

**Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**FIBRILACE SÍNÍ –
MORFOLOGICKÉ A ELEKTROFYZIOLOGICKÉ ZMĚNY SRDEČNÍCH SÍNÍ**

Adéla Matějková

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program *Patologie*

Hradec Králové

2018

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu PATOLOGIE na Fingerlandově ústavu patologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Adéla Matějková
Fingerlandův ústav patologie
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice,
Hradec Králové

Školitel: Prof. MUDr. Ivo Šteiner, CSc.
Fingerlandův ústav patologie
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice,
Hradec Králové

Školitel konzultant: ---

Oponenti: Prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.
Ústav patologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady,
Praha

Doc. MUDr. Petr Pařízek, Ph.D.
1. interní kardiologická klinika
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice,
Hradec Králové

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR
dne v od hod.
(bude doplněno po vyhlášení termínu, místa a času)

Tato práce vznikla za podpory programů PRVOUK P37/11 a PROGRES Q40/11 a projektů BBMRI-CZ LM2010004, BBMRI-CZ EF16 013/0001674 a SVV 266902/2013.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu Patologie.
Garant studijního programu.

Obsah

1.	Souhrn	1
2.	Summary	2
3.	Úvod do problematiky	3
4.	Cíle disertační práce	7
5.	Materiál a metodika	8
6.	Výsledky	11
7.	Diskuse	20
8.	Závěry	24
9.	Použitá literatura	26
10.	Publikační činnost autorky	29

1. Souhrn

Fibrilace síní – morfologické a elektrofyziologické změny srdečních síní

Fibrilace síní (FS), nejčastější supraventrikulární arytmie, byla dlouhou dobu považována za čistě funkční poruchu. V posledních letech byly zmapovány oblasti srdečních síní, které se podílí na spouštění a udržování této arytmie. Fibrilace síní je spojována s přestavbou síňového myokardu, tzv. remodelací, provázanou s abnormalitami ve vedení vzruchu síněmi. Změny vznikají nejprve na elektrické úrovni a později se projeví na kontraktilní a strukturální úrovni.

V předkládané práci jsme se snažili ozřejmit souvislost morfologických změn (jizvení, přítomnost izolovaného síňového amyloidu (IAA), zvětšení levé síně) a elektrofyziologických změn (EKG charakteristiky) síňového myokardu u pacientů s fibrilací síní. Makroskopicky a histologicky bylo vyšetřeno 70 srdcí zemřelých pacientů – 44 s anamnézou fibrilace síní (zahrnující dvě podskupiny: PERM – 20 případů s permanentní či perzistentní FS a PAROX – 24 případů s paroxysmální či nově diagnostikovanou FS) a 26 kontrolních případů bez anamnézy fibrilace síní. U všech případů byl zhodnocen EKG záznam pořízený krátce před smrtí.

Pacienti s FS měli ve srovnání s kontrolní skupinou signifikantně těžší srdce, s objemnější levou síní a výraznější jizvení a pokročilejší amyloidózu ve svalovině síní. Nejvýrazněji byla postižena srdce z podskupiny PERM. Rozsah amyloidózy byl významně vyšší v levé síní ve srovnání s pravou. Distribuce fibrózy i depozit IAA byla v jednotlivých oddílech srdečních síní nerovnoměrná. Nejvýrazněji postiženou oblastí byla přední stěna levé síně. Pozoruhodným nálezem byla nepřítomnost IAA v sinoatriálním uzlu převodního systému. Pacienti s anamnézou FS a nejtěžší amyloidózou měli na EKG záznamech častěji abnormálně dlouhou P vlnu.

Znalost typické distribuce strukturálních změn v síních by mohla být využita k výběru vhodného místa pro odběr vzorků k histologickému vyšetření. Z klinického hlediska by cílené pátrání po prodloužené P vlně u osob se sinusovým rytmem mohlo posloužit jako nástroj prevence rozvoje paroxysmů FS, a to jak u osob s anamnézou FS, tak u osob s dosud neodhalenou FS.

2. Summary

Atrial fibrillation – morphological and electrophysiological changes of the atrial myocardium

Atrial fibrillation (AF), the most common sustained cardiac arrhythmia, was considered as pure functional disorder for long time. In recent years, there were identified atrial locations, which are involved in the initiation and maintenance of this arrhythmia. These structural changes, so called remodeling, start at electric level and later they affect contractility and morphology.

We attempted to find a possible relation between morphological (scarring, isolated atrial amyloidosis (IAA), left atrial (LA) enlargement) and electrophysiological (ECG features) changes in patients with AF. We examined grossly and histologically 70 hearts of necropsy patients – 44 with a history of AF (subclassified into two subgroups: PERM – patients with permanent or persistent AF – 20, and PAROX – patients with paroxysmal and newly diagnosed AF – 24), and 26 control cases without any history of AF. Premortem ECGs were evaluated.

The patients with AF had significantly heavier hearts, larger LAs, more advanced fibrosis in atrial myocardium and more severe amyloidosis in both atria. The hearts of the PERM subgroup were the most affected. Severity of amyloidosis was significantly higher in the left vs. right atria. Distribution of both fibrosis and amyloidosis was irregular. The most affected area was in the LA anterior wall. An interesting finding was the universal absence of IAA in the sinoatrial node. Patients with a history of AF and with most severe amyloidosis had more often abnormally long P waves on ECG.

The knowledge of distribution of structural changes in the heart atria could be used to target histological examination of the heart. Finding of long P wave may contribute to diagnosis of a hitherto undisclosed atrial fibrillation.

3. Úvod do problematiky

Fibrilace síní (FS), nejčastější supraventrikulární tachyarytmie, se v posledních několika desetiletích dostala do popředí zájmu. Četnost výskytu onemocnění významně narůstá s věkem. Celopopulační odhad výskytu FS ve vyspělých zemích se pohybuje mezi 1 až 2 %, avšak vzhledem k faktu, že od pátého decénia se její výskyt s každým decéniem více než zdvojnásobuje, tak v osmém až devátém decéniu dosahuje prevalence více než 10%. Více než dvě třetiny nemocných s FS jsou ve věkovém rozmezí 65-85 let (1, 2). Česká republika spadá do oblasti s nejvyšším výskytem FS v Evropě, s celkovou prevalencí v rozmezí 550 – 625 případů na 100 000 obyvatel (3). Ačkoliv FS obvykle nemocného neohrožuje bezprostředně na životě, nejedná se o arytmii, která by se dala označit za benigní (4). Onemocnění je provázeno řadou komplikací, především tromboembolického původu, zejména cévními mozgovými příhodami či častějším výskytem srdečního selhání a vede k celkovému poklesu kvality života nemocných. Je známo, že FS významně zvyšuje mortalitu nemocných a i případně vzniklé komplikace vlastního onemocnění či jeho léčby mají horší prognózu a fatálnější následky, než pokud by se vyskytly u osob bez FS.

FS je možné klasifikovat podle řady kritérií, nejčastěji je doporučováno dělení dle délky trvání. Na základě toho rozlišujeme: *prvně dokumentovanou epizodu FS* – první manifestace FS, která neumožňuje ještě definitivní zařazení a vyžaduje především vyloučení přechodné příčiny či léčitelného onemocnění, které stav mohlo způsobit (např. hypertyreózy či akutních stavů jako akutní infarkt myokardu, plicní embolie či komplikací po srdeční chirurgii); *paroxysmální FS* - opakovaná FS (alespoň 2 epizody), která končí spontánně během 7 dnů; *perzistující FS* – arytmie trvající déle než 7 dní, končící obvykle až po provedení kardioverze. Do této kategorie jsou řazeny i arytmie trvající kratší dobu, které musely být z důvodu symptomů či stavu hemodynamiky řešeny provedením neodkladné kardioverze; *dlouhodobě perzistující FS* – arytmie trvající déle než rok, u které je stále zvažována kontrola rytmu, a *permanentní FS* – arytmie, jejíž existence byla uznána pacientem i lékařem jako trvalý stav – bez úvah o jejím přerušení; většinou přetrvává či časně recidivuje i po kardioverzích (1, 2, 4, 5). Fibrilace síní obvykle začíná jako paroxysmální a v průběhu let u značné části pacientů progreduje do setrvalejších forem (6, 7).

Po etiologické i patofyziologické stránce je FS velmi komplexní arytmií. Postihuje široké spektrum osob, a to jak se strukturálními onemocněními, tak bez jejich přítomnosti. Touto nejčastější poruchou srdečního rytmu je postiženo více než šest milionů Evropanů (1) a předpokládá se, že v roce 2040 by mohlo dojít až ke zdvojnásobení stávajícího počtu

nemocných (4). Rozvoj FS je ovlivňován rizikovými faktory, z nichž část je neovlivnitelná (věk, pohlaví, genetické predispozice). Hlavní rizikové faktory FS se částečně překrývají s riziky častých kardiovaskulárních onemocnění – arteriální hypertenze, ischemické choroby srdeční, městnavého srdečního selhání, chlopenních vad (především mitrální chlopně), kardiomyopatií, stavů po kardiochirurgických operacích a v širším pojetí i diabetu (2). Často diskutovanými rizikovými faktory jsou také zánětlivá reakce spolu s oxidativním stresem a s nimi úzce související subklinická ateroskleróza (8).

Bylo prokázáno, že FS je možné řadit do skupiny dědičných onemocnění (9). Úvodní genetický výzkum byl cílen na vzácné familiární formy FS. Později, s rozvojem molekulárně genetických metod vyšetřování bylo odhaleno množství genetických mutací, které se vznikem FS souvisí (2, 10). Nejdéle a pravděpodobně nejlépe prozkoumanou oblastí, která obsahuje geny, jejichž abnormality se uplatňují v patogenezi FS, je dlouhé raménko 4. chromozomu – lokus 4q25 (9, 11).

Patogeneze FS nebyla dosud plně objasněna. U osob s FS není srdeční rytmus určován ze sinoatriálního uzlu, ale dochází k chaotické repolarizaci síňového myokardu, která je posléze udržována lokálními reentrálními okruhy. Za spouštěcí mechanismus jsou považovány předčasné síňové stahy vycházející z ektopických ložisek ve stěnách síní a myokardiálních rukávcích plicních žil (12). Ektopická aktivita je podněcována dysfunkcí sinusového uzlu, neurohumorální aktivací a intracelulárním přetížením vápníkem. Právě přetížení vápníkem je i očekávaným důsledkem rychlé síňové stimulace a je svázáno se vznikem fibrilace síní. První práce potvrzující důležitost ektopické aktivity (fokálních spouštěčů) pocházející z plicních žil, která je zodpovědná za spuštění fibrilace síní, byla publikace Haissaguerra a spol. (13). Pravděpodobnost vzniku a především udržení FS se zvyšuje při zvětšení síní, zkrácené refrakternosti a zpomaleném vedení, které zvyšují počet aktivačních vln. Předpokladem pro vznik reentry okruhů je přítomnost arytmogenního substrátu. Přítomnost takového patologického substrátu mezi kardiomyocyty narušuje a částečně blokuje mezibuněčná spojení (14).

Klíčovým etiopatogenetickým momentem FS se tedy jeví přestavba síňového myokardu, která je provázána se vznikem abnormalit ve vedení vzruchu síněmi. Tato tzv. **remodelace** probíhá na elektrické, kontraktilní a strukturální úrovni (15). Nejčastěji popisovanou strukturální změnou síňového myokardu je jizvení. Další změnou objevující se v srdečních síních je pak amyloidóza. Konkrétně přítomnost izolovaného síňového amyloidu (IAA), jehož výskyt je obdobně jako výskyt FS, významně vázán na rostoucí věk (16, 17).

V patogenezi FS najdeme množství „bludných kruhů“, u kterých nejsme schopni spolehlivě říci, co bylo příčinou a co následkem. Obecně platí, že FS „plodí“ další FS. S tímto konceptem přišel před více než 20 lety Wijffels a spol. (18). Elektrické a strukturální změny myokardu, které jsou obviňovány z rozvoje arytmie, se s délkou trvání FS prohlubují a podporují trvání arytmie. Obdobnou provázanost je možno pozorovat i u dilatace levé síně (LS) či hypertrofie kardiomyocytů a u vztahu FS a srdečního selhání (18). Remodelace LS v podstatě představuje adaptační reakci kardiomyocytů snažících se o udržení homeostázy navzdory zevním stresorům. Typ a rozsah remodelace závisí na síle a délce působení stresoru. Adaptační odpověď se může objevit během krátké doby (v řádu desítek minut) na úrovni iontů. Tato změna je změnou reverzibilní. Ve střednědobém horizontu (týden) se projevují změny na buněčné úrovni (hibernace kardiomyocytů). Tyto změny bývají obvykle také vratné. V dlouhodobém časovém horizontu (pět týdnů a více) se objevují změny, které jsou převážně nevratné, a to jak v buňkách, tak v mezibuněčné matrix. Dva klíčové stresory působící na myokard síní jsou tachykardie s vysokou mírou depolarizace buněk a tlakově objemové přetížení síní (19). V procesu remodelace síňového myokardu hraje významnou roli aktivace imunitního systému. Zvýšené hladiny prozánětlivých markerů jsou spojovány se spouštěním i udržováním FS a ovlivňují i efektivitu léčby FS radiofrekvenční ablací (20).

Jalife a Kaur (21) popsali komplexní model udržování FS, který předpokládá, že v okamžiku kdy vznikne FS, je prvním následkem setrvalé vysokofrekvenční excitace svaloviny síní rozvoj oxidativního stresu ovlivňujícího proudění iontů. To má za následek zkrácení síňového akčního potenciálu a zkrácení a heterogenitu efektivní refrakterní periody, což podporuje vytváření a stabilizaci rotorů, a tím udržování FS. Přetížení síňových kardiomyocytů vápníkem, spolu s dilatací LS, mitochondriálními reaktivními formami kyslíku a aktivací zánětlivých a profibrotických pochodů postupně narušuje genovou expresi. Důsledkem těchto změn je pak hypertrofie kardiomyocytů, intersticiální fibróza a přestavba iontových kanálů (21).

Na vzniku FS a rozvoji remodelace se podílejí také renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS) a autonomní nervový systém, a to především působením na iontové kanály. RAAS se významně podílí na vzniku intersticiální fibrózy (působením angiotensinu II na AT1 receptory) a aktivaci proteinkináz, které svým působením vedou k hypertrofii kardiomyocytů a zároveň stimulují proliferaci fibroblastů (22).

Podkladem **elektrické remodelace** je změna délky akčních potenciálů, která vychází z pohybu iontů mezi kardiomyocyty a extracelulárním prostředím (23). Klíčovou roli při tom

hraje především redukce L-typů kalciových proudů (15). Uplatňuje se také abnormální exprese/distribuce mezibuněčných spojů – konexinových gap junctions (24).

Zkrácení efektivní refrakterní periody, zkrácení trvání akčního potenciálu a dále heterogenita refrakterních period vedou k udržování FS. Čím jsou rychlost vedení a efektivní refrakterní perioda síňového myokardu delší, tím méně může být současně probíhajících reentry okruhů a tím větší je pravděpodobnost, že probíhající elektrický impuls narazí na refrakterní tkáň, reentry okruh vyhasne a FS se ukončí (15). Za ochromení síní – **kontraktilní dysfunkci** u dlouhodobé FS je zodpovědné především přetížení buněk vápenatými ionty (15). Kontraktilní dysfunkce i elektrická remodelace jsou potenciálně vratnými procesy (v případě obnovení sinusového rytmu).

Strukturální remodelace je z makroskopického hlediska charakterizována zvětšením LS a z histologického hlediska především fibrózou jejích stěn (24), v širším pojetí pak obecně změnami v mezibuněčné matrix, přičemž nejčastěji je to intersticiální fibróza, ale neméně významnou změnou je depozice izolovaného síňového amyloidu, který v různém rozsahu v síňovém myokardu velmi často nacházíme. Rozměr LS je klíčový především pro setrvání reentry okruhů udržovaných fibrilací (24). Složky přítomné v mezibuněčné matrix podporují rozvoj a udržování FS narušením homogenity tkáně následovaným vznikem místních poruch vedení. Fibroblasty oddělující svalová vlákna narušují mezibuněčné spoje, vedou k nesouvislému vedení, které zpomaluje šíření excitační vlny a může vést ke vzniku reentry okruhů či ke spuštění ektopické elektrické aktivity (25). Izolovaný síňový amyloid, orgánově specifický typ amyloidu patřící do skupiny na věk vázaných (senilních) amyloidů, je svým výskytem omezen pouze na srdeční síně (26, 27). Přesná úloha IAA ve vlastním etiopatogenetickém řetězci FS není jednoznačná. Zcela jistě se účastní remodelačních změn síňového myokardu (proarytmogenní substrát) (28, 29), avšak dle recentních poznatků by se na poškozování kardiomyocytů mohlo podílet i přímé cytotoxické působení nefibrilární oligomerní formy preamyloidní bílkoviny, která se může vyskytovat v síňovém intersticiu, ale také intracelulárně. Základním stavebním kamenem preamyloidních bílkovin u pacientů s izolovanou síňovou amyloidózou je, stejně jako u IAA, atriální natriuretický peptid (30).

Elektrická či strukturální remodelace samy o sobě mohou vytvářet podklad pro vznik FS. Rozměry intraatriálních okruhů se mohou zmenšit buď zkrácením akčního potenciálu (elektrická remodelace) nebo místním zpožděním ve vedení vzruchu (v důsledku strukturálních změn). Velmi často se však setkáváme se změnami na obou úrovních. Zatímco k remodelaci na elektrické úrovni dochází již během pár dnů, strukturální změny se rozvíjejí

mnohem pomaleji, během několika měsíců. Mezi jednotlivými úrovněmi remodelace (elektrická, kontraktilní, strukturální) a FS existují pozitivní zpětné vazby (15).

Elektrická i kontraktilní remodelace mají společný mechanismus, pro což svědčí fakt, že vznikají a vyskytují se prakticky „ruku v ruce“. Společným jmenovatelem je vápník. Zatímco v genezi elektrické remodelace hraje hlavní roli pokles proudění vápenatých iontů L typem kalciových kanálů, kontraktilní remodelace pravděpodobně přímo souvisí s vnitřním prouděním vápenatých iontů (15).

V předkládané disertační práci jsem se zaměřila na popis morfologických změn ve vybraných strukturách srdce (SA uzel, srdeční síně, plicní žíly) u osob s fibrilací síní a jejich dopady na elektrofyzilogické projevy srdeční aktivity zaznamenané na EKG.

4. Cíle disertační práce

1. Zhodnocení vztahu FS ke strukturálním změnám v srdečních síních na základě makroskopických změn a následného porovnání rozsahu jizvení a infiltrace myokardu srdečních síní a myokardiálních rukávců plicních žil amyloidem.
2. Porovnání míry dilatace LS u osob s a bez FS.
3. Semikvantitativní analýza distribuce morfologických změn hodnocených srdečních oddílů v rámci jednotlivých skupin.
4. Zhodnocení asociace morfologických změn v myokardu síní s elektrofyzilogickými abnormitami vedení vzruchu myokardem prostřednictvím retrospektivní analýzy záznamu EKG pacientů.
5. Podrobná analýza skupiny případů s výraznou infiltrací myokardu síní amyloidem.

5. Materiál a metodika

V letech 2007 - 2011 bylo v rámci této práce makroskopicky a posléze i histologicky vyšetřeno celkem 105 srdcí zemřelých pacientů pitvaných na Fingerlandově ústavu patologie v Hradci Králové. Z těchto srdcí bylo v předkládané studii nakonec využito k hlavnímu hodnocení 70 případů. Podmínkou zařazení do studie byla dostupná klinická data zemřelých a recentní EKG záznam provedený krátce před smrtí.

Soubor tvoří dvě hlavní skupiny pacientů: **skupina FS – 44 osob** s anamnézou fibrilace síní a kontrolní **skupina SINUS – 26 osob** s prokázaným sinusovým rytmem bez anamnézy poruchy srdečního rytmu charakteru fibrilace síní. Skupinu FS jsme ještě rozčlenili na dvě podskupiny podle délky trvání fibrilace. Vznikla tak **podskupina PAROX – 24 osob** s nově diagnostikovanou či paroxysmální FS a **podskupina PERM - 20 osob** s perzistující či permanentní FS. Případy byly vybírány s ohledem na věkovou korelaci skupin, z hodnocení byly vyloučeny případy s masivní amyloidózou a srdce s implantovanými kardiostimulátory.

Každému ze srdcí bylo při odběru přiděleno vyšetřovací číslo, které bylo využíváno k identifikaci při dalším zpracování a hodnocení. Rozčlenění jednotlivých případů do příslušných skupin a podskupin bylo provedeno až po makroskopickém a histologickém vyhodnocení na základě klinických informací o anamnéze FS získaných z dostupné lékařské dokumentace.

Srdce byla odebírána během pitvy způsobem, který se poněkud odlišuje od rutinního způsobu odběru. Důraz byl kladen na to, aby byla horní dutá žíla přerušena v dostatečné vzdálenosti (20-30 mm) od hrany ouška pravé síně a na pečlivou preparaci plicních žil. Levá síň během pitvy otevírána nebyla. Ta byla, včetně levého ouška a všech plicních žil, cestou mitrálního ústí opatrně vycpána buničinou namočenou ve formalínu tak, aby byl zachován co nejvěrněji původní tvar LS a plicních žil. Po řádném profixování bylo srdce obvykle druhý až třetí den po pitvě přikrojeno, přičemž bylo dokončeno makroskopické vyšetření srdečních oddílů a byly odebrány vzorky z předem vybraných oblastí k histologickému vyšetření. Současně byl ke každému vyšetřovanému srdci vyplněn příkrajovací protokol. Byly změřeny rozměry LS, z těch byl vypočítán přibližný objem LS, který byl následně vztažen k povrchu těla zemřelého. Jsme si vědomi skutečnosti, že vypočítaná hodnota objemu LS je pouze přibližná. Vzhledem k tomu, že u všech odebraných srdcí proběhla procedura předcházející měření shodně a vlastní měření bylo prováděno vždy stejným způsobem, se domníváme, že k vzájemnému porovnávání jednotlivých případů je možné získané hodnoty spolehlivě využít.

K histologickému vyšetření bylo odebíráno obvykle 15 vzorků: čtyři paralelní podélné řezy z hrany pravého ouška v místě **SA uzlu**, po jednom vzorku z ouška **pravé síně (PS)**, z oblasti předpokládaného průběhu **Bachmanova svazku (Bach)**, z horní a zadní části **mezisíňového septa (SSH, SSZ)**, s tuší rozlišeným pravým a levým oddílem, tři vzorky z **levé síně – z přední stěny (LSP), stropu (LSS) a zadní stěny (LSZ)**, a po jednom vzorku z každé **plicní žíly (PŽ)** – vyšetřována byla oblast ve vzdálenosti 5-10 mm od hilu. Všechny vzorky byly zpracovány běžnou parafínovou technikou; preparáty byly barveny jednak hematoxylin-eosinem, a dále pro hodnocení přítomnosti amyloidu Saturnovou červení (Maldyk) a pro hodnocení rozsahu a charakteru jizvení metodou elastika – van Gieson na kolagenní a elastická vlákna.

Množství přítomného **amyloidu** bylo hodnoceno semikvantitativně stupni 0 - 3: 0 = nepřítomnost či zcela nepatrné množství amyloidu; 1 = ojedinělá jemná vlákna okolo kardiomyocytů a/nebo drobná depozita v okolí a stěně intramyokardiálních cév; 2 = střední množství amyloidu, četnější depozita v celé tloušťce svaloviny; 3 = hustá síť vláken až solidní ložiska.

Pro odlišení typu amyloidu u případů, kde přítomná depozita neměla charakter typický pro IAA, byla část případů vyšetřena imunohistochemicky, protilátkami na průkaz dalších typů amyloidu častěji se vyskytujících v oblasti srdce (amyloidům na bazi transthyretinu, sérovému amyloidovému proteinu A a lehkým řetězců kappa a lambda).

Tíže **jizvení** byla hodnocena obdobně; jednotlivé stupně byly semikvantitativně definovány: 0 = nepřítomnost či nevýznamné množství spíše řidšího vaziva v intersticiu; 1 = lehký stupeň jizvení difuzně či ojedinělá ložiska jizvení; 2 = střední stupeň jizvení difuzně či četnější ložiska jizvení disperzně v celé tloušťce svaloviny; 3 = těžký stupeň jizvení difuzně či objemná ložiska fibrózy.

U všech případů byl vyhodnocen záznam standardního dvanáctisvodového EKG (25 mm/s, 10 mm/mV) pořízeného krátce před smrtí. Hodnocení probíhalo pod vedením Vignendra Ariyarajaha, MD (Sant Boniface Hospital, Winnipeg, Man., Kanada), část případů vyhodnotil podle zavedeného modelu MUDr. Jiří Nový (Nemocnice Jičín a Fakultní nemocnice Hradec Králové). EKG byla posuzována pomocí zvětšovacího kalibrovaného rastru, obdobným způsobem jako v předchozí studii Ariyarajah et al. (17) EKG byla k hodnocení předávána se zaslepením veškerých citlivých údajů o pacientovi (jméno, rodné číslo, věk), označená přiřazeným pořadovým číslem, bez znalosti začlenění do příslušné skupiny. Sledovány byly následující parametry: délka trvání P vlny (P max, P min), rozptyl P

vlny (P disp – rozdíl mezi nejširší a nejužší naměřenou hodnotou P vlny), sklon osy P vlny (P axis), délka trvání QRS komplexu (QRS max, QRS min), rozptyl QRS komplexu (QRS disp – rozdíl mezi nejširším a nejužším QRS komplexem) a sklon elektrické srdeční osy (QRS axis).

Po dokončení všech vyšetření bylo provedeno komplexní vyhodnocení výsledků obou skupin (FS, SINUS) i podskupin (PAROX, PERM). Získaná data byla následně porovnána jednak dvoustraně mezi skupinou FS a kontrolní skupinou SINUS, ale také trojstranně, tj. obě podskupiny FS – PAROX a PERM s kontrolní skupinou SINUS, i PAROX a PERM mezi sebou navzájem.

Pro posouzení vlivu strukturálních změn myokardu síní, především pak infiltrace amyloidem, na vedení vzruchu síněmi jsme provedli srovnání EKG nálezů mezi skupinou případů bez přítomnosti amyloidu (IAA 0) a skupinou případů s nejtěžším stupněm infiltrace (IAA 3). Mezi skupinami IAA 0 a IAA 3 a také mezi skupinami FS a SINUS byla vyšetřena také četnost abnormálně dlouhých P vln ($P \max \geq 120$ ms). Reverzním způsobem bylo ještě porovnáno zastoupení případů FS a SR v rámci skupin tvořených případy s lehkou, střední a těžkou mírou infiltrace amyloidem a jizvením.

Získaná data byla statisticky zhodnocena. Převážná část hodnocení byla provedena ve spolupráci s RNDr. Evou Čermákovou (Ústav biofyziky, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové). Použit byl program NCSS 9 a Fisherův přesný test – program ing. Bukače. Kvantitativní parametry jsou prezentovány pomocí mediánu s mírou variability určenou 1. a 3. kvantilem. Hodnota $p \leq 0,05$ byla stanovena jako statisticky významná. K vlastnímu zpracování bylo využito vhodných parametrických i neparametrických testů.

6. Výsledky

Základní popisné charakteristiky jednotlivých skupin jsou uvedeny v tabulce 1. Makroskopické vyšetření srdcí ukázalo, že z celého vyšetřovaného souboru bylo 62 (89%) srdcí hypertrofických – 42 (95%) ve skupině FS a 20 (77%) v kontrolní skupině.

U 21 (30%) srdcí – FS 16 (36%), SINUS 5 (19%), byla přítomna dilatace PS. U 15 (21%) srdcí – FS 13 (30%), SINUS 2 (8%), byla významně dilatovaná LS, z toho ve 12 případech (FS 11, SINUS 1) byla přítomna dilatace obou síní. Objem LS (bez ouška), vztažený k tělesnému povrchu zemřelého, byl u skupiny FS (n=39) 86 (64-114) cm³, z toho u podskupiny PAROX (n=22) 83 (55-101) cm³ a podskupiny PERM (n=17) 94 (75-122) cm³; u kontrolní skupiny SINUS (n=20) pak 66 (50-88) cm³.

Ve 39 srdcích (56%) byl makroskopicky patrný SA uzel. Mezi jednotlivými skupinami nebyl v jeho zřetelnosti významný rozdíl, poněkud častěji byl vidět u kontrolních případů 16 (62%) než u skupiny FS 23 (52%). Při následném histologickém vyšetření byl SA uzel zastižen v 55 (79%) případech.

Tab. 1 Základní charakteristiky skupin

	SINUS (n=26)	FS (n=44)	PAROX (n=24)	PERM (n=20)	p*
Věk ¹ (roky)	73 (66-79)	75 (68-80)	76,5 (68-80)	72,5 (68-76)	n.s.
Pohlaví – muž/žena	15/11	18/26	11/13	7/13	
Systémová hypertenze	22 (85)	41 (93)	22 (92)	19 (95)	n.s.
Diabetes mellitus	11 (42)	19 (43)	9 (38)	10 (50)	n.s.
Ischemická choroba srdeční	17 (65)	34 (77)	18 (75)	16 (80)	n.s.
Koronární ateroskleróza ²					n.s.
≤ 25%	5 (19)	7 (16)	5 (21)	2 (10)	
26-50%	6 (23)	11 (25)	6 (25)	5 (25)	
51-75%	2 (8)	8 (18)	3 (12)	5 (25)	
> 75 %	13 (50)	18 (41)	10 (42)	8 (40)	

Hodnoty představují počty pacientů s procentuálním vyjádřením v závorkách, není-li uvedeno jinak.

*p ≤ 0.05 považováno za statisticky významný rozdíl.; n.s.= bez signifikantního rozdílu;

n = počet srdcí v jednotlivých skupinách a podskupinách

¹Medián věku s mírou variability vyjádřenou 1. a 3. kvartilem uvedenou v závorkách.

²Rozsah maximálního zúžení koronárních tepen způsobený aterosklerózou.

Většina vyšetřených srdcí – 64 (91%) měla čtyři plicní žíly. Ve dvou případech byla na jedné straně přítomna společná plicní žíla, ve čtyřech případech vstupovalo do síně pět plicních žil. Dohromady měla vyšetřená srdce 282 plicních žil, z toho 246 (87%) jich bylo histologicky vyšetřeno. Myokardiální rukávce byly ve vyšetřovaném úseku žil zastiženy u 160 (65%) plicních žil.

Jizvení síňového myokardu

Jistá míra jizvení v síňovém myokardu byla prakticky univerzálním nálezem napříč jednotlivými skupinami zemřelých. Z vyšetřovaných oblastí byly nejvýrazněji postiženy myokardiální rukávce plicních žil, oblast hrany pravého ouška v okolí SA uzlu a vlastní SA uzlu. Charakter fibrózy vlastního SA uzlu byl při srovnání s jizvením v okolním myokardu odlišný. Významně více zde byla v jizevnatém vazivu zastoupena elastická vlákna. Průměrné hodnoty tíže jizvení jednotlivých vyšetřovaných oblastí jsou souhrnně uvedeny v tabulce 2.

Míra projizvení síňového myokardu se lišila v jednotlivých oblastech v závislosti na příslušnosti ke skupině. Při dvojstranném porovnání hlavní skupiny FS s kontrolní skupinou SINUS byl ve všech vyšetřených částech levé síně prokázán signifikantní rozdíl – ve skupině FS byla fibróza výraznější. K obdobnému výsledku jsme dospěli také při porovnání tří skupin (PAROX, PERM, SINUS), kde byla nejtěžší fibróza LS u podskupiny PERM.

Porovnána byla také tíže jizvení v pravé a levé síni. Ve skupině FS a jejich podskupinách byl signifikantní rozdíl s dominujícím postižením levé síně při srovnání přední stěny levé a pravé síně. Výsledek stranového srovnání je uveden v tabulce 4A.

Infiltrace síňového myokardu amyloidem

Závažnost infiltrace amyloidem byla na rozdíl od jizvení více variabilní, se zřetelnou stranovou predilekcí, kdy byl signifikantně více postižen myokard LS (tabulka 4B). Obecně byla míra závažnosti infiltrace amyloidem výraznější u skupiny FS, s nejtěžší postižením v podskupině PERM. Statisticky významný rozdíl mezi skupinami však bylo možné prokázat pouze téměř výhradně u vzorků z pravé síně, a to jak při dvojstranném, tak při trojstranném porovnání. Přímo ve tkáni SA uzlu nebyl IAA prokázán ani v jediném z vyšetřovaných srdcí, napříč jednotlivými skupinami. Průměrné hodnoty míry závažnosti infiltrace amyloidem v jednotlivých vyšetřovaných oblastech jsou souhrnně uvedeny v tabulce 3.

Tab. 2 Porovnání tíže jizvení síňového myokardu mezi dvěma (FS, SINUS) a třemi skupinami (PAROX, PERM, SINUS)

JIZVENÍ	FS (n=44)	SINUS (n=26)	Dvojstranné srovnání (p)	PAROX (n=24)	PERM (n=20)	SINUS (n=26)	Trojstranné srovnání (p)
PS v okolí SA uzlu	1,89	2,04	n.s.	1,83	1,95	2,04	n.s.
SA uzel	2,03 (n=35)	2,1 (n=20)	n.s.	1,79 (n=19)	2,31 (n=16)	2,1 (n=20)	0,039
Oblast Bachmanova svazku	1,61	1,24	n.s.	1,64	1,58	1,24	n.s.
Přední stěna PS	1,36	1,54	n.s.	1,42	1,30	1,54	n.s.
Přední stěna LS	1,77	1,15	0,034	1,67	1,90	1,15	n.s. (0,056)
Strop LS	1,74	1,12	0,010	1,71	1,79	1,12	0,040
Zadní stěna LS	1,64	1,23	0,024	1,58	1,70	1,23	0,052
Mezišňové septum horní část							
pravá strana	1,27	0,81	n.s. (0,083)	1,25	1,30	0,81	n.s.
levá strana	1,59	1,23	n.s.	1,58	1,60	1,23	n.s.
Mezišňové septum zadní část							
pravá strana	1,57	1,19	n.s.	1,58	1,55	1,19	n.s.
levá strana	1,64	1,23	n.s. (0,080)	1,63	1,65	1,23	n.s.
Myokardiální rukávce plicních žil	2,74 (n=35)	2,65 (n=23)	n.s.	2,76 (n=21)	2,71 (n=14)	2,65 (n=23)	n.s.

Uvedeny hodnoty průměrné tíže jizvení příslušných srdečních oddílů.

Pro statistické zpracování využit χ^2 test nezávislosti v kontingenční tabulce a Fisherův přesný test.

Hodnota $p \leq 0,05$ stanovena jako statisticky významný rozdíl.

LS = levá síň; n = počet srdcí; n.s. = bez signifikantního rozdílu; PS = pravá síň

Tab. 3 Porovnání tíže amyloidózy IAA mezi dvěma (FS, SINUS) a třemi skupinami (PAROX, PERM, SINUS)

AMYLOID	FS (n=44)	SINUS (n=26)	Dvojstranné srovnání (p)	PAROX (n=24)	PERM (n=20)	SINUS (n=26)	Trojstranné srovnání (p)
PS v okolí SA uzlu	1,66	1,42	n.s.	1,38	2,00	1,42	0,032
SA uzel	0,00	0,00	n.s.	0,00	0,00	0,00	n.s.
Oblast Bachmanova svazku	1,59	1,00	0,029	1,36	1,84	1,00	0,022
Přední stěna PS	1,43	1,08	0,016	1,13	1,80	1,08	0,005
Přední stěna LS	2,36	1,85	n.s.	2,21	2,55	1,85	n.s.
Strop LS	1,70	1,38	n.s.	1,67	1,74	1,38	n.s.
Zadní stěna LS	1,95	1,31	n.s. (0,058)	1,96	1,95	1,31	n.s.
Mezišňové septum horní část							
pravá strana	0,52	0,58	0,001	0,38	0,70	0,58	0,002
levá strana	1,89	1,77	n.s.	1,75	2,05	1,77	n.s.
Mezišňové septum zadní část							
pravá strana	0,70	0,65	n.s.	0,58	0,85	0,65	n.s.
levá strana	2,18	1,58	0,027	2,00	2,40	1,58	0,052
Myokardiální rukávce plicních žil	1,17 (n=35)	1,17 (n=23)	n.s.	1,24 (n=21)	1,07 (n=14)	1,17 (n=23)	n.s.

Uvedeny hodnoty průměrné závažnosti infiltrace amyloidem příslušných srdečních oddílů.

Pro statistické zpracování využít χ^2 test nezávislosti v kontingenční tabulce a Fisherův přesný test.

Hodnota $p \leq 0,05$ stanovena jako statisticky významný rozdíl.

LS = levá síň; n = počet srdcí; n.s. = bez signifikantního rozdílu; PS = pravá síň

Tab. 4

A) Pravolevé srovnání tíže jizvení síňového myokardu v rámci jednotlivých skupin

JIZVENÍ	PS	LSP	p	SSH vpravo	SSH vlevo	p	SSZ vpravo	SSZ vlevo	p
SINUS (n=26)	1,54	1,15	n.s.	0,81	1,23	n.s. (0,07)	1,19	1,23	n.s.
FS (n=44)	1,36	1,77	<0,001	1,27	1,59	0,050	1,57	1,64	n.s.
PAROX (n=24)	1,42	1,67	0,021	1,25	1,58	n.s.	1,58	1,63	n.s.
PERM (n=20)	1,30	1,90	0,008	1,30	1,60	n.s.	1,55	1,65	n.s.

B) Pravolevé srovnání tíže amyloidózy IAA v rámci jednotlivých skupin

AMYLOID	PS	LSP	p	SSH vpravo	SSH vlevo	p	SSZ vpravo	SSZ vlevo	p
SINUS (n=26)	1,08	1,85	0,021	0,58	1,77	<0,001	0,65	1,58	0,006
FS (n=44)	1,43	2,36	<0,001	0,52	1,89	<0,001	0,70	2,18	<0,001
PAROX (n=24)	1,13	2,21	0,009	0,38	1,75	<0,001	0,58	2,00	<0,001
PERM (n=20)	1,80	2,55	0,008	0,70	2,05	0,002	0,85	2,40	<0,001

V tabulkách uvedeny hodnoty průměrné tíže závažnosti jizvení a infiltrace amyloidem příslušných srdečních oddílů.

Pro statistické zpracování využít Mc Nemarův test.

Hodnota $p \leq 0,05$ stanovena jako statisticky významný rozdíl.

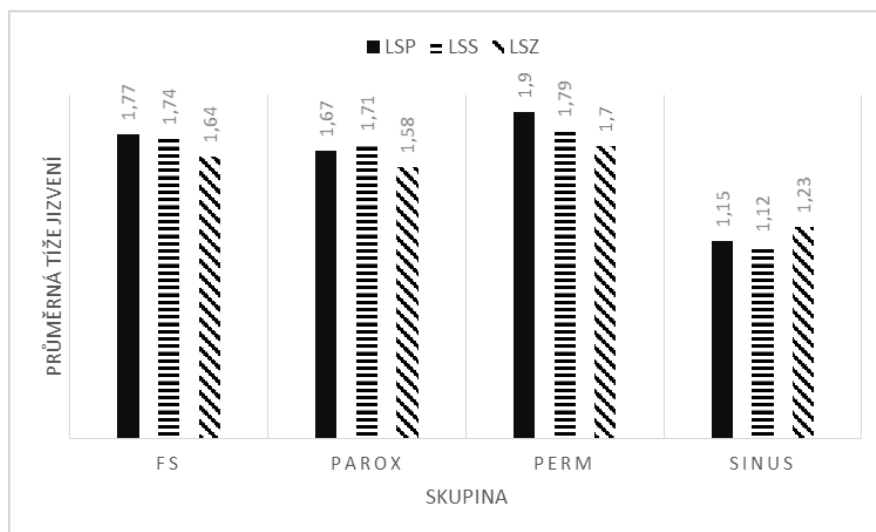
LSP = přední stěna levé síně; n = počet srdcí; n.s. = bez signifikantního rozdílu; PS = pravá síň; SSH = horní část septa síní; SSZ = zadní část septa síní

V myokardu části vyšetřených srdcí byla kromě IAA přítomna i depozita amyloidu, který neměl morfologii typickou pro IAA. Tento amyloid byl hrubší, ve větších až splývavějších ložiscích. V hodnoceném souboru tak bylo 9 (13%) případů podezřelých z přítomnosti dalšího typu amyloidu. Ve čtyřech případech se jednalo o sekundární amyloid a v jednom případě o senilní systémový amyloid. V jednom případě byl hrubý amyloid pozitivní při průkazu atriálního natriuretického peptidu a jednalo se tedy o izolovaný síňový amyloid. Ve třech případech se imunohistochemicky nepodařilo typ přítomného amyloidu spolehlivě určit.

Srovnání rozsahu strukturálních změn v jednotlivých částech levé síně

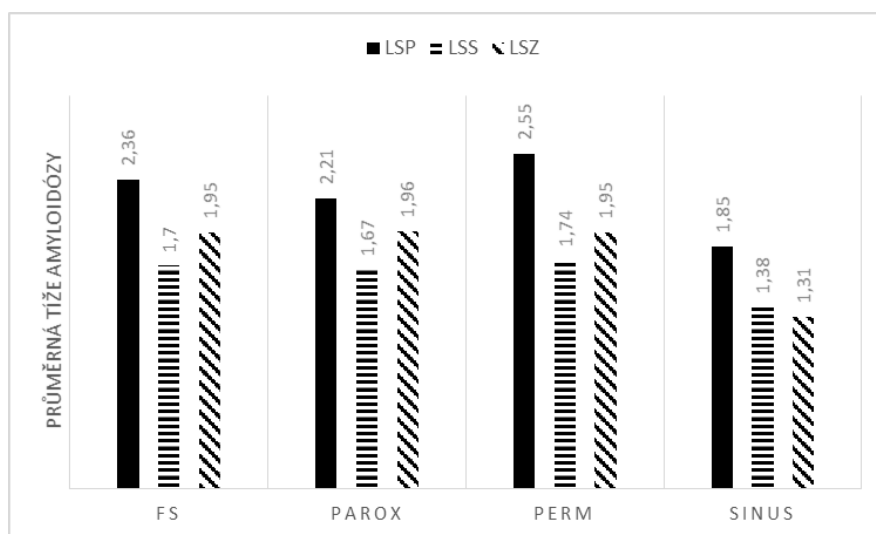
V rámci jednotlivých skupin bylo provedeno srovnání tíže jizvení a rozsahu infiltrace amyloidem mezi třemi vyšetřovanými oblastmi LS – přední stěnou (LSP), stropem (LSS) a zadní stěnou (LSZ). Ve stupni jizvení nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými oddíly LS ani v jedné z hodnocených skupin (graf 1).

Graf 1 Průměrný stupeň jizvení v jednotlivých oblastech levé síně



V rozsahu infiltrace amyloidem byly ve skupině FS prokázány statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými oddíly. LSP vykazovala signifikantně těžší stupeň amyloidózy než LSS a LSZ, a LSZ měla zřetelně vyšší průměrný stupeň amyloidózy než LSS. Největší rozsah infiltrace amyloidem byl tedy přítomen v LSP (graf 2).

Graf 2 Průměrný stupeň amyloidózy IAA v jednotlivých oblastech levé síně



EKG charakteristiky

Při vzájemném porovnání jednotlivých charakteristik získaných z popisu EKG záznamů byl patrný rozdíl pouze v délce P vlny mezi podskupinou PERM a kontrolní skupinou SINUS (tabulka 5). Jednalo se však o malý počet případů a výsledek nebyl statisticky významný. V ostatních hodnocených parametrech nebyly zaznamenány rozdíly v dvojstranném ani trojstranném srovnání. Významné rozdíly nebyly nalezeny ani při porovnání mediánu hodnot EKG charakteristik mezi skupinou případů bez přítomnosti amyloidu (IAA0) a skupinou případů s nejtěžším stupněm infiltrace (IAA3).

Naše pozornost se proto zaměřila na výskyt abnormálně dlouhých P vln ($P_{max} \geq 120$ ms). Ty se vyskytovaly zřetelně častěji u případů s těžkým stupněm amyloidózy. Cíleně byly mezi sebou porovnávány opět skupiny IAA 0 a IAA 3. Celkem bylo možno takto hodnotit P vlnu v 26 případech (5 případů IAA 0 a 21 případů IAA 3). Zaznamenáno bylo 8 „dlouhých P vln“ a to výhradně ve skupině IAA 3, kde „dlouhé P vlny“ tvořily 38% hodnotitelných P vln. Výskyt „dlouhých P vln“ také významně převažoval u osob s anamnézou FS – 8 (42%) ve srovnání se skupinou SINUS – 3 (18%). Hodnocení „dlouhých P vln“ je shrnuto v tabulce 6.

Tab. 5 EKG charakteristiky v jednotlivých skupinách

P vlna	SINUS (n=18)	FS (n=23)	PAROX (n=18)	PERM (n=5)
P max (ms)	100 (80; 110)	110 (80; 120)	105 (80; 123)	120 (105; 140)
P min (ms)	60 (50; 80)	60 (50; 80)	60 (50; 70)	80 (75; 105)
P disp (ms)	40 (20; 53)	40 (30; 60)	45 (30; 60)	40 (20; 55)
P axis (°)	50 (38; 71)	60 (45; 70)	55 (30; 70)	60 (60; 95)

QRS komplex	SINUS (n=22)	FS (n=44)	PAROX (n=24)	PERM (n=20)
QRS max (ms)	100 (90; 110)	100 (83; 120)	100 (80; 118)	115 (90; 128)
QRS min (ms)	80 (60; 80)	70 (60; 80)	60 (60; 78)	80 (60; 90)
QRS disp (ms)	25 (20; 40)	30 (20; 40)	30 (20; 48)	30 (20; 40)
QRS axis (°)	13 (-25; 60)	15 (-18; 49)	15 (-20; 57)	25 (-9; 49)

V tabulkách uvedeny mediány hodnot EKG charakteristik s mírou variability vyjádřenou 1. a 3. kvartilem.

n = počet srdcí s hodnotitelným příslušným parametrem.

Tab. 6 Srovnání četnosti „dlouhých P vln“ mezi IAA 0 a IAA 3 a skupinami FS a SINUS

	celkem	IAA 0	IAA 3
Hodnotitelná P vlna	26	5	21
P max ≥ 120 (ms)			
celkem	8 (31)	0 (0)	8 (38)
FS (m=1/12)	6	0	6
SINUS (m=4/9)	2	0	2

	celkem (n=36)	FS (n=19)	SINUS (n=17)
P max ≥ 120 (ms)	11	8 (42)	3 (18)

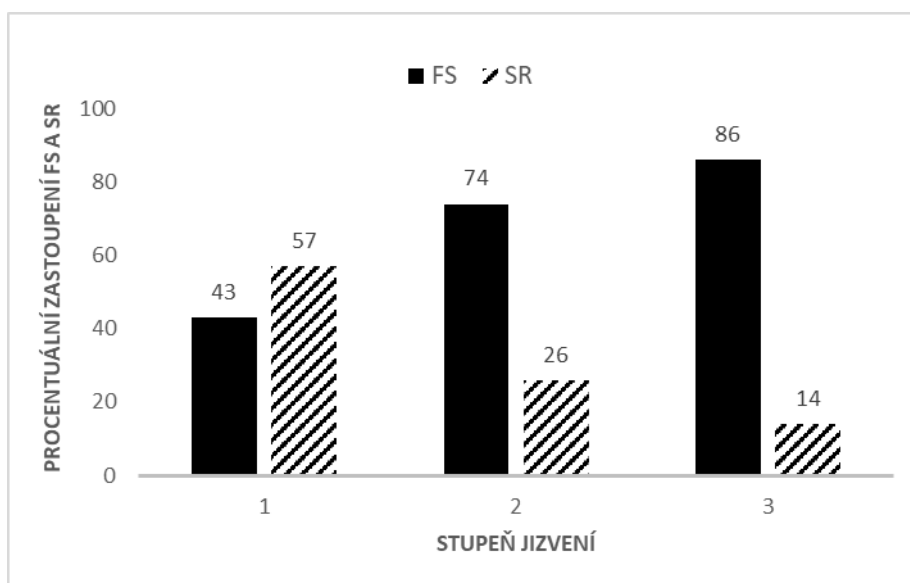
Hodnoty uvedené v tabulkách představují počty případů s „dlouhou P vlnou“, v závorce procentuální vyjádření.

m = počet hodnocených P vln s uvedeným zastoupením ve skupině IAA 0/IAA3,
n = počet srdcí s hodnotitelnou P vlnou bez ohledu na tíži amyloidózy.

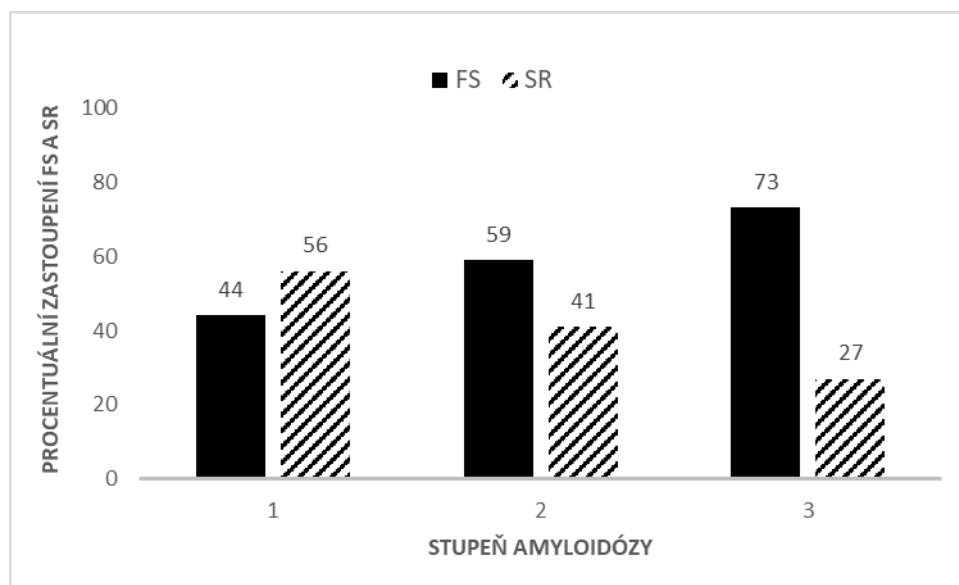
Hodnocení výskytu FS dle tíže strukturální přestavby síňového myokardu

Pro posouzení zastoupení výskytu FS dle tíže strukturálních změn síňového myokardu, bylo v závěru hodnoceno zastoupení FS a SR ve skupinách případů s lehkým, středním a těžkým rozsahu jizvení a mírou infiltrace amyloidem. S rostoucím rozsahem strukturální přestavby síňového myokardu se zvyšovala i četnost výskytu FS. Procentuální zastoupení FS a SR je znázorněno v grafu 3 a 4.

Graf 3 Procentuální zastoupení fibrilace síní (FS) a sinusového rytmu (SR) dle stupně jizvení síňového myokardu



Graf 4 Procentuální zastoupení fibrilace síní (FS) a sinusového rytmu (SR) dle stupně infiltrace síňového myokardu IAA



7. Diskuse

V současné době je již všeobecně uznáváno, že FS představuje poruchu srdečního rytmu, která má strukturální podklad a je spojena s remodelací síňového myokardu (5, 15, 16, 31). V její etiopatogenezi jsou klíčovými především síňová tachykardie s vysokou mírou depolarizace buněk a objemovo/tlakové přetížení LS, které vede k narůstajícímu pnutí ve stěnách síně (5, 19). Abnormity v síňové depolarizaci vznikající na základě přestavby síňového myokardu jsou arytmogenním substrátem pro rozvoj a následné udržování FS. Arytmie sama o sobě může indukovat další strukturální změny a zhoršovat případně současně se vyskytující choroby často provázející FS (arteriální hypertenze, chlopňové vady, srdeční selhávání aj.), které posléze dále prohlubují poškození síňového myokardu (5). Remodelační změny síňového myokardu ovlivňují vedení vzruchu síněmi (12, 15). Odchylinky ve vedení lze zachytit a diagnostikovat pomocí EKG vyšetření.

Ze strukturálních změn síňového myokardu je to zejména intersticiální fibróza, jejíž schopnost interferovat s elektrickým vedením vzruchu síněmi je dobře známa (5, 15, 16). Projizvení myokardu bývá dáváno do souvislosti s rozšířením P vlny na povrchovém EKG (2). V našem souboru pacientů byla jistá míra jizvení v síňovém myokardu běžným nálezem napříč jednotlivými skupinami. Nejvýrazněji byly postiženy oblasti rukávců plicních žil, hrana pravého ouška a okolí SA uzlu, včetně vlastního uzlu. U osob s déletrvající FS - podskupina PERM, byl SA uzel signifikantně více projizvený ve srovnání s kontrolní skupinou a dokonce i se skupinou pacientů s paroxysmální FS.

Při hodnocení jizvení kontraktálního myokardu jsme ve shodě s daty publikovanými v recentním přehledovém článku Corradiho (5) prokázali, že u pacientů s FS byla v levé síni ve srovnání s kontrolní skupinou signifikantně těžší fibróza.

V případě pravolevého síňového srovnání byly výsledky poněkud rozporuplné. U osob s FS byla signifikantně výraznější fibróza v LS, zatímco u osob kontrolní skupiny statisticky významné rozdíly v jizvení mezi pravou a levou síní prokázány nebyly. Nejpokročilejší fibrózu jsme podle očekávání prokázali u podskupiny PERM, tj. osob s permanentní či perzistentní FS. Toto zjištění je ve shodě se závěry prací, které porovnávaly rozsah fibrózy v levé síni mezi pacienty s paroxysmální a perzistentní FS. U pacientů s déle trvající FS byla fibróza těžší (32, 33). V souboru Platonova a spol. (33) neodpovídal rozsah jizvení věku, ale významně koreloval s přítomností, závažností a délkou trvání FS.

V rozsahu jizvení jsme nenašli statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými oblastmi LS ani v jedné z hodnocených skupin. V naší dříve provedené pilotní studii (34)

přítom výsledky naznačovaly, že mezi jednotlivými oddíly existuje určité ustálené pořadí v tíži projizvení, přičemž strop LS byl postižen nejvýrazněji a přední stěna LS nejméně výrazně, což inverzně odpovídalo míře infiltrace amyloidem. Inverzní korelaci mezi rozsahem infiltrace síňového myokardu amyloidem a intersticiální fibrózou popsali ve svém souboru i Röcken a Sletten (35).

Nejvýrazněji projizvenou oblastí se ukázaly být myokardiální rukávce plicních žil. Jejich jizvení je spojováno se vznikem reentry okruhů sloužících jako proarytmogenní substrát. Paradoxně, v souboru Hassinka a spol. (36) neměly tyto změny vztah k přítomnosti či absenci FS, což koresponduje i s našim sledováním, kde není signifikantní rozdíl mezi mírou jizvení mezi skupinou FS a kontrolními případy. Shodně ani Kholová a Kautzner (37) neprokázali souvislost fibrózních změn myokardiálních rukávců s FS.

Kromě intersticiální fibrózy se na poškození svaloviny srdečních síní mohou podílet i jiné faktory. My jsme se soustředili na přítomnost izolované varianty amyloidózy vázané na síňový myokard - IAA (5). Vznik a udržování FS při amyloidóze je přičítáno kombinaci působení vlastní infiltrace myokardu amyloidem, zvýšenému tlaku v LS a pokročilému věku postižených (29).

Závažnost infiltrace amyloidem byla více variabilní, s jednoznačnou stranovou predilekcí. V našem souboru jsme prokázali ve všech vyšetřovaných oblastech, že pacienti s FS měli ve srovnání s kontrolou signifikantně více infiltrovaný síňový myokard amyloidem, přičemž celkově nejtěžší amyloidóza byla popsána u srdcí z podskupiny PERM. K obdobnému závěru dospěl i Röcken a spol. (16), který vyšetřoval resekovaná ouška pravých síní u osob podstupujících kardiovaskulární operace.

Distribuce amyloidových depozit byla v naší sestavě u vyšetřovaných srdečních oddílů nerovnoměrná. Při vzájemném porovnání míry postižení oddílů LS jsme shodně u všech skupin srdcí dospěli k závěru, že mezi nimi jsou rozdíly, přičemž mezi oblastmi s nejtěžším a nejlehčím postižením je rozdíl statisticky významný. Nejrozsáhlejší amyloidóza byla v oblasti přední stěny levé síně, následována zadní stěnou a stropem. Tento nálezný je ve shodě se závěry studie Šteinerja a Hájkové (31), kde v souboru 100 nekroptických srdcí srovnávali přední a zadní stěnu LS a levé ouško, přičemž nejtěžší stupeň amyloidózy našli také v přední stěně a těžší amyloidózu popsali také u osob s anamnézou FS. Kromě rozdílné distribuce amyloidu v LS byly patrné i rozdíly v distribuci mezi pravou a levou srdeční síní; v levé síní byl rozsah postižení výraznější. Toto zjištění koresponduje opět se závěry Šteinerja a Hájkové (31) a také Leoneho a spol. (28), který porovnával ouška levých a pravých síní u osob s FS a bez ní.

Zajímavým nálezem v našem souboru byla absolutní nepřítomnost IAA v SA uzlu převodního systému. V několika případech těžšího stupně IAA amyloidózy bylo možné pozorovat ostrý přechod infiltrace síňového myokardu v okolí SA uzlu a negativního nálezu ve vlastním uzlu. V dostupné literatuře se mi nepodařilo najít žádnou práci, která by se zabývala přítomností IAA ve strukturách převodního systému srdce.

V patogenezi FS hraje významnou roli dilatace LS. Ta je prediktivním faktorem FS (38) a současně i následkem strukturálních změn, které onemocnění provázejí (5). Kerr a spol. (6) prokázali, že zvětšení LS je nezávislým rizikovým faktorem vedoucím k progresi FS v „chronickou“ formu. Ke zvětšování LS dochází také se stoupajícím věkem, což samo o sobě není možné ovlivnit, ale je možné včas efektivně řešit onemocnění, která jsou řazena mezi stavy, které k dilataci LS přímo či nepřímo vedou (arteriální hypertenze, diastolická dysfunkce či mitrální a aortální chlopňové vady) (38, 39).

Již v naší pilotní studii (34) měli pacienti s FS významně větší levé síně ve srovnání s kontrolní skupinou bez FS. Rozdíl byl patrný i mezi pacienty s dlouho trvajícím FS, kteří měli LS největší, a pacienty s FS v anamnéze, ale bez FS na posledním EKG záznamu. Ve shodě s tímto jsme i v našem souboru pozorovali signifikantní rozdíl ve velikosti LS, kdy zemřelí s FS měli významně větší LS než zemřelí z kontrolní skupiny. Vůbec největší LS měli pacienti s permanentní či persistentní FS.

Za účelem posouzení případného vlivu strukturálních změn síňového myokardu na vedení vzruchu jsme provedli srovnání EKG skupiny případů s nejtěžším stupněm amyloidózy – IAA 3 se skupinou případů, kde amyloid detekován nebyl - IAA 0. Případy s lehkým a středním stupněm postižení přitom byly z hodnocení z důvodu zvýšení specifity vyloučeny. Porovnávána byla jak část vedení síněmi – hodnocení charakteristik P vlny, tak vedení komorovým myokardem – hodnocení QRS komplexu. Ani v jedné z posuzovaných charakteristik se skupiny IAA 3 a IAA 0 statisticky významně nelišily. Tento nález koreluje s výsledkem studie Ariyarajah a spol. (17), který stejným způsobem porovnával charakteristiky P vlny u nekroptických srdcí. Röcken a spol. (16) ve svém souboru prokázal, že přítomnost amyloidu koreluje jednak se stoupajícím věkem, jednak s délkou trvání P vlny, a to nezávisle na věku či pohlaví. Předpokládal, že amyloidová depozita ovlivňují vodivost síní. Nález v našem souboru Röckena tvrzení podporuje. Těžký stupeň amyloidózy významně převažoval v srdcích postižených FS a současně naprostá většina srdcí bez přítomného amyloidu patřila do kontrolní skupiny.

V rámci reverzního hodnocení zastoupení osob s FS ve skupinách případů rozčleněných dle tíže strukturálních změn byl ve shodě s výše uvedeným pozorován v našem

souboru jednoznačný trend - čím byl rozsah celkového postižení síňového myokardu těžší, tím více převažovaly případy s FS nad kontrolními, a to shodně u jizvení i infiltrace amyloidem.

Zajímavý výsledek přineslo srovnání maximální délky trvání P vlny mezi IAA 3 a IAA 0 z poněkud jiného pohledu. V naší práci jsme se zaměřili na „dlouhé P vlny“, tj. trvající 120 ms či déle. Naprostá většina „dlouhých P vln“ byla přítomna u případů těžké amyloidózy. Vzhledem k faktu, že byla amyloidóza nejtěžšího stupně přítomna významně častěji u osob s FS, bylo provedeno také srovnání četnosti „dlouhých P vln“ mezi skupinami FS a SINUS. Statisticky významně převažoval výskyt „dlouhých P vln“ ve skupině FS ve srovnání se skupinou SINUS.

Naše zjištění nasvědčují tomu, že u osob s anamnézou FS, které mají v době vyšetření sinusový rytmus, je ve srovnání s osobami bez anamnézy FS mnohem větší pravděpodobnost, že na EKG záznamu bude přítomna abnormálně dlouhá P vlna.

Goette a spol. (40), podobně jako Röcken a spol. (16), sledoval jednak množství fibrózy v síňovém myokardu a jednak trvání P vlny. Právě kombinaci jizvení a prodloužení P vlny ($P \geq 100$ ms) shledal jako faktor předpovídající rozvoj pooperační FS. S rozsahem jizvení koreloval i věk pacientů, přičemž věk nad 60 let a dlouhá P vlna se v jejich souboru ukázaly být pro rozvoj FS jako faktory nezávislé. Röcken a spol. (16) navíc popsal na základě mnohočetné logistické regresivní analýzy, že amyloid, na rozdíl od jizvení, je jediným na věku a pohlaví nezávislým prediktorem přítomnosti FS. Množství amyloidu přitom inverzně korelovalo se stupněm fibrózy.

Opět se tedy nabízí otázka, jakým způsobem souvisí patogeneze FS s IAA? Amyloid pravděpodobně nepatří mezi silné prediktory FS, současně také FS nepatří mezi hlavní rizikové faktory pro vývoj amyloidu. IAA je mnohem běžnější než FS – téměř 10% osmdesátníků trpí FS, kdežto prevalence IAA v tomto věku dosahuje téměř 90%. Prokázáno bylo, že FS je provázána významně výraznější amyloidózou ve srovnání se sinusovým rytmem. Fibrilární formy atriálního natriuretického peptidu indukují apoptózu a amyloidová depozita prokazatelně narušují kontraktilitu a vedení kardiomyocytů. Přítomnost amyloidu zvyšuje náchylnost k rozvoji FS a FS pravděpodobně podporuje formování amyloidu.

Bližším studiem vlastností P vlny na EKG záznamu a jejich spojitostí s FS, především rekurencí FS u pacientů s paroxysmální FS, se věnovala řada klinických studií (41 - 45). Například Cui a spol. (43) popsal ve svém souboru, že pacienti byli náchylnější k objevení se nových atak FS, pokud měli zvětšený předozadní rozměr LS, byli starší a měli větší maximální délku P vlny (P_{max}). Ariyarajah a spol. (44) uvádí jako kritickou hodnotu P vlny

110 ms. Delší vlny dle jejich zjištění mají spojitost s dilatací LS, elektromechanickými dysfunkcemi a rozvojem supraventrikulárních tachykardií. Recentně se detailním studiem charakteristik P vlny ve vztahu k FS zabýval Magnani a spol. (45) v rámci velmi rozsáhlé meta-analýzy případů z Framinghamské populační studie a studie ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). S rozvojem FS se ukázala být signifikantně provázána P vlna delší než 120 ms. V naší práci jsme právě tuto hodnotu využili k definování „dlouhé P vlny“.

8. Závěry

V rámci předkládané práce se podařilo prokázat, že osoby s fibrilací síní mají ve srovnání s osobami bez fibrilace síní těžší, hypertrofická srdce, s objemnějšími levými síněmi, které jsou výrazněji projizvené a více infiltrované izolovaným síňovým amyloidem. Podařilo se také prokázat vztah mezi strukturálními změnami a změnami elektrofyzilogickými.

Intersticiální fibróza myokardu síní se ukázala být univerzálním fenoménem signifikantně provázaným s fibrilací síní. Nejtěžší fibrózu jsme podle očekávání prokázali u podskupiny PERM, tj. osob s permanentní či perzistentní fibrilací síní. Na statisticky významné úrovni jsme navíc prokázali rozdíl mezi mírou fibrózy levostranného a pravostranného síňového myokardu, přičemž jednoznačně dominuje postižení levé síně. Vliv na tuto predominanci má pravděpodobně vyšší tlaková zátěž stěny levé síně. Nejvýrazněji byly postiženy oblasti rukávců plicních žil, hrana pravého ouška a okolí sinoatriálního uzlu, včetně vlastního uzlu. V rozsahu jizvení jsme nenašli statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými oblastmi LS ani v jedné z hodnocených skupin.

Závažnost **infiltrace izolovaným síňovým amyloidem** byla více variabilní, avšak také s jednoznačnou stranovou predilekcí. V našem souboru jsme prokázali ve všech vyšetřovaných oblastech, že pacienti s fibrilací síní měli ve srovnání s kontrolou signifikantně více infiltrovaný síňový myokard amyloidem, přičemž celkově nejtěžší amyloidóza byla opět u srdcí z podskupiny PERM.

Při vzájemném porovnání míry postižení amyloidem oddílů levé síně v rámci jednotlivých skupin srdcí, jsme shodně u všech dospěli k závěru, že jsou mezi nimi rozdíly, přičemž mezi oblastmi s nejtěžším a nejlehčím postižením je rozdíl statisticky významný. Nejrozsáhlejší amyloidóza byla v přední stěně levé síně, následována zadní stěnou a stropem levé síně.

Zajímavým zjištěním byla nepřítomnost infiltrace izolovaným síňovým amyloidem v sinoatriálním uzlu. Pokud je mi známo, jsme první, kdo na tuto skutečnost poukazuje.

Osoby s fibrilací síní měly významně **větší levé síně** ve srovnání s kontrolami. Vůbec největší levé síně měli pacienti s dlouhotrvající fibrilací síní ze skupiny PERM.

Korelace strukturálních změn síňového myokardu s nálezy na EKG záznamech prokázala, že osoby s anamnézou fibrilace síní a nejtěžší amyloidózou mají ve srovnání s kontrolní skupinou SINUS tendenci k **prodloužení P vlny**.

Předkládaná práce dokresluje a rozšiřuje znalosti o přestavbě srdeční síní při fibrilaci síní. Poznatky o distribuci strukturálních změn síňového myokardu by mohly být využity k výběru vhodného místa odběru vzorků k histologické diagnostice. Jako nejvhodnější oblast k vyšetření případné přítomnosti izolovaného síňového amyloidu se jeví přední stěna LS, kde byla intenzita postižení napříč skupinami nejvýraznější. Z klinického hlediska by cílené pátrání po prodloužené P vlně u osob se sinusovým rytmem mohlo posloužit jako nástroj prevence rozvoje paroxysmů fibrilace síní, a to jak u osob s anamnézou fibrilace síní v minulosti, tak i u osob s dosud neodhalenou fibrilací síní.

9. Použitá literatura

1. Čihák R., Heinc P., Haman L., Fiala M., Neužil P., Toman O. Fibrilace síní. *Cor Vasa*. 2011, 53(Suppl 1): 27-52.
2. Lukl, J. *Fibrilace síní*. Praha : Grada Publishing, a.s., 2009. ISBN 978-80-247-2768-4.
3. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014, 129(8):837-47.
4. Kautzner J. *Fibrilace síní v běžné praxi /Special edition*. Praha : MaxdorfJessenius, 2012. ISBN 978-80-7345-271-1.
5. Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective. *Cardiovasc Pathol*. 2014, 23(2):71-84.
6. Kerr C.R., Humphries K.H., Talajic M., et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 2005, 149(3):489-96.
7. Pillarisetti J., Patel A., Boc K., et al. Evolution of paroxysmal atrial fibrillation to persistent or permanent atrial fibrillation: predictors of progression. *J Atr Fibrillation*. 2009, 1(7)388-394.
8. Musil V. Rizikové faktory fibrilace síní. *Kardiol Rev Int Med*. 2010, 12(3): 131-3.
9. Mahida S., Ellinor P.T. New advances in the genetic basis of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012, 23(12):1400-6.
10. Brugada R., Tapscott T., Czernuszewicz G.Z., et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1997, 336(13):905-11.
11. Lubitz S.A., Sinner M.F., Lunetta K.L., et al. Independent susceptibility markers for atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Circulation*. 2010, 122(10):976-84.
12. Eckstein J., Verheule S., de Groot N.M., Alessie M., Schotten U. Mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation in chronically dilated atria. *Prog Biophys Mol Biol*. 2008, 97(2-3):435-51.
13. Haïssaguerre M., Jaïs 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 (10):659-66.
14. Vojáček J, Kettner J. *Klinická kardiologie*. Hradec Králové : RNDr. František Skopec - Nucleus HK, 2009. s. 285-306. ISBN 978-80-87009-58-1.
15. Alessie M., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002, 54(2):230-46.
16. Röcken C., Peters B., Juenemann G., et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002, 106(16):2091-7.
17. Ariyaratnam V., Steiner I., Hájková P., et al. The association of atrial tachyarrhythmias with isolated atrial amyloid disease: preliminary observations in autopsied heart specimens. *Cardiology*. 2009, 113:132-7.
18. Wijffels M.C., Kirchhof C.J., Dorland R., Alessie M.A. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995, 92(7):1954-68.
19. Casaclang-Verzosa G., Gersh B.J., Tsang T.S. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008, 51(1):1-11.
20. Pudil R., Vasatova M., Parizek P., Haman L., Horakova L., Palicka V. Increase of serum interleukin 6 and interferon gamma is associated with the number of impulses in patients with supraventricular arrhythmias treated with radiofrequency catheter ablation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016, 160(1):106-10.
21. Jalife J., Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med*. 2015, 25(6):475-84.

22. **Nair G.M., Nery P.B., Redpath C.J., Birnie D.H.** The role of renin angiotensin system in atrial fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2014, 6(6):972.
23. **Al Ghamdi B., Hassan W.** Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanistic interactions and clinical implications. *J Atr Fibrillation*. 2009, 1(7): 395-416.
24. **Nattel S., Harada M.** Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2014, 63(22):2335-45.
25. **Schmitt H., Liang B.T., Pickett Ch.** Ischemic conditioning an atrial fibrillation: Hope for a new therapy? *J Atr Fibrillation*. 2013, 5(6):146-156.
26. **Johansson B., Westermarck P.** The relation of atrial natriuretic factor to isolated atrial amyloid. *Exp Mol Pathol*. 1990, 52(3):266-78.
27. **Falk R.H., Dubrey S.W.** Amyloid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010, 52(4):347-61.
28. **Leone O., Boriani G., Chiappini B., et al.** Amyloid deposition as a cause of atrial remodelling in persistent valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2004, 25(14):1237-41.
29. **Falk R.H.** Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005, 112(13):2047-60.
30. **Sidorova T.N., Yermalitskaya L.V., Mace L.C., et al.** Reactive γ -ketoaldehydes promote protein misfolding and preamyloid oligomer formation in rapidly-activated atrial cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2015, 79:295-302.
31. **Steiner I., Hájková P.** Patterns of isolated atrial amyloid: a study of 100 hearts on autopsy. *Cardiovasc Pathol*. 2006, 15(5):287-90.
32. **Kuppahally S.S., Akoum N., Burgon N.S., et al.** Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010, 3(3):231-9.
33. **Platonov P.G., Mitrofanova L.B., Orshanskaya V., Ho S.Y.** Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol*. 2011, 58(21):2225-32.
34. **Matějková A., Šteiner I.** Morfologické a elektrofyziologické změny srdečních síní zemřelých s fibrilací síní - pilotní studie. *Cesk Patol*. 2014, 50(4):150-4.
35. **Röcken C., Sletten K.** Amyloid in surgical pathology. *Virchows Arch*. 2003, 443(1):3-16.
36. **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*. 42(6):1108-14.
37. **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(6):1348-55.
38. **McManus D.D., Xanthakis V., Sullivan L.M., et al.** Longitudinal tracking of left atrial diameter over the adult life course: Clinical correlates in the community. *Circulation*. 2010, 121(5):667-74.
39. **Thomas L., Levett K., Boyd A., Leung D.Y., Schiller N.B., Ross D.L.** Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable? *J Am Coll Cardiol*. 2002, 40(9):1630-5.
40. **Goette A., Juenemann G., Peters B., et al.** Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovasc Res*. 2002, 54(2):390-6.
41. **Vassilikos V., Dakos G., Chatzizisis Y.S., et al.** Novel non-invasive P wave analysis for the prediction of paroxysmal atrial fibrillation recurrences in patients without structural heart disease: a prospective pilot study. *Int J Cardiol*. 2011, 153(2):165-72.

42. **Ishimoto N., Ito M., Kinoshita M.** Signal-averaged P-wave abnormalities and atrial size in patients with and without idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2000, 139(4):684-9.
43. **Cui Q., Zhang W., Wang H., et al.** Left and right atrial size and the occurrence predictors in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2008, 130(1):69-71.
44. **Ariyaratnam V., Fernandes J., Kranis M., Apiyasawat S., Mercado K., Spodick D.H.** Prospective evaluation of atrial tachyarrhythmias in patients with interatrial block. *Int J Cardiol.* 2007, 118(3):332-7.
45. **Magnani J.W., Zhu L., Lopez F., et al.** P-wave indices and atrial fibrillation: cross-cohort assessments from the Framingham Heart Study (FHS) and Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J.* 2015, 169(1):53-61.

10. Publikační činnost autorky

Původní vědecké práce v impaktovaném časopise:

1. **Šteiner I., Špaček J., Matějková A., Vojáček J., Bis J., Dušek J.** Histopathology of aspirated thrombi during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol.* 2014; 23(5):267-71.
(5-Year Impact Factor: 2.527)

Původní vědecké práce v recenzovaných neimpaktovaných časopisech:

2. **Matějková A., Šteiner I.** Association of atrial fibrillation with morphological and electrophysiological changes of the atrial myocardium. *Acta Medica.* 2016; 59:43-9.
3. **Sobande F., Dušek L., Matějková A., Rozkoš T., Laco J., Ryška A.** EGFR in triple negative breast carcinoma: significance of protein expression and high gene copy number. *Cesk Patol.* 2015;51(2):80-6.
4. **Matějková A., Šteiner I.** Morfologické a elektrofyziologické změny v srdečních síních zemřelých s fibrilací síní – pilotní studie. *Cesk Patol.* 2014; 50(4):150-4.

Ostatní práce v recenzovaných neimpaktovaných časopisech:

5. **Hornychová H., Matějková A., Kacerovský M.** Praktické poznámky k vyšetření placenty ve druhém a třetím trimestru gravidity. *Cesk Patol.* 2015; 51(2):74-9.
6. **Hanousková K., Matějková A., Navrátilová M.** Segmental dilatation of the intestine - Case series of newborns with segmental dilatation of the small intestine and a literature review. *Čes-slov Pediat.* 2015; 70 (3): 135-45.
7. **Matějek T., Matějková A., Solařová P., Kokštejn Z., Malý J.** Alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins as a cause of hypoxemic respiratory failure in a term newborn. *Čes-slov Pediat.* 2014; 69 (5): 295-300.
8. **Ševčíková H., Pelouch R., Matějková A., Dulíček P.** CASE 1-2013: Fatal manifestation of myeloproliferative disease. *Acta Medica.* 2013; 56(1): 33–5.
9. **Zavřelová A., Matějková A., Nová M., Hoffmann P., Buchta V., Žák P.** CASE 3-2011: Invasive mucormycosis (zygomycosis) after bone marrow transplantation in a 26-year-old man with relapsing acute myeloid leukaemia. *Acta Medica.* 2011; 54(4):163-6.
10. **Steiner I., Matejková A.** What is your diagnosis? Multilocular mesothelial inclusion cyst (MMIC) of the aorta. *Cesk Patol.* 2010; 46(4):104, 114-5 .

Přednášky na odborných setkáních

1. 11. seminář mladých patologů a 35. sjezd Společnosti českých patologů, Litomyšl, 4.-5.4.2008, sklíčkový seminář, **Epiteloidní leiomyom, tzv.plexiformní varianta.**
2. 13. seminář mladých patologů a 37. sjezd Společnosti českých patologů, Litomyšl, 23.-24.4.2010, sklíčkový seminář, **Multilokulární mezoteliální inklusní cysty (tzv. benigní multicystický mezoteliom) perikardu.**
3. 14. seminář mladých patologů a 38. sjezd Společnosti českých patologů, Litomyšl, 15.-16.4.2011, sklíčkový seminář, **Thymom typ B3 – rozsev po pleuře (Masaoka stádium IV).**
4. 15. seminář mladých patologů a 39. sjezd Společnosti českých patologů, Litomyšl, 13.-14.4.2012, sklíčkový seminář, **Mikronodulární thymom (Masaoka stádium II).**
5. 16. seminář mladých patologů a 40. sjezd Společnosti českých patologů, Litomyšl, 5.-6.4.2013, sklíčkový seminář, **Alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins (ACD/MPV).**
6. 18. seminář mladých patologů a 42. sjezd Společnosti českých patologů, Litomyšl, 17.-18.4.2015, sklíčkový seminář, **Izolovaná malakoplakie nadvarlete.**
7. 19. seminář mladých patologů a 43. sjezd Společnosti českých patologů, Litomyšl, 22.-23.4.2016, sklíčkový seminář, **Nekrotizující granulomatózní lymfadenitida při infekci Bartonella henselae (Cat scratch disease) a EBV asociovaná lymfoproliferace posttransplantačního typu – PTLD typu klasického Hodgkinova lymfomu.**
8. 20. seminář mladých patologů a 44. sjezd Společnosti českých patologů, Litomyšl, 31.3.-1.4.2017, sklíčkový seminář, **Glandulární papilom plic.**

Plakátová sdělení na odborných setkáních

1. **Matějek T., Matějková A., Solařová P., Malý J., Kokštein Z.** Alveolární kapilární dysplázie jako příčina letálního hypoxemického respiračního selhání. XXVIII. Neonatologické dny, Ostrava, 7.- 9.11.2012.
2. **Steiner I., Spacek J., Matejkova A., Vojacek J.** Histopathology of aspirated thrombi during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. 26th European Congress of Pathology, London, 30.8.-3.9.2014.
3. **Matejkova A., Steiner I.** Atrial fibrillation – morphological and electrophysiological changes of the atrial myocardium. 5th Pannonia Congress of Pathology, Mikulov, 16.-19.5.2018.