délku jsme stanovovali pouze orientačně z počtu řezů obsahujících rukávec, při průměrné šířce řezu 4,5 mm. Kalkulované výsledky délky rukávce (PH = 10 mm, spol. P = 9 mm, PD = 7 mm, LH = 12 mm, LD = 8 mm) jsou však v podstatě shodné s výše uvedenými hodnotami. Nejdelší rukávec jsme pozorovali u levé horní plicní žíly; jeho délka byla 27 mm. Kholová a Kautzner (21) popsali rukávec délky až 50 mm.

Soustředili jsme se hlavně na histologický charakter myokardu rukávce. Periferní (plicní) okraj rukávce bývá nepravidelný, sfapcovitý, myokard zde často vytváří vícečetné prstovité výběžky a nemusí obemykat celý obvod žíly. Svalové snopce rukávce jsou uspořádány longitudinálně, cirkulárně i spirálovitě. V morfologii rukávce jsou značné rozdíly mezi jedinci, ale i mezi jednotlivými žilami téhož srdce.

V myokardu rukávce jsme neprokázali struktury převodního systému srdce. Tento nález se shoduje s výsledky téměř všech autorů, kteří se problematikou MRPŽ zabývali; jedinou výjimkou je Perez - Lugones a spol. (28), kteří popisují v MRPŽ buňky převodního systému. Ohlas a recenze na tuto práci však nejsou dobré, kritizována byla především metodika práce a kritéria hodnocení tzv. P buněk (1).

Přítomností **senilního amyloidu** v myokardiálních rukávcech plicních žil se doposud žádná studie nezabývala.

Vztahem amyloidu srdce (ne však MRPŽ) a FS se zabývaly starší nekroptické studie Hodkinsona a Pomeranceové a Cornwella a spol. (3, 16). V těchto studiích přítomnost amyloidu korelovala s FS.

I v novější studii Röckena a spol. (29, 30) byl v chirurgicky odstraněných oušcích pravé síně nemocných s FS IAA častější a výraznější než u nemocných se sinusovým rytmem. Tito autoři zjistili vyšší prevalenci amyloidu u pacientů, kteří podstoupili náhradu mitrální chlopně. Postižení mitrální chlopně může působit výraznou dilataci a hypertrofii levé síně, které následně stimulují syntézu a sekreci ANP, vedoucí k ukládání IAA. Looi (24) popsal signifikantně vyšší častost IAA u pacientů s chronickým revmatickým postižením srdce.

Naše studie potvrdila původní premisu, že se IAA vyskytuje kromě stěn srdečních síní i v MRPŽ.

IAA ve stěnách síní byl prokázán u 80 srdcí (80% incidence) a postihoval obě síně u 66 pacientů, pouze levou síň u 13 a pouze pravou síň u 1 pacienta. Incidence a stupeň postižení srdečních síní IAA narůstá s věkem: od 75% incidence; 0,50 průměrný stupeň; 1,0 medián u pacientů věku 51-60 až k 86% incidence; 1,49 průměrný stupeň a 2,0 medián u pacientů věkového rozmezí 81 - 90 let. Depozita IAA jsou více vyjádřena u žen (88% incidence; 1,45 průměrný stupeň; 2,0 medián) než u mužů (68% incidence; 0,79 průměrný stupeň; 1,0 medián). Postižení levé síně je výraznější (78% incidence; 1,25 průměrný stupeň, 2,0 medián) než postižení pravé síně (67% incidence; 1,09 průměrný stupeň; 1,0 medián). Distribuce IAA ve stěně levé síně je

nepravidelná; depozita amyloidu jsou výraznější v její přední stěně (75% incidence; 1,46 průměrný stupeň; 1,5 medián) než v zadní stěně (73% incidence; 1,12 průměrný stupeň; 1,0 medián) a v oušku levé síně (66% incidence; 1,08 průměrný stupeň; 1,0 medián). Pacienti s chronickou FS mají postižení srdečních síní IAA výraznější (1,34 průměrný stupeň; 2,0 medián) ve srovnání s pacienty se sinusovým rytmem (1,01 průměrný stupeň; 1,5 medián); tento rozdíl však není statisticky významný.

V myokardiálních rukávcích plicních žil byl IAA prokázán v 68 srdcích (38 ze skupiny FS a 30 ze skupiny Sinus), celkem ve 192 rukávcích. Průměrný stupeň postižení amyloidem u všech 349 rukávců byl: PH = 1,03; PD = 0,82; společná P = 1,86; LH = 0,76; LD = 0,60. Častost výskytu IAA v rukávcích i jeho průměrný stupeň byly vyšší u nemocných s FS než u osob bez této arytmie (76% vs. 60% a 58,5% vs. 51,7%) a také výraznější (průměrný stupeň 0,89 vs. 0,76), rozdíly však nedosahují statistické významnosti (PH p = 0,948; PD p = 0,306; LH p = 0,166; LD p = 1).

Jizvení myokardiálních rukávců se v naší sestavě, převážnou většinou osob v 8. a 9. dekádě života, vyskytovalo ve větší či v menší míře zcela univerzálně.

Toto jizvení bylo zaznamenáno již dříve, v několika nekroptických studiích. Jejich výsledky však jsou rozporuplné: jizvení bylo vyjádřeno více u levostranných plicních žil a nekorelovalo s věkem (15) ani s FS (15, 21, 32), v jiných studiích jizvení s FS korelovalo (14, 35), v další práci nebylo jizvení vůbec zaznamenáno (25) či nebylo s FS korelováno.

Podobně nekonzistentní jsou výsledky bioptických studií u nemocných s chronickou FS, ve kterých byly vyšetřeny vzorky síňových oušek či stěn srdečních síní získaných během kardiochirurgických operací. Většina těchto prací prokázala u nemocných s FS, ve srovnání s pacienty se sinusovým rytmem, více fibrózy síňového myokardu (2, 4, 23), což bylo často spojeno s dilatací síně (7, 22, 27).

Röcken a spol. (30) navíc pozorovali signifikantní inverzní korelaci mezi množstvím amyloidu a stupněm intersticiální fibrózy; tento nálezn je podpořen i studií Yoshihary a spol. (39), kde sérové hladiny ANP inverzně korelovaly se stupněm jizvení v levých síních.

Jiné práce ale vztah mezi fibrózou a FS neprokázaly, nebo prokázaly jen vztah k věku (9). Neobvyklé jsou výsledky italských autorů (6), kteří u 8 ze 12 pacientů s paroxysmální FS našli v endomyokardiálních biopsiích pravé síně myokarditidu.

Starší nekroptická práce prokázala u FS změny v sinoatriálním uzlu a v internodálních traktech (5).

Saito a spol. (32) popsali ve své studii 39 srdcí zvýšený výskyt pojivové tkáně mezi myokardiálními buňkami srdečních síní. Předpokládali, že představují degenerativní změnu související s progresivní ischémií a dávali jí do souvislosti se vznikem reentry a tím také terénem pro vznik atriální arytmie. Neprokázali však statistickou významnost mezi tímto jizvením a FS.

Goette a Röcken (10) zaznamenali zvýšené množství vazivové tkáně v oušcích srdečních síní.

Hassink a spol. (14) popisují fibrózní změny různého stupně u všech MRPŽ, které ve své studii vyšetřovali; předpokládali, že tyto změny mohou vést k pomalejšímu šíření srdečních vzruchů a umožňovat lokální reentry v plicních žilách.

Studie 20 srdcí (15) popisuje fibrózní změny MRPŽ u 5 - 7% tranverzálních řezů; tyto změny byly zaznamenány u pacientů ve spojitosti s narůstajícím věkem.

Kholová a Kautzner (21) také popisují fibrózní změny v MRPŽ; předpokládali, že se jedná o degenerativní změny a neprokázali souvislost s FS.

Jizvení myokardiálních rukávců bylo v naší studii vyjádřeno více v levých plicních žilách, nejvíce v levé horní plicní žíle. Nemocní s FS měli jizvení výraznější než pacienti se sinusovým rytmem. Průměrný stupeň jizvení u všech 349 rukávců byl: PH

= 2,14, PD 2,08, společná P = 2,0, LH = 2,27 a LD = 2,42. Statisticky byl významně vyšší stupeň jizvení u skupiny FS oproti skupině Sinus u PH ($p < 0,001$), LH ($p < 0,05$) a LD ($p < 0,01$); u PD byl rozdíl na hranici významnosti ($p = 0,08$). Histologicky obsahují tyto jizvy velké množství elastických vláken.

Přemýšleli jsme, jaká je možná geneze tohoto zvláštního jizvení. V literatuře anatomické ani kardiologické jsme nenalezli odpověď na otázku, jak jsou MRPŽ vyživovány. Teoreticky jsme uvažovali o dvou možnostech - difuzí (plicními žilami protéká krev bohatá na kyslík), nebo cévami. Protože v rukávcích jsou přítomny drobné intramyokardiální cévy, byla druhá možnost více pravděpodobná. Zkusmo jsme také soudili na koronární původ těchto cév. Do jednotlivých koronárních tepen jsme injikovali želatinu obarvenou černou tuší. Při následném mikroskopickém vyšetření myokardiálních rukávců z těchto srdcí jsme v drobných cévách MRPŽ identifikovali tmavě zbarvený materiál. Usuzujeme tedy, že MRPŽ jsou vyživovány přinejmenším zčásti koronárními tepnami.

Korelovali jsme proto stupeň postižení MRPŽ fibrózou se stupněm aterosklerózy velkých koronárních tepen, závislost zde však prokázána nebyla. Předpokládáme proto, že vzhledem ke skutečnosti, že periferní části rukávců jsou lokalizovány až na úplném konci koronárního řečiště, nacházejí se ve stavu chronické ischemie, která pravděpodobně vede k degenerativním změnám jejich myokardu až ke konečné fibroelastóze.

Se snahou pochopit vznik pacemakerových potenciálů je velmi důležité plně objasnit biologické cesty, kterými dochází ke vzniku fibrózy v PŽ. Nedávné studie poukázaly na možnost působení angiotenzinu II, jehož vliv na tvorbu fibrózy je zprostředkován connective tissue growth faktorem (CTGF). Také angiotensin II zvyšuje TGF- β 1 v srdeční tkáni (11, 20, 36).

Zajímavým nálezem naší studie je inverzní vztah mezi amyloidózou a jizvením rukávců, který zaznamenali již Röcken a spol. (29) v myokardu srdečních oušek. Kvantita obou patologických změn spolu negativně koreluje - nejvýraznější rozdíl je mezi PH (nejvíce amyloidu a nejméně jizvení) a LD (nejméně amyloidu a nejvíce jizvení). Tento fenomén se týká i distribuce obou změn; nejvýraznější depozita amyloidu byla pravidelně v centrálních úsecích rukávců (při ústí do síně), naopak jizvení bylo vyjádřeno nejvíce v periferních oblastech směrem k plicním hilům. Tento náález lze snad vysvětlit buď toxicitou amyloidu pro kardiomyocyty (29) s jejich následným zánikem a jizvením, či předpokladem, že zjizvený myokard neprodukuje atriální natriuretický peptid, který je prekurzorem IAA.

8 Závěr

V dosud světově nejrozsáhlejší nekroptické studii 100 srdcí bylo ukázáno, že ve výběžcích myokardu levé síně na plicní žíly jsou časté patologické změny, zejména senilní amyloidóza (IAA) a jizvení, přičemž u nemocných s chronickou fibrilací síní jsou tyto změny častější a výraznější.

Amyloidóza myokardiálních rukávců byla přítomna u 76% nemocných s fibrilací síní a její průměrný stupeň byl 0,89, oproti hodnotám 60% a 0,76 u nemocných se sinusovým rytmem; tyto rozdíly však nedosahují statistické významnosti.

Jizvení myokardu rukávců bylo přítomno u všech 100 srdcí a jeho průměrný stupeň byl vyšší u nemocných s FS (2,44) než u kontrol se sinusovým rytmem (2,00), přičemž v jednotlivých plicních žilách byl tento rozdíl statisticky významný.

Jizvení MRPŽ tedy pravděpodobně hraje významnou roli v patogenezi FS.

Tento názor je podporován nálezem v originální práci Haïssaguerreho a spol. (13), že ložiska ektopické aktivity leží nikoliv v oblasti vústění plicních žil do levé síně, ale ve vzdálenosti 2 - 4 cm od ústí, což právě odpovídá místu periferních výběžků rukávců s nejtěžším jizvením.

Naše práce jako první prokazuje, že myokardiální rukávce plicních žil jsou vyživovány koronárními tepnami. Neprokázáli jsme však závislost stupně jizvení rukávců na stupni aterosklerózy velkých koronárních tepen. Původ jizvení je tedy, jak předpokládáme, spíše degenerativní než postnekrotický, pravděpodobně difúzně hypoxický.

Lze tedy shrnout, že amyloidóza a zejména jizvení myokardiálních rukávců plicních žil jsou velmi častým až obecným jevem u starší populace a jsou pravděpodobně arytmogenním terénem pro vznik fibrilace síní.

Toto zjištění by mohlo být přínosné především pro terapii FS, kterou je mimo jiné radiofrekvenční katetrová ablace, při níž dochází k izolaci postižených oblastí, s velmi dobrými výsledky.

Ačkoliv jsou plicní žíly v současné době rozsáhle zkoumány, stále zůstává nezodpovězena řada otázek, jako například geneze jizvením myokardiálních rukávců, jeho vývoj s věkem, biochemická struktura fibrózních změn, či možnost, jak těmto změnám případně předcházet. Otevírá se zde tedy prostor pro další výzkum.

9 Literatura

1. Anderson, R.H. Letter to editor: Specialized conducting cells in the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004; 15: 121 - 122.
2. Boldt, A., Wetzel, U., Lauschke, J. et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart*, 2004; 90: 71 - 75.
3. Cornwell, G. G., Murdoch, W. L., Kyle, R. A., Westermarck, P., Pitkänen, P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med*, 1983; 75: 618 - 623.
4. Corradi, D., Callegari, S., Benussi, S. et al. Regional left atrial remodeling in patients with chronic atrial fibrillation undergoing mitral - valve surgery. *Virchows Arch*, 2004; 445: 498 - 505.
5. Davies, M. J., Pomerance, A. Pathology of atrial fibrillation in man. *Br Heart J*, 1972; 34: 520 - 525.
6. Frustaci, A., Chimenti, C., Bellocci, F., Morgante, E., Russo, M. A., Maseri, A.: Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*, 1997, 96: 1180 - 1184.
7. Fuster, V., Rydén, L. E., Asinger, R. W. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Circulation*, 2001; 104: 2118 - 2150.
8. Fynn, S. P., Kalman, J. M. Pulmonary veins: anatomy, electrophysiology, tachycardia, and fibrillation. *PACE*, 2004; 27: 1547 - 1559.
9. Goette, A., Juenemann, G., Peters, B. et al. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovasc Res*, 2002; 54: 390 - 396.
10. Goette, A., Röcken, Ch. Atrial amyloidosis and atrial fibrillation: a gender - dependent arrhythmogenic substrate? *Eur Heart J*, 2004; 14: 1185 - 1186.
11. Goette, A., Staack, T., Röcken, C. et al. Increased expression of extracellular signal - regulated kinase and angiotensin - converting enzyme in human atria during AF. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 1669 - 1677.
12. Guerra, P. G., Thibault, B., Dubuc, M. et al. Identification of atrial tissue in pulmonary veins using intravascular ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003; 16: 982 - 987.
13. Haïssaguere, M., Jais, P., Shah, D. C., et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998; 339: 659 - 666.
14. Hassink, R. J., Aretz, H. T., Ruskin, J., Keane, D. Morphology of atrial myocardium in human pulmonary veins. A postmortem analysis in patients with and without atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 1108 - 1114.

15. Ho, S. Y., Cabrera, J. A., Tran, V. H., Farré, J., Anderson, R. H., Sánchez - Quintana, D. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart*, 2001; 86: 265 - 270.
16. Hodkinson, H. M., Pomerance, A. The clinical significance of senile cardiac amyloidosis: a prospective clinico - pathological study. *Quart J Med*, 1977; 46: 381 - 387.
17. Johansson, B., Westermark, P. The relation of atrial natriuretic factor to isolated atrial amyloid. *Exp Mol Pathol*, 1990; 3: 266 - 278
18. Kaye, G. C., Butler, M. G., D'Ardenne, A. J., Edmondson, S. J., Camm, A. J., Slavin, G. Isolated atrial amyloid contains atrial natriuretic peptide: a report of six cases. *Br Heart J*, 1986, 4: 317 - 320
19. Kaye, G. C., Butler, M. G., D'Ardenne, A. J., Edmondson, S. J., Camm, A. J., Slavin, G. Identification of immunoreactive atrial natriuretic peptide in atrial amyloid. (Letter to the Editor). *J Clin Pathol*, 1986; 39: 581 - 582.
20. Khan, M. F., Falk, R. H. Amyloidosis. *Postgrad Med J*, 2001; 77: 686 - 693.
21. Kholová, I., Kautzner, J. Anatomic characteristics of extensions of atrial myocardium into the pulmonary veins in subjects with and without atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003; 26: 1348 - 1355.
22. Kohoutek, J.: Fibrilace síní při srdečním selhání. *Cor Vasa*, 45; 2003: 451 - 456.
23. Kostin, S., Klein, G., Szalay, Z., Hein, S., Bauer, E. P., Schaper, J. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res*, 2002; 54: 361 - 379.
24. Looi, L. M. Isolated atrial amyloidosis: a clinicopathologic study indicating increased prevalence in chronic heart disease. *Hum Pathol*, 1993; 24: 602 - 607.
25. Moubarak, J. B., Rozwadowski, J. V., Strzalka, C. T. et al. Pulmonary veins - left atrial junction: anatomic and histological study. *PACE*, 2000; 23: 1836 - 1838.
26. Nathan, H., Eliakim, M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation*, 1966; 3: 412 - 422.
27. Pedersen, O. D., Køber, L., Torp-Pedersen, C.: Atrial fibrillation and atrial cardiomyopathy - two sides of the same coin? *Am Heart J*, 2004; 147: 953 - 955.
28. Perez - Lugones, A., McMahon, J. T., Ratliff, N. B. et al. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003; 8: 803 - 809.

29. Röcken, C., Peters, B., Juenemann, G. et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation*, 2002; 106: 2091 - 2097.
30. Röcken, CH., Sletten, K. Amyloid in surgical pathology. *Virchows Arch*, 2003; 443: 3 - 16.
31. Rokitsansky, C. *Handbuch der speciellen pathologischen Anatomie*, 3. Band, Wien, 1842: 311 - 312.
32. Saito, T., Waki, K., Becker, A. E. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000; 11: 888 - 894.
33. Šteiner, I. První popis "senilního" amyloidu srdce - I. Soyka, 1876, Praha. *Čs Patol*, 1984; 20: 11 - 13.
34. Šteiner, I. The prevalence of isolated atrial amyloid. *J Pathol*, 1987; 153: 395 - 398.
35. Tagawa, M., Higuchi, K., Chinushi, M., et al. Myocardium extending from left atrium onto the pulmonary veins: a comparison between subjects with a without atrial fibrillation. *PACE* 2001; 24: 1459 - 1463.
36. Verheule, S., Sato, T., Everett, T. et al. Increased vulnerability to transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF - beta 1. *Circ Res*, 2004; 94: 1458 - 1465.
37. Virchow, R. Ueber den Gang der Amyloiden degeneration. *Arch Pathol Anat Physiol*, 1855; 8: 364.
38. Westermark, P., Johansson, B., Natvig, J. B. Senile cardiac amyloidosis: evidence of two different amyloid substances in the ageing heart. *Scand J Immunol*, 1979; 4: 303 - 308
39. Yoshihara, F., Nishikimi, T., Sasako, Y. et al. Plasma atrial natriuretic peptide concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation. Plasma ANP as a possible biochemical marker to predict the outcome of the procedure. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 288 - 294.

Seznam prací autora se vztahem k řešení dizertační práci

1. Šteiner, I., Hájková, P., Kvasnička, J., Kholova, I. Plicní žíly a fibrilace síní: nekroptická studie 100 srdcí. Čes - slov Patol, 2005; 41: 124 - 131.
2. Šteiner, I., Hájková, P., Kvasnička, J., Kholová, I. Pulmonary veins and atrial fibrillation: a pathological study of 100 hearts. Acta Med (Hradec Králové), 2006; 49: 153.
3. Šteiner, I., Hájková, P., Kvasnička, J., Kholová, I. Myocardial sleeves of pulmonary veins and atrial fibrillation: a postmortem histopathological study of 100 subjects. Virchows Arch, 2006; 449: 88 - 95, IF = 2,227.
4. Šteiner, I., Hájková, P. Patterns of isolated atrial amyloid: a study of 100 hearts on autopsy. Cardiovasc Pathol, 2006; 15: 287 - 290, IF = 1,488.
5. Hájková, P., Šteiner, I. Myokardiální rukávce plicních žil a fibrilace síní. Lék Zpr LF UK Hradec Králové: přijato k publikaci v čísle 3/2006.

Přehled veškeré další publikační činnosti a přednášek autora

1. Šteiner, I., Cerman, J., Hájková, P., Žižka, J., Nožička, Z. Amyloidóza při Castlemanově chorobě. Lék Zpr LF UK Hradec Králové, 2004; 49: 129 - 139.
2. Hájková, P., Ballon, M., Horáček, J., Nožička, Z. Systémová vaskulitida u 32leté pacientky s výrazným postižením koronárních tepen srdce. Lék Zpr LF UK Hradec Králové, 2005; 50: 269 - 278.
3. Hájková, P., Fric, M., Brožík, J., Koblížek, V., Sedlák, V. Miliární tuberkulóza a aspergilová pnemonie u 81 leté ženy. Lék Zpr LF UK Hradec Králové, 2006; 51: 123 - 135.
4. Kholová, I., Hájková, P., Hazes, T., Kaskenpaa, N., Šteiner, I., Yla - Herttuala, S. Lymphatic vasculature in human hearts in children and adults. Virchows Arch, 2005; 447: 213 IF = 2,227.

Přednášky

1. Kholová, I., Hájková, P., Hazes, T., Kaskenpaa, N., Šteiner, I., Yla - Herttuala, S. Lymphatic vasculature in human hearts in children and adults. 20th European Congress of Pathology, Paříž, Francie 3. - 8. 9. 2006.
2. Hájková, P. Morphology of pulmonary veins and their relationship to atrial fibrillation. 1. fakultní konference studentů doktorského studia, Hradec Králové, 3. listopadu 2005.
3. Kholová, I., Hájková, P., Kaskenpaa, N., Laidinen, S., Hazes, T., Šteiner, I., Yla - Herttuala, S. The arrangement of lymphatic vessels in human hearts in childhood, adulthood and in ischemia. Sixth ESH Interdisciplinary Euroconference on angiogenesis, France, Cannes, 13. - 16. května 2006.

Souhrn

Fibrilace síní (FS) patří mezi nejčastější supraventrikulární arytmie vyskytující se u starší populace. Prevalence této arytmie stále stoupá.

V posledních letech bylo elektrofyziologickými studii prokázáno, že u většiny pacientů s FS vznikají ektopické vzruchy v oblasti plicních žil, respektive ve výběžcích myokardu levé síně (myokardiální rukávce - MRPŽ) na jejich povrch.

Ektopické vzruchy spouštějící srdeční arytmie obecně vznikají nejčastěji v myokardu předem strukturálně změněném. Častou strukturální změnou je jizvení myokardu - jizva po infarktu myokardu či disperzní fibrózy při chronické ischemické chorobě srdeční. Změnou struktury mohou být také depozita amyloidu, která se nacházejí velmi často v myokardu starších osob.

Během 3 let naší studie jsme histologicky vyšetřili 100 srdcí zemřelých pacientů (50 s FS, 50 kontrol, celkem 393 plicních žil). Jde o dosud největší vyšetřenu sestavu. Naš výzkum byl zaměřen především na přítomnost strukturálních změn myokardu (především amyloidóza, jizvení) levé síně a plicních žil, které jsou zdrojem arytmiogenních vzruchů pro FS.

Cílem této disertační práce bylo zjistit, zda se izolovaný síňový amyloid vyskytuje kromě srdečních síní také v MRPŽ a především objasnit, zda existuje souvislost mezi jeho předpokládaným výskytem v myokardiálních rukávcích a FS.

Amyloidóza myokardiálních rukávců byla přítomna u 76% nemocných s FS a její průměrný stupeň byl 0,89, oproti hodnotám 60% a 0,76 u nemocných se sinusovým rytmem; tyto rozdíly však nedosahují statistické významnosti.

Jizvení myokardu rukávců bylo přítomno u všech 100 srdcí a jeho průměrný stupeň byl vyšší u nemocných s FS (2,44) než u kontrol se sinusovým rytmem (2,00), přičemž v jednotlivých plicních žilách byl tento rozdíl statisticky významný.

Jizvení MRPŽ tedy pravděpodobně hraje významnou roli v patogenezi FS.

Naše práce jako první prokazuje, že myokardiální rukávce plicních žil jsou vyživovány koronárními tepnami. Neprokázáli jsme však závislost stupně jizvení rukávců na stupni aterosklerózy velkých koronárních tepen. Původ jizvení je tedy, jak předpokládáme, spíše degenerativní než postnekrotický, pravděpodobně difuzně hypoxický.

Amyloidóza a jizvení síňového myokardu jsou u starší populace velmi časté a tvoří pravděpodobně arytmiogenní terén pro vznik FS.

Summary

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia affecting the older population. The prevalence of this arrhythmia is still rising.

Recent electrophysiologic studies showed that ectopic beats triggering AF are in one third of affected patients localized in processes of myocardium onto the pulmonary veins, in so called myocardial sleeves of pulmonary veins (MSPV).

Ectopic beats triggering AF originate mostly in myocardium structurally changed. Frequent structural changes of myocardium are scars after myocardial infarction or disperse fibroses in chronic ischemic heart disease. Structural changes of myocardium could also be represented by deposits of amyloid, which are found in the myocardium of the older population very frequently.

During the three years of our project we examined one hundred autopsied hearts (50 with AF, 50 controls, 393 pulmonary veins).

This is the largest study so far. Our study was predominantly pointed to the identification of structural changes (amyloidosis, scarring) of myocardium of the left atrium and MSPV, which are the most frequent foci of arrhythmogenic beats triggering atrial fibrillation.

The aim of this study was to find out if isolated atrial amyloid affects also MSPV and if there is a relationship between IAA in myocardial sleeves of pulmonary veins and AF.

Amyloidosis of MSPV was found in 76% of patients with AF with average grade 0,89 against 60% and 0,76 of average grade in patients with sinus rythm, but those differences lack statistical significance.

Scarring of the myocardial sleeves was present in all 100 hearts, the average grade was higher in patients with AF (2,44) than in control patients with sinus rhythm (2,00) and the difference was statistically significant. Scarring of MSPV seems to play important role in pathogenesis of AF.

Our study shows as first that myocardial sleeves of pulmonary veins are supported by coronary arteries. We did not proof the relationship between scarring of MSPV and the grade of atherosclerosis of the main coronary arteries. The etiology of scarring seems to be rather degenerative than postnecrotic, probably due to diffuse hypoxia.

Amyloidosis and scarring of atrial myocardium area very frequent conditions in the older population and make an arrhythmogenic terrain for AF.