

**Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Doktorský studijní program
Patologie**

**Fibrilace síní –
morfologické a elektrofyziologické změny srdečních síní**

**Atrial fibrillation –
morphological and electrophysiological changes of the heart atria**

MUDr. Adéla Matějková

Školitel: Prof. MUDr. Ivo Šteiner, CSc.

Hradec Králové, 2018

Obhajoba dne:

Prohlášení autorky

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy.

Hradec Králové,

2018

podpis autorky

Obsah

1	Seznam použitých zkratk	5
2	Úvod	9
3	Cíle disertační práce	11
4	Fibrilace síní	12
4.1	Epidemiologie fibrilace síní	13
4.2	Klasifikace fibrilace síní	16
4.3	Etiologie, rizikové faktory a genetický podklad fibrilace síní	19
4.4	Patofyziologie fibrilace síní	24
4.4.1	Obecný patofyziologický mechanismus srdečních arytmií	24
4.4.2	Mechanismus vzniku fibrilace síní	24
4.5	Léčba fibrilace síní	28
4.5.1	Farmakologická léčba	28
4.5.2	Nefarmakologická léčba	29
4.5.3	Upstream terapie	32
5	Změny myokardu srdečních síní vázané na fibrilaci síní	33
5.1	Elektrická a kontraktilní remodelace	35
5.2	Strukturální remodelace	36
5.2.1	Zvětšení levé síně	37
5.2.2	Intersticiální fibróza	39
5.2.3	Amyloidóza	42
5.2.3.1	Průkaz amyloidu a jeho specifikace	45
5.2.3.2	Biopstický průkaz amyloidu	48
5.2.3.3	Základní typy amyloidóz	49
5.2.3.4	Srdeční amyloidóza	51
5.3	Vztah elektrické, kontraktilní a strukturální remodelace	56

6	Metodika a způsob získávání dat	58
7	Metody statistické analýzy	68
8	Výsledky	69
8.1	Základní popisné charakteristiky jednotlivých skupin	69
8.2	Morfometrické charakteristiky jednotlivých skupin	72
8.3	Jizvení síňového myokardu	74
8.4	Infiltrace síňového myokardu izolovaným síňovým amyloidem ...	74
8.4.1	Přítomnost jiných typů amyloidu	79
8.5	Srovnání rozsahu strukturálních změn v jednotlivých částech levé síně	81
8.6	EKG charakteristiky	83
8.7	Hodnocení výskytu fibrilace síní dle tíže strukturální přestavby síňového myokardu	85
9	Diskuse	87
10	Závěry práce	96
11	Literatura	98
12	Seznam popisů tabulek, grafů a obrazové dokumentace	111
13	Poděkování	113

1 Seznam použitých zkratek

4q25	genetický lokus na dlouhém raménku 4. chromozomu
AA	označení imunohistochemické protilátky proti sérovému amyloidnímu proteinu A
AA amyloid	amyloid na bázi sérového amyloidního proteinu A, sekundární amyloidóza
ACE	angiotenzin konvertující enzym
ACE-I	inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
AL amyloid	amyloid na bázi lehkých řetězců imunoglobulinů
ALFA	francouzská studie - Etude en Activité Libérale de la Fibrillation Auriculaire
ANOVA	analýza rozptylu - statistická metoda
ANP	atriální natriuretický peptid
Apo A1	apolipoprotein A1
ARIC	studie - The Atherosclerosis Risk in Communities
ASR	asymetrická strukturální remodelace
AT II	angiotenzin II
AT1	angiotenzinový receptor typu 1
AT2	angiotenzinový receptor typu 2
ATTR	hereditární amyloidóza
AV uzel	atrioventrikulární uzel
BJK	označení imunohistochemické protilátky proti lehkým řetězcům imunoglobulinů typu kappa
BJL	označení imunohistochemické protilátky proti lehkým řetězcům imunoglobulinů typu lambda
BMI	body mass index
BSA	body surface area - tělesný povrch
CBL	označení imunohistochemické protilátky proti atrialnímu natriuretickému peptidu
CD117/c-kit	označení imunohistochemické protilátky proti transmembránovému tyrosinkinázovému receptoru c-kit (cluster of differentiation 117)
CFAE	komplexní frakcionované síňové potenciály

CMP	cévní mozková příhoda
CNS	centrální nervový systém
CRP	C reaktivní protein
CT	počítačová tomografie
Cx	konexin
DALYs	disability adjusted life years - kombinovaný ukazatel prognózy onemocnění zahrnující současně předčasnou smrt (onemocněním ztracené roky života) i roky nemožnosti
DDŽ	dolní dutá žíla
DM	diabetes mellitus
EKG	elektrokardiogram
ERP	efektivní refrakterní perioda
FB	fibroblasty
FS	fibrilace síní
GBD 2010	studie - A Global Burden of Disease 2010
GIT	gastrointestinální trakt
GWAS	genome wide association study - populační studie cílená na identifikování míst v genomu, ve kterých by mohly být přítomny změny vedoucí ke vzniku onemocnění
GWS	genome wide significance - místo v genomu se silnou vazbou ke sledovanému onemocnění
HCN4	hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated potassium channel 4 - gen kódující určitý draslíkový iontový kanál
HDŽ	horní dutá žíla
HN	hypertenzní nemoc
CHA2DS2-VACs	skórovací systém pro hodnocení rizika vzniku tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
CHS	studie - Cardiovascular Heart Study
IAA	izolovaný síňový amyloid
ICLC	Cajal-like intersticiální buňky
ICHS	ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu

KCNN3	označení genu kódujícího draselíkovápníkový iontový kanál
KCNQ1	potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1 - gen kódující tvorbu jistých draslíkových kanálů
LK	levá komora srdeční
LS	levá síň srdeční
LSD test	metoda statistické analýza - least significant difference
LSP	přední stěna levé síně
LSS	strop levé síně
LSZ	zadní stěna levé síně
MAZE	kardiochirurgický výkon užívaný v léčbě fibrilace síní, z angl. bludiště
MFB	Myofibroblast
miRNA	mikro ribonukleová kyselina
MRI	magnetická rezonance
MRPŽ	myokardiální rukávce plicních žil
NCSS-9	označení statistického softwaru
P vlna	záznam průběhu depolarizace síní
PAOs	preamyloid oligomers - oligomerní preamyloidní shluky
PAROX	podskupina případů s paroxysmální fibrilací síní
PERM	podskupiny případů s permanentní či perzistentní fibrilací síní
PITX2	paired like homeodomain 2 - gen kódující transkripční faktor účastnící se v regulaci embryonálního vývoje
PK	pravá komora srdeční
PRPX1	regulační gen
PS	pravá síň srdeční
PUFA	polynenasycené mastné kyseliny
PŽ	plicní žíla
PŽ LD	levá dolní plicní žíla
PŽ LH	levá horní plicní žíla
PŽ PD	pravá dolní plicní žíla
PŽ PH	pravá horní plicní žíla
QRS komplex	záznam průběhu depolarizace srdečních komor
QT interval	vzdálenost mezi kmitem Q a koncem vlny T na EKG záznamu
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronový systém

RACE	studie - Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study
RF	rizikové faktory
RR intervaly	vzdálenost mezi dvěma komorovými komplexy
SA uzel	sinoatriální uzel
SAA	sérový amyloidový protein A
SAP	sérový amyloidový protein P
SINUS	kontrolní skupina případů bez anamnézy fibrilace síní
SNP	single nucleotide polymorphism - změna jednotlivých párů bází v genomu
SR	sinusový rytmus
SSA	systémová senilní srdeční amyloidóza
SSH	horní část septa síní
SSZ	zadní část septa síní
TIA	transitorní ischemická ataka
TT	označení imunohistochemické protilátky proti transthyretinu
TTR	transthyretin
USA	United States of America - Spojené státy americké
V1 svod	unipolární hrudní svod lokalizovaný ve IV. mezižebří, parasternálně vpravo
V_{LS}	objem levé síně
ZFHX3	zinc finger homeobox 3 - gen kódující transkripční faktory

2 Úvod

Fibrilace síní (FS), nejčastější supraventrikulární tachyarytmie, se v posledních několika desetiletích dostala do popředí zájmu odborných i praktických lékařů. Četnost výskytu onemocnění významně narůstá s věkem. Vzhledem ke stárnutí obyvatelstva vyspělých zemí a neustálému zlepšování diagnostiky a léčby kardiovaskulárních onemocnění se předpokládá, že během následujících dvaceti až třiceti let může dojít až ke zdvojnásobení incidence FS (1). Setrvale rostoucí trend jejího výskytu tuto domněnku podporuje.

Ačkoliv FS obvykle nemocného neohrožuje bezprostředně na životě, nejedná se o arytmiu, která by se dala označit za benigní (1). Onemocnění je provázeno řadou komplikací, především trombembolického původu, zejména cévními mozkovými příhodami či častějším výskytem srdečního selhání a vede k celkovému poklesu kvality života postižených. 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. Pro zřetelný nárůst incidence a prevalence bývá FS v posledních letech označována za novodobou „epidemii“. Je poukazováno nejen na její medicínský, ale i ekonomický dopad. V České republice je FS vůbec nejčastější arytmií vedoucí k hospitalizaci (1, 2).

Po etiologické i patofyziologické stránce je FS velmi komplexní arytmií. Postihuje široké spektrum osob, a to jak se strukturálními onemocněními srdce, tak bez jejich přítomnosti. Nejčastěji jsou mezi postiženými starší osoby s arteriální hypertenzí, srdeční slabostí či srdeční vadou, méně často je FS popisována ve spojení s ischemickou chorobou srdeční. Léčba této arytmie je velmi složitá a bohužel často pouze paliativní, a to zejména u farmakologických postupů. Navíc musí být naprostá většina nemocných trvale antikoagulována vzhledem k vysokému výskytu trombembolických komplikací, což s sebou nese další možná rizika (2).

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 v myokardiálních rukávcích plicních žil (3, 4).

Jedním z klíčových etiopatogenetických momentů FS se proto jeví přestavba síňového myokardu, která následně vede ke vzniku abnormit ve vedení vzruchu síněmi. Tato tzv. **remodelace** probíhá na elektrické, kontraktilní a strukturální úrovni (5). 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 (6, 7).

V předkládané disertační práci jsem se zaměřila na popis morfologických změn ve vybraných strukturách srdce (sinoatriální (SA) uzel, srdeční síně, plicní žíly) u osob s fibrilací síní ve srovnání s osobami se sinusovým rytmem. Sledovány byly zejména velikost levé síně, charakter a distribuce jizvení a přítomnost izolovaného síňového amyloidu v síňovém myokardu. Dále jsem se ve spolupráci s klinickými kardiology pokusila ozřejmit případnou souvislost mezi histologicky hodnotitelnými změnami síňového myokardu a elektrofyziologickými projevy srdeční aktivity zaznamenanými na EKG vyšetřovaných pacientů krátce před smrtí.

3 Cíle disertační práce

1. Zhodnocení vztahu FS ke strukturálním změnám v srdečních síních na základě makroskopických změn a následného histologického porovnání rozsahu jizvení a infiltrace myokardu srdečních síní a myokardiálních rukávů plicních žil amyloidem.
2. Porovnání míry dilatace levé síně u osob s a bez FS.
3. Semikvantitativní analýza distribuce morfologických změn hodnocených srdečních oddílů v rámci jednotlivých skupin.
4. Zhodnocení vztahu morfologických změn v myokardu síní k elektrofyziologickým abnormitám vedení vzruchu myokardem prostřednictvím retrospektivní analýzy EKG záznamů.
5. Podrobná analýza skupiny případů s výraznou infiltrací myokardu síní amyloidem.

4 Fibrilace síní

Fibrilace síní je nejčastější setrvalá porucha srdečního rytmu patřící mezi supraventrikulární tachyarytmie (1, 2, 8, 9). Jednoznačnou diagnózu FS lze určit pouze pomocí záznamu EKG, přestože podezření na ni je možné vyslovit již na základě velmi jednoduchého vyšetření - palpace tepu, kde se projeví nepravidelností. Na povrchovém EKG je FS definována jako srdeční arytmie s nepravidelnými intervaly RR při chybění diskretních vln P a měnlivou síňovou frekvencí, obvykle s frekvencí fibrilačních vlnek nad 300/ min. Přestože může být síňová aktivita v některém svodu pravidelná, další svody ukazují měnlivou morfologii (1). Diagnostické změny jsou patrné zejména ve svodu V1 (9).

Frekvence komor je závislá na převodních vlastnostech AV uzlu, přítomnosti akcesorních drah, tonu sympatiku a vagu a podstatný vliv má také medikace. U neléčeného nemocného se pohybuje mezi 100-160 tepy za minutu. Fibrilace může být maskována pravidelným stimulovaným rytmem. Jako FS se označují až epizody trvající déle než 30 sekund (9).



Obr. 1 EKG záznam počátku epizody FS u pacienta bez strukturálního onemocnění srdce, fokální spouštění (* označuje síňovou extrasystolu, která se převedla na komory, šipka označuje síňovou extrasystolu, která se na komory nepřevedla; také další extrasystola následující po šipce se na komory nepřevedla a následně (označeno trojúhelníkem) se síně rozfibrilovaly.) – převzato z Kautznerovy knihy (1).

FS se může vyskytovat samostatně nebo může být spojena s jinými supraventrikulárními arytmii. Poměrně častý je společný výskyt s flutterem síní. V rámci farmakologické léčby FS může dojít pouze k částečné stabilizaci síně a místo FS dochází k atakám flutteru (2, 9). Typický flutter síní má definovaný reentry okruh kolem anulu trikuspidální chlopně. Šíří se nejčastěji proti směru hodinových ručiček a je charakteristický aktivitou síní připomínající v EKG záznamu zuby pily. Frekvence síní u neléčeného flutteru bývá obvykle 240-300/min, převod na komory je pak obvykle 2:1 (9).

4.1 Epidemiologie fibrilace síní

FS bývá v poslední době často, a nutno podotknout, že zřejmě i zcela oprávněně, označována jako kardiovaskulární epidemie (1, 9 - 11). Postiženo je více než šest milionů Evropanů (9) a předpokládá se, že v roce 2040 by mohlo dojít až ke zdvojnásobení stávajícího počtu nemocných (1). Schnabel et al. (12) ve své práci shrnující padesátiletý vývoj epidemiologických trendů FS sledovaný v rámci Framinghamské studie uvádí, že v roce 2060 by FS mohlo být postiženo až téměř 18 miliónů obyvatel Evropy.

Incidence a prevalence fibrilace síní

Celopopulační odhad výskytu FS ve vyspělých zemích se pohybuje mezi 1 až 2% a množství postižených stále narůstá. Přesné stanovení incidence a prevalence onemocnění je komplikováno faktem, že FS může probíhat asymptomaticky či s minimálními symptomy, jejichž interpretace je navíc značně ovlivněna individuální citlivostí postižených osob. Prvním projevem onemocnění se tak může stát až rozvoj cévní mozkové příhody či srdečního selhání (1).

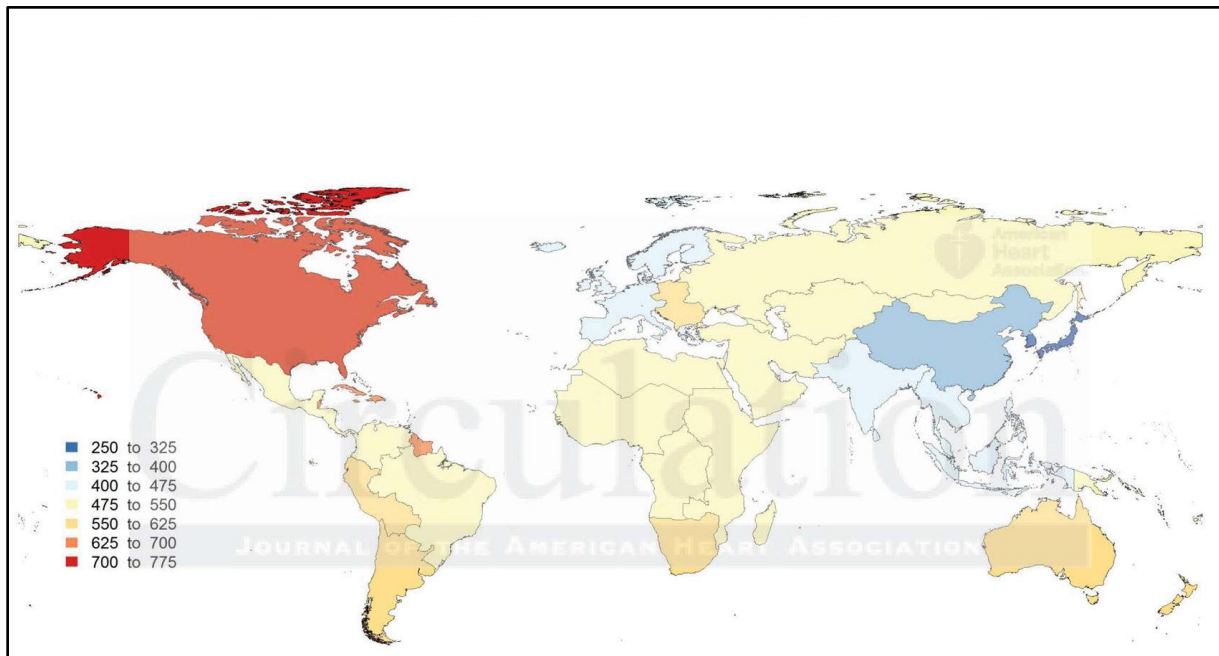
Incidence FS byla dlouhodobě sledována v několika rozsáhlých populačních studiích, zejména Framinghamské (USA, od roku 1948) (13), Rotterdamské (Evropa, od roku 1990) (14) či Cardiovascular Heart Study – CHS (USA, od roku 1989) (15). V nejnovější přehledové studii zabývající se epidemiologií FS celosvětově, GBD 2010 Study – A Global Burden of Disease 2010 Study, Chugh et al. (11) systematicky popisuje vývoj epidemiologických dat mezi lety 1990 a 2010. Většina studií zařazených do konečného vyhodnocení pocházela ze západní Evropy a severní Ameriky (71,5%), avšak začleněno bylo i několik studií z oblastí mimo rozvinuté země, což umožnilo srovnání vývoje v jednotlivých rozvojových oblastech. Celková incidence FS celosvětově, bez zohlednění věku, činila dle Chughy v roce 1990 pro muže 60,7/100000 patientských let a pro ženy 43,8/100000 patientských let. O dvacet let později, v roce 2010, došlo celosvětově k nárůstu incidence na 77,5/100000 patientských let u mužů a 59,5/100000 patientských let u žen. Rozvinuté země měly incidenci ve srovnání se zeměmi rozvojovými dvojnásobnou. V případě hodnocení dat pouze od osob starších 35 let je incidence FS ve srovnání s celou populací více než dvojnásobná. Nejnižší incidence byla zaznamenána v Tichomoří, naproti tomu nejvyšší v oblasti Severní Ameriky (11).

S věkem velmi významně narůstá prevalence FS. V dospělé populaci do padesáti let se výskyt udává pod 0,5%, od pátého decénia, kdy se prevalence pohybuje kolem 1%, se její výskyt s každým decéniem více než zdvojnásobuje, takže v osmém až devátém decéniu

dosahuje více než 10% (2, 9). Data plynoucí z evropské populace zachycené v Rotterdamské studii uvádějí prevalenci ještě vyšší. Celková prevalence platící pro osoby starší 55 let je zde udávána 5,5%, kdy výskyt rostl z 0,7% ve věkové skupině 55-59 let až na 17,8% u osob 85 letých a starších (16). Více než dvě třetiny nemocných s FS jsou ve věkovém rozmezí 65-85 let. Fibrilace síní je častější u mužů a její prevalence právě u mužů roste významně rychleji než u žen (2).

Neustále rostoucí prevalence FS je vysvětlována pokrokem v diagnostice arytmií, rostoucí incidencí, lepším přežíváním pacientů trpících srdečními onemocněními, která predisponují k rozvoji FS a v neposlední řadě i prodloužením života pacientů trpících FS v důsledku zlepšení terapie a prevence rozvoje komplikací léčby FS (12, 17).

Výskyt FS v jednotlivých oblastech světa z roku 2010 je patrný na obrázku č. 2, převzatém z práce Chugha et al. (11). Z mapky je zřejmé, že Česká republika spadá do oblasti s nejvyšším výskytem FS v Evropě, s celkovou prevalencí v rozmezí 550 – 625 případů na 100000 obyvatel. Celkově nejvyšší prevalence je patrná opět v oblasti Severní Ameriky (muži 925,7/100000, ženy 520,8/100000), kde byl zaznamenán i nejvýraznější nárůst během sledovaného období.



Obr. 2 Mapa světa ukazující prevalenci FS korelovanou s věkem (hodnoty na 100 000 obyvatel) dle studie 21 Global Burden of Disease (GBD) 2010 (11).

Riziko rozvoje fibrilace síní

Riziko onemocnění FS pro jedince staršího 40 let je bez ohledu na pohlaví asi 25% (8). To je pro srovnání více než například pravděpodobnost onemocnění karcinomem prsu u žen, která představuje asi 11% (9). Ačkoli FS vzniká nejčastěji u starších osob s kardiovaskulárním onemocněním (2), je i u osob bez anamnézy městnavého srdečního selhávání či srdečního infarktu riziko rozvoje FS vysoké - kolem 16% (8). Lloyd-Jones et al. (8) ve své práci zabývající se právě životním rizikem vzniku FS dospěl ve sledované skupině osob (The Framingham Heart Study) k zajímavému a poněkud paradoxnímu závěru, že ačkoliv je arteriální hypertenze považována za dominantní rizikový faktor FS, tak rostoucí krevní tlak nevede k významnějšímu nárůstu rizika rozvoje FS, což platilo zejména u mladších osob. Vysvětluje si to tím, že u hypertoniků je přítomna řada dalších faktorů potenciálně ohrožujících nemocné na životě, které s rozvojem FS tzv. soutěží a navíc se hypertonici dožívají nižšího věku, čímž se zkracuje doba, po kterou se FS může projevit.

Heeringa et al. (16), který sledoval epidemiologické charakteristiky FS v evropské populaci v rámci Rotterdamské studie, dospěl v otázce životního rizika rozvoje FS k obdobným závěrům. Pro osoby starší 55 let činilo riziko u mužů téměř 24%, u žen pak více než 22%.

Prognóza fibrilace síní

Pacienti s FS mají ve srovnání s pacienty se sinusovým rytmem zvýšenou morbiditu i mortalitu. Mortalita pacientů s FS je dvojnásobná, nezávisle na ostatních faktorech (1, 9). Tato skutečnost se dlouhodobě nemění. Už před více než třiceti lety, v roce 1982, byla v kohortě Framinghamské studie při srovnání osob s FS a bez FS popsána dvojnásobně vyšší kardiovaskulární mortalita u osob s FS (18).

Recentní data publikovaná v roce 2014 v rámci GBD 2010 Study ukazují, že celosvětově je FS v přímé souvislosti s méně než 1% všech úmrtí. Dle této přehledové studie celková mortalita spojená s FS dlouhodobě roste, a to obzvláště ve vyspělých zemích. Mezi lety 1990 a 2010 se zdvojnásobila. Stejně tak se v mezidobí téměř o 20% navýšil tzv. DALYs (Disability Adjusted Life Years), kombinovaný ukazatel zohledňující současně předčasnou smrt - onemocněním ztracené roky života a roky nemohoucnosti (11).

Poněkud v rozporu se zjištěními GBD 2010 Study se jeví výsledky dlouhodobého sledování Framinghamské skupiny, ve které byl mezi obdobími 1958-1967 a 1998-2007 zaznamenán pokles mortality o 25,4% (12). Jistým vysvětlením celkového nárůstu mortality v první uvedené studii by mohla být korelace s nárůstem prevalence ve společnosti, naproti

tomu pokles mortality ve Framinghamské kohortě by mohl souviset s pečlivějším sledováním zdravotního stavu účastníků studie ve srovnání s běžnou populací a včasnějším zásahem v případě vzniklých komplikací.

Dosud platí, že léčba FS nevede k prokazatelnému snížení mortality, a to obzvláště u konzervativní farmakologické léčby antiarytmiky, jejichž efekt je částečně znevážen rizikem rozvoje nežádoucích vedlejších účinků. Zatím jedinou přínosnou farmakoterapií je antikoagulační léčba, která prognózu pacientů s FS prokazatelně zlepšuje. Slibně vyznívají i pilotní studie zabývající se dlouhodobým vývojem stavu pacientů, kteří podstoupili léčbu katetrizační ablací (1).

Potenciální rizika FS pramení hlavně z narušené hemodynamiky a trombembolických komplikací, které jsou hlavní příčinou zvýšené morbidoty. Riziko cévní mozkové příhody (CMP) je zvýšeno asi pětinásobně. Každá pátá CMP je podmíněna FS. Navíc, pokud k příhodě dojde, mívá těžší průběh, častější recidivy a až dvakrát častěji vede k úmrtí. Rezidua po CMP při FS jsou výrazně horší než u CMP jiného původu. Jsou provázena výraznější invalidizací a 2,5 krát častěji dochází k rozvoji demence. Riziko periferní embolizace mimo CNS je u mužů s FS vyšší 4 krát, u žen až 5,7 krát (1, 9).

Srdeční selhání a FS jsou provázaná onemocnění. Výskyt FS při srdečním selhání je častější a naopak samotná FS může srdeční selhání zhoršovat nebo dokonce vyvolat. FS totiž vede, v důsledku ztráty synchronizované kontrakce síní, k poklesu srdečního výdeje o 10-20%, a to bez ohledu na frekvenci komor. V případě rychlé komorové frekvence dochází navíc k dalšímu poklesu srdečního výdeje v důsledku zkrácení doby diastolického plnění komor a může dojít k rozvoji srdečního selhání. U nemocných s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) může vyšší komorová frekvence vést k ischemii a případně až k infarktu myokardu (IM) (1, 9).

4.2 Klasifikace fibrilace síní

FS je možné klasifikovat podle morfologie a frekvence fibrilačních vlnek, podle frekvence komorové odpovědi, podle četnosti atak FS či podle přítomnosti srdečního onemocnění nebo rizika trombembolie. V současnosti je nejčastěji doporučováno dělení FS podle trvání (klasifikace Evropské kardiologické společnosti). V tomto dělení jsou rozlišovány (1, 2, 9, 19):

Prvně dokumentovaná epizoda FS – první manifestace FS, která neumožňuje ještě definitivní zařazení a vyžaduje především vyloučení přechodné příčiny či léčitelného onemocnění, které stav mohlo způsobit (např. hypertyreóza či akutní stavy jako akutní IM,

plicní embolie či komplikace po srdeční chirurgii).

Paroxysmální FS - opakovaná FS (alespoň 2 epizody), která končí spontánně během 7 dnů. Epizoda musí trvat alespoň 30 sekund.

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.

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.

Kromě výše zmíněných se v literatuře setkáváme s jednotkami jako **izolovaná („lone“)** FS, tj. FS bez přítomného kardiovaskulárního onemocnění, jejíž četnost je udávána ve velmi širokém rozmezí od pouhých 2,7% v americké populační studii až po nejpočetnější zastoupení ve francouzské studii ALFA – 29,4% (20); 10% případů zaznamenali v registru Evropské kardiologické společnosti v období 2003-2004, ve studii RACE byl výskyt takových jedinců 21% (1). **Nechlopenní („nonvalvular“)** FS označuje arytmii bez přítomnosti závažné chlopenní vady či chlopenní náhrady. Odlišení tohoto typu FS má význam především pro posuzování rizika tromboembolie. Dále bývá používán výraz **sekundární FS** u příhod vzniklých po IM, kardiochirurgických operacích, při perikarditidě, myokarditidě, plicní embolii, tyreopatiích a dalších onemocněních (9).

Dělení FS může vycházet také z předpokládaných patofyziologických mechanismů, které se v rámci onemocnění uplatňují (1), přičemž je stále větší význam pro vznik, následné setrvání a progresi FS přisuzován dědičnosti (21, 22). V rámci tohoto dělení se rozlišuje:

Vrozeně podmíněná FS, která je charakterizována rodinným výskytem a zpravidla časnější manifestací (u osob mladších 65 let). Rozlišovány jsou *monogenní formy*, kam patří FS vyskytující se u nemocných s monogenně přenášenými formami kardiomyopatií nebo syndromy, jako je syndrom vrozeného prodloužení intervalu QT. U těchto postižených přítomnost není zcela jasná, zda vznik FS je následkem narušené hemodynamiky, nebo zda souvisí s genetickou mutací. Popsány byly i familiární formy FS, které souvisejí s mutacemi genů kódujících natriuretické peptidy či sodíkové nebo draslíkové kanály. Celkově jde o malý podíl pacientů s FS (6%). Druhou skupinu pak tvoří *polygenní formy*, poměrně nejednoznačně definovaná skupina nemocných. Rodinná anamnéza FS je rizikovým faktorem vzniku FS (1). V současné době je známa řada malých genetických změn, které jsou prokazatelně ve vztahu

s FS na několika chromozomech, s nejdéle zkoumanou oblastí na chromozomu 4q25, kde se takových změn podařilo odhalit hned několik (21, 23 - 25).

Fokální FS bývá popisována u osob bez prokazatelného srdečního onemocnění. Spouštěna bývá z arytmogenních ložisek, která jsou lokalizována především v srdeční svalovině obklopující plicní žíly. Nemocní mívají obvykle dokumentováno mnoho krátkých opakujících se epizod FS (1).

Osoby postižené tzv. **komplexní FS** bývají pokročilejšího věku, často trpí přidruženými kardiovaskulárními onemocněními a mívají výrazněji zvětšenou levou síň s různým stupněm fibrózy. V patofyziologii se uplatňuje remodelace síní způsobená tlakovým a objemovým přetížením síní, na kterém se podílí vlastní FS, přidružená onemocnění a strukturální změny související s věkem. Nemocní mívají perzistující formu FS a při mapování arytmiie bývá obvykle prokázáno velké množství reentry okruhů (1).

Pooperační FS je formou FS postihující jednoho z 3 - 5 pacientů po kardiokirurgickém výkonu. Hlavní roli při vzniku této formy FS hraje zánětlivá reakce a zvýšený tonus sympatiku, s různou mírou přispění preexistujícího proarytmogenního substrátu. U většiny pacientů arytmiie v pooperačním období odezní (1).

Progrese fibrilace síní

Fibrilace síní obvykle začíná jako paroxysmální a v průběhu let u značné části pacientů progreduje do setrvalejších forem. Celková progrese je udávána v poměrně širokém rozmezí především v závislosti na délce sledování souboru. Kerr et al. (26) měl po pětiletém sledování progresi pouze 25%, Pillarisetti et al. (27) zjistil ve svém souboru progresi u 32% zúčastněných a Kato et al. (28) zaznamenal při dlouhodobém sledování (průměrná doba 14 let) progresi u více než 77% pacientů. Nejrychlejší tempo progrese je v prvním roce po stanovení diagnózy paroxysmální FS (26, 29).

Mezi nezávislé faktory, které jsou nejčastěji zmiňovány v souvislosti s přechodem paroxysmální FS v setrvalejší formy, patří vyšší věk, kardiomyopatie, chlopňové vady a především zvětšení levé síně (26 - 28, 30), přičemž Pillarisetti et al. (27) ve svém souboru prokázal, že poslední dva zmíněné prediktory progrese vedou dokonce k přímému přechodu paroxysmální FS ve fibrilaci permanentní. Progrese a současně i rozvoj komplikací FS jsou významně modulovány komorbiditami (především hypertenzní nemocí (HN), proděláním CMP či transitorní ischemické ataky (TIA), chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), nebo srdečním selháváním) (29, 31).

4.3 Etiologie, rizikové faktory a genetický podklad fibrilace síní

Příčiny vzniku FS a především rizikové faktory (RF), které vedou k rozvoji fibrilace síní a přispívají k následnému udržování a progresi této arytmie, představují velmi širokou a pestrou paletu stavů a proměnných. Některé z těchto faktorů jsou neovlivnitelné – věk, pohlaví, genetické predispozice či dokonce výška a porodní váha, které se cíleně věnovali někteří autoři (32, 33). Hlavními rizikovými faktory jsou onemocnění kardiovaskulárního systému – arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, městnavé srdeční selhání, chlopenní vady (především postižení mitrální chlopně), kardiomyopatie, stavy po kardiochirurgických operacích a v širším pojetí i diabetes mellitus (DM). Z vnějších faktorů se na rozvoji FS mohou podílet kouření cigaret, chronická konzumace alkoholu a drog, ale i provozování intenzivních vytrvalostních sportů. Kromě výše zmíněných je v literatuře uváděna ještě celá řada dalších, které spolu navzájem často více či méně souvisí – obezita / vysoký body mass index (BMI), spánková apnoe, chronická obstrukční plicní nemoc, endokrinní onemocnění, především tyreopatie, či chronické onemocnění ledvin (2, 34, 35).

Za rozvojem FS podle všeho nestojí pouze jediný z výše uvedených faktorů, ale ve většině případů se jedná o spolupůsobení více proměnných. Etiologické faktory spouštějí kaskádu patofyziologických dějů, které vedou k strukturální a funkční přestavbě srdečních síní, jež představuje proarytmogenní substrát. Základní princip spočívá v tom, že v důsledku remodelace a za přispění geneticky daných morfologických a funkčních vlastností každého jednotlivého srdce může dojít k upřednostnění patologických spouštěčů srdečního vzruchu a reentry okruhů na úkor fyziologických drah, a tím k rozvoji FS.

U naprosté většiny postižených je možné dohledat přítomnost některého z výše uvedených RF. Pouze asi u 8-20% případů, zvláště u mladších pacientů, není žádný etiologický činitel zjevný (2). U takovýchto případů se předpokládá, že by hlavní příčina onemocnění mohla být podmíněna geneticky.

Řada z chorobných stavů provázejících FS patří současně mezi markery celkového kardiovaskulárního rizika. V posledních několika dekadách byla patrná snaha o snížení celopopulačního dopadu aterosklerózy a kardiovaskulárních chorob prostřednictvím užívání statinů, kontroly arteriální hypertenze a snahy o redukci kouření. Přestože došlo prokazatelně k poklesu rizika aterosklerózy a koronárního onemocnění, incidence FS stále roste. Z tohoto zjištění vyplývá, že kontrola tradičních RF kardiovaskulárních chorob není pro kontrolu a snahu o snížení incidence FS dostačující. Jedním z důvodů by mohl být fakt, že valná část rizikových faktorů působí zřejmě kumulativně (34). Dále se zde pravděpodobně uplatňuje i velmi komplexní patofyziologický podklad fibrilace.

Hlavní rizikové faktory fibrilace síní

Mezi zavedené a nejlépe ověřené RF FS patří věk, arteriální hypertenze, diabetes mellitus a městnavé srdeční selhání a dále také mužské pohlaví, chlopenní vady a srdeční chirurgie (1, 34).

Věk je jedním z klíčových RF fibrilace síní. S přibývajícím věkem dochází ke ztrátám svalových buněk, nárůstu intersticiální fibrózy a hromadění se s věkem spojených srdečních poruch.

Arteriální hypertenze je přítomna až u tří čtvrtin pacientů trpících FS; významně se podílí na zvyšování rizika rozvoje cévní mozkové příhody - nejčastější komplikace FS. Čím vyšší je hodnota krevního tlaku, tím vyšší je riziko rozvoje FS.

Diabetes mellitus postihuje až čtvrtinu nemocných s FS; představuje riziko i pro rozvoj tromboembolismu a řadí se také mezi tradiční kardiovaskulární RF.

Srdeční selhání se vyskytuje asi u 30% pacientů s FS. Vztah FS a srdečního selhání je komplexního charakteru. Srdeční selhání může být důsledkem arytmie (tzv. tachykardiomyopatie), nebo naopak FS může být komplikací srdečního selhání. Často se oba aspekty kombinují. Na vzniku FS se při srdečním selhání, obdobně jako při HN, podílí především tlakové a objemové přetížení levé síně (LS), sekundární chlopenní dysfunkce (mitrální insuficience) a dlouhodobá aktivace neurohumorálních systémů. Podezření na tachykardiomyopatii vyvstává především u nemocných s dysfunkcí levé komory (LK) a rychlou komorovou odpovědí při FS, ale bez strukturálního onemocnění srdce.

Chlopenní vady se vyskytují u nemocných s FS často. FS může být první manifestací mitrální stenózy nebo insuficience a vyskytuje se častěji také v pozdějších stádiích aortální stenózy. Vznik FS je opět spojován s tlakovým a objemovým přetížením LS, které vede k její dilataci a rozvoji strukturální a elektrické remodelace, která představuje arytmogenní substrát.

Srdeční chirurgie – FS provází pooperační průběh relativně často, postihne až třetinu operovaných, proto bývá srdeční chirurgie řazena do skupiny hlavních RF. Na rozvoji fibrilace se v tomto případě kromě mechanických faktorů podílejí i oxidativní stres a zánětlivá reakce organismu (35). Nezávislémi předpovědními faktory pro rozvoj pooperační FS jsou vyšší věk, mužské pohlaví, HN, intraoperační balónková kontrapulzace, pooperační pneumonie a déletrvající umělá plicní ventilace.

Vedlejší rizikové faktory fibrilace síní (1, 9)

Ischemická choroba srdeční s postižením koronárních tepen je přítomna dle některých studií u pětiny až čtvrtiny nemocných s FS, přičemž není jasný vzájemný vztah

obou jednotek. I zde není možné spolehlivě prokázat příčinu a následek. Nesprávně bývá někdy FS u těchto pacientů označována jako dysrytmická forma ICHS.

Kardiomyopatie, včetně relativně vzácných primárních elektrických poruch, jako je syndrom Brugadaových, zvyšují riziko FS. Platí to zejména u mladších pacientů, u kterých je na možnost kardiomyopatie při rozvoji FS nutno vždy pomýšlet.

Vrozené srdeční vady jsou ve svém přirozeném průběhu spojeny s významně častějším výskytem FS. U 10-15% nemocných jde o defekt síňového septa, který je provázen vyšším rizikem CMP.

Obezita je dokumentována asi u 25% pacientů s FS. Pravděpodobně navyšuje riziko rozvoje FS spojitostí se spánkovou apnoí, hypertenzí a dilatací síní (35) a kromě toho patří mezi ukazatele celkového kardiovaskulárního rizika a má blízkou spojitost s diabetem. Spolu s metabolickým syndromem je nezávislým prediktorem kardiovaskulárních onemocnění (36).

Chronickou obstrukční plicní nemoc lze zjistit zhruba u 10-15% pacientů s FS. **Spánková apnoe**, zejména v kombinaci s arteriální hypertenzí nebo DM, působí zvýšení tlaků v síních a tím vede k jejich dilataci. Svůj podíl budou jistě hrát i autonomní vlivy. U osob s FS je zjišťován také častější výskyt chronické renální insuficience, která zvyšuje především riziko kardiovaskulárních komplikací FS.

Často diskutovanými RF, zmíněnými už výše, jsou **zánětlivá reakce** spolu s **oxidativním stresem** a s nimi úzce související **subklinická ateroskleróza**. Podíl zánětlivé reakce v patogenezi FS byl předpokládán především na základě vysoké incidence FS u pacientů po prodělané kardiochirurgické operaci. Prokázáno bylo, že cirkulující markery zánětu – zejména C reaktivní protein (CRP) a interleukiny mají souvislost s FS, i když přesný mechanismus, zda FS spouští zánětlivou odpověď, či naopak sama systémová zánětlivá odpověď spouští FS, není zřejmý. Jisté je, že zánětlivá reakce hraje klíčovou roli v patofyziologii endoteliální dysfunkce a progresi ateromových plátů. Zvýšená hladina CRP u pacientů s FS může být též projevem subklinické či klinicky manifestní aterosklerózy. Role aterosklerózy při vzniku FS pravděpodobně souvisí s poklesem průtoku krve do oblasti SA uzlu, s následným ovlivněním šíření elektrických impulzů a normální kontrakcí síní. Snížený průtok také podporuje vznik fibrotizace stěn síní, která se následně významně promítá do možností vedení vzruchu svalovinou síní (36).

Zajímavý je vztah sportovní aktivity a FS. Zatímco běžné sportování snižuje výskyt FS a příznivě ovlivňuje metabolické rizikové faktory, vytrvalostní sporty pěstované na vysoké úrovni riziko FS zvyšují. Důvodem je zřejmě hypertrofie myokardu navozená cvičením, diastolická dysfunkce, dilatace síní a fibróza jejich svaloviny.

Genetický podklad fibrilace síní

Genetická podstata FS byla donedávna opomíjena, i když první popis familiární formy FS pochází již z roku 1943 (2). Recentně, řada populačních studií přesvědčivě prokázala, že FS je možné řadit do skupiny dědičných onemocnění (25). Úvodní výzkum genetického podkladu arytmií cílil na vzácné familiární formy FS. Předpokládá se, že kolem 5% pacientů s FS a až 15% pacientů s izolovanou FS může mít familiární formu této arytmiie. První genetický lokus spojený s FS byl popsán už v roce 1997 Brugadou et al. (37), i když tehdy nebyl rozpoznán vlastní příčinný gen. První konkrétní genovou mutaci související se vznikem časné FS popsali až v roce 2003 Chen et al. (38). Mutace se týkala genu **KCNQ1** kódujícího α -podjednotku draslíkového kanálu na dlouhém raménku chromozomu 11. Tato mutace vede k posílení funkce draslíkového kanálu, což má za následek zkrácení akčního potenciálu a efektivní refrakterní periody, které se zdají být odpovědné za vznik a udržení arytmiie (2). V dalších letech bylo popsáno množství izolovaných mutací, z nichž mnohé byly lokalizované v genech kódujících iontové kanály, proteiny mezibuněčných spojení (gap junctions) a signální molekuly. Screening jednotlivých genů však odhalil pouze minimální množství dalších mutací asociovaných s familiárními formami FS. FS je zřejmě výrazně heterogenní (23).

V dalším období následovala vlna populačních studií tzv. kandidátních genů, tj. genů, které by mohly mít spojitost s FS. Navrhovány byly tak, aby testovaly spojitost mezi SNP (single nucleotide polymorphisms) - změnami jednotlivých párů bazí v genomu, uvnitř nebo v blízkosti specifických kandidátních genů, které byly vybírány na základě zapojení do konkrétní biologické cesty, jejíž narušení by se mohlo uplatnit v patogenezi FS (25).

Významný posun přinesla v roce 2007 první GWAS (Genome Wide Association Study) - populační studie cílená na identifikování míst v genomu, ve kterých by mohly být přítomny změny vedoucí ke vzniku onemocnění (21, 25), která odhalila rizikový lokus na 4q25. Řada dalších studií následně potvrdila významnou spojitost tohoto místa s FS. Za nejvýznamnější SNP v této oblasti je považován rs2200733. Kromě výše zmíněného SNP s nejsilnější vazbou na FS (GWS – genome wide significance), Lubitz et al. v roce 2010 (39) identifikoval v tomto lokusu další dva rizikové, s FS nezávisle asociované, SNP, přičemž bylo zajímavé jeho zjištění, že varianty SNP a především současný výskyt více rizikových alel byl spojen s výrazně vyšším rizikem vzniku FS. Recentně pak Lubitz et al. (24) v roce 2014 systematicky prozkoumal 9 GWS oblastí spojených s náchylností k FS na 8 chromozomech, které nesou geny kódující transkripční faktory účastné ve vývoji kardiopulmonálního systému, iontové kanály uplatňující se v srdci a jiné signální molekuly zapojené v patogenezi

FS. V oblasti 4q25 přitom identifikoval 4 další signály. Nedaleko se nachází také další silný kandidátní gen **PITX2**, kódující informaci pro transkripční faktor zapojený v asymetrické morfogenezi srdce, střeva a embryonální rotaci. Kritický je pro potlačení tvorby SA uzlu v levé síni a také ovlivňuje vývoj svaloviny kolem plicních žil. Ztráta PITX2 vede ke zkrácení akčního potenciálu redukcí jeho amplitudy a větším depolarizačním klidovým membránovým potenciálem. Předpokládá se, že tyto změny vedou ke vzniku proarytmogenního substrátu v síních. U osob s FS bylo prokázáno potlačení exprese PITX2. Dále bylo také potvrzeno, že přítomnost rizikových alel v oblasti 4q25 je spojena s vyšším rizikem rekurence FS po izolaci plicních žil a má vztah k pooperační FS (25). Celá studovaná oblast 4q25 je fylogeneticky velmi konzervativní a zdá se, že by tyto stabilní nekódující oblasti mohly působit v patogenezi FS především jako regulační prvky (39).

Další rizikové alely byly popsány v blízkosti dvou genů kódujících transkripční faktory - přímo v genu **ZFHX3** na 16. chromozomu, který zprostředkovává neurální a myogenní diferenciaci a v blízkosti genu **PRPX1** na 1. chromozomu, který se účastní v regulaci embryonálního vývoje. Na myších modelech vedla ablace exprese tohoto genu k abnormálnímu vývoji plicní vaskulatury a velkých cév (25).

Na chromozomu 1 byl v rámci třetí GWAS, která byla cílena především na rozvoj FS u mladších pacientů bez strukturálního onemocnění srdce, popsán také vysoce signifikantní SNP v genu **KCNN3** kódujícím vápníkem aktivovaný draslíkový kanál, který hraje pravděpodobně roli v modulaci repolarizace prostřednictvím zkrácení akčního potenciálu, jež vede k redukci refrakterní periody síňových kardiomyocytů (22). Další riziková alela v genu kódujícím iontový kanál **HCN4** se nachází na chromozomu 15. Mutace HCN4 bývá spojována s dysfunkcí SA uzlu. Ostatní popsané kandidátní geny nesly informace uplatňující se v mezibuněčné signalizaci a funkci svalů (25).

Některé populační studie byly cíleny také na elektrofyziologické změny provázející FS. Jeden z doplňkových GWAS k tomuto účelu využil například délku PR intervalu, který je považován za marker síňokomorového převodu. Na prodloužení PR intervalu je nahlíženo jako na prediktor zvýšeného rizika rozvoje FS. V rámci této studie vykazalo pět z devíti vyšetřovaných míst významnou spojitost s FS, nicméně ani jedna z těchto spojitostí nedosáhla GWS (22).

V poslední době se pozornost otáčí k RNA, zejména pak **mikro RNA**, která se uplatňuje v patogenezi chorobných stavů, FS nevyjímaje, v rámci povšechných regulačních mechanismů. Známa je spojitost mikro RNA (miRNA-133, miRNA-30) s fibrotizací a apoptózou, které přispívají k náchylnosti k FS prostřednictvím strukturální a elektrické

remodelace. Jiné typy miRNA mohou přímo ovlivnit zkrácení doby trvání akčního potenciálu (miRNA-26, miRNA-101) či mají vliv na zpomalení vedení vzruchu síňovým myokardem a zvyšují automaticitu (miRNA-1). Mechanismus působení mikro RNA je velmi komplexní. Jeden konkrétní gen totiž může být regulován množstvím mikro RNA a zároveň jedna konkrétní mikro RNA může cílit na řadu genů (23, 40).

4.4 Patofyziologie fibrilace síní

4.4.1 Obecný patofyziologický mechanismus srdečních arytmií

Srdeční arytmie vznikají na podkladě patofyziologických mechanismů, které lze charakterizovat jako poruchy tvorby vzruchu, poruchy vedení vzruchu či kombinaci obou uvedených mechanismů. Spontánní tvorba vzruchů (automacie) je normální vlastností SA uzlu. Při poruše funkce SA uzlu pak může vznikat pacemakerová aktivita v ektopických centrech. Buňky v těchto ektopických centrech mají schopnost automatické tvorby vzruchů. Pro udržení sinusového rytmu je nezbytná tvorba vzruchu v přirozeně dominantním centru a normální převod vzruchu převodní soustavou srdeční a srdečními tkáněmi. Při poruše těchto mechanismů může dojít ke vzniku srdečních bradyarytmií či tachyarytmií. FS je nejčastěji se vyskytující supraventrikulární tachyarytmií (41).

Mezi hlavní arytmogenní mechanismy tachyarytmií patří zvýšená a abnormální automacie, spouštěná aktivita a návratný vzruch (reentry). **Abnormální automacie** je podmíněna zrychleným průběhem spontánní diastolické depolarizace v buňkách SA uzlu či v okolních pacemakerových buňkách. **Spouštěná aktivita** vzniká na podkladě abnormálního průběhu repolarizace; tento jev poté vede k následné depolarizaci. **Návratný vzruch (reentry)**, mechanismus, označovaný také jako krouživý vzruch, je nejčastějším a také nejvíce zkoumaným arytmogenním mechanismem. Reentry může být podmíněn strukturální změnou myokardu (anatomicky) či jeho funkční změnou (41).

4.4.2 Mechanismus vzniku fibrilace síní

Vznik a udržení FS vyžaduje vyvolávající faktor a současnou přítomnost anatomického proarytmogenního substrátu. Na mechanismu vzniku FS se podílí ektopická i reentry aktivita (42, 43). U žádné formy FS neplatí jednotný mechanismus, i když ektopie je častější u paroxysmálních forem (44) a reentry u forem perzistujících (9). Mechanismy se mohou v čase měnit a kombinovat, stejně jako počet a lokalizace spouštěcích ložisek (9, 42).

„Spouštěče“ a „udržovače“ fibrilace síní

FS představuje rychlou asynchronní aktivaci síňového myokardu. Tato arytmie může být spuštěna salvou rychlé ektopické aktivity, tzv. spouštěči, ale ke svému udržení vyžaduje i určité změny v architektuře síní, tzv. anatomický arytmogenní substrát – nejčastěji dilataci LS, fibrózu myokardu, zóny lokálního bloku vedení či prodlouženého vedení apod. Časná manifestace spouštěčů zahrnuje frekventní síňovou ektopii, která většinou pochází z jednoho místa, a může progredovat do opakujících se salv síňové tachykardie. Jak se substrát vyvíjí, paroxysmy jsou stále častější, delší a nakonec způsobí setrvalou arytmii, která posléze vede k elektrické a strukturální remodelaci, která arytmii fixuje (2). Uzavírá se tak jeden z mnoha bludných kruhů, které prostupují celou etiopatogenezi FS.

Fokální zdroje FS – ektopická aktivita

Ektopická aktivita je podněcována dysfunkcí SA uzlu, neurohumorální aktivací a intracelulárním přetížením vápníkem. Právě přetížení vápníkem je očekávaným důsledkem např. i rychlé síňové stimulace a je svázáno se vznikem fibrilace síní. První práce potvrzující důležitost ektopické aktivity (fokálních spouštěčů) pocházející z plicních žil (PŽ), která je zodpovědná za spuštění fibrilace síní, byla publikace Haissaguerra a spol. (45). Tato byla následována řadou studií, které její závěry potvrdily (2, 46, 44).

Anatomie junkce LS s plicními žilami je komplexní. Rukávce kardiomyocytů (MRPŽ) zasahují prstovitým způsobem různě hluboko do plicních hilů, bývají různě silné a jejich uspořádání je nepravidelné (47 - 51). Z patofyziologického hlediska je důležité, že refrakterní perioda lidských kardiomyocytů z MRPŽ je kratší než u vlastního síňového myokardu a má tzv. dekrementální vodivé vlastnosti, tzn. s rostoucí frekvencí síňových impulzů dochází k postupnému prodlužování až přerušování vedení (52). Četné výboje elektrické aktivity z PŽ mohou způsobit vznik déletrvajících rychlých reentrálních okruhů, tzv. „rotorů“ v PŽ nebo ve svalovině síní (2).

Kromě kardiomyocytů byly v PŽ popsány také zvláštní buňky disponující pacemakerovou aktivitou, které se přednostně nacházejí v oblasti atriovenózní junkce (2, 42). Přítomnost těchto buněk, které vykazují obdobné ultrastrukturální znaky jako pacemakerové buňky gastrointestinálního traktu – intersticiální Cajalovy buňky, byla v srdci předpokládána už více než sto let (53, 54). Transmisní elektronovou mikroskopií a imunohistochemickým průkazem byla přítomnost těchto Cajal-like intersticiálních buněk (ICLC) potvrzena i v síňovém myokardu (55, 56) a později i v MRPŽ (53). Buňky s morfologií a imunohistochemickým profilem odpovídajícím ICLC (pozitivita CD 117/c-kit) se přednostně

nacházejí v prostoru mezi myokardiálním rukávцем a stěnou plicní žíly, izolované ICLC jsou přítomny i mezi jednotlivými svalovými vlákny. ICLC mají velmi dlouhé výběžky, prostřednictvím kterých vytvářejí trojrozměrnou síť, kterou propojují krevních cévy, nervy a kardiomyocyty (53).

Fokální ektopie může kromě MRPŽ pocházet i z jiných míst LS, např. ze zadní stěny LS, z oblasti Marshallovy žíly, koronárního sinu, horní stěny LS či baze ouška. Popsána byla přítomnost fokální aktivity vycházející i z pravé síně (PS), obzvláště z oblasti horní duté žíly, terminální krysty, ústí koronárního sinu a mezišíňového septa (2, 9, 57).

Mnohočetné reentry jako mechanismus FS

FS může být udržována setrvalou aktivací lokalizovaných reentry okruhů nebo velkých makro-reentry okruhů (9). Podle hypotézy mnohočetných reentry okruhů se v síních šíří aktivační vlna, která se štěpí ve vlny dceřiné, které se pak rotací udržují. Počet vln je závislý na elektrofyziologických vlastnostech svaloviny a na její struktuře. Podmínky pro vznik FS nejsou v jednotlivých částech síní stejné. 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 (42, 58).

Arytmogenní substrát

Nejčastěji popisovanou patologickou změnou, která provází vznik FS, je jizvení síní a ztráta kontraktility svaloviny. Ostrůvky vaziva oddělující kardiomyocyty vedou k nehomogenitě vedení v síních (42). Obdobným mechanismem zřejmě může působit i ukládání jiných substancí než vaziva, např. amyloidu. Přítomnost patologického substrátu mezi kardiomyocyty narušuje a částečně blokuje mezibuněčná spojení a umožňuje tak vznik a udržování FS. Patologické změny postihují také SA a atriventrikulární (AV) uzly a vedou k dalšímu zhoršování paroxysmů FS tím, že je po různě dlouhou dobu potlačena aktivita uzlů (42).

Jizvení v síňovém myokardu má komplexní původ (viz dále). Na jeho vzniku se podílí mimo jiné dilatace síní, ke které může docházet u řady onemocnění (hypertenze, chlopněných onemocnění, srdečního selhání aj.). Napětí stěn síní aktivuje systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), který prostřednictvím stimulace tvorby růstových faktorů vede ke stimulaci tvorby vazivové tkáně. Dilatace síní spolu s napětím stěny jsou součástí dalšího bludného kruhu uplatňujícího se v patogenezi FS. Tyto změny mohou vést ke vzniku FS a

naopak FS může dilataci síní způsobovat. Navíc dilatace stěn síní způsobená FS podporuje rozvoj dalších strukturálních změn (5, 42).

Vliv autonomního nervového systému na vznik FS

Je známo, že FS, ale i jiné srdeční arytmie, mohou vznikat a následně být udržovány působením autonomního nervového systému, přičemž se uplatňuje jak sympatický, tak parasympatický systém, a to zejména prostřednictvím zkrácení efektivní refrakterní periody a ovlivněním kalciových kanálů. Primárním místem vstupu parasympatických vláken do LS jsou plicní žíly. (2)

Kromě toho se v srdci nachází vlastní autonomní nervový systém, skládající se ze svazků neuronů a ganglií - gangliových plexů, které jsou umístěny v mnoha místech síní a komor v tukových polštářcích v epikardu. Tyto struktury prvně popsal Armour a spol. (59). Aktivita těchto neuronů může modulovat elektrofyzilogické vlastnosti srdeční tkáně (2). O jejich vztahu k FS např. vypovídá fakt, že stimulace gangliových plexů lokalizovaných v místech přechodu LS v PŽ (atriovenózní junkci) dokáže převést ložiskovou ektopickou aktivitu do setrvalé FS (60).

Další faktory ovlivňující rozvoj FS

Významnou roli v patogenezi FS hraje imunitní systém a zvýšená aktivita prozánětlivých elementů (61 - 64). Zvýšené hladiny prozánětlivých markerů jsou spojovány se spouštěním i udržováním FS a ovlivňují i efektivitu léčby FS radiofrekvenční ablací (65). U pacientů s izolovanou FS byla v biopsiích atriální tkáně zaznamenána infiltrace zánětlivými buňkami. Pacienti s perzistující FS mají ve srovnání s pacienty s paroxysmální FS zvýšené hladiny C-reaktivního proteinu (CRP) a obě tyto skupiny mají signifikantně vyšší hladiny CRP ve srovnání s osobami bez FS (2, 62).

Zánětlivé změny jsou spojeny také s endoteliální, resp. endokardiální dysfunkcí, která vede k aktivaci leukocytů spojené s vytvořením prokoagulačního stavu a zvýšení rizika tvorby trombu a následné trombembolické příhody (2).

Jak už bylo zmíněno, v patogenezi FS hraje klíčovou roli arytmogenní substrát, tj. přestavba síňového myokardu. Jedná se v podstatě o degenerativní změny svaloviny síní, na kterých se podílí řada faktorů, mimo jiné oxidativní stres, ischemie či neurohumorální stimulace. Všechny tyto faktory ovlivňují například hromadění a proliferaci fibroblastů v intersticiu a s tím spojený rozvoj intraatriální fibrózy – nejčastějšího arytmogenního

substrátu. Fibróza ovlivňuje vedení vrchu síněmi a je spojena s rozšířením P vlny na povrchovém EKG (2).

4.5 Léčba fibrilace síní

Jelikož je FS multifaktoriálním onemocněním s různým patofyziologickým podkladem, je i přístup k její léčbě komplexní a výrazně individualizovaný (66). Léčba FS je cílena na léčbu a prevenci onemocnění, která k FS vedou, na prevenci tromboembolických příhod a na léčbu vlastní fibrilace, která je zaměřena dvěma směry: na obnovení a udržení sinusového rytmu – kontrola srdečního rytmu, a na optimalizaci srdeční frekvence – kontrola frekvence (9, 66).

V terapii FS jsou využívány farmakologické postupy, nefarmakologické postupy (chirurgická, katetrizační a implantační terapie) a hybridní metody (kombinace kardiologického a chirurgického přístupu) (66, 67). V posledních letech se výrazně rozvíjí také tzv. upstream terapie FS, která směřuje k prevenci a léčbě remodelace síní (68).

4.5.1 Farmakologická léčba

Léčba **antiarytmiky** hraje v terapii FS stále významnou roli, a to i přesto, že je zatížena nedostatečnou účinností, je provázena nežádoucími účinky a má signifikantně horší výsledky ve srovnání s katetrizační ablací (66, 69). Vychází ze dvou výše uvedených principů – kontrola rytmu a kontrola srdeční frekvence. V některých případech se obě strategie kombinují (66).

Kontrola srdeční frekvence je indikována jako terapie první volby u všech nemocných vyšetřovaných pro nově vzniklou FS a tam, kde je kardioverze neúspěšná či nevhodná. I v případě strategie kontroly rytmu je zapotřebí v medikaci kontrolující frekvenci pokračovat do nastolení stabilního sinusového rytmu (9).

Nedílnou součástí farmakologické terapie je **antitrombotická léčba**. Warfarin snižuje riziko CMP asi o 60% a kyselina acetylosalicylová o 20% (70). V posledním desetiletí byla zjištěna jistá nehomogenost rizikových faktorů pro vznik cévní mozkové příhody či tromboembolismu. K hodnocení rizika rozvoje této komplikace je užíván skórovací systém CHA₂DS₂-VASc (70, 71), v rámci kterého jsou sledovány hlavní RF - věk nad 75 let a anamnéza předešlé CMP/TIA či tromboembolismu a vedlejší RF - srdeční selhávání, HN, DM, věk 65-74 let, ženské pohlaví a periferní cévní onemocnění zahrnující IM, onemocnění periferních tepen či aortální plát (70). Toto schéma velmi dobře odhalí nemocné s FS, kteří jsou v nízkém riziku (skóre 0) a u nichž není nutná žádná prevence tromboembolie. U osob se

středním rizikem (skóre 1, asi 15% pacientů s FS) je možné volit mezi antikoagulační a antiagregační terapií. A u pacientů s vysokým rizikem (skóre ≥ 2) je doporučena antikoagulační léčba (9).

Přínos antikoagulační léčby v prevenci CMP mnohonásobně převažuje nad rizikem intrakraniálního krvácení (70, 72). Antikoagulační léčba je také nedílnou součástí přípravy na kardioverzi (9).

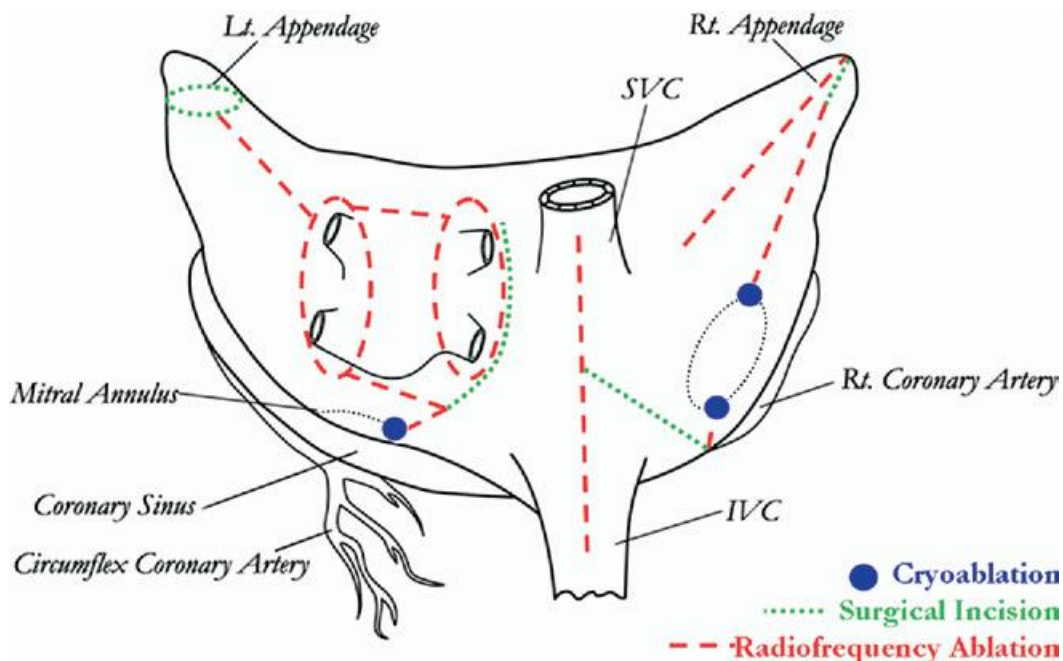
4.5.2 Nefarmakologická léčba

Chirurgické metody se v léčbě FS rozvíjely od 80. let 20. století. Přelomovou byla operace „MAZE“ (z angl. bludiště). Metoda byla představena v roce 1987 kardiochirurgem Jamesem L. Coxem. Během následujících let prošla tato metoda řadou modifikací až do podoby Cox-MAZE III. Metoda je založena na tvorbě souboru lézí v PS a LS, které mají zajistit, že vzruch z SA uzlu prochází jen jednou možnou cestou k AV uzlu, přičemž se současně dostává do početných slepých ramen, což má zajistit homogenní kontrakce všech oblastí myokardu síní (73). Technika byla navržena s cílem zabránit vzniku a udržování arytmiie prostřednictvím narušení mnohočetných reentry okruhů a elektrické izolace plicních a dutých žil (9, 67, 74, 75).

Širšího rozšíření se MAZE technika dočkala až s dalším rozvojem alternativních energií (radiofrekvenční ablace, kryoablace), které nahradily původní metodu řezů a opětovného sešití („cut and sew“). Použití tohoto přístupu původně chirurgické ablace je označováno jako **Cox-MAZE IV** (obr. 3). Úspěšnost techniky je uváděna mezi 60 a 82% v závislosti na typu FS a použitých metodách sledování (67).

Chirurgický přístup se v terapii FS využívá i dnes a to u pacientů s paroxysmální i perzistentní formou FS, u kterých je indikována kardiochirurgická operace. Perioperační ablace prodlouží vlastní kardiochirurgickou operaci většinou pouze o 10-20 minut. Obvykle se současně snese ouško levé síně (9, 74). Resekce ouška LS má za cíl snížit výskyt pooperační CMP a zároveň zvýšit pravděpodobnost navození a udržení sinusového rytmu (77).

K nechirurgickým nefarmakologickým metodám léčby FS patří **elektrokardioverze**, jejímž cílem je znovuobnovení sinusového rytmu (SR), a to akutně u pacientů s rychlou komorovou odpovědí vedoucí k hemodynamické destabilizaci a elektivně jako součást léčby ke kontrole rytmu. Tato metoda má vysokou okamžitou úspěšnost 85-95% (9). Dále je využívána v terapii FS **kardiostimulace**. Ta je indikována například u symptomatické FS s pomalou či nevyrovnanou akcí komor (9).



Obr. 3 Schéma Cox Maze IV techniky (převzato z práce Lall a spol. (76))

Nejvíce rozšířenou nefarmakologickou metodou léčby FS je v dnešní době **katetrizační ablace**. Tu lze provést *paliativně* – neselektivní ablace AV uzlu spojená s následnou trvalou kardiostimulací, nebo *kurativně* – selektivní ablace FS, a to perioperačně (obdoba MAZE techniky) či endovazálně (4, 9).

Paliativní ablace AV uzlu vychází z principu kontroly frekvence komor. Spočívá v přerušení vedení elektrického vzruchu ze síní na komory, jejichž rytmus je následně řízen kardiostimulátorem. Účinnost této metody se blíží 100%, avšak dochází při ní k nevratnému poškození atrioventrikulárního převodu a je následně nutná doživotní kardiostimulace. Navíc výkon na rozdíl od selektivní ablace neřeší podstatu FS, která u pacientů dále běží. (9).

Termín katetrizační ablace je obvykle užíván ve smyslu **kurativní selektivní ablace**. Úspěšnost ablační léčby supraventrikulárních arytmií je velmi vysoká, liší se podle typu arytmiie. Bezprostřední úspěšnost výkonu obvykle přesahuje 90% (78). Úspěšnost první radiofrekvenční ablace pro paroxysmální FS (tj. nepřítomnost recidivy arytmiie po dobu 12 měsíců od výkonu bez antiarytmické léčby) se pohybuje kolem 70-80% (67). Pro perzistující FS nedosahuje úspěšnost první katetrové ablace ani 30% (67), po opakovaných výkonech vzrůstá na 72% (79); jiné zdroje uvádějí celkovou účinnost 40-50% (80). Úloha katetrizační ablace je u pacientů s perzistentní FS nejistá.

První katetrizační ablace v léčbě FS v podstatě kopírovaly chirurgický přístup a spočívaly v tvorbě lineárních lézí v síních. Současné přístupy vycházejí ze znalosti

patofyziologického podkladu FS. Zaměřeny jsou na mapování a následnou ablací *ektopicky aktivních oblastí*, které spouštějí FS. Nejčastějším zdrojem této ektopie jsou ústí plicních žil do levé síně (9).

Dále je ablace cílena na *substrát arytmie*, který může být definován anatomicky nebo elektrofyziologicky. Anatomickým korelátem substrátu bývají ložiska fibrózy, na která může být katetrizační ablace cílena prostřednictvím magnetické rezonance (80). V neposlední řadě lze katetrizačně ovlivnit i některé modulující faktory FS, například autonomní nervový systém ablací v oblasti gangliových plexů (80).

K ablací je nejčastěji využívána radiofrekvenční energie, kryoenergie, event. laser. V průběhu ablace je využíváno trojrozměrné mapování či skiaskopická kontrola (9).

Základem většiny metod katetrizační léčby FS je izolace PŽ obkružujícími lézemi, čímž je cíleno jak na spouštěče FS, tak částečně i na substrát arytmie. Toto je metodou volby u paroxysmální FS (9, 79). Při perzistentní FS jsou užívané ablační techniky rozsáhlejší a komplexnější a zahrnují ablací komplexních frakcionovaných síňových potenciálů (CFAE), lineární ablace, ablací uvnitř koronárního sinu, ve vena cava superior či ablací autonomních ganglií. CFAE představují možný substrát důležitý pro udržení FS; jsou to rychlé potenciály s mnohočetnými frakcionovanými složkami nacházející se na řadě míst jak v LS tak v PS. Jedná se zřejmě o místa, kde dochází k zachycení a rotaci excitačních vln a vzniku reentry udržujících FS (79, 81, 82). Tuto ablační techniku obhájoval a prosazoval Nademanee a spol. (83, 84) a zabýval se jí také Haïssaguere a spol. (85, 86), který po relativně krátkém období provádění fokálních ablací v proximálních úsecích PŽ přišel s konceptem selektivní elektrické izolace arytmogenních či dokonce všech PŽ. Později jako první popsal techniku postupné ablace, vhodnou právě pro dlouhotrvající FS, která zahrnovala v prvním kroku izolaci PŽ, následovanou ložiskovou ablací v síních (CFAE) a tvorbou lineárních lézí (81, 87, 88). Tvorba lineárních lézí může být spojena s proarytmogenním působením (80).

Účinnost ablace pro udržení sinusového rytmu je významně vyšší než léčba antiarytmiky. Po ablací mají pacienti i prokazatelně lepší kvalitu života. Velikost síní se po ablací zmenšuje v důsledku jizvení a reverzní remodelace. Na rozdíl od chirurgických ablací dochází po katetrizační ablací k zachování nebo zlepšení funkce LS. Zlepšuje se systolická funkce LK. Podle novějších studií ablace snižuje výskyt trombembolických příhod i po ukončení antikoagulace prakticky na úroveň běžné populace bez FS (9).

Mortalita spojená s ablační terapií je výrazně nižší než 0,1% (9).

Nízká úspěšnost katetrové léčby u dlouhodobé perzistující FS, relativně variabilní úspěšnost izolované chirurgické léčby, společně s pokrokem technologií miniinvazivních

chirurgických přístupů podpořených poznáním, že ani jedna metoda není schopna vytvořit skutečně kompletní trvalé transmuralní léze, vedly k rozvoji **hybridních metod**, které kombinují oba přístupy – kardiochirurgický (epikardiální) a kardiologický (endokardiální). Výkon je prováděn buď simultánně (současně, na tzv. hybridním operačním sále) nebo sekvenčně, ve dvou dobách. Výkon lze označit za hybridní, pokud mezi epikardiální a endokardiální fází neuběhlo více než šest měsíců. Úspěšnost hybridní léčby se zdá být poměrně vysoká: 87,5% po minimálně 12 měsíčním sledování (67).

4.5.3 Upstream terapie

Upstream („protiproudu“) terapie je časným zásahem do patogeneze FS. V rámci primární prevence u pacientů bez anamnézy FS má tato metoda zabránit vzniku remodelačních změn v myokardu síní. V rámci sekundární prevence u pacientů s FS má bránit progresi remodelace a navodit pozitivní reverzní remodelaci. Cílem léčby je předcházet recidivám FS a zabránit přechodu FS do setrvalých forem. V terapii se nejčastěji užívají blokátory renin-angiotenzin-aldosteronového systému – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) a blokátory angiotenzinových receptorů 1 pro angiotenzin II. Dále jsou to statiny a polynenasycené mastné kyseliny (PUFA). Mechanismus terapie spočívá hlavně v omezení vlivu angiotenzinu II, který vede ke vzniku fibrózy, hypertrofii myokardu, poruše mezibuněčného spojení, chybné funkci iontových kanálů a také progresi zánětlivých změn (68).

Statiny jsou vhodné v primární prevenci po kardiochirurgických operacích. V myokardu mají účinek především protizánětlivý. V experimentálních studiích byl zjištěn antiarytmický efekt PUFA. Zaznamenán byl snížený výskyt FS, zřejmě ovlivněním srdečních konexinů (68).

5 Změny myokardu srdečních síní vázané na fibrilaci síní

Fibrilace síní má velmi komplexní patofyziologii, ve které se uplatňuje množství faktorů a mechanismů, včetně oxidativního stresu, přetížení vápníkem, dilatace síní, mikro RNA, zánětu či aktivace myofibroblastů. Všechny tyto faktory různou měrou ovlivňují charakter síňové extracelulární matrix a rozvoj elektrické remodelace. Spletitost mechanismů uplatňujících se při vzniku a udržování FS je dále násobena existencí řady pozitivních zpětných vazeb mezi jednotlivými patogenetickými faktory (89). 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. (90). 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 LS či hypertrofie kardiomyocytů a u vztahu FS a srdečního selhání (90).

Vliv FS na remodelaci má jasné klinické důsledky. Čím déle FS trvá, tím jsou změny myokardu více vyjádřeny a fixovány a je menší pravděpodobnost obnovení a udržení sinusového rytmu. Klíčová je tedy včasná léčba FS, optimálně ve fázi paroxysmální FS, kdy by neměly být strukturální změny ještě tak výrazné, přičemž zásadní je prevence remodelace síní (42).

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 (několik týdnů) se objevují změny, které jsou převážně nevratné, a to jak v buňkách, tak v mezibuněčné matrix (91).

Dva klíčové stresory působící na myokard síní jsou tachykardie s vysokou mírou depolarizace buněk a tlakově objemové přetížení síní. Vlivem působení těchto faktorů vznikají adaptivní a maladaptivní změny zahrnující hypertrofii kardiomyocytů, nekrózu, apoptózu, poruchy ve stavbě mezibuněčné hmoty a změny v ultrastruktuře myocytů ovlivňující energetické buněčné pochody, iontové proudy a hormonální tvorbu. Tyto změny následně vedou v síních k rozvoji remodelace s projevy na strukturální, funkční, elektrické, metabolické a neurohumorální úrovni (91).

Jak již bylo uvedeno, časné změny síňového myokardu jsou vratné. Některé strukturální změny, zejména fibróza či přítomnost amyloidu, však vratné nejsou, či jen ve velmi omezené míře. Včasnou léčbou a prevencí je obvykle možné dosáhnout jisté míry „reverzní remodelace“, která se ale může projevit až po poměrně dlouhé době (týdny až měsíce) od zásahu (42).

Jalife a Kaur (89) ve svém přehledovém článku popsali komplexní model udržování FS. Model předpokládá, že v okamžiku kdy vznikne FS, ať už z předčasně spuštěného vzruchu vycházejícího z PŽ, v důsledku rychlé stimulace v síních, či v důsledku prostého přerušení vln, je prvním následkem setrvalé vysokofrekvenční excitace svaloviny síní rozvoj oxidativního stresu. Uvolněné kyslíkové radikály vedou k rychlé (hodiny až dny) redukci vápníkových proudů a nárůstu vnitřních draslíkových proudů. To má za následek zkrácení síňového akčního potenciálu a zkrácení a heterogenitu efektivní refrakterní periody, což podporuje vytváření a stabilizaci rotorů – jakýchsi vln depolarizace kroužících okolo jednoho bodu, a tím udržování FS. Tyto změny jsou následovány intracelulárním přetížením vápenatými ionty, podporou spouštěcí aktivity a apoptózou. Přetížení vápníkem, spolu s dilatací LS, mitochondriálními reaktivními formami kyslíku a aktivací zánětlivých a profibrotických pochodů postupně narušují genovou expresi. Důsledkem těchto změn je pak hypertrofie kardiomyocytů, intersticiální fibróza a přestavba iontových kanálů. Změny vznikají relativně pomalu, kritické úrovně dosahují v průměru za 2 měsíce. S postupujícím časem a postupující remodelací se změny fixují v „bludném kruhu“ podporujícím stabilizaci rotorů, fibrózu a tím udržování FS.

Na vzniku FS a rozvoji remodelace se podílejí také autonomní nervový systém a renin-angiotenzin-aldosteronový systém. Sympatikus a parasympatikus ovlivňují iontové kanály v síňovém myokardu. **Adrenergní stimulace** zvyšuje vstup kalcia do buněk cestou kalciových iontových kanálů, tím zvyšuje kontraktilitu a potencuje ektopickou aktivitu. **Cholinergní stimulace** aktivuje draslíkové kanály, které jsou napojené na muskarinové receptory aktivující reentry okruhy (68). Na remodelaci se významně podílí RAAS. **Angiotenzin II** nepřímo ovlivňuje iontové kanály. Stimulace AT1 receptorů vede přes aktivaci fosfolipázy C k uvolnění vápníku ze sarkoplazmatického retikula. Zvýšená hladina vápníku a redukce draslíku potom ovlivňují změnu síňové refrakternity. Zároveň je však prostřednictvím působení na AT1 receptor indukována hypertrofie síňových myocytů a fibróza a dochází k poškození kontraktility síní. Stimulace AT2 receptorů má účinek opačný a proliferativní procesy inhibuje. Angiotenzin II také aktivuje proteinkinázy, které indukují apoptózu a fibrózu (68, 92).

5.1 Elektrická a kontraktilní remodelace

Podkladem **elektrické remodelace** je změna délky akčních potenciálů v čase i prostorově - mezi jednotlivými oblastmi myokardu síní. Různorodost akčních potenciálů souvisí převážně s vápníkovými a draslíkovými iontovými kanály, přičemž přispívá i vnitřní proudění sodíkových iontů (93, 94). Klíčovou roli hraje především redukce L-typů kalciových proudů (5, 68). Uplatňuje se také abnormální exprese/distribuce mezibuněčných spojů – konexinových gap junctions (95).

Zkrácení efektivní refrakterní periody (ERP), zkrácení trvání akčního potenciálu a dále heterogenita refrakterních period vedou k udržování FS. Čím jsou rychlost vedení a ERP 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 (5, 68). Naproti tomu zkrácení refrakterity v kombinaci s poklesem rychlosti vedení vede ke zkracování síňových vlnek, kterých se do síňového myokardu tím pádem „vejde víc“. Navíc síňová tachykardie tlumí funkci SA uzlu, což negativně ovlivňuje stabilitu sinusového rytmu a podporuje stabilizaci FS (93, 96).

K narušení vedení elektrického vzruchu ve stěně LS dochází nejenom mezi sousedními kardiomyocyty, tj. v podélném směru, ale také v příčném směru, mezi jednotlivými vrstvami stěny LS, jak ukázaly studie detailně mapující šíření vzruchu síněmi. V pokročilých stádiích síňové remodelace se uplatňuje trojrozměrné narušení vedení zahrnující oba faktory - prodloužení excitačního intervalu i endo-epikardiální elektrickou disociaci (3, 19).

K předávání informací (elektrických signálů či chemických látek) mezi sousedními buňkami síňového myokardu slouží mezibuněčné spoje typu gap junctions. Spojení je zprostředkované pomocí membránových kanálů, tzv. konexonů. Každý z konexonů se skládá z šesti bílkovin zvaných konexiny, přičemž v srdci se nachází 5 typů těchto bílkovin a v síních pouze tři isoformy (Cx 40, 43 a 45) (19, 94, 97). Existují zřejmě také rozdíly v zastoupení jednotlivých isoform konexinů a rozložení mezibuněčných spojů mezi funkčním myokardem síní (nejčtenější Cx 40) a kardiomyocyty uzlů převodního systému (nejčtenější Cx 45). Tyto odlišnosti by mohly do jisté míry vysvětlit pomalejší vedení v uzlech (93). S FS je spojena změna v rozložení konexinů na buněčné membráně kardiomyocytů, což vede k anizotropii a rozptýlení vedení vzruchu síněmi (93).

Na základě studií zabývajících se reverzní elektrickou remodelací po obnovení sinusového rytmu je zřejmé, že změny jako zkrácená ERP a zmenšená míra adaptace jsou plně vratné i po velmi dlouhé době trvání FS (měsíce, roky). K normalizaci pak dochází

během několika dnů (5, 90). Rozsah **kontraktilní dysfunkce** síňového myokardu odpovídá trvání FS a obvykle je na plné obnovení transportních funkcí síní třeba řádově měsíců, a to bez ohledu na to zda se FS ukončí spontánně či cílenou kardioverzí (5). Manning a spol. (98) ve svém souboru popsal obnovu kontraktilních funkcí po 2 týdny trvající FS za 24 hodin; u FS trvající více než 6 týdnů však obnova vyžadovala déle než měsíc. Mechanismy zodpovědné za postfibrilační kontraktilní dysfunkci síňového myokardu nebyly zcela zřejmé. Původně se předpokládalo, že významnou roli sehrává vlastní elektrický šok, který způsobí omráčení kardiomyocytů. Obdobné změny jsou ale přítomny i u osob po farmakologické či spontánní kardioverzi.

Na základě výsledků řady studií na zvířecích modelech a později i studiu kontraktilní síly síňového myokardu u lidí, se zdá, že za ochromení síní – kontraktilní dysfunkci u dlouhodobé FS je zodpovědné především přetížení buněk vápenatými ionty (5). Z pohledu pacienta je velmi významné, že postfibrilační kontraktilní dysfunkce může být podkladem vzniku trombů a rozvoje případné trombembolie ještě poměrně dlouhou dobu po úspěšné kardioverzi, a to i u osob, u kterých během verze v srdci prokazatelně žádný trombus nebyl přítomen (5).

5.2 Strukturální remodelace

Narušení ultrastruktury síňových kardiomyocytů vázané na FS popsali jako první Morillo a spol. (99) již před více než 20 lety. Na psích modelech zdokumentovali změny na úrovni světelné i elektronové mikroskopie. Jejich nález byl později podpořen řadou dalších studií na zvířecích modelech (5, 100-103). Změny vznikající v síňových kardiomyocytech při setrvalé FS připomínají změny v komorovém myokardu způsobené chronickou ischemií – obraz tzv. hibernovaného myokardu (myocytolýza, reexprese fetálních izoform proteinů, mitochondriální změny), který představuje adaptační odpověď na snížené zásobení myokardu krví (104). Změny nejsou rozloženy rovnoměrně (5). V obou případech dochází ke změnám směřujícím k dediferenciaci tkáně. Skutečnost, že na rozdíl od stavů pokročilé hibernace nebývají popisovány změny provázející buněčnou smrt - jako zduření mitochondrií či degradace lysozomů, podporuje předpoklad, že se jedná o adaptaci buněk na nové elektrické a pracovní podmínky (91, 104). Fenotypicky se myokard přibližuje více fetálním vývojovým stádiím (5, 19, 42). Dediferenciace se projeví mimo jiné reexpresí hladkosvalového aktinu (19) a ztrátou exprese desminu (5, 104). Jedná se o reakci na tlakově/objemové přetížení LS, které vede navíc k potenciaci intersticiální fibrózy a hypertrofii a degenerativním změnám kardiomyocytů. V reakci na tachykardii dochází k myolýze se ztrátou centrálních sarkomer a

perinukleárnímu hromadění glykogenu. Z dalších strukturálních změn pak bývají popisovány výše zmíněné poruchy v expresi konexinů, změny ve tvaru mitochondrií (jsou delší a četnější, s podélně orientovanými kristami) či fragmentace sarkoplazmatického retikula (5, 19, 91).

Změny kardiomyocytů pozorované u FS vznikají pravděpodobně jako následek snahy síňového myokardu o přizpůsobení se novým podmínkám. Tato přestavba podporuje ve svém okolí rozvoj nevratných degenerativních změn. Jednotlivé procesy se navíc opět ovlivňují i zpětně. Proliferace fibroblastů pozorovaná *in vitro* například zhoršovala buněčné změny a přispívala k jejich nevratnosti (105).

Z makroskopického hlediska je strukturální remodelace charakterizována zvětšením LS, z histologického hlediska (světelný mikroskop) především fibrózou jejích stěn (95) – v širším pojetí pak obecně změnami v mezibuněčné matrix, přičemž nejčastěji je zmiňována právě 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 (95). Složky přítomné v mezibuněčné matrix podporují rozvoj a udržování FS narušením homogenity tkáně, s následným vznikem místních poruch vedení.

5.2.1 Zvětšení levé síně

Srdeční síně hrají významnou roli ve fyziologii srdce. Shromažďují krev během systoly a modulují plnění komor během diastoly. Zvětšení velikosti LS je uznávanou známkou remodelace síně. V minulosti byla prokázána souvislost zvětšení rozměrů LS s výskytem FS, srdečním selháváním a vyšší mortalitou (106, 107). Nárůst velikosti LS v souvislosti s prostým stárnutím není přesně zmapován, nicméně se poměrně dlouho předpokládalo, že se velikost LS s věkem zvětšuje. Jednalo se však o závěry porovnání rozměrů síní u osob s extrémně nízkým a extrémně vysokým věkem (108, 109). Výsledky pozorování Thomase a spol. (110), který sledoval skupinu osob mladších 50 let a starších 50 let, však došly k jiným zjištěním; v obou sledovaných skupinách byly objemy LS srovnatelné. Zdá se tedy, že není možné zvětšování LS u starších osob přičítat pouze prostému stárnutí, nýbrž že se jedná o změny, které vznikají jako následek větší zátěže srdce rizikovými faktory, které stárnutí doprovázejí (HN, arytmie, ICHS, srdeční selhávání, aj.) (106, 110).

Velikost LS je možné hodnotit ultrazvukem. Na UZ jsou popisovány její jednotlivé rozměry a na jejich základě je pak možné, za použití elipsoidního modelu (111, 112), který využívá příčný a podélný rozměr, vypočítat i přibližný objem LS, který bývá následně vztahován k tělesnému povrchu pacienta. V současné době je k měření objemu LS a jejich

funkčních parametrů možné využít také přesnější techniky – multi slide CT a srdeční MRI. Při hodnocení pomocí UZ dochází k podhodnocování skutečného stavu, což ověřili ve studii Kühl a spol. (113).

Normálně je LS elipsoidního tvaru. Objemové a tlakové přetížení vede k její dilataci a změnám myokardiální ultrastruktury, které jsou provázány s elektrickou remodelací (114). Na základě těchto změn jsou kardiomyocyty síní snáze depolarizovatelné, s prokazatelně vyšší náchylností k rozvoji síňových arytmií (91). Uplatňuje se přitom více faktorů, které se navzájem ovlivňují. Popisována je narůstající fibróza reflektující míru dilatace LS, na jejímž podkladě snáze vznikají reentry okruhy. Také ischemie myokardu LS, která je dávana do souvislosti především s intersticiální fibrózou, zpomaluje vedení (91).

Z klinické praxe je velmi dobře prokázán vztah mezi FS a dilatací LS (93, 115). Dilatace LS je považována za prediktivní faktor FS. Na druhou stranu byl popsán nárůst velikosti LS u osob s FS bez prokázané strukturální srdeční vady (111) a zmenšení LS po úspěšné konverzi zpět na sinusový rytmus (91). K dilataci síní provázené ultrastrukturálními změnami myokardu dochází také v důsledku působení tlakově/objemového přetížení i bez přítomnosti síňové arytmiie, např. při srdečním selhávání či vadách mitrální chlopně (91, 94, 107, 116). V druhé době však může dojít k rozvoji FS v důsledku dilatace a remodelačních změn LS.

K dilataci LS nedochází vždy symetricky. Popsána byla tzv. *asymetrická strukturální remodelace (ASR)*, která je charakteristická tím, že rozměr LS měřený mezi junkcí PŽ a síní je větší než rozměr mitrálního prstence. K této asymetrické dilataci LS dochází zřejmě v důsledku odlišných vlastností jednotlivých částí stěny LS. Mitrální prstenec a mezisíňové septum jsou v relativně fixní pozici a není zde proto předpoklad k případné dilataci, kdežto volná část stěny LS možnost dilatace má. K největšímu roztažení dochází v příčném směru (medio-laterálně) a podélném směru (superio-inferiorně) (114). Floria a spol. (114) prokázal signifikantně větší objem LS u osob s ASR. Více osob s ASR mělo FS, ale osoby s FS neměly významně častěji ASR, ani u nich nebyla ASR těžší, ve srovnání s osobami se sinusovým rytmem. Zdá se tedy, že typ dilatace LS – asymetrická vs. symetrická, by mohl být významnější pro hodnocení rozvoje strukturální remodelace LS než elektrická remodelace či pouhé posuzování rozměrů či objemu LS (114).

Zvětšení LS provází celou řadu kardiovaskulárních chorob, avšak ne vždy je zřejmý kauzální vztah mezi onemocněním a vlastní dilatací LS. Často je obtížné říci, co bylo vyvolávající příčinou a co následkem. U osob s nechlopenní FS jsou nezávislými prediktory velikosti LS - dlouhotrvající FS, zvětšený end diastolický objem LK, větší množství svalové

hmoty LK, mitrální regurgitace, anulární kalcifikace mitrální chlopně a HN, přičemž statisticky největší vliv na podélný rozměr LS má právě setrvalá FS (117). V některých případech může míra dilatace LS sloužit jako prognostický znak kardiovaskulárních onemocnění. Je úzce provázána s tíží diastolické dysfunkce LK a velikostí plicních objemů (107). Prokázán byl také prediktivní potenciál velikosti LS ve vztahu k mortalitě, k zvýšenému riziku emboligenních CMP či srdečnímu selhávání (107, 118, 119).

Ačkoliv podélný rozměr LS nemusí vždy reflektovat skutečný objem LS, je, vzhledem k snadnosti zjištění a relativně vysoké spolehlivosti, často využíván. V minulosti byla prokázána jeho prediktivní hodnota u rozvoje FS (106). Je považován za marker síňové remodelace. A je uznávána i jeho spojitost s jinými kardiovaskulárními onemocněními - srdečním selháváním či cévními mozkovými příhodami, a dokonce i s celkovou mortalitou (107, 120). Na základě výsledků mnohaleté studie Framinghamské kohorty se ukázalo, že s podélným rozměrem LS těsně koreluje výška krevního tlaku a BMI. Jelikož se jedná o ovlivnitelné faktory, pak je možné předpokládat, že jejich udržování v optimálních hodnotách během života, by mělo působit jako prevence rozvoje remodelace LS a tím prevence rozvoje FS (106).

Ve vztahu k terapii FS byla dilatace LS považována za prediktor selhání chirurgické ablace. Na základě pozorování, které provedl Ad a spol. (121), se však zdá, že signifikantním prediktorem selhání chirurgické léčby je především délka trvání FS, nikoli velikost LS, typ ablace či zdroj ablační energie.

5.2.2 Intersticiální fibróza

Intersticiální fibróza je klíčovou součástí mechanické strukturální remodelace (97). Je na ni nahlíženo jako na reparativní proces provázející ztrátu kardiomyocytů, může však být také považována za reaktivní změnu (104). Intersticiální fibróza může narušovat myokardiální elektrickou aktivitu. Interferuje s rovnoměrným šířením excitační vlny. 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 (97). V případě těžkého stupně postižení síní může fibróza narušovat i sympatická a parasympatická nervová vlákna a způsobovat tak přecitlivělost vůči katecholaminům a acetylcholinu (122). V projizvených oblastech bývá popisována redukce kapilární sítě, což může dále přispívat k zachování arytmogenních ložisek (122). U osob s FS byly v souvislosti s fibrózou pozorovány známky hypoxie a zvýšená tvorba angiogenních působků. Hypoxie myokardu LS přitom může opět figurovat v etiopatogenezi FS jako příčina, následek či

spolučinitel fibrotických změn (123).

V srdci jsou nejvíce zastoupeny čtyři hlavní typy buněk: kardiomyocyty, endoteliální buňky, hladkosvalové buňky stěny cév a subendokardu a fibroblasty (FB) (89). Ačkoliv srdeční FB tvoří pouze 10-15 % buněčného objemu, tak co do počtu představují dle různých autorů 60-75% všech buněk. FB zachovávají homeostázu extracelulární matrix a zajišťují strukturální a mechanickou podporu myocytům. V případě patologických podmínek (ischemie, mechanické napětí, poškození kardiomyocytů) srdeční FB proliferují, migrují, produkují extracelulární matrix (bílkoviny i cytokiny a růstové faktory) a mohou se diferencovat v myofibroblasty (MFB). Bez ohledu na původ a cestu aktivace hrají FB významnou roli v normálních myokardiálních funkcích a jsou aktivními přispěvateli v remodelaci extracelulární matrix v reakci na srdeční poškození. Proliferace FB a současně akumulace kolagenní matrix – fibróza se uplatňují ve spouštění a udržování arytmií. Bylo popsáno, že síně jsou náchylnější k rozvoji fibrózy než komory v důsledku odlišného napětí a mechanických vlastností během plnění a vyšší diference síňových FB ve srovnání s komorovými (89, 124).

FB nejsou elektricky vzrušivé a nemohou samy o sobě zajistit šíření akčního potenciálu, ačkoliv mohou posloužit jako pasivní vodič. Interakce mezi FB a kardiomyocyty je zprostředkována povrchovými proteiny z rodiny α - integrinů a kadherinů (89). Průkaz elektrického párování vysvětlující elektrickou vodivost přinesl v roce 2003 Gaudesius a spol. (125), který prvně prokázal expresi konexinů Cx 43 a Cx45 v junkci mezi FB a myocyty. Kromě elektrického párování využívají buňky i mechanických a parakrinních interakcí. Mimo jiné jsou například FB schopny produkovat i miRNA. V buněčných kulturách FB zvyšovaly viabilitu myokardu při hypoxickém poškození a podporovaly remodelaci myocytů s jejich morfologickou adaptací a dediferenciací (89).

U osob s FS jsou v síních častěji a ve větším množství přítomny MFB. Nacházejí se téměř výhradně v subendokardiální vrstvě hladké svaloviny, která je u srdcí s FS ve srovnání se SR silnější a bývá spojena s přítomností větší LS a výraznější fibrózou myokardu a mírou remodelace. Silnější vrstva subendokardiální hladké svaloviny pravděpodobně reflektuje reaktivní či reparativní fibrózu. Tkáň obsahující MFB se kontrahuje v podobném duchu jako hladká svalovina, čehož je fyziologicky využíváno v rámci hojení poškození. MFB se mohou uplatňovat v patogenezi FS. Prostřednictvím konexinů se mohou spojit s kardiomyocyty, exprimují různé iontové kanály, včetně těch aktivovaných vápníkem. Mají méně negativní klidový membránový potenciál a pomalou depolarizaci a repolarizaci. Mohou být příčinou arytmií na podkladě vzniku spontánních impulzů a jejich šíření v rámci reentry okruhů (124).

Na vzniku fibrózy se významně podílí aktivita **RAAS** (104) - aktivuje proteinkinázy, které svým působením vedou k hypertrofii kardiomyocytů, a zároveň stimuluje proliferaci fibroblastů. Osoby s FS vykazují zvýšenou expresi ACE a AT1 (97). Ústřední roli v procesu remodelace hraje **angiotensin II (AT II)**. AT II vzniká přeměnou z angiotensinu I působením ACE; je silným vasokonstriktorem, který stimuluje produkci aldosteronu a také významným promotorem fibrózy (91). AT II působí prostřednictvím vazby na dva odlišné subtypy receptorů – angiotensinový receptor typu 1 (AT1) a typu 2 (AT2). Aktivace signální cesty vedoucí přes **AT1** má profibrotický účinek - vede ke stimulaci proliferace fibroblastů, hypertrofii kardiomyocytů a apoptóze. Prostřednictvím aktivace fosfolipázy C způsobuje intracelulární uvolňování vápenatých iontů a prostřednictvím stimulace transformačního růstového faktoru β 1 podporuje expresi kolagenu typu I a III. Aktivace druhé signální cesty prostřednictvím vazby na receptory AT2 vede v zásadě k opačnému účinku.

Dalším významným hráčem je **aldosteron**, steroidní hormon produkovaný po stimulaci RAAS především nadledvinami. V poslední době však bylo prokázáno, že může být v malé míře syntetizován i v myokardu (126). Ovlivňuje minerálový a vodní metabolismus, čímž umožňuje regulaci krevního tlaku a náplně krevního řečiště. Kromě toho však přímo ovlivňuje i vlastní srdeční sval, kde prostřednictvím řady mechanismů podporuje strukturální i elektrickou remodelaci síňového myokardu. Zvýšené hodnoty plazmatického i myokardiálního aldosteronu jsou spojeny s rozvojem srdeční fibrózy; popisovány jsou u pacientů se srdečním selháváním (127, 128). Kardiomyocyty i srdeční fibroblasty mají na svém povrchu mineralokortikoidní receptory mající vysokou afinitu k aldosteronu. Aldosteron mimo jiné posiluje aktivitu AT II a vede k expresi AT1 v komorách i cévách (126).

Zásah do aktivace RAAS je již prakticky standardně využíván v rámci terapie FS s cílem působit především preventivně proti rozvoji remodelačních změn. Terapeutické ovlivnění již vytvořené fibrózy je totiž prakticky nemožné.

V rámci snahy o neinvazivní a pokud možno co nejkomplexnější diagnostiku rozsahu jizvení přítomného v jednotlivých srdečních oddílech u pacientů se strukturálním srdečním onemocněním či komorovými nebo supraventrikulárními arytmiemi (nejčastěji FS) vznikajícími na podkladě strukturálních změn, včetně jizvení, se v posledních dvou desetiletích rozvinula řada nových zobrazovacích technologií. Tyto techniky umožnily velmi precizní popis arytmogenního substrátu. Reentry okruhy jsou typicky svázány s oblastmi s nízkým napětím na elektrogramu, které odpovídají jizvám.

Pro hodnocení kritických míst u komplexních arytmií je možné použít vysokodenzní mapování s hodnocením pozdních fragmentovaných potenciálů. Pro přehled o důležitých

strukturách při epikardiální ablaci (průběh koronárních tepen) je využíváno kombinace zobrazení v reálném čase pomocí anatomického mapování s vysokým rozlišením s předcházejícím MRI či CT záznamem (129).

5.2.3 Amyloidóza

Amyloidóza představuje různorodou skupinu onemocnění charakterizovaných přítomností extracelulárních bílkovinných depozit – **amyloidu**, který má charakteristické strukturální a tinkční vlastnosti (6). Některá z těchto onemocnění mohou být dědičná (130).

Komisi Mezinárodní společnosti pro amyloidózu jsou amyloidová vlákna definována jako „nerozpustná bílkovinná vlákna, která se nacházejí převážně v mezibuněčném prostoru orgánů a tkání a vznikají následkem postupných změn ve stavbě bílkovin“ (131).

Ačkoliv jsou jednotlivé typy amyloidu biochemicky odlišné, mají řadu společných vlastností. Jedná se o amorfni eozinofilní bílkovinné substance vláknité struktury, s vlákny o průměru obvykle mezi 7 – 10 nm, vykazujícími specifický zelený dvojlom v polarizovaném světle po obarvení Konžskou červení a další charakteristické vlastnosti, např. rozptyl infračerveného a rentgenového záření (130 - 134).

Ke vzniku amyloidu dochází agregací původně rozpustné (degradovatelné) formy proteinu s primárně či sekundárně výrazně zastoupenou β – strukturou (struktura skládaného listu) do formy fibrilární, která je odolná vůči degradaci. Právě sekundární struktura bílkoviny je určující pro vznik amyloidních vláken (133). Odolnost amyloidu vůči degradaci je dána stabilizací jeho struktury prostřednictvím interakcí mezi jednotlivými polypeptidickými řetězci, a to jednak na úrovni intramolekulární - mezi vzdálenými částmi polypeptidového řetězce, ale i na úrovni intermolekulární – mezi jednotlivými proteiny (133). Prostřednictvím intramolekulárních vazebných interakcí je definována terciální struktura amyloidu. Nejčastěji bývá popisováno prostorové uspořádání charakteru zipu, v rámci kterého do sebe částečně zapadají a překrývají se dvě bílkovinná vlákna s β - strukturou. Výrazně vzácnější je pak uspořádání do tzv. β - solenoidní struktury, která má charakter spirály (131).

Konečná struktura amyloidu je ovlivněna přítomností nesespecifických, tzv. koprecipitačních složek, které se ukládají nezávisle na typu amyloidu. Mezi nejznámější patří sérový amyloidní protein P (SAP), glykosaminoglykany a apolipoproteiny (často ApoA1, jehož přítomnost může komplikovat typizaci amyloidu, neboť sám o sobě může představovat prekurzorový amyloidogenní protein) (133). **SAP** je integrální součástí všech typů amyloidu a jeho přítomnost pravděpodobně velmi významně přispívá k proteolytické odolnosti amyloidu. Je normální součástí extracelulární matrix. Degradován je výhradně v játrech a to pouze

v nepřítomnosti vápníku, jehož vazba na SAP podmiňuje odolnost SAP k degradaci (132, 133). Z glykosaminoglykanů, které pravděpodobně zodpovídají za Virchowovu reakci (viz dále) (132), je to především **heparan sulfát**.

Mechanismus vzniku jednotlivých typů amyloidu se do určité míry liší v závislosti na **prekurzorovém amyloidogenním proteinu**, přičemž u řady forem amyloidóz jsou jednotlivé kroky patogeneze již poměrně dobře zdokumentovány. Tyto proteiny se navzájem liší svou primární strukturou i funkcí. Bílkovinných prekurzorů a tedy i odlišných typů amyloidu bylo do dnešní doby popsáno více než 30 (134, 135).

Amyloidogenní peptidy mohou vznikat v rámci poruchy sekrece, a to buď látek běžně vylučovaných exocytózou (např. atriální natriuretický peptid (ANP), kalcitonin aj.) nebo uvolněním z buněčné membrány proteolytickým zásahem, převážně nebo výhradně v bezprostředním okolí sekreční buňky (133).

V rámci velké skupiny generalizovaných (systémových) amyloidóz dochází k agregaci cirkulujícího secernovaného amyloidogenního proteinu (sérový amyloidový protein A (SAA), transthyretin (TTR), lehké řetězce imunoglobulinů, lysozym apo A1 aj.) v mnoha tkáních (133). V patogenezi hraje významnou roli zvýšená koncentrace amyloidogenního proteinu v séru (např. SAA, AL), daná nedostatečným vylučováním tohoto proteinu nebo jeho nadprodukcí. Samotná zvýšená koncentrace amyloidogenního proteinu v extracelulární tekutině však není dostačující. V procesu se zřejmě uplatňuje i narušení lysozomálních funkcí (133). V patogenetickém řetězci vedoucím k depozici amyloidu hraje významnou roli také **faktor urychlující vznik amyloidu – amyloid enhancing factor**, nedokonale definovaná látka pravděpodobně glykoproteinové povahy vznikající v makrofázích, s výrazným zastoupením beta struktury, která se uplatňuje jako nukleační faktor (132, 133).

I když se v posledních letech významně zvýšilo povědomí o následcích ukládání amyloidu pro biologii tkání, zůstává v této oblasti řada neznámých. Tradičně se předpokládá působení na zásobení tkání krví a narušení transportu látek mezi buňkami a kapilárami. Známý je vliv amyloidu na propustnost bazální membrány glomerulů ledvin pro proteiny. V poslední době je stále častěji zmiňováno toxické působení amyloidu na tkáně (např. neurotoxicita v rámci Alzheimerovy nemoci), přičemž se pozornost obrací také k **oligomerním (prefibrilárním/preamyloidním) shlukům** (PAOs – preamyloid oligomers) (133, 136, 137).

Amyloidogenní protein se může hromadit zčásti i v nefibrilární formě (amorfním stavu). V případě, že později dojde k fibrilární agregaci, mluvíme o preamyloidním stavu. Na

druhé straně se však může jednat o stav setrvalý, kdy se často současně s vlastními amyloidními depozity vyskytují rozpustné nefibrilární formy amyloidogenního proteinu. Tento stav bývá popisován jako paraamyloidní (133). Zásadním rozdílem mezi rozpustnými PAOs a depozity amyloidu spočívá v odlišných tinkčních vlastnostech. PAOs, vzhledem k absenci β - konformace neváží Konžskou červeň či thiazidová barviva, a vycházejí tedy v rutinních barveních na průkaz amyloidu (viz dále) jako negativní (133, 136).

V posledních letech přibývá důkazů o významu proteotoxicity v patofyziologii řady onemocnění. Dobře zmapován je např. význam PAOs u Alzheimerovy choroby. Průběh vlastního onemocnění lépe koreluje s hromaděním prefibrilárních forem bílkovinných agregátů než s přítomností zralých nerozpustných amyloidových depozit (133, 136). Agregace vlastního amyloidogenního amyloid β - proteinu do fibrilární nerozpustné formy je poměrně složitý děj, ve kterém se významně uplatňuje oxidativní stres i další chemické mediátory jako např. reaktivní γ - ketoaldehydy (133, 137). Obdobným mechanismem pravděpodobně působí i patofyziologické změny PAOs u orgánově specifické amyloidózy srdce – izolované síňové amyloidózy. Rychlá aktivace síňových kardiomyocytů spouštěná oxidativním stresem a mediovaná γ - ketoaldehydy vede k významnému nárůstu cytoplazmatické koncentrace ANP a tvorbě ANP oligomer, jak popsala ve své práci Sidorovová a spol. (137). PAOs, přestože pocházejí z různých bílkovin, sdílejí společné strukturální znaky. Jsou spojovány s orgánovou dysfunkcí a schopností podporovat poškození buněk (např. narušení mitochondriálních funkcí, buněčného metabolismu či regulace buněčných procesů) při chybění prokazatelné buněčné patologie (136).

Amyloidózy jsou progresivní stavy, terapeuticky velmi obtížně ovlivnitelné, s výjimkou případů, kdy je možné odstranění vyvolávající příčiny (např. amyloidóza na bázi lehkých řetězců imunoglobulinů – AL amyloid, amyloid na bázi SAA – AA amyloid). Příčina odolnosti amyloidu vůči proteolýze je mnohočetná, založená na kompaktnosti vláknité struktury, ke které významně přispívá přítomnost SAP. Navíc vzniklý amyloid neindukuje makrofagickou fagocytární reakci (133). Množství extracerebrálních amyloidových depozit se s procesem stárnutí zvyšuje a prakticky všechny starší osoby mají někde v organismu amyloidová depozita, často v rámci kardiovaskulárního systému (131). Do dnešní doby není známa žádná účinná kauzální léčba srdeční amyloidózy vázané na věk. Pacienti mohou prosperovat z podpůrné léčby, přínosná bývá také implantace pacemakeru či kardioverter-defibrilátoru (138, 139, 140). Většina úmrtí pacientů postižených amyloidózou je v důsledku postižení srdce. Senilní amyloid je u postižených osob zodpovědný za 10-20 % chronických

srdečních selhání. Medián přežití u senilní amyloidózy je udáván 5 let; pro srovnání, pacienti s primární amyloidózou mají po objevení se příznaků srdečního selhávání medián přežití pouze 4-6 měsíců (138).

5.2.3.1 Průkaz amyloidu a jeho specifikace

Do sedmdesátých let 20. století převládala myšlenka, že amyloid je jednotná substance. Různé klasifikační systémy dělily amyloidózu převážně podle orgánové distribuce a klinických příznaků. „Moderní éra“ klasifikace amyloidózy počala koncem šedesátých let rozvojem biochemických metod, které byly schopny rozlišit jednotlivá amyloidová vlákna (141). Přehled v současné době známých patologických amyloidů je uveden v tabulce 1.

Tab. 1 Přehled v současnosti známých amyloidů - ve zkrácené formě převzato z práce Nizhnikova a spol. (134)

Typ amyloidu	Amyloidogenní protein/gen	Patologie a lokalizace u lidí
AA	sérový amyloid A/SAA	všechny orgány kromě CNS
AL	lehké řetězce imunoglobulinů	primární či asociovaná s myelomem
ACal	calcitonin/CALCA, mutant	nádory štítné žlázy
ATTR	transthyretin/TTR	hereditární nebo senilní, systémová
ACys	cystatin-C/CST3, mutant	periferní nervový systém, kůže, hereditární
Aβ2M	β2-microglobulin/β2M	klouby
AIAPP	amylin/IAPP	Langerhansovy ostrůvky, insulinomy
Aβ	prekurzor β amyloidu/APP	Alzheimerova choroba
AANF/IAA	atriální natriuretický faktor	srdeční síně
AApoAI	apolipoprotein AI/ApoAI	různé orgány, hereditární
AIns	insulin/INS	iatrogenní (lokální injekce)
AGel	gelsolin/GSN, mutant	periferní nervový systém, rohovka, hereditární
AH	těžké řetězce imunoglobulinů G1	primární či asociovaný s myelomem
AFib	fibrinogen-a/FGA, mutant	ledviny, primární
ALys	lysozyme/LYZ, mutant	ledviny, primární
APro	prolactin/PRL	prolaktinom
ABri	Bri2/BRI2, mutant	hereditární, hypofrenie (Britský typ)
ACas	casein/A-S2C	(výskyt u krav)
AMed	lactadherin/MFGE8	senilní, aorta
ADan	Bri2/BRI2, mutant	hereditární, hypofrenie (Dánský typ)
AKer	keratoepithelin/TGFB1	rohovka, hereditární
AApoAII	apolipoprotein AII/ApoAII, mutant	ledviny, hereditární
ALac	lactoferrin/LTF	rohovka, hereditární
A(tbn)b, c	Tbn/TBN	Pinborgův tumor
AApoAIV	apolipoprotein AIV/ApoAIV	senilní, dřeň ledvin nebo systémová
ASgI	semenogelin-1/SEMG1	semenné vajíčky
ALect2	leukocytický chemotaktický faktor-2/LECT-2	ledviny, primární
AODAM	odontogenní ameloblast-asociovaný protein/ODAM	odontogenní tumory
ACor	corneodesmosin/CDSN, mutant	vlasové folikly, rohovějící epitel
ASPC	surfactant-C/SP-C	plice
S100A8/A9	calgranulin-B/S100A8/A9	stárnoucí prostata
SEVI	prostatická kyselá fosfáza/PAP	asociovaná s HIV

Červeně zvýrazněny typy amyloidu vyskytující se častěji v srdci.

Při pitvě jsou orgány postižené amyloidózou obvykle zvětšené, tužší a na řezu voskovitě matné (132). Amyloid lze makroskopicky prokázat vložení kousků tkání do Lugolova roztoku, tzv. *Virchowova reakce*. Během této reakce se amyloid barví charakteristicky mahagonově hnědě (Virchow I); po následné aplikaci zředěného roztoku kyseliny sírové se barevná reakce změní v modrozelenou (Virchow II). Tyto reakce připomínaly Virchowovi reakce škrobu, proto pojmenoval tuto látku amyloid (škrob – latinsky amyllum) (141, 142).

Histologický průkaz a specifikaci amyloidu je možno rozdělit na průkaz fyzikální povahy, který je založen na přítomnosti amyloidních β - fibril a průkaz biochemických vlastností různých typů amyloidu.

Průkaz založený na fyzikálních vlastnostech amyloidu

V základním HE barvení se amyloid podobá hyalinnímu vazivu, jeho β - konformace mu však zajišťuje charakteristické vlastnosti, které ho od jiných proteinů spolehlivě odliší. Amyloid se nebarví metodou dle van Giesona na průkaz kolagenních vláken, ani při užití trichromů (130). Nejpoužívanější technikou histologického průkazu stále zůstává barvení Konžskou červení, které je spolehlivé i na formalínem fixovaném materiálu. Amyloid se jí barví oranžově, což zjistil již v roce 1922 Benhold (130, 133). O pár let později, v roce 1927, Divry poprvé popsal při pozorování amyloidu v polarizovaném světle typický zelený dvojlom (130), optický efekt, který se barvením Konžskou červení výrazně zesiluje a umožňuje jejich pozorování ve viditelném světle (133). Senzitivitu detekce je možné zvýšit užitím fluorescenční mikroskopie. Molekula barviva je sama silným fluorogenem. V případě korelace nálezu s pro amyloid typickým dichroismem, je metoda velmi specifická. Využít je možné i jiné fluorogeny (Thioflavin T a S), které jsou však vzhledem k nemožnosti kontroly považovány za méně specifické (133).

K identifikaci amyloidu lze použít i jiná barviva, např. Saturnovou červeň, toluidinovou modř, alciánovou modř či krystalovou violet'. Většina těchto barvení však není obecně doporučována, pro jejich menší spolehlivost, například na déle fixovaném materiálu (143). Výjimku představuje oblast kardiovaskulární amyloidózy, konkrétně průkaz drobných depozit izolovaného síňového amyloidu, kde je některými autory doporučována jako nejlepší metoda barvení Saturnovou červení (barvení dle Maldyka) (143, 144). Velkou spolehlivost tohoto barvení jsem ověřila také v rámci mé pregraduální práce, ve které jsem porovnávala jednotlivé typy barvení amyloidu ve smyslu spolehlivosti a technické náročnosti a barvení

Saturnovou červení se ukázalo na těchto drobných amyloidových depozitech jako velmi spolehlivé a v zásadě jediné prakticky použitelné (145).

Fibrilární struktura amyloidu je výtečně znázornitelná elektronovým mikroskopem. Jde o vlákna nejčastěji 7-10 nm silná, nevětvená, vytvářející různě hustou plst'. Vlákna se skládají z profilament 2,5-3,5 nm silných, která se spirálovitě obtáčejí. Jejich počet se liší dle výchozího typu amyloidogenního proteinu (133).

Průkaz založený na biochemických a imunohistochemických vlastnostech amyloidu

Biochemická a imunohistochemická specifikace amyloidu prokazuje jeho proteinové stavební kameny. Imunohistochemická typizace je v posledních několika desetiletích nej přesnější široce dostupnou metodou. Založená je na průkazu molekulárně specifického epitopu. K dispozici je velké množství komerčních protilátek. Limitem tohoto vyšetření je menší spolehlivost detekce ve formaldehydem fixovaném materiálu (133). Dalším problémem je nákladnost vyšetření a nároky na laboratoř stran dostupnosti velkého množství protilátek, navíc některé komerčně dostupné protilátky nemusí amyloidová depozita barvit, neboť jsou cílena na proamyloidogenní protein, který však v rámci konformačních změn může ztratit klíčové epitopy. Byla také popsána zkřížená reaktivita mezi některými typy amyloidu (130). Za dobře imunohistochemicky prokazatelné, dokonce i v rutinních parafinových řezech, se považují typy amyloidu na podkladě SAA a β 2 - mikroglobulinu (133).

Amyloidová vlákna jsou nerozpustná v solných roztocích, čehož je možné využít použitím centrifugace k jejich izolaci. Rozvoj této metody umožnil v sedmdesátých letech identifikaci prvních typů amyloidů, konkrétně AL a AA amyloidů (134) a následně řady dalších. Novější biochemická metoda elektroforézy na agarovém gelu z roku 2003, využívající semi-denaturační detergent, která umožňuje rozštěpit amyloidová vlákna na oligomery, otevřela cestu k přesnější analýze nejenom typů amyloidu, ale také dalších bílkovin, které se podílejí na stavbě amyloidových depozit (134, 146, 147).

V současné době se pozornost obrací ke komplexnímu pohledu na amyloid, to jest studiu amyloidogenních bílkovin na úrovni proteomu. Cílem těchto metod je kromě přesného určení typu přítomného amyloidu i hledání nových typů amyloidu (134). Určení příčinného proteinu je u pacientů s amyloidózou klíčové pro další klinický postup. Rutinně bylo za tímto účelem využíváno imunohistochemické typizace amyloidů, které však není dostatečně specifické ani senzitivní. Významně přesnější je typizace založená na hmotnostní spektrometrii (135), elektroforéze či chromatografii (130).

5.2.3.2 Bioptický průkazu amyloidu (především v rámci systémové amyloidózy)

Potvrzení amyloidózy nemusí být vždy snadné. K bioptickému průkazu amyloidu je možné využít materiál z různých orgánů a tkání. V roce 1973 Westermark a Stenkvist (148) představili metodu detekce amyloidu v materiálu získaném **aspirací podkožního tuku**, nejčastěji břišní stěny, který je rozetřen na podložní sklo a po zaschnutí na vzduchu barven Kongo červení. Jedná se o jednoduchou, minimálně invazivní metodu, s výbornou prediktivní hodnotou ve vztahu k systémové amyloidóze. Její senzitivita se pohybuje dle různých autorů v širokém rozmezí 35-84 %. Záchyt amyloidu ve vzorcích bývá udáván 6-11 % (130).

Další metodou užívanou k detekci amyloidu je bioptické vyšetření **sliznice dutiny ústní a sliznice žaludeční, duodenální či rektální**. Tato vyšetření mají ve srovnání s aspirací podkožního tuku vyšší senzitivitu (69-97% pro rektální odběr), ale s výjimkou biopsie z dutiny ústní jsou významně invazivnější a vyžadují speciální vybavení k odběru. Vzorek tkáně je ale možno vyšetřit i imunohistochemicky. V závislosti na kvalitě odběru, kdy nemusí být vždy zastižena oblast submukózy, ve které se amyloidová depozita nacházejí častěji, bývá udávána relativně vysoká falešná negativita až 60% právě u případů, kde submukóza chyběla (130).

V souvislosti s amyloidózou mohou být vyšetřeny také další tkáně - **surální nerv** při periferních neuropatiích, vzácně kosterní svalovina a relativně často **ledvinný parenchym**. U nediabetických pacientů s nefrotickým syndromem je amyloid přítomen až ve 12 % případů (130). V případě izolovaného orgánového postižení je možná cílená biopsie postižené tkáně.

Diagnostika srdeční amyloidózy

Relativně jednoduchou a bezpečnou metodou pro diagnostiku srdeční amyloidózy (především systémové, včetně systémové senilní amyloidózy) je endomyokardiální biopsie. Vyšetření je doporučováno u pacientů se srdečním selháváním způsobeným suspektním zánětlivým či infiltrativním onemocněním srdce (143, 149). Ve studii 454 endomyokardiálních biopsií byl systémový amyloid zastižen v 7% (143). Výťažnost endomyokardiální biopsie se zvýší odběrem více vzorků, udává se nejméně čtyř. Ke zvýšení záchytu amyloidu je u všech suspektních vzorků, které jsou v barvení Kongo červení negativní, doporučováno použít také Kongo červeň fluorescenci, eventuálně elektronmikroskopické vyšetření (143). K bližšímu zařazení přítomného amyloidu pak bývá rutinně využívána imunohistochemická typizace, přičemž k orientačnímu určení pravděpodobného typu amyloidu je možné vycházet také z morfologických znaků depozit (149).

5.2.3.3 Základní typy amyloidóz

Amyloidóza není klinicko-patologickou jednotkou, jedná se o obecný patologický fenomén provázející celou řadu poruch. Symptomatologie amyloidóz má široké rozmezí od projevů pouze v subklinické úrovni až po rychle progredující fatální stavy. Dělení amyloidóz je možné z pohledu distribuce v organismu či podle amyloidogenního proteinu, které je upřednostňované. Dalším významným hlediskem je dělení na získané a geneticky podmíněné amyloidózy, kdy geneticky podmíněné formy jsou charakterizovány dominantním přenosem, pomalou progresí a variabilní, prakticky nepredikovatelnou penetrancí. Jde obvykle o heterozygotní stavy s mutací na jedné alele, přičemž v případě postižení obou alel lze předpokládat závažnější průběh onemocnění (133).

V zásadě lze amyloidózu rozdělit na dvě velké skupiny: **systémové** (generalizované) **amyloidózy** a **topicky omezené** (orgánové, izolované) **amyloidózy**.

SYSTÉMOVÉ AMYLOIDÓZY

Mezi nejčastěji se vyskytující systémové amyloidózy patří amyloid na bázi sérového AA proteinu, prealbuminu, lehkých řetězců imunoglobulinů či β_2 mikroglobulinů (133).

Amyloid na bázi sérového AA (amyloid associated) proteinu – AA amyloidóza

Prekurzorovým proteinem je *sérový amyloidový protein A (SAA)*. Jedná se o reaktant akutní fáze zánětu produkovaný především v játrech po stimulaci makrofagickými cytokiny, který cirkuluje v séru vázaný na vysokodenzní lipoproteiny. Při zánětu se jeho koncentrace může během pár hodin zvýšit až tisícinásobně (133). Amyloidóza na bázi SAA je prototypem sekundární generalizované amyloidózy. Postihuje řadu vnitřních orgánů, především ledviny, GIT, játra, slezinu a nadledviny. Postižení srdce tímto amyloidem není časté. K poruše degradace SAA a jeho fibrilární agregaci dochází při chronických zánětech, v dnešní době zejména u revmatoidní artritidy, dále např. při Crohnově chorobě či osteomyelitidě a při některých maligních nádorových procesech (Hodgkinův lymfom, karcinom ledvin) (133, 141).

Amyloid na bázi prealbuminu (transthyretinu) – ATTR, SSA

Prealbumin/transthyretin (TTR) je normální složkou krevní plazmy a za fyziologických okolností slouží jako přenašeč hormonů štítné žlázy a retinolu. Devadesát procent TTR je produkováno játry, kde je také z větší části degradován. Vznik amyloidu

významně zvyšují mutace v primární struktuře proteinu. Stavy spojené s depozicí TTR je možné rozdělit na získané a geneticky podmíněné. Mezi získané patří senilní systémové amyloidóza srdce (SSA), která je zjištělná u čtvrtiny osob starších 80 let (138). Tato forma může vést k mírné formě kardiomyopatie. Geneticky podmíněné - hereditární TTR amyloidózy (ATTR) jsou spojovány s maximální depozicí TTR amyloidu v periferních nervech a v myokardu. Označovány bývají jako familiární amyloidní polyneuropatie (133).

Amyloid na bázi lehkých řetězců imunoglobulinů - AL amyloidóza

Prekurzorovým proteinem jsou *lehké řetězce klonálních imunoglobulinů* či fragmenty lehkých řetězců produkované abnormálním klonem B lymfocytů. Bývá označována jako primární amyloidóza. AL amyloidóza může být ve formě generalizované, při které dochází k agregaci do vláken prakticky ve všech orgánech s výjimkou CNS (srdce bývá postiženo až ve třetině případů), či ve formě tumoriformní, lokální. Preamyloidogenní fragmenty imunoglobulinů mohou agregovat také alternativním, neamyloidním způsobem. Nejčastěji se jedná o agregaci Bence Jonesova proteinu (cirkulující monoklonální lehké řetězce) ve formě hyalinních válců v renálních tubulech, vedoucí k tzv. myelomové nefróze. Docházet může ale i ke generalizovanému ukládání agregátů monoklonálních lehkých řetězců imunoglobulinů v amorfní formě; taková depozita jsou negativní v barvení Kongo červení (133, 141).

Amyloid na bázi $\beta 2$ mikroglobulinů

Prekurzorovým proteinem tohoto amyloidu je normální $\beta 2$ - mikroglobulin, který je lehkým proteinem lokalizovaným fyziologicky v blízkosti hlavního histokompatibilního komplexu na povrchu všech buněk. Má ve své struktuře významně zastoupenou β strukturu. Vylučován je ledvinami. Tento typ amyloidózy je typický především pro chronicky dialyzované pacienty, u kterých roste významně jeho hladina v extracelulární tekutině, neboť není schopen projít přes póry hemodialyzační membrány (135). Vzácně byl popsán i u nedialyzovaných pacientů s renálním selháním (141). Amyloid se v rámci tohoto onemocnění ukládá na typická místa (synovii, chrupavky a kostní tkáň). Predisponujícím faktorem je zřejmě přítomnost chondroitin sulfátu. Postiženy mohou být ale i jiné orgány, např. srdce či gastrointestinální trakt (133, 141).

TOPICKY OMEZENÉ AMYLOIDÓZY

Topicky omezené, orgánově specifické amyloidózy jsou charakterizované depozicí amyloidu, jehož stavebním kamenem je transmembránový glykoprotein, endokrinně aktivní

polypeptid nebo peptid sekrečních granul. Vlákna amyloidu jsou ukládána v pericelulárním prostoru buňky produkující preamyloidogenní protein. Do této skupiny amyloidóz bývají řazeny cerebrální amyloidózy na bázi cerebrálního amyloidního prekursorového proteinu, jehož pericelulární část – amyloid β – protein, je kritickým amyloidogenním úsekem uplatňujícím se při rozvoji Alzheimerovy choroby. Dále do této skupiny patří amyloidy na bázi prionů postihující také nervovou tkáň a řada dalších, např. amyloid produkovaný v medulárním karcinomu štítné žlázy založený na produkci kalcitoninu, amyloid založený na medínu postihující svalovou vrstvu stěny arterií (typicky aortální stěnu u starých lidí) či **izolovaná forma srdeční amyloidózy** založená na fibrilární agregaci atriálního natriuretického proteinu (133).

5.2.3.4 Srdeční amyloidóza

Ačkoliv téměř všechny amyloidogenní proteiny mohou vést k tvorbě amyloidových depozit v srdci, predilekčně se v kardiální amyloidóze uplatňuje pouze omezené množství specifických typů. Ze systémových amyloidóz se v srdci setkáme nejčastěji s AL amyloidózou, hereditární amyloidózou spojenou s přítomností mutovaného typu TTR, senilní systémovou amyloidózou vznikající na podkladě agregace normálního TTR a sekundární AA amyloidózou. Velmi častá je přítomnost izolovaného síňového amyloidu vázaného na věk (138).

Obecně bývají srdce postižená systémovou amyloidózou mírně zvětšená, váhy 400 – 850g, popsány však byly i případy srdcí vážících více než 1000g (141). Depozita amyloidu se mohou vyskytovat v komorovém i síňovém myokardu, perivaskulárně, mohou postihovat srdeční chlopně i převodní systém (139). Srdeční svalovina je nápadně tuhá, se sníženou roztažlivostí napodobující hypertrofickou kardiomyopatii, protože stěny komor jsou ztluštělé, ale většinou ne dilatované (143). Následné zvýšení tlaku v tenkostěnných síních bývá spojeno s dilatací síní, a to i v případě infiltrace stěn síní amyloidem (139).

Amyloidóza nejčastěji postihuje více orgánů současně. Srdeční postižení pak bývá provázeno významnou dysfunkcí jiného orgánu. V případě, že již byla u pacienta stanovena diagnóza extrakardiální amyloidózy, pak objevení se srdečních příznaků je velmi silně podezřelé z projevu postižení v rámci systémové amyloidózy (138, 139).

AL amyloidóza

Je nejčastějším typem srdeční amyloidózy v rámci systémového postižení. Depozita amyloidu se nacházejí v mezibuněčném prostoru, způsobují poškození kardiomyocytů a i u

tohoto typu amyloidu se předpokládá vliv přímé buněčné toxicity PAOs (150). Bez léčby je onemocnění typicky rychle progredující. Během dvou let od stanovení diagnózy umírá 80% postižených. V případě objevení se příznaků srdečního selhávání je pak střední doba přežití méně než půl roku (138, 150). Léčba spočívá jednak v předcházení a léčbě srdečního selhávání, jednak v léčbě vlastní kauzální příčiny – plazmocytární dyskrázie. Využíváno je přitom kombinace vysokodávkové chemoterapie a transplantace kmenových buněk, ve výjimečných případech současně s transplantací srdce. Pacienti s dokumentovanými maligními arytmiemi mohou mít prospěch z implantace kardioverter - defibrilátoru, který je prevencí vzniku náhlé srdeční smrti arytmogenního původu (138). Většina náhlých úmrtí u pacientů s amyloidózou je ale způsobena elektromechanickou disociací, nikoli arytmií (139).

Méně než 5% postižených má izolované postižení srdce, drtivá většina případů je systémového charakteru. Popisována bývá současně dermatologická manifestace – periorbitální purpura, makroglosie (až 20% postižených), neurologické symptomy – syndrom karpálního tunelu, periferní i autonomní neuropatie, hepatomegalie (naproti tomu splenomegalie je vzácná), často nefrotický syndrom s významnou proteinurií, pleurální výpotky a nízký krevní tlak (způsobený kombinací autonomní dysfunkce a srdeční nedostatečnosti s nízkým srdečním výdejem při rigiditě stěny srdečních komor a narušení tonu velkých cév) (138, 139, 140).

Hereditární amyloidóza - ATTR

Forma srdeční amyloidózy, která je obvykle spojená s mutací v genu zodpovědném za tvorbu TTR. Amyloidová depozita jsou tvořena kombinací amyloidů odvozených jednak z mutantní formy TTR a z normálního TTR (produktu tzv. divoké alely). Depozice amyloidu je generalizovaná, s neuropatickými, kardiomyopatickými či kombinovanými rysy. Relativně často je v souvislosti s ATTR popisován syndrom karpálního tunelu, opakovaně bylo popsáno i postižení štítné žlázy (133). Penetrance dědičných onemocnění je velmi variabilní - od projevů již v dětství až po případy bez klinických projevů. Kardiální postižení mívá indolentní průběh a bývá léčeno symptomaticky ACE inhibitory. Kauzální léčbou je pouze transplantace jater (138).

Sekundární amyloidóza – AA amyloidóza

Sekundární amyloidóza je vzácnou komplikací především chronických zánětlivých onemocnění. Ačkoli se nějaká míra depozice AA amyloidu v srdci vyskytuje při onemocnění často, objektivní příznaky srdečního postižení vykazuje jen zlomek (2%) nemocných.

Klinickému projevu obvykle dominuje depozice amyloidu v játrech a ledvinách. Léčba spočívá v potlačení základní choroby vedoucí k nadprodukci proamyloidního proteinu (138).

Zbylé dva uvedené typy srdeční amyloidózy patří do kategorie tzv. **na věk vázaných (senilních) amyloidů**. V roce 1979 Westermarck a spol. (151) prokázal, že existují dva typy senilní srdeční amyloidózy – častější izolovaný síňový amyloid (IAA), vyskytující se pouze v srdečních síních a vzácnější, avšak klinicky závažnější, systémový senilní amyloid (SSA), který postihuje jak srdeční síně, tak komory. Jedná se o dvě morfoloicky, biochemicky a imunologicky odlišné formy amyloidu, jejichž výskyt je úzce vázán na věk (141, 151).

Míra postižení jednotlivých srdečních oddílů amyloidem – endokard, myokard, perikard, chlopně, koronární arterie a žíly – se u obou typů senilního amyloidu liší (141, 143). Rozdílnost je možné také běžně pozorovat i v histomorfologii amyloidových depozit - v rámci SSA bývají depozita obvykle uzlovitá, obzvláště v pokročilejších fázích onemocnění, a spíše vzácně infiltrují stěnu cév, zatímco IAA typicky obkružuje síňové kardiomyocyty, často bývá přítomen ve stěně cév a dokonce se může vyskytovat i intracelulárně (152). V rámci typizace amyloidu se však není možné na samotný histologický obraz spoléhat, neboť i pokročilejší stádia IAA mohou být provázena tvorbou objemnějších uzlovitých depozit, o čemž jsme se přesvědčili i v našem souboru (obr. 4).

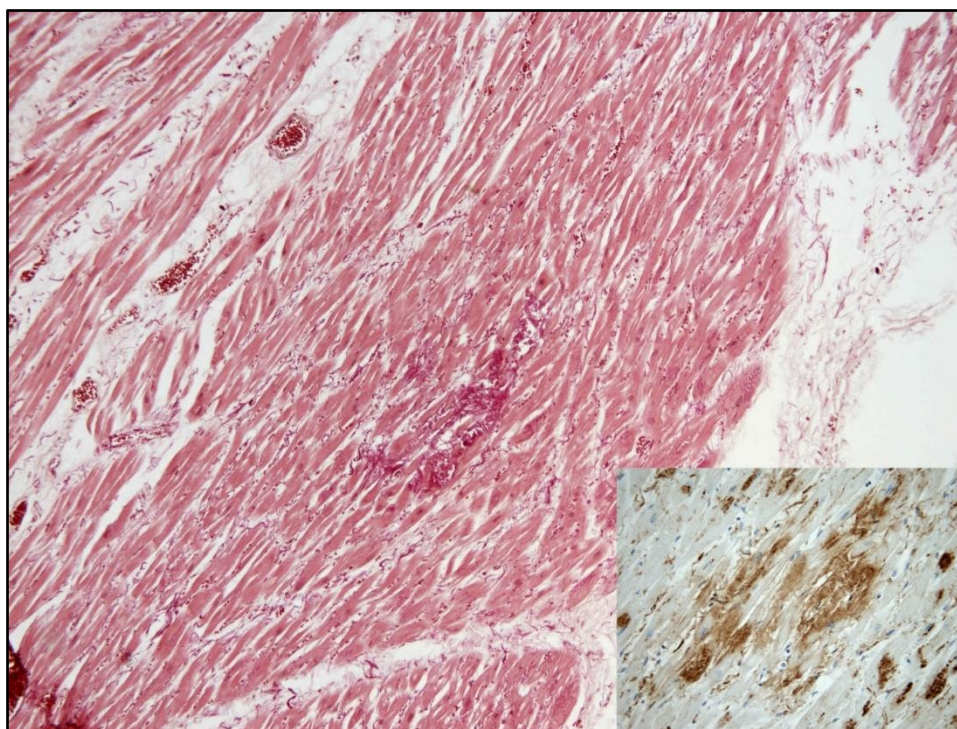
Izolovaná síňová amyloidóza (isolated atrial amyloid) – IAA

IAA je orgánově specifický typ amyloidu, jehož výskyt je omezen pouze na srdeční síně; vzniká na bázi agregace *atriálního natriuretického peptidu (ANP)* (141, 153). ANP je hormon syntetizovaný v síňových kardiomyocytech, který se podílí se na rovnováze vodního a minerálního metabolismu, čímž významně ovlivňuje hemodynamiku oběhového systému (138, 141). ANP působí diureticky, snižuje periferní cévní rezistenci, snižuje tonus sympatiku a tlumí aktivitu RAAS (154). Těmito mechanismy snižuje preload a chrání srdeční síně před objemovým přetížením (93). Sekrece tohoto hormonu je stimulována především zvýšeným krevním objemem, tachykardií, hypoxií a myokardiální ischemií (130). Sérové koncentrace ANP jsou zvýšené u srdečního selhávání, úměrně tíži srdeční dysfunkce, a to bez ohledu na vyvolávající příčinu (130). Signifikantně jsou vyšší u starších osob, ale tento nálezn souvisí spíše s vyšším výskytem srdečních chorob ve stáří, než s vlastním stárnutím (130, 141). Naopak u pacientů s chronickým srdečním selháváním a FS dochází k depleci ANP (141).

IAA je onemocnění, jehož incidence a tíže postižení srdečních síní narůstá s přibývajícím věkem (138, 141, 155). Depozita IAA bývají více vyjádřena u žen, které jsou postiženy i lehce častěji (155). IAA se objevuje kolem 4. dekády a následně jeho výskyt

s každou dekádu stoupá o 15 až 20% (138). V 9. dekádě pak dosahuje, dle některých zdrojů, až 95% (144). S větší pravděpodobností se vyskytuje u pacientů s FS (139, 156).

Klinický význam IAA není doposud zcela jednoznačně potvrzen, nicméně v posledních desetiletích přibýlo studií, které poukazují na jeho uplatnění v patogenezi FS (6, 137, 139, 156). Vzhledem ke komplexní etiopatogenezi FS a existenci řady modulujících faktorů a také častému výskytu dalších přidružených onemocnění, která FS provázejí, je přesná úloha IAA ve vlastním etiopatogenetickém řetězci nejednoznačná. Zcela jistě se však účastní remodelačních změn v síňovém myokardu, které mohou představovat substrát pro vznik FS (139, 156). Recentně se pozornost více obrací k nefibrilárním oligomerním formám preamyloidních bílkovin. ANP je základním stavebním kamenem PAOs u pacientů s IAA, které se mohou vyskytovat jednak v síňovém intersticiu, ale také intracelulárně a podílejí se zřejmě na poškozování kardiomyocytů přímým cytotoxickým působením (137).



Obr. 4 Hrubší depozitum IAA amyloidu v myokardu levé síně (Saturnová červec, zvětšení 40x); v detailu imunohistochemický průkaz ANP.

IAA může být diagnostikován pouze na základě histologického vyšetření. Makroskopicky a často i v základní histologii (barvení HE) je přítomnost IAA v srdečních síních prakticky nezřetelná. Nejlepším speciálním barvením na IAA je Saturnová červec;

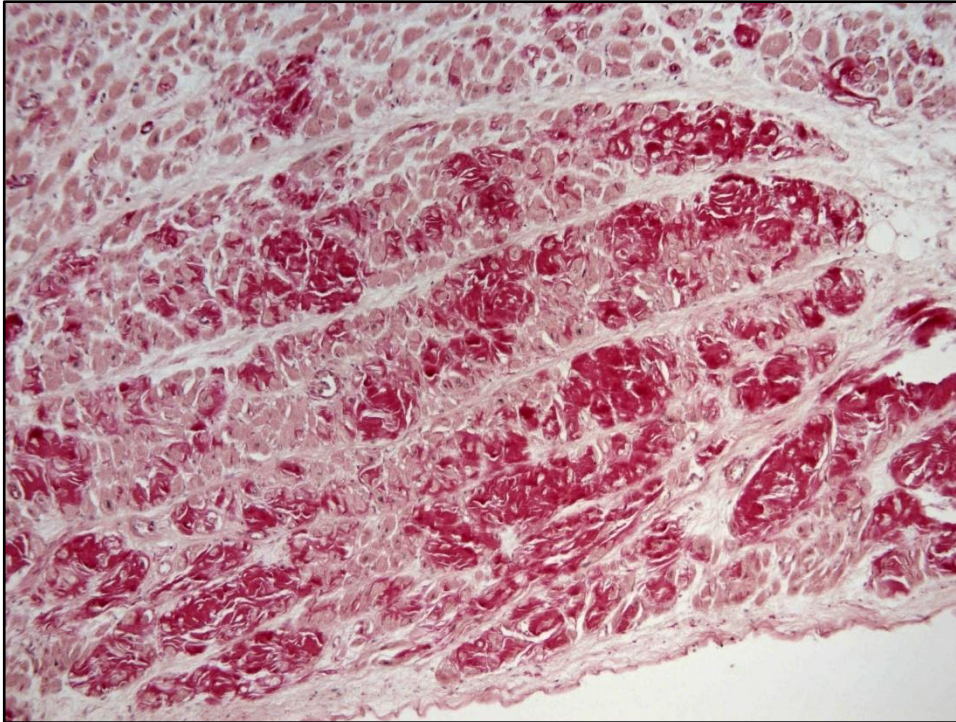
barvení klasickou Kongo červení bývá hůře interpretovatelné (145). IAA tvoří obvykle nepravidelně rozptýlená jemná vlákna či drobná depozita okolo síňových kardiomyocytů, se subendokardiální predilekcí. V případě masivního postižení může ale i IAA tvořit objemnější depozita (obr. 4).

Systémová senilní srdeční amyloidóza – SSA

Senilní srdeční amyloidóza je nejčastější klinickou manifestací senilní systémové amyloidózy, vznikající jako následek depozice tzv. *divokého typu TTR*, tj. TTR s normální skladbou aminokyselin, produktu nemutovaného genu. TTR je sérový protein zajišťující transport asi čtvrtiny thyroxinu a veškerého retinolu. Tvoří obvykle tetramer, který je schopen navázat výše zmíněné působky. Vlákna amyloidu vznikají z monomerní formy TTR, která je bohatá na β - strukturu (152).

Z neznámého důvodu je toto postižení popisováno téměř výhradně u mužů (150). Jen vzácně se vyskytuje u osob mladších 70 let (139). Při pitvě je možné najít depozita SSA v srdcích čtvrtiny osob starších 80 let (138). Postižena může být kterákoliv část srdce. Klinickou manifestací této amyloidózy je srdeční selhávání, které postupně progreduje. Progrese je pomalejší než u AL amyloidózy, avšak neúprosná; medián přežití po objevení se příznaků srdečního selhávání je udáván 7,5 roku (139, 150). Podezření z postižení srdce v rámci amyloidózy vzbuzuje především nevysvětlitelné pravostranné či oboustranné srdeční selhávání s přítomností ztlustění stěny LK a normálně velikým objemem LK (139). Onemocnění není spojeno s postižením dalších hlavních orgánů, ačkoliv se i několik let před vlastní kardiální manifestací často objevuje syndrom karpálního tunelu (138). Popsáno bylo také postižení některých cévních struktur – aorty, plicních tepen či sept plicních sklípků (141, 157). K ukládání SSA amyloidu dochází v časných stádiích diskrétně v mezibuněčném prostoru mezi jednotlivými kardiomyocyty, později se však depozita stávají denznějšími a zvětšují se. Typickým obrazem rozvinuté senilní kardiální amyloidózy je pak tvorba větších uzlů v intersticiu, které poškozují kardiomyocyty ve svém okolí (obr. 5) (152). Postiženy bývají i stěny intramyokardiálních cév, predilekčně jejich adventicie a zevní část medie (158).

Častou komplikací jsou různé arytmie, například bifascikulární blok, kompletní AV blok a častý je i výskyt FS. Kauzální léčba onemocnění neexistuje, pouze symptomatická. Pacienti obvykle profitují z obnovení a udržování sinusového rytmu prostřednictvím kardioverze a léčby antiarytmiky (ACE I, amiodaron) a diuretiky (138, 139).



Obr. 5 Hrubá uzlovitá depozice SSA (Saturnová červeň, zvětšení 100x)

5.3 Vztah elektrické, kontraktilní a strukturální remodelace

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. V celostním pohledu často tvoří dilatovaná LS s malými místními intraatriálními okruhy elektro-anatomický substrát FS. Změny přitom vznikají na podkladě zkrácení refrakternosti a zvýšení nejednotnosti anizotropie myokardu, která obvykle vychází z poruchy konexinů a stavby stěny srdečních síní (štěpení síňových svazků, intersticiální fibróza a jiné změny mezibuněčné matrix) (5).

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 (5). Nekontraktilní nebo méně kontraktilní oblasti srdce jsou vystaveny zvýšenému pasivnímu napětí, které může indukovat ultrastrukturální změny přispívající například ke zvětšení kardiomyocytů. Setrvalá kontraktilní aktivita kardiomyocytů se zdá být také zásadní pro zachování kontraktilních filament (100). Udává se, že během FS je maximální síla stahu snížena až o 75% (5).

Krátce po obnovení SR dochází k normalizaci elektrické aktivity, která je v různě dlouhém časovém horizontu následována i obnovou kontraktilních funkcí. Zpoždění v obnově kontraktility je přičítáno času nezbytnému pro vznik nových sarkomer za ty, které byly zničeny v rámci myolýzy provázející FS (159).

6 Metodika a způsob získávání dat

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 70 případů. Případy byly vybírány s ohledem na věkovou korelaci skupin. Z hodnocení musela být vyloučena značná část kontrolních případů z důvodu nízkého věku (22 případů). Vyloučeny byly také případy s masivní amyloidózou, která znemožňovala zhodnocení rozsahu fibrózy a jistě měla vliv na elektrickou aktivitu srdce (8 případů) a srdce s implantovaným kardiostimulátorem, u kterých nebylo možné EKG záznam vůbec použít (5 případů). Podmínkou zařazení do studie byla dostupná klinická data zemřelých, nejčastěji chorobopis z poslední hospitalizace, případně lékařská dokumentace dostupná v nemocničním informačním systému Fakultní nemocnice v Hradci Králové a recentní EKG záznam provedený krátce před smrtí, obvykle jeden až dva dny před smrtí.

Základní soubor tvořily 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. Mezi kontrolní případy byly zařazeny i případy terminální FS vzniklé bezprostředně před smrtí, které měly v předchozím období prokazatelně zaznamenaný sinusový rytmus a anamnesticky byly bez FS. 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.

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 zvláštním způsobem, který se poněkud odlišuje od rutinního způsobu odběru. Srdce bylo od komplexu hrudních orgánů oddělováno následovně: Po otevření perikardu a zevním ohledání srdce byla nejprve přerušena aorta a truncus pulmonalis odstřižením v místě průběhu sinus transversus pericardii. Následně byla příčně přerušena horní dutá žíla v dostatečné vzdálenosti (20-30 mm) od hrany ouška pravé síně. Posléze byl komplex hrudních orgánů přetočen ventrálně, přičemž byly vypreparovány všechny plicní žíly (PŽ), které byly následně přestřiženy co nejbližší plicním hilům. Obvykle

se podařilo získat PŽ v délce asi 20 mm. Po odstřížení všech velkých cév bylo dokončeno uvolnění srdce z komplexu hrudních orgánů. Následně byl snesen srdeční hrot pomocí tří Šiklových řezů, čímž se otevřely obě srdeční komory. V průběhu margo acutus byla rozstřižena pravá komora až k anulu trikuspidální chlopně a poté podél mezikomorového septa směrem do truncus pulmonalis. Po zevním ohledání pulmonální chlopně a komorové části trikuspidální chlopně byl rozstřižen trikuspidální anulus a pravá síň až do horní duté žíly, přičemž stříh probíhal tak, aby se vyhnul co nejvíce pravému oušku, zejména jeho hraně v místě přechodu v horní dutou žílu. Po ohledání pravé síně byla následně otevřena i levá komora stříhem vedeným kolem mezikomorového septa směrem do aorty a poté laterálně po margo obtusus až k anulu mitrální chlopně. Levá síň během pitvy otevírána nebyla. Po dokončení preparace srdečních komor a koronárních tepen bylo srdce po očištění od případných krevních koagul zváženo a cestou mitrálního ústí byla opatrně vycpána celá levá síň včetně levého ouška a všech PŽ buničinou namočenou ve formalínu tak, aby byl zachován co nejvěrněji původní tvar LS a PŽ. Následně bylo srdce uloženo do 10% roztoku formalínu.

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 (obr. 6). Současně byl ke každému vyšetřovanému srdci vyplněn příkrajovací protokol (obr. 7).

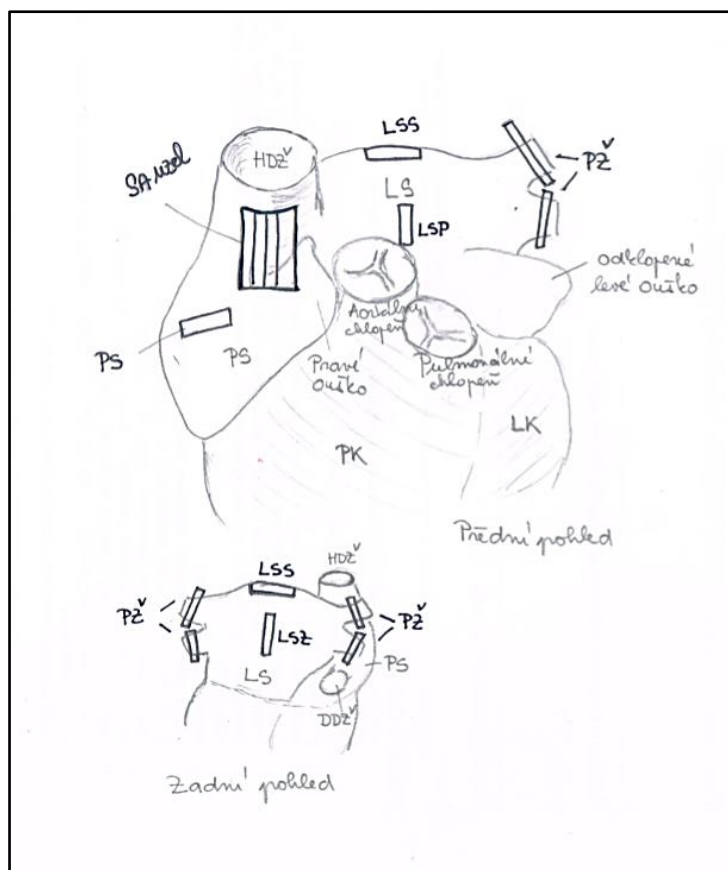
Vyšetření bylo cíleno především na srdeční síň. Po podélném rozříznutí zadní stěny LS byla ze síně odstraněna veškerá buničina. Pomocí sondy byly změřeny ve třech na sebe kolmých rovinách vnitřní rozměry LS a zevně bylo ve třech rovinách změřeno i levé ouško. Z takto získaných rozměrů byl následně vypočítán přibližný objem LS (V_{LS}), a to prostým vynásobením jednotlivých rozměrů LS ($V_{LS} = a \times b \times c$), který byl následně vztažen k povrchu těla zemřelého. K výpočtu tělesného povrchu (BSA) bylo využito rovnice dle DuBoise:

$$BSA = (\text{hmotnost}^{0.425} \times \text{výška}^{0.725}) \times 0.007184$$

Obdobný přepočítání bývá využíváno při určování velikosti LS v rámci ultrazvukového vyšetření srdce (160). Právě hodnota objemu LS vztažená k tělesnému povrchu zemřelého byla využívána k dalšímu hodnocení ($V = V_{LS} / BSA$). Jsme si vědomi skutečnosti, že vypočítaná hodnota objemu LS je pouze přibližná. Síň měly nepravidelný tvar a výpočet byl prováděn z rozměrů měřených posmrtně u fixovaných srdcí. Předchozí vycpání LS buničinou bránilo deformaci tkáně během fixace a usnadňovalo a zpřesňovalo tak vlastní měření. Vzhledem k tomu, že u všech odebraných srdcí proběhla shodně procedura předcházející měření a vlastní měření bylo prováděno vždy stejným způsobem, se domníváme, že k vzájemnému

porovnávání jednotlivých případů je možné získané hodnoty spolehlivě využít. Pro úplnost musím zmínit, že v začátku studie byla část srdcí měřena neúplně. V 11 z hodnocených případů tak nebylo možné objem LS stanovit.

K histologickému vyšetření bylo odebráno obvykle 15 vzorků: čtyři paralelní podélné řezy z hrany pravého ouška v místě uložení **SA uzlu**, po jednom vzorku z ouška **pravé síně (PS)**, z oblasti předpokládaného průběhu **Bachmannova svazku**, z horní a zadní části **mezišišňového 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 asi 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.



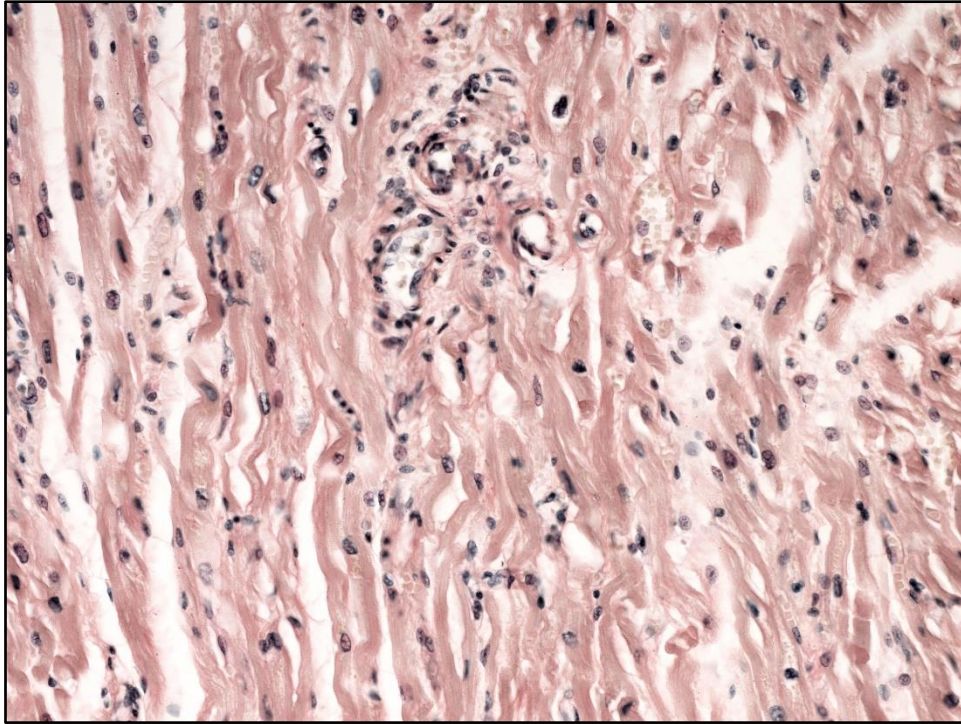
Obr. 6 Schéma znázorňující vyšetřované oblasti (HDŽ – horní dutá žíla, DDŽ – dolní dutá žíla, PK – pravá komora, LK – levá komora; označení vyšetřovaných oblastí uvedeno v textu nad obrázkem).

Číslo pitvy: _____	<div style="border: 1px dashed black; padding: 2px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Prostor pro vyšetřovací číslo </div>
Rozměry: levá síň _____	
levé ouško _____	
SA uzel makroskopicky patrný	ano / ne
Pravé ouško _____	
Levé ouško _____	
Fossa ovalis _____	
Mitrální chlopeč _____	
Další pozoruhodnosti _____	
_____ SA uzel	
_____ Bachmannův svazek	
_____ pravá síň (PS)	
_____ zadní stěna levé síně (LSZ)	
_____ strop levé síně (LSS)	
_____ přední stěna levé síně (LSP)	
_____ PŽ LH	
_____ PŽ LD	
_____ PŽ PH	
_____ PŽ PD	
_____ horní část septa síní (SSH)	
_____ laterální část septa síní (SSL)	

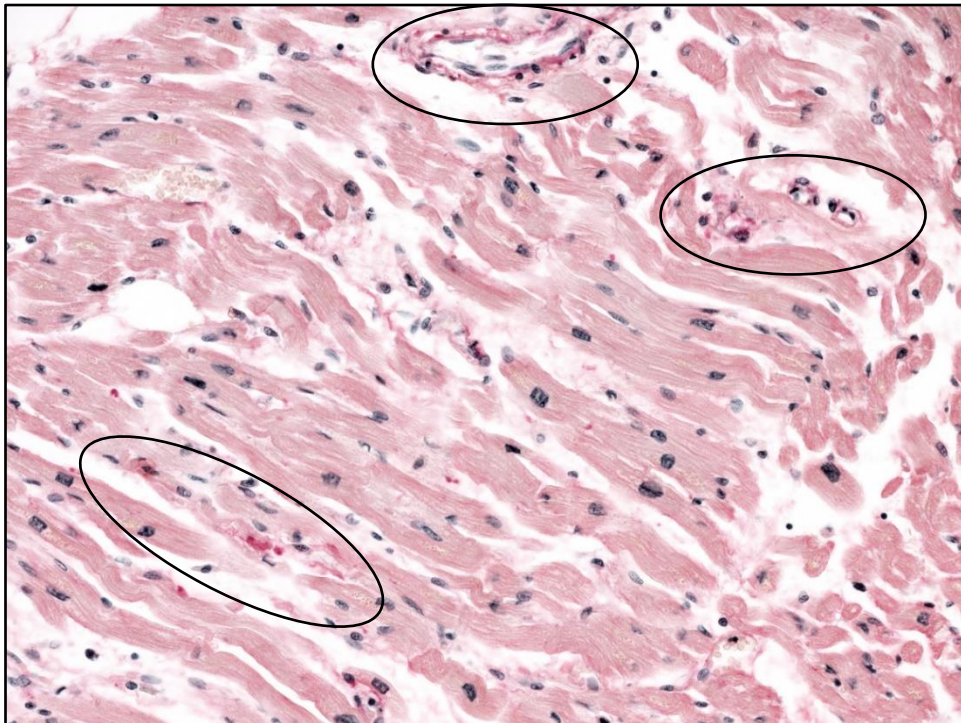
Obr. 7 Příkrajovací protokol (PŽ LH – levá horní, LD – levá dolní, PH – pravá horní, PD – pravá dolní plicní žíla; SSL – laterální část septa síní odpovídá jeho zadní části).

Množství přítomného *síňového amyloidu* bylo hodnoceno semikvantitativně stupni 0 – 3: 0 = nepřítomnost či zcela nepatrné množství amyloidu (obr. 8); 1 = ojedinělá jemná vlákna okolo kardiomyocytů a/nebo drobná depozita v okolí a stěně intramyokardiálních cév (obr. 9); 2 = střední množství amyloidu, četnější depozita v celé tloušťce svaloviny (obr. 10); 3 = hustá síť vláken až solidní ložiska (obr. 11).

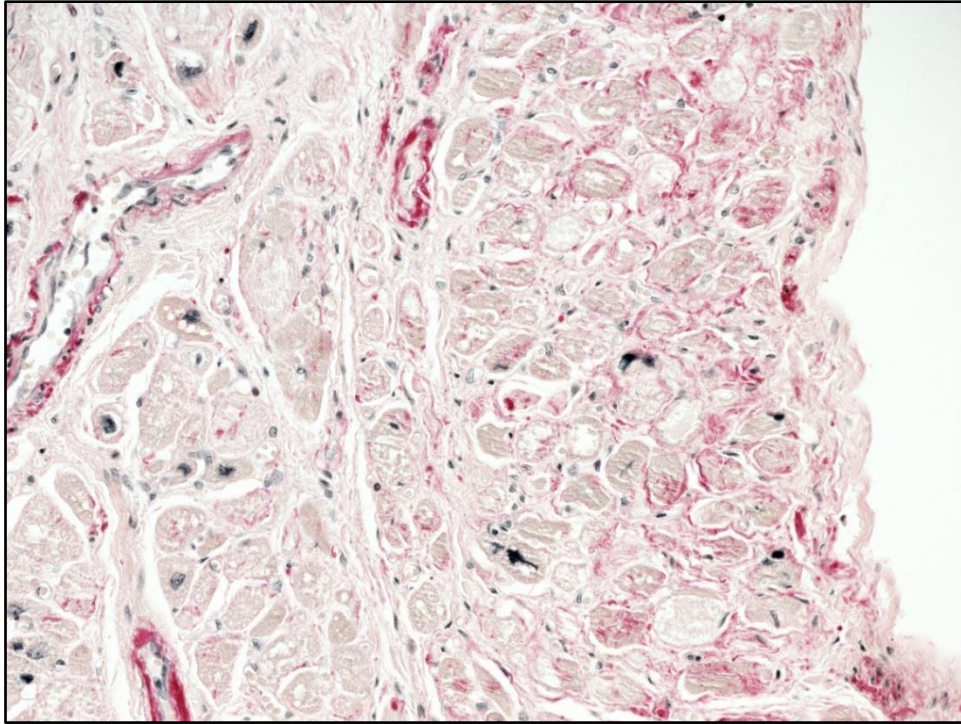
Pro odlišení typu amyloidu u případů, kde přítomná depozita neměla charakter typický pro IAA, byly tyto vyšetřeny imunohistochemicky protilátkami na průkaz dalších typů amyloidu častěji se vyskytujících v oblasti srdce – proti transthyretinu (TT, DAKO, 1: 3200), proti sérovému amyloidnímu proteinu A (SAA) (AA, DAKO, 1: 300), proti lehkým řetězcům imunoglobulinů (BJL, BJK, Biosystem, 1: 25) a malá část vzorků byla vyšetřena i protilátkou proti atriálnímu natriuretickému peptidu (ANP) (CBL,66, Cymbus Biotechnology; 1:6000) (obr. 12).



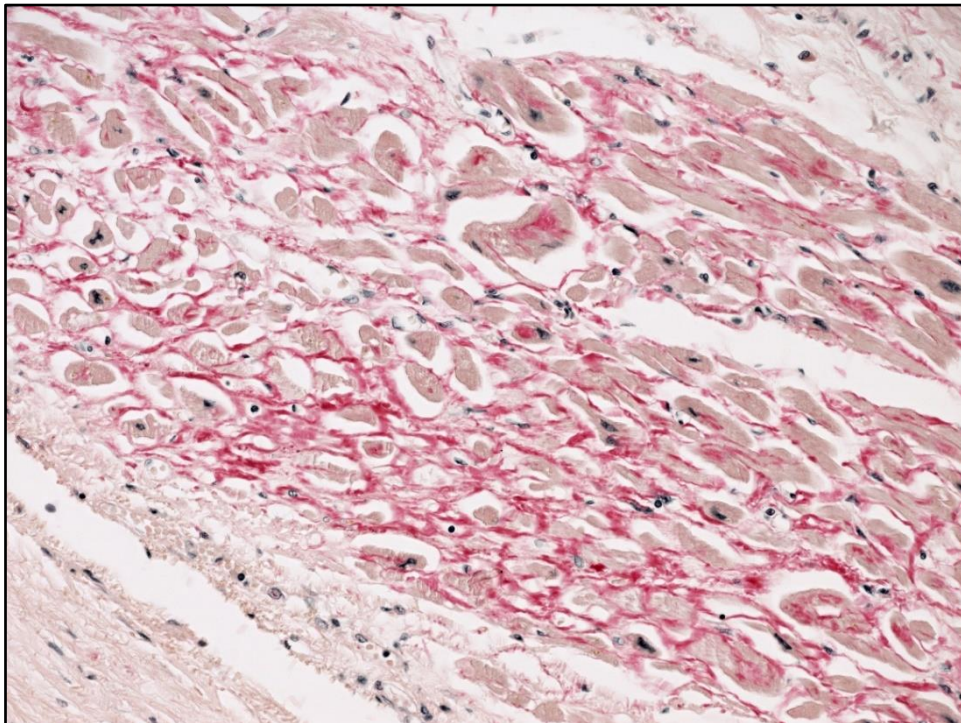
Obr. 8 Nepřítomnost amyloidu v síňovém myokardu - IAA 0 (Saturnová červeň, zvětšení 200 x)



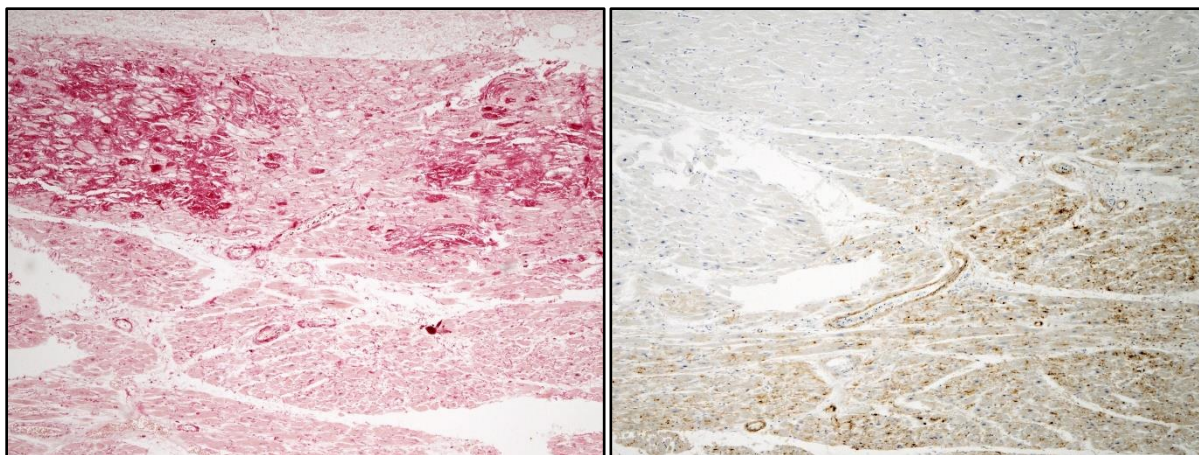
Obr. 9 Lehký stupeň infiltrace síňového myokardu amyloidem - IAA 1 (Saturnová červeň, zvětšení 200 x)



Obr. 10 Střední stupeň infiltrace síňového myokardu amyloidem - IAA 2 (Saturnová červeň, zvětšení 100 x)

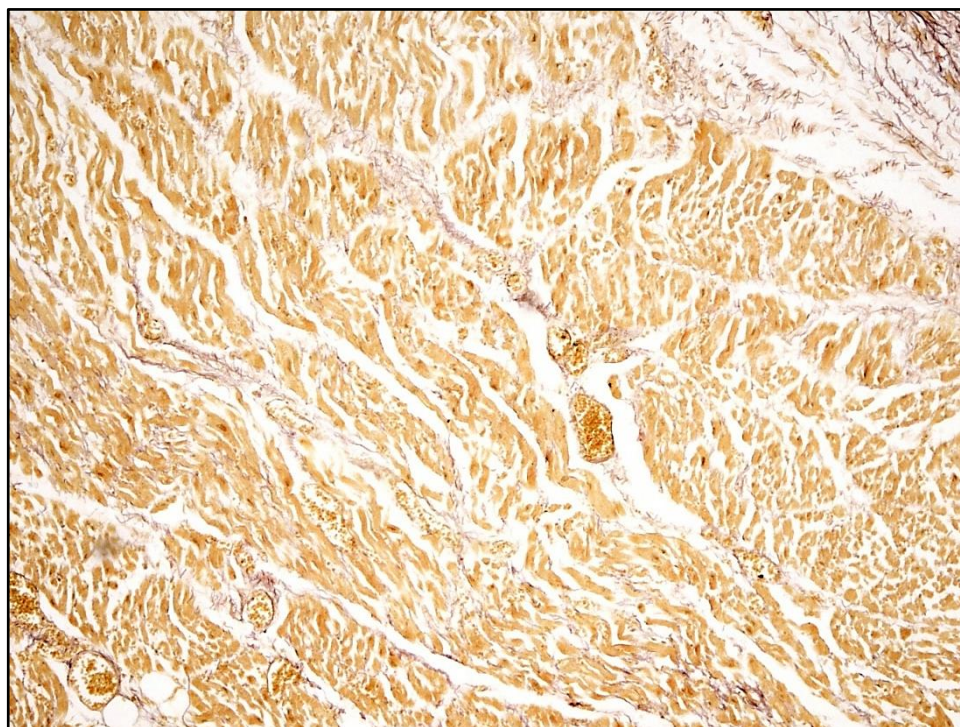


Obr. 11 Těžký stupeň infiltrace síňového myokardu amyloidem - IAA 3 (Saturnová červeň, zvětšení 200 x)

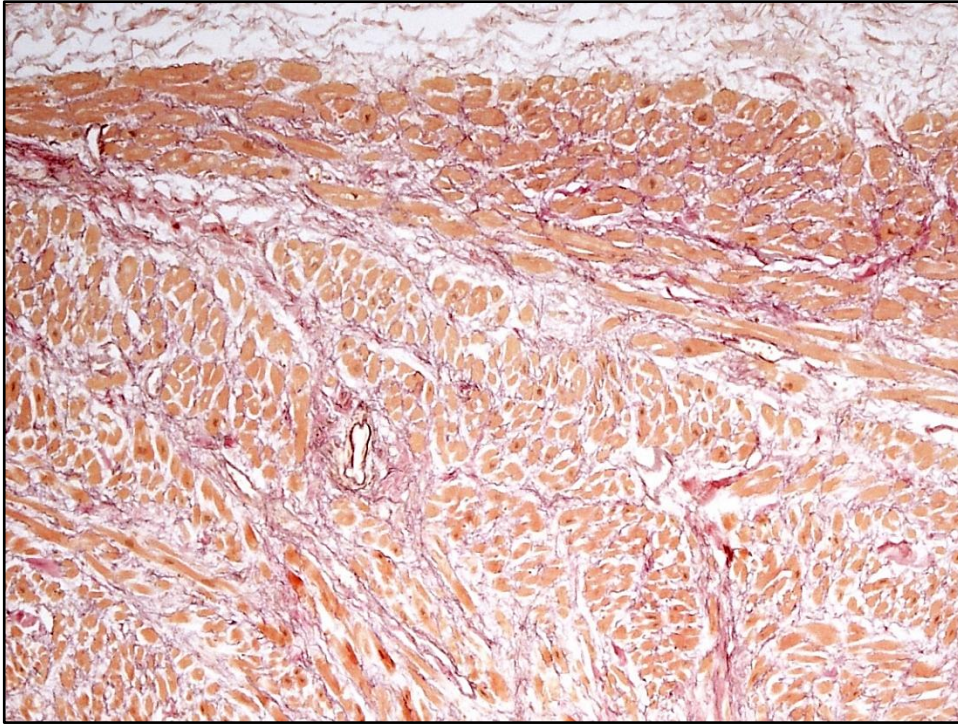


Obr. 12 Současný výskyt dvou typů amyloidu (vlevo Saturnová červeň, vpravo imunohistochemický průkaz ANP (CBL) – hrubá depozita v horní části obrázku jsou negativní, jemná síť IAA v dolní části obrázku je pozitivní, zvětšení 40 x)

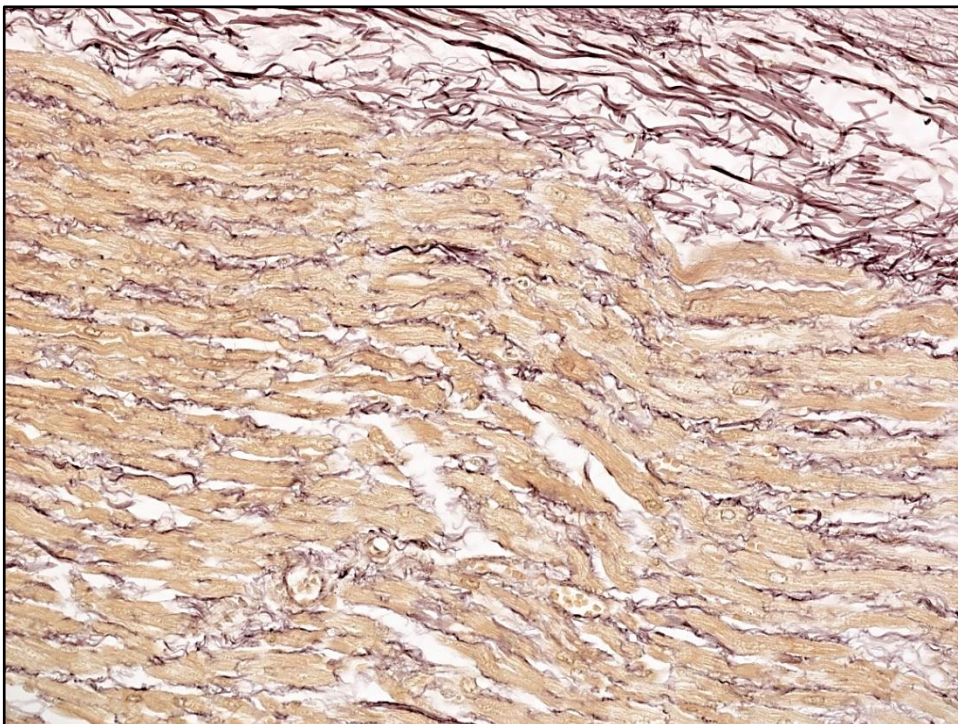
Tíže *jizvení* byla hodnocena obdobně; jednotlivé stupně byly semikvantitativně definovány: 0 = nepřítomnost či nevýznamné množství spíše řidšího vaziva v intersticiu (obr. 13); 1 = lehký stupeň jizvení difuzně či ojedinělá ložiska jizvení (obr. 14); 2 = střední stupeň jizvení difuzně či četnější ložiska jizvení disperzně v celé tloušťce svaloviny (obr. 15); 3 = těžký stupeň jizvení difuzně či objemná ložiska fibrózy (obr. 16).



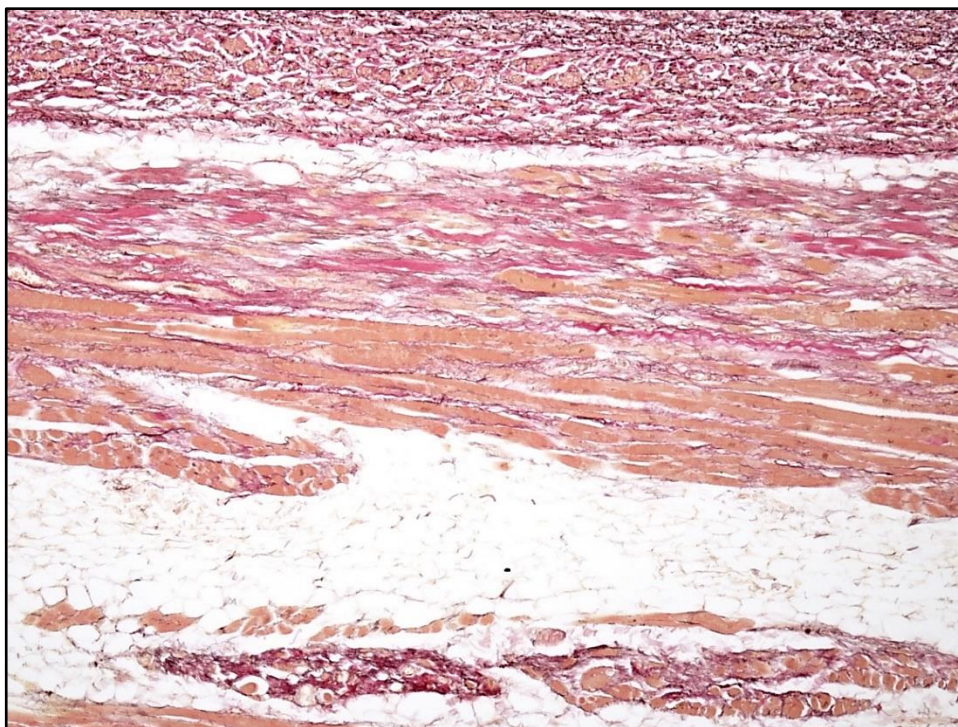
Obr. 13 Nepřítomnost jizvení v síňovém myokardu – stupeň 0 (Van Gieson, zvětšení 40x)



Obr. 14 Lehký stupeň jizvení síňového myokardu – stupeň 1 (Van Gieson, zvětšení 40 x)



Obr. 15 Střední stupeň jizvení síňového myokardu – stupeň 2 (Van Gieson, zvětšení 100x)



Obr. 16 Těžký stupeň jizvení síňového myokardu – stupeň 3 (Van Gieson, zvětšení 40 x)

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 FN Hradec Králové). EKG byla posuzována pomocí zvětšovacího kalibrovaného rastru, obdobným způsobem jako v předchozí studii Ariyarajah et al. (7). EKG byla k hodnocení předávána se zaslepením veškerých citlivých údajů o pacientovi (jméno, rodné číslo, věk) a označena přiřazeným pořadovým vyšetřovacím číslem bez znalosti začlenění do příslušné skupiny. Sledovány byly následující parametry: maximální a minimální délka trvání P vlny (P max, P min), rozptyl délek P vlny (P disp – rozdíl mezi nejširší a nejužší naměřenou hodnotou P vlny), sklon osy P vlny (P axis), maximální a minimální délka trvání QRS komplexu (QRS max, QRS min), rozptyl délek 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, hodnocených histologicky jako IAA stupeň 0 a skupinou případů s nejtěžším stupněm infiltrace, hodnoceným histologicky jako IAA stupeň 3. Případy s lehkým a středním stupněm infiltrace (IAA stupeň 1 a 2) byly z tohoto hodnocení vyloučeny z důvodu zvýšení specifity. Z důvodu ovlivnění elektrické aktivity srdce byly z hodnocení vyloučeny i případy s akutně probíhajícím infarktem myokardu či arteficiálně stimulovanou srdeční činností. Pro určení tíže amyloidózy pro toto porovnání byl rozhodující rozsah infiltrace v preparátech z LS, především pak z oblasti přední stěny (LSP), kde byl v předešlé pilotní studii prokázán signifikantně nejvýraznější rozsah infiltrace amyloidem, a to jak u zemřelých s FS, tak u kontrolní skupiny (161).

Při sestavování skupiny IAA 3 pro výše popsané srovnání jsme si všimli relativně četnějšího zastoupení abnormálně dlouhých P vln ($P_{max} \geq 120$ ms). Proto jsme ve snaze o bližší zmapování tohoto fenoménu vyšetřili rozdíl v přítomnost dlouhých P vln mezi skupinami IAA 0 a IAA 3 a také mezi skupinami FS a SINUS.

Na závěr bylo reverzním způsobem ještě porovnáno zastoupení případů FS a SR v rámci skupin tvořených případy s lehkou, střední a těžkou mírou infiltrace amyloidem a jizvením. K hodnocení bylo využito opět vzorků z LSP.

7 Metody statistické analýzy

Získaná data byla statisticky zhodnocena. Převážná část hodnocení byla provedena ve spolupráci s RNDr. Evou Čermákovou z Ústavu biofyziky Lékařské fakulty 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. kvartilem či průměrnou hodnotou se směrodatnou odchylkou. Hodnota $p \leq 0,05$ byla stanovena jako statisticky významná. K vlastnímu zpracování bylo využito vhodných parametrických i neparametrických testů.

Pro porovnávání kvantitativních parametrů mezi dvěma hlavními skupinami FS a SINUS a srovnání EKG charakteristik mezi skupinami IAA3 a IAA0 byl použit dvouvýběrový t-test případně neparametrické testy Mann-Whitney a Kolmogorov-Smirnov. Při porovnávání mezi třemi skupinami – SINUS a podskupinami FS – PAROX a PERM byla použita jednovýběrová analýza rozptylu s následným mnohonásobným porovnáním Fisherovým LSD testem případně neparametrická Kruskal-Wallisova ANOVA s post-hoc Dunnovým testem s Bonferroni modifikací. Pro testování kvalitativních, respektive semikvantitativních parametrů (tíže jizvení, rozsah infiltrace amyloidem) byl využit χ^2 test nezávislosti v kontingenční tabulce a Fisherův přesný test, který byl použit také pro zhodnocení „dlouhé“ P vlny. V rámci pravo-levého srovnání byly některé parametry porovnávány mezi sebou v rámci jednotlivých skupin. V takových případech byl použit McNemarův test symetrie v kontingenční tabulce.

8 Výsledky

8.1 Základní popisné charakteristiky jednotlivých skupin

Celkem bylo v hodnoceném souboru (70 srdcí – 44 případů FS a 26 kontrolních případů SINUS) 33 mužů a 37 žen. Skupina FS zahrnovala 18 mužů a 26 žen, jejichž medián věku byl 75 (68,3 – 80) let, z toho v podskupině PAROX bylo 11 mužů a 13 žen s mediánem věku 76,5 (67,5 – 80) let a v podskupině PERM bylo 7 mužů a 13 žen s mediánem věku 72,5 (68,3 – 76) let. Kontrolní skupina SINUS čítala 15 mužů a 11 žen s mediánem věku 73 (66 – 79,3) let. Základní data charakterizující jednotlivé skupiny a podskupiny, která byla dostupná již během pitvy, jsou uvedena v tabulce 2.

Kromě věku a pohlaví byla sledována také hmotnost srdce, respektive přítomnost srdeční hypertrofie. Z klinických údajů jsme cíleně pátrali po přítomnosti systémové hypertenze, diabetu a ischemické choroby srdeční. Vzhledem k nejednotnosti v klasifikaci a způsobu prezentace přítomnosti ICHS v klinické dokumentaci zemřelých pacientů, jsme se v otázce ischemie srdečního svalu více zaměřili na rozsah koronární aterosklerózy, kterou jsme byli schopni během pitvy objektivně zhodnotit. Zvláštní pozornost byla věnována přítomnosti chlopňových vad. Z dalších klinických stavů byla na základě patientské dokumentace zaznamenávána případná přítomnost maligních onemocnění, závažných zánětlivých stavů či závažných onemocnění plic.

Jednotlivé chorobné stavy se u zemřelých často kombinovaly. Arteriální hypertenzi trpělo 63 (90%) pacientů, u 51 (73%) pacientů byla přítomna některá z forem ICHS a 30 (43%) pacientů se léčilo s diabetem. V míře zastoupení těchto chorobných stavů nebyl mezi jednotlivými skupinami zemřelých statisticky významný rozdíl. Stejně tak byl ve všech skupinách přibližně srovnatelný stupeň aterosklerotického poškození koronárních tepen. Devět (13%) zemřelých prodělalo revaskularizaci myokardu (v 7 případech se jednalo o bypass, ve 2 případech o implantaci stentů), u 10 (14%) pacientů byl pitvou prokázán akutní infarkt myokardu. Z kardiovaskulárních chorob se v souboru vyskytly i jednotlivé případy disekce a aneurysmat aorty, dilatované kardiomyopatie či infekční endokarditidy.

Tab. 2
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)	
Revaskularizovaný myokard	3 (12)	6 (14)	2 (8)	4 (20)	-
Akutní IM	3 (12)	7 (16)	4 (17)	3 (15)	-
Chlopňová vada	7 (27)	19 (43)	9 (38)	10 (50)	-
Náhrada srdeční chlopně	0 (0)	4 (9)	1 (4)	2 (15)	-
Malignity	9 (35)	19 (43)	10 (42)	9 (45)	-
Zánět, sepse	5 (19)	4 (9)	2 (8)	2 (8)	-
Onemocnění plic/CHOPN	5 (19)/4 (15)	7 (16)/4 (9)	4 (17)/3 (12)	3 (15)/1 (5)	-

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. kvantilem uvedenou v závorkách.

²Rozsah maximálního zúžení koronárních tepen způsobený aterosklerózou.

Zvláštní pozornost byla věnována nálezům na srdečních chlopních. Významné onemocnění srdečních chlopní bylo přítomno celkem u 26 (37%) srdcí. V naprosté většině případů (23 srdcí) byla postižena mitrální chlopeň. Aortální chlopeň byla postižena ve 13 případech, přičemž izolované postižení aortální chlopně bylo zaznamenáno pouze třikrát. Kromě výše zmíněných chronických chlopenních změn byla u dvou srdcí přítomna infekční endokarditida.

Onemocnění srdečních chlopní v jednotlivých sledovaných skupinách

Podskupina PAROX (n=24)

Chlopňová vada byla přítomna u 9 (38%) vyšetřených srdcí. Převážnou většinou případů šlo o postižení mitrální chlopně (8 případů). V 7 případech byla přítomna anulární kalcifikace či těžká fibróza, z toho ve dvou případech byla současně patrná významná fibróza cípů aortální chlopně, jednou byla aortální chlopeň nahrazena protézou a ve dvou případech byla mitrální chlopeň současně insuficientní. Mitrální insuficience se vyskytla také jednou samostatně.

Aortální chlopeň byla postižena celkem ve 4 případech, z toho jen jednou izolovaně stenózou a třikrát spolu s postižením další chlopně či chlopní, jak bylo popsáno výše. Chlopenní náhrada se vyskytla v této podskupině pouze jednou, a to u aortální chlopně, spolu s mitrální a trikuspidální vadou.

Podskupina PERM (n=20)

Chlopňová vada se vyskytla u 10 (50%) vyšetřených srdcí. V naprosté většině případů (9) byla postižena mitrální chlopeň. V 7 případech byla přítomna anulární kalcifikace či těžká fibróza cípů. V jednom z těchto případů byla současně významnou fibrózou postižena i chlopeň aortální. Ve 2 případech byla mitrální chlopeň insuficientní, s významně dilatovaným anulem, z toho u jednoho z případů byla současně insuficientní i trikuspidální chlopeň a v druhém byla u pacienta v minulosti nahrazena aortální chlopeň. Aortální chlopeň byla navíc v jednom případě samostatně postižena významnou fibrózou. Chlopenní náhrada byla přítomna u 3 případů: jednalo se o jednu izolovanou aortální náhradu bez zjevného významného postižení ostatních chlopní, jednou byla současně nahrazena aortální i mitrální chlopeň a provedena plastika trikuspidální a jednou byla nahrazena chlopeň aortální, přičemž mitrální chlopeň byla insuficientní. Aortální chlopeň byla tedy postižena celkem u 4 srdcí.

Kontrolní skupina SINUS (n=26)

Významný patologický nález na srdečních chlopních byl zastižen u 7 (27%) srdcí. Přibližně stejně často byla postižena mitrální (6 případů) a aortální (5 případů) chlopeň. V oblasti mitrální chlopně byla ve 4 případech přítomna anulární kalcifikace, insuficience byla patrná ve 3 případech, z toho jednou byla insuficientní chlopeň se současně přítomnou anulární kalcifikací. Aortální chlopeň byla v pěti případech stenozovaná, s významnou fibrózou a kalcifikacemi, přičemž pouze v jednom případě se jednalo o izolované postižení, ve zbylých čtyřech byla současně postižena i chlopeň mitrální.

Další onemocnění

U významné části pacientů všech zkoumaných skupin (40%) bylo přítomno nějaké maligní nádorové onemocnění, u části z nich bylo toto onemocnění bezprostředně zodpovědné za jejich smrt. Spektrum zastižených malignit bylo velmi pestré; jednalo se především o různé typy karcinomů a hematologické malignity. Druhou největší skupinou přidružených chorob byla těžká zánětlivá onemocnění a sepse, které byly zaznamenány u 13% případů.

Při pohledu na spektrum přidružených chorob u zemřelých z pohledu postižených orgánových soustav (po vyloučení malignit a zánětů) tvořila významnou část, kromě onemocnění kardiovaskulárního systému, která jednoznačně převažovala, onemocnění dýchacího systému 12 (17%), s výrazným zastoupením CHOPN (8 z 12 případů).

8.2 Morfometrické charakteristiky jednotlivých skupin

Při pitvě bylo z celého vyšetřovaného souboru hypertrofických 62 (89%) srdcí – 42 (95%) ve skupině FS a 20 (77%) v kontrolní skupině. Zbývající srdce měla hmotnost v normálním rozmezí (u mužů do 400g, u žen do 350g).

V rámci makroskopického vyšetřování byly popsány příslušné srdeční oddíly a změřeny vnitřní rozměry LS a levého ouška. 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 dilatovaná LS, z toho ve 12 případech (FS 11, SINUS 1) byla přítomna dilatace obou síní. Poměrně často byla popsána dilatace pravé komory (PK) – 32 (46%) srdcí – FS 22 (50%), SINUS 10 (38%); LK byla označena za dilatovanou v 15 (21%) případech – FS 14 (32%), SINUS 1 (4%). Na části dilatací se ale zřejmě podílela i posmrtná autolýza. Hypertrofie PK byla přítomna u 22 (31%) případů – FS 18 (41%), SINUS 4 (15%), přičemž ve většině případů byla současně přítomna i hypertrofie LK.

Za účelem stanovení objemu LS byly měřeny její vnitřní rozměry, optimálně ve třech na sebe kolmých rovinách. Jak již bylo zmíněno výše v metodice, u části vyšetřených srdcí byly změřeny pouze dva rozměry a nebylo tedy možno vypočítat objem, proto se liší počty případů jednotlivých skupin zahrnuté v tomto hodnocení. Objem LS (bez ouška), vztažený k tělesnému povrchu zemřelého, vypočítanému na základě tělesné stavby pacienta prostřednictvím stanovení BMI při znalosti výšky a váhy 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) byl objem 66 (50-88) cm³. U objemu oušek levých síní vztažených k tělesnému povrchu byly výsledky podobné. Největší

objem měla ouška u podskupiny PERM (n=17) 10,1 cm³, následovala podskupina PAROX (n=23) 8,4 cm³; celá skupina FS (n=40) měla průměrný objem oušek 9,2 cm³ a ve skupině SINUS (n=23) byla ouška nejmenší, s průměrným objemem 7,3cm³.

Perzistující foramen ovale se vyskytlo u 6 srdcí (9%) – FS 3 (7%), SINUS 3 (12%). U dalších 9 srdcí (13%) – FS 6 (14%), SINUS 3 (12%) byla v oblasti fossa ovalis mezi síněmi sondovatelná komunikace.

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. Případy, kdy uzel nebyl zastižen histologicky, se v naprosté většině případů shodovaly s případy, kde nebyl patrný ani makroskopicky. Pouze ve dvou případech došlo k diskrepanci a zdánlivě makroskopicky zřetelný uzel nebyl nalezen ani v jednom z vyšetřených histologických řezů.

Šedesátčtyři (91%) vyšetřených srdcí mělo čtyři plicní žíly (PŽ). Ve 2 (3%) případech byla na jedné straně přítomna společná PŽ (vlevo 1, vpravo 1), ve 4 (6%) případech vstupovalo do síně pět plicních žil - ve 3 případech byly tři PŽ přítomny vpravo, v 1 případě vlevo. Celkem měla vyšetřená srdce 282 PŽ, z toho 246 (87%) jich bylo histologicky vyšetřeno. Zbývající část PŽ nebyla ke zpracování vhodná (při odběru srdce ponechaný příliš krátký úsek, deformace způsobená fixací aj.). Myokardiální rukávce (MRPŽ) byly vytvořeny ve vyšetřovaném úseku u 160 (65%) PŽ. Nejmenší počet MRPŽ byl přítomen u zemřelých s permanentní FS – 36 (52%) z 69 vyšetřených PŽ. Počty PŽ a MRPŽ v jednotlivých skupinách a podskupinách jsou uvedeny v tabulce 3.

Tab. 3
Výskyt PŽ a MRPŽ v jednotlivých skupinách

	Přítomné PŽ	Vyšetřené PŽ	MRPŽ
Celkem (n=70)	282	246 (87)	160 (65)
FS (n=44)	177	154 (87)	92 (60)
PAROX (n=24)	97	85 (88)	56 (66)
PERM (n=20)	80	69 (86)	36 (52)
SINUS (n=26)	105	92 (88)	68 (74)

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

n = počet srdcí v jednotlivých skupinách a podskupinách.

8.3 Jizvení síňového myokardu

Jistá míra jizvení v síňovém myokardu byla prakticky univerzálním nálezem napříč jednotlivými skupinami zemřelých. Z vyšetřovaných oblastí byly nejvýrazněji postiženy MRPŽ, oblast hrany pravého ouška v okolí SA uzlu a vlastní SA uzel. Průměrné hodnoty tíže jizvení v jednotlivých vyšetřovaných oblastech jsou souhrnně uvedeny v tabulce 4.

Charakter fibrózy vlastního SA uzlu byl při srovnání s jizvením v okolním myokardu odlišný. Významně více zde byla v jizevnatém vazivu zastoupena elastická vlákna. Podobně netypický charakter jizvení byl přítomen i v MRPŽ. Těžké stupně fibrózy, která v rukávcích převažovala, měly hyalinní až sklovitý charakter, s výraznějším zastoupením elastických vláken patrných ve speciálním barvení dle Van Giesona – fibroelastické jizvy.

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. Průměrná tíže jizvení byla u skupiny FS zřetelně vyšší také v oblasti mezikomorového septa, zde však rozdíl nedosáhl statistické významnosti (tab. 4).

K obdobnému výsledku jsme dospěli také při porovnání tří skupin (PAROX, PERM, SINUS), kde byla nejtěžší fibróza LS pozorována u podskupiny PERM. Statisticky významný rozdíl v tíži jizvení byl navíc popsán v SA uzlu, a to z důvodu většího rozdílu v tíži jizvení mezi podskupinami PAROX a PERM, kdy osoby s permanentní FS měly SA uzly více projizvené než osoby s paroxysmální FS (tab. 4).

Porovnána byla také tíže jizvení v pravé a levé části srdce. Ve skupině FS a jejich podskupinách byl signifikantní rozdíl s dominujícím postižením levé části pozorován při srovnání přední stěny LS oproti PS. V kontrolní skupině byl vyšší průměr tíže jizvení v PS, ale rozdíl nebyl statisticky významný. V mezi síňovém septu byla srovnávána vždy levá a pravá část síňového myokardu jednotlivých vzorků z horní a zadní stěny. V oblasti zadní stěny síňového septa byla míra projizvení obdobná, v oblasti horní části septa byla poněkud více projizvená levá strana, ale rozdíl byl na hranici statistické významnosti. (tab. 5A)

8.4 Infiltrace síňového myokardu izolovaným síňovým amyloidem

Závažnost infiltrace amyloidem byla na rozdíl od jizvení více variabilní, se zřetelnou stranovou predilekcí, kdy byl signifikantně více postižen myokard LS (tab.5B). Obecně byla míra závažnosti infiltrace amyloidem výraznější u skupiny FS, s nejtěžším postižením v podskupině PERM. Statisticky významný rozdíl mezi skupinami bylo však možné prokázat

Tab. 4 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 Bachmannova 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							
práva 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							
práva 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. 5

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 závažnosti jizvení a infiltrace amyloidem příslušných srdečních oddílů.

Pro statistické zpracování využit 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 siní; SSZ = zadní část septa siní

Tab. 6 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 Bachmannova 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.
Mezisiňové 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.
Mezisiňové 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.

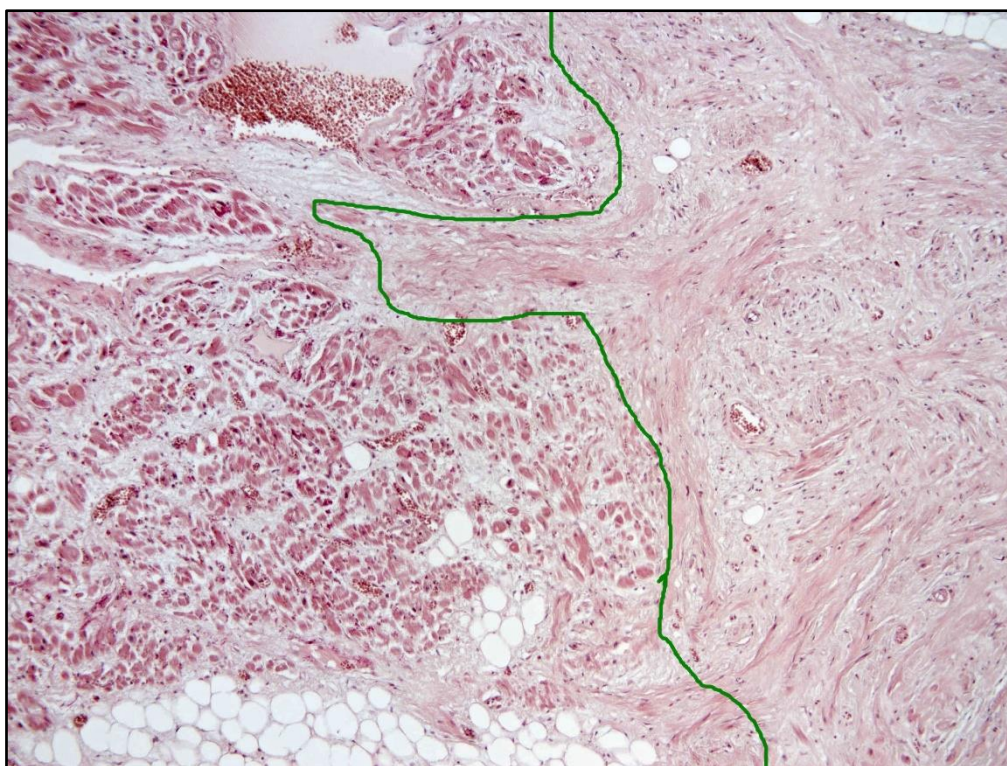
Pro statistické zpracování využit χ^2 test nezávislosti v kontingenční tabulce a Fisherův přesný test.

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

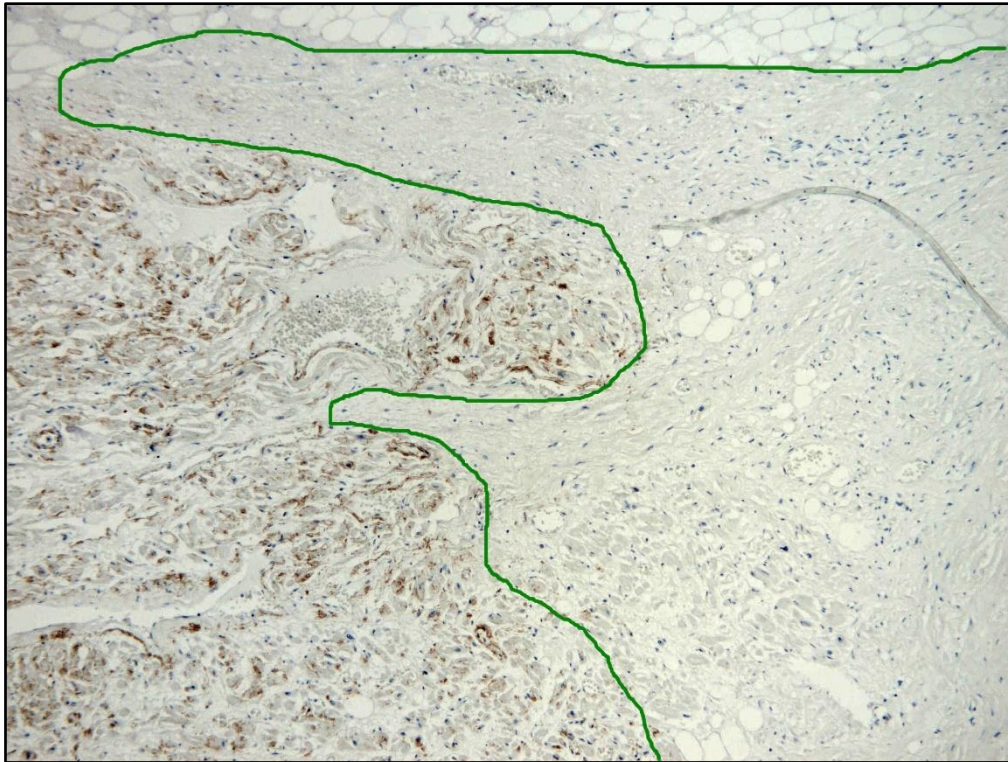
LS = levá síň; n = počet srdcí; n.s. = bez signifikantního rozdílu; PS = pravá síň

pouze u pravostranných srdečních oddílů – přední stěny PS, ouška PS v okolí SA uzlu a pravé části horního úseku mezikomorového septa, a to jak při dvojstranném, tak při trojstranném porovnání. Signifikantní rozdíl v tíži amyloidózy byl patrný také v trojstranném srovnání v myokardu v okolí Bachmannova svazku. Rozsah postižení amyloidem v MRPŽ byl při dvojstranném srovnání shodný u FS i SINUS, při trojstranném srovnání bylo zřejmě lehce převažující postižení podskupiny PAROX. Průměrné hodnoty míry závažnosti infiltrace amyloidem v jednotlivých vyšetřovaných oblastech jsou souhrnně uvedeny v tabulce č. 6.

Přímo ve tkáni SA uzlu nebyl izolovaný síňový amyloid prokázán ani v jediném z vyšetřovaných srdcí, napříč jednotlivými skupinami (obr. 17 a 18). V jediném případě masivní amyloidózy byla současně s infiltrací myokardu všech srdečních oddílů přítomna i infiltrace SA uzlu. Jednalo se ale o hrubá depozita SSA typu amyloidu, která byla pozitivní v imunohistochemickém průkazu TT.



Obr. 17 Nepřítomnost infiltrace amyloidem uvnitř SA uzlu - hranice SA uzlu znázorněna zeleně (Saturnová červeň, zvětšení 100x)



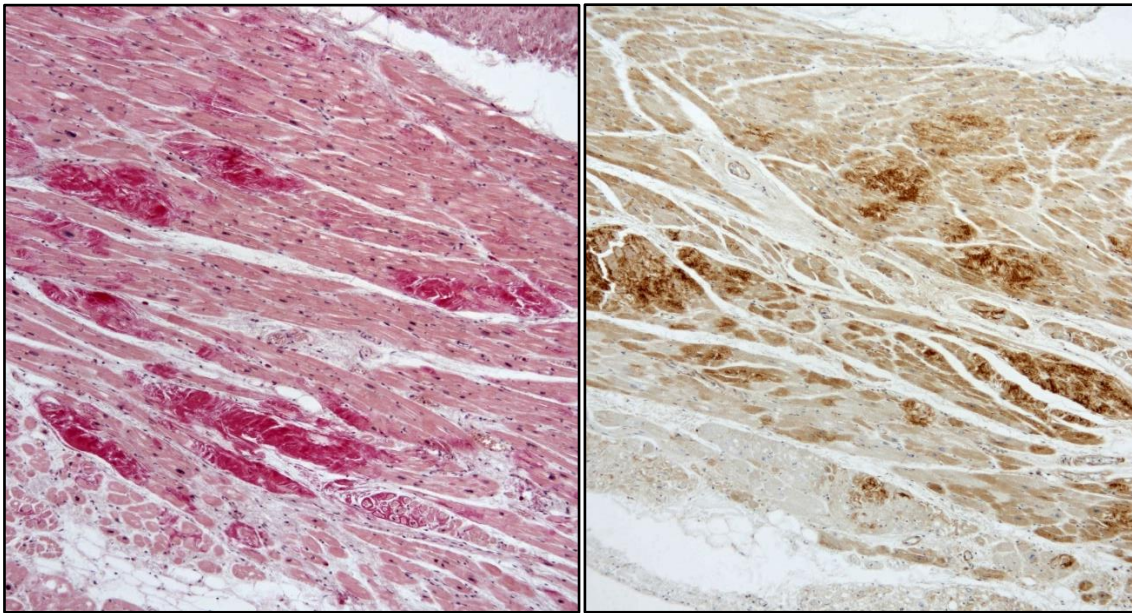
Obr. 18 Nepřítomnost infiltrace amyloidem uvnitř SA uzlu - hranice SA uzlu znázorněna zeleně (imunohistochemický průkaz ANP (CBL), zvětšení 100x)

8.4.1. Přítomnost jiných typů amyloidu

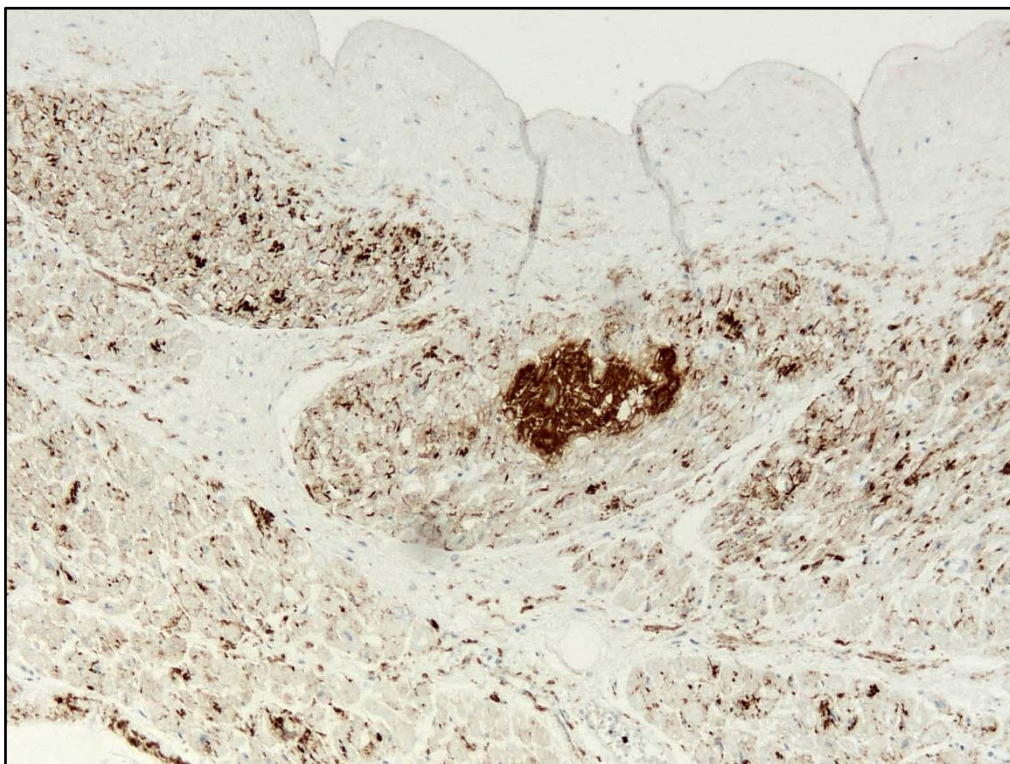
V myokardu některých srdcí byla přítomna depozita amyloidu, který neměl morfologii typickou pro IAA. Tento amyloid byl hrubší, ve větších až splývajících depozitech. Jednalo se především o sekundární amyloid (pozitivní v imunohistochemickém průkazu SAA) a senilní systémový amyloid (imunohistochemicky transtyrelin pozitivní). Pro tyto typy amyloidu není charakteristická limitace na jednotlivé srdeční oddíly a depozita bylo možno detekovat v některých případech i v myokardu komor.

Takových případů bylo ze všech vyšetřených srdcí ($n=105$) 17 (16%). Osm z těchto případů bylo vyloučeno z následného hodnocení a nebylo zařazeno do hlavního hodnoceného souboru, právě z důvodu přítomnosti masivní amyloidózy, která znemožňovala spolehlivé posouzení dalších strukturálních změn síňového myokardu a měla jistě vliv na vedení myokardu. V hodnoceném souboru zůstalo 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 (obr. 19). V jednom případě byl hrubý amyloid pozitivní při průkazu atriálního natriuretického peptidu (ANP) a jednalo se tedy o izolovaný síňový amyloid (obr. 20). Ve třech případech se imunohistochemicky nepodařilo typ přítomného

amyloidu spolehlivě určit.



Obr. 19 Hrubá depozita senilního systémového amyloidu (vlevo barvení Saturnovou červení, vpravo imunohistochemický průkaz Tt, zvětšení 100 x)

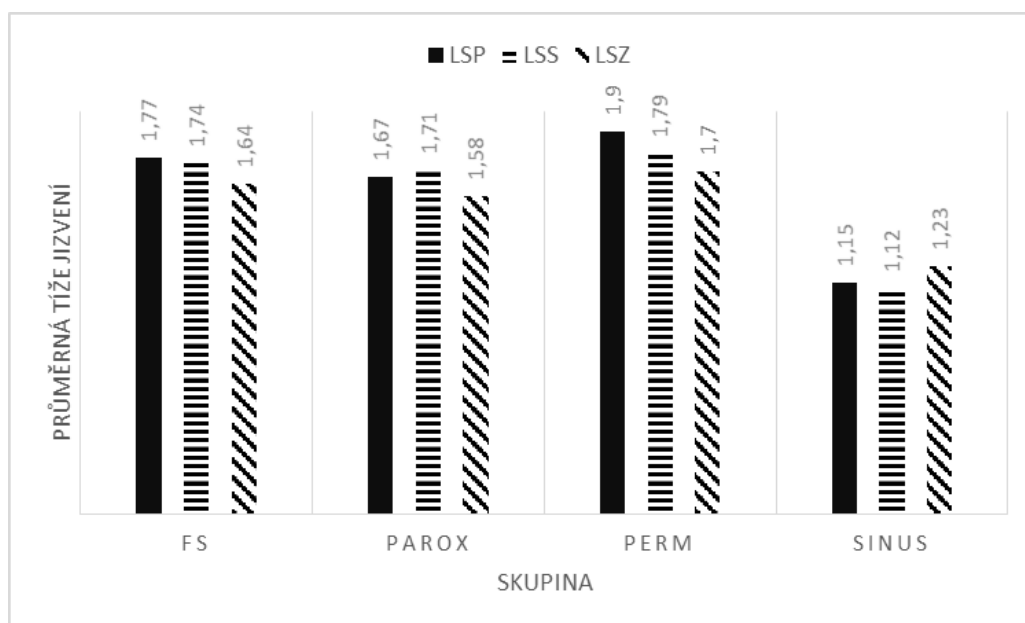


Obr. 20 Pozitivní průkaz ANP v hrubém amyloidovém depozitu v síňovém myokardu (imunohistochemický průkaz ANP (CBL), zvětšení 100 x)

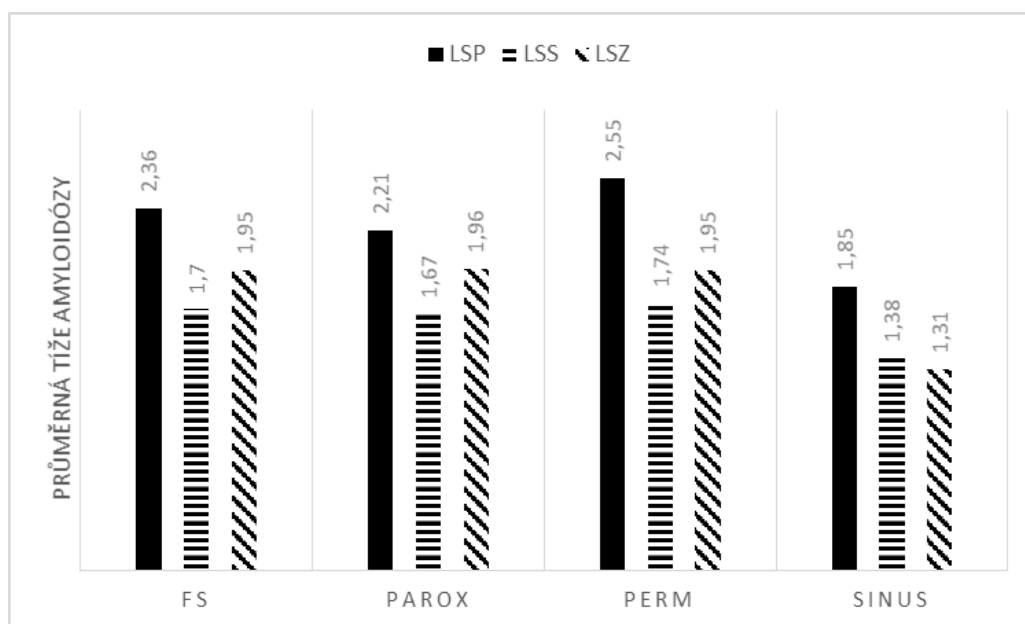
8.5 Srovnání rozsahu strukturálních změn v jednotlivých částech levé síně

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 Průměrná tíže jizvení v jednotlivých oblastech levé síně



Graf 2 Průměrná tíže amyloidózy IAA 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, i když se při statistickém hodnocení nepodařilo potvrdit významnost tohoto rozdílu, výsledek byl však hraniční. Největší rozsah infiltrace amyloidem byl tedy přítomen v LSP, následovala LSZ a nejméně amyloidu se vyskytovalo v LSS (graf 2).

Při obdobném porovnání v jednotlivých podskupinách FS – PAROX a PERM, byl rozsah amyloidózy obdobný. Průměrná tíže postižení byla největší v LSP, menší v LSZ a nejmenší v LSS. Statisticky významný rozdíl se však podařilo prokázat pouze ve vztahu LSP s LSS a LSP s LSZ u skupiny PERM a ve skupině PAROX pouze u LSP versus LSS.

Podobně dopadlo hodnocení i v kontrolní skupině SINUS, kde byl signifikantní rozdíl v tíži amyloidózy mezi LSP a LSS a LSP a LSZ; rozsah postižení LSZ a LSS byl téměř shodný.

Výsledky statistického porovnání jednotlivých oblastí LS mezi sebou navzájem v rámci jednotlivých skupin a podskupin jsou shrnuty v tabulce 7 A) a B).

Tab. 7

A) Srovnání tíže jizvení mezi jednotlivými částmi LS

JIZVENÍ	LSP/LSS	LSP/LSZ	LSZ/LSS
FS	n.s.	n.s.	n.s.
PAROX	n.s.	n.s.	n.s.
PERM	n.s.	n.s.	n.s.
SINUS	n.s.	n.s.	n.s.

B) Srovnání tíže amyloidózy mezi jednotlivými částmi LS

AMYLOID	LSP/LSS	LSP/LSZ	LSZ/LSS
FS	< 0,001	0,006	n.s. (0,065)
PAROX	0,017	n.s.	n.s.
PERM	0,017	0,027	n.s.
SINUS	0,016	0,031	n.s.

V tabulkách uvedeny hodnoty p získané při vzájemném srovnání tíže postižení jednotlivých oblastí.

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

Pro statistické zpracování využit Mc Nemarův test.

8.6 EKG charakteristiky

V rámci posuzování elektrofyziologických změn vyšetřovaných srdcí byly hodnoceny standardní dvanáctisvodové EKG záznamy pořízené krátce před smrtí. Sledovány byly charakteristiky P vlny, což bylo možné pouze u případů se sinusovým rytmem, a charakteristiky QRS komplexu, což bylo možné u všech zařazených případů. Při vzájemném porovnání hodnot získaných z popisu EKG záznamů byl patrný rozdíl pouze v délce P vlny mezi podskupinou PERM a kontrolní skupinou SINUS, který však nebyl statisticky významný. V ostatních hodnocených parametrech nebyly zaznamenány žádné výraznější rozdíly v dvojstranném ani trojstranném srovnání. Hodnoty jednotlivých sledovaných parametrů v jednotlivých vyšetřovaných skupinách jsou souhrnně uvedeny v tabulce 8.

Tab. 8 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. kvantilem.

n = počet srdcí s hodnotitelným příslušným parametrem.

Pro posouzení vlivu strukturálních změn myokardu síní, konkrétně infiltrace amyloidem, na vedení vzruchu síněmi bylo provedeno srovnání EKG charakteristik mezi skupinou případů bez přítomnosti amyloidu, hodnocených histologicky jako IAA stupeň 0 a skupinou případů s nejtěžším stupněm infiltrace, hodnocených histologicky jako IAA stupeň 3. Z hodnocení byly vyloučeny případy s akutně probíhajícím IM a nehodnotitelné záznamy z důvodu přítomných artefaktů. Z vyšetřovaného souboru (n=70) bylo takto možno zhodnotit 39 EKG nálezů – 5 případů IAA 0 a 34 případů IAA 3. U všech bylo možné zhodnotit QRS komplex, P vlnu však bylo možné hodnotit pouze u 26 případů – 5 případů IAA 0 a 21

případů IAA 3. Zastoupení jednotlivých případů IAA 0 a IAA 3 dle příslušnosti k jednotlivým skupinám a vzájemné srovnání sledovaných parametrů mezi skupinami je uvedeno v tabulce 9. Mezi případy bez amyloidu a s těžkou amyloidózou byl patrný rozdíl v hodnotách P max a P min, kdy skupina IAA 3 měla oba parametry delší. Statisticky významný byl rozdíl pouze u P min. Vzhledem k malému počtu případů ve skupině IAA 0 je ale výpovědní hodnota statistické analýzy těchto dat omezená.

Tab. 9 Porovnání EKG charakteristik mezi IAA 0 a IAA 3

P vlna	IAA 0 (n=5)	IAA 3 (n=21)	p
P max (ms)	90 ± 14	110 ± 25	0,12
P min (ms)	48 ± 13	64 ± 16	0,046
P disp (ms)	42 ± 16	46 ± 18	0,64
P axis (°)	48 ± 20	58 ± 32	0,5

QRS komplex	IAA 0 (n=5)	IAA 3 (n=34)	p
QRS max (ms)	104 ± 19	100 ± 17	0,64
QRS min (ms)	68 ± 22	71 ± 16	0,74
QRS disp (ms)	36 ± 11	30 ± 12	0,28
QRS axis (°)	30 ± 73	12 ± 43	0,43

V tabulkách uvedeny průměrné hodnoty EKG charakteristik se směrodatnou odchylkou.

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

n = počet srdcí.

Na základě zjištění týkajících se P vlny jsme dále zaměřili naši pozornost na výskyt abnormálně dlouhých P vln ($P_{max} \geq 120$ ms). Ty se vyskytovaly zřetelně častěji u případů s těžším stupněm amyloidózy. Při porovnávání skupin IAA 0 a IAA 3 se „dlouhé P vlny“ vyskytovaly dokonce výhradně ve skupině IAA 3. Při tomto srovnání bylo možno hodnotit P vlnu v 26 případech (5 případů IAA 0 a 21 případů IAA 3). Zaznamenáno bylo 8 „dlouhých P vln“, které tvořily 38% hodnotitelných P vln ve skupině IAA 3. Jelikož byla amyloidóza nejtěžšího stupně přítomna významně častěji u osob s FS, bylo provedeno také srovnání četnosti „dlouhých P vln“ mezi skupinami FS a SINUS. Hodnotitelná P vlna byla přítomna u 36 případů - 19 případů FS (15 ze skupiny PAROX a 4 ze skupiny PERM) a u 17 kontrolních případů SINUS. Výskyt „dlouhých P vln“ významně převažoval u osob s anamnézou FS – 8 (42%) ve srovnání se skupinou SINUS – 3 (18%). Hodnocení P vln je shrnuto v tabulce 10.

Tab. 10 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.

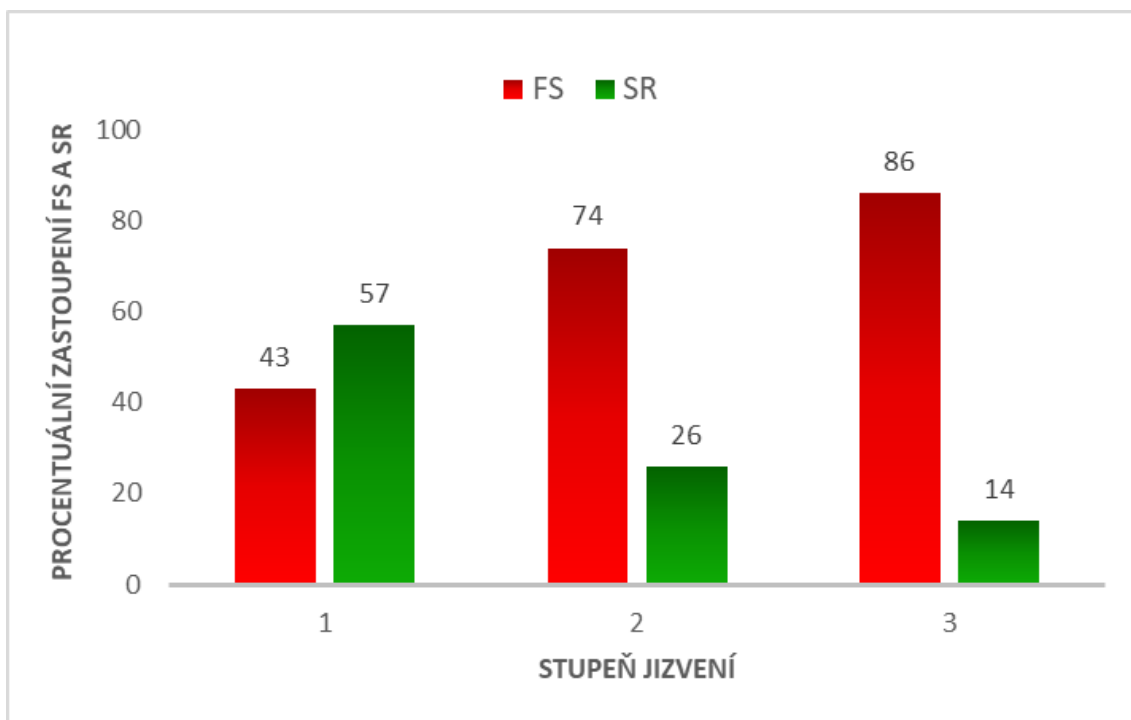
m = počet hodnocených P vln s uvedeným zastoupením ve skupině IAA 0/IAA3,
n = počet srdcí s hodnotitelnou P vlnou bez ohledu na tíži amyloidózy.

8.7 Hodnocení výskytu fibrilace síní dle tíže strukturální přestavby síňového myokardu

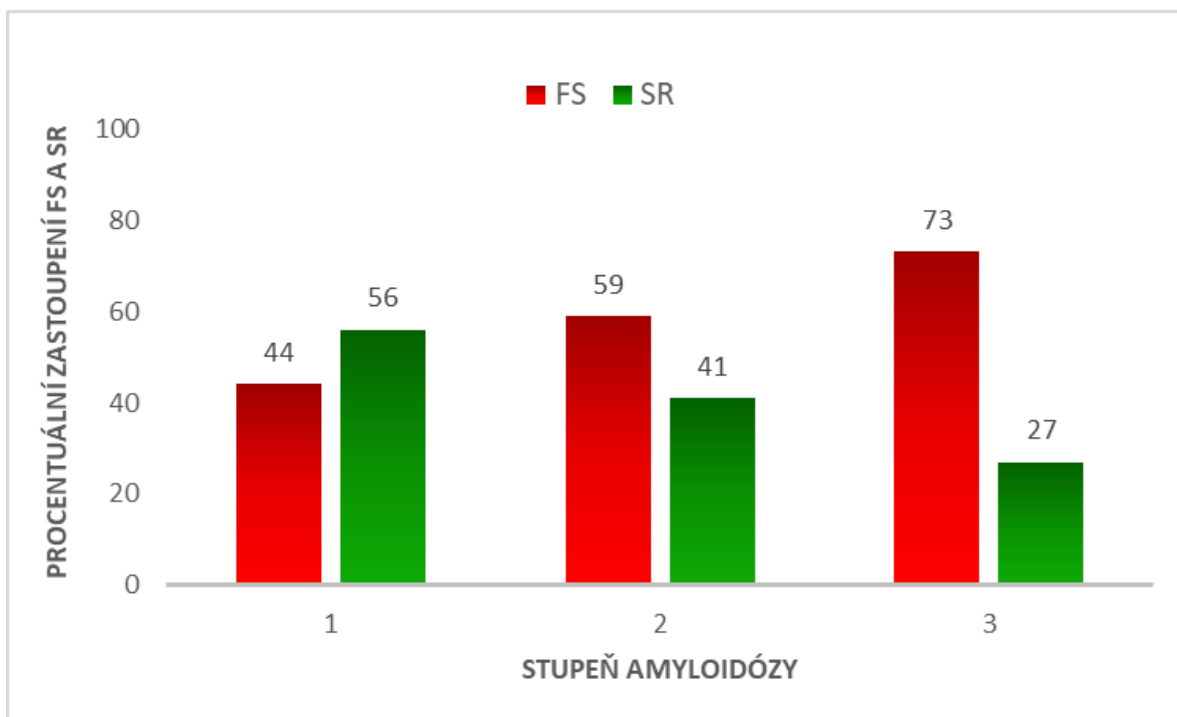
Pro posouzení zastoupení výskytu FS dle tíže strukturálních změn síňového myokardu bylo hodnoceno i zastoupení FS a SR ve skupinách případů s lehkým, středním a těžkým rozsahem jizvení a mírou infiltrace IAA. K rozčlenění do skupin dle míry postižení bylo opět využito vzorků z LSP, kde byl rozsah infiltrace amyloidem nevýraznější. Jizvení bylo ve všech částech LS srovnatelné.

Ve skupině s lehkým stupněm jizvení (hodnocených 0 nebo 1), která čítala 28 případů, bylo 43% případů s FS, 57% případů se SR. Střední stupeň jizvení byl popsán u 35 srdcí, z toho v 74% u FS a 26% u SR. Nejtěžší stupeň projizvení pak vykazovalo 7 srdcí. V této skupině jednoznačně dominovalo zastoupení případů s FS (86%) nad případy se SR (14%) (graf 3).

K podobným poměrům jsme dospěli i při hodnocení zastoupení FS a SR u různého rozsahu infiltrace IAA. Ve skupině s nejlehčím postižením (hodnocených IAA 0 a 1), která čítala 16 případů, bylo 44% FS a 56% SR. Ve skupině hodnocené jako IAA 2 (17 případů) bylo již 59% FS a 41% SR a konečně ve skupině s nejtěžším rozsahem infiltrace hodnocených jako IAA 3 (37 případů) bylo 73% FS a pouze 27% SR (graf 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

9 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, 6, 19, 155). K remodelaci u FS dochází na základě myokardiálního poškození, jehož patogeneze je závislá na mnoha faktorech. Klíčovými jsou dvě skutečnosti schopné modifikovat stavbu a funkci myokardu, a to síňová tachykardie s vysokou mírou depolarizace buněk a objemovo/tlakové přetížení LS, které vede k narůstajícímu pnutí ve stěnách síní (19, 91). Tyto faktory jsou zřejmě zodpovědné za velmi časně elektrofyziologické změny, které se objevují často s velkým předstihem před vlastní klinickou manifestací FS. Kromě elektrofyziologické přestavby je v poškozeném myokardu popisována remodelace také na kontraktilní úrovni, ale především na úrovni strukturální (5).

Abnormity v síňové depolarizaci vznikající na základě přestavby síňového myokardu jsou arytmogenním substrátem pro rozvoj a následné udržování FS. Jednou vzniklá FS se chová progresivně. 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. Jedná se o bludný kruh, který je podle všeho zodpovědný i za progresi paroxysmální FS v její setrvalejší formy (19, 162).

Remodelační změny síňového myokardu ovlivňují vedení vzruchu síněmi, což bylo prokázáno v řadě mapovacích studií (3, 5). Odchytky ve vedení lze zachytit a diagnostikovat pomocí základního EKG vyšetření.

Ze strukturálních změn síňového myokardu je to nejčastěji intersticiální fibróza, jejíž schopnost interferovat s elektrickým vedením vzruchu síněmi je dobře popsána (5, 6, 19). Projizvení myokardu bývá dáváno do souvislosti s rozšířením P vlny na povrchovém EKG (2). Snaha o předcházení vzniku fibrózy je součástí prevence rozvoje FS, přičemž jako nejefektivnější se ukázala být včasná antiarytmická léčba fibrilace a léčba kardiovaskulárních chorob sdružených s FS. Jednou vzniklá fibróza je totiž jen velmi obtížně řešitelná a přesáhne-li míra přestavby síňového myokardu jistou mez, pak není možné ani obnovení sinusového rytmu. Nicméně v posledních letech se objevují snahy o farmakologickou intervenci do molekulárních mechanismů vedoucích ke vzniku fibrózy. Pozornost je soustředěna např. na inhibitory renin-angiotenzin-aldosteronového systému, jehož vyšší aktivita významně podporuje jizvení síňového myokardu (5, 91, 104, 126).

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, ve kterém mělo ale jizvení poněkud odlišný – fibroelastický, charakter. Odlišnost ve skladbě vazivové tkáně uvnitř SA uzlu je dobře známým fenoménem. Uzel je normálně tvořen drobnými kardiomyocyty, které jsou obklopeny silnými kolagenními vlákny a tenčími elastickými vlákny (163), která ve speciálním barvení Van Gieson - elastika v uzlu prominují. Celkově působí uzel hutnějším, „více projizveným“, dojemem. Hodnocení jizvení v SA uzlu bylo proto obtížnější, avšak i přesto bylo zřetelně patrné, že 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 síní jsme ve shodě s daty publikovanými v recentním přehledovém článku Corradiho (19) prokázali, že u pacientů s FS byla ve srovnání s kontrolní skupinou signifikantně těžší fibróza v LS; zřetelně výraznější projizvení bylo patrné také v mezišňovém septu, i když v této oblasti rozdíl nedosáhl statistické významnosti.

V případě pravolevého šňového srovnání byly výsledky poněkud rozporuplné. U osob s FS byla signifikantně výraznější fibróza v myokardu LS, zatímco u osob z kontrolní skupiny statisticky významné rozdíly v jizvení mezi pravou a levou síní prokázány nebyly a jizvení se jevílo výraznější spíše v myokardu PS.

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 síní mezi pacienty s paroxysmální a perzistentní FS. U pacientů s déle trvající FS byla fibróza těžší. Jedna z prací byla založená na neinvazivní diagnostice pomocí MRI (Kuppahally a spol. (164)), druhá se opírala, obdobně jako naše práce, o histologické nálezy v nekroptických vzorcích (Platonov a spol. (165)). Velmi zajímavým závěrem Platonovovy práce bylo zjištění, že u skupiny osob, které zemřely z kardiovaskulárních příčin, neodpovídal rozsah jizvení věku, ale významně koreloval s přítomností, závažností a délkou trvání FS. Autoři se domnívají, že míra projizvení myokardu spojená s rostoucím věkem nedosahuje rozsahu změn pozorovaných u FS. A s věkem spojené změny samy o sobě pravděpodobně nemohou být jediným důvodem pokročilé fibrózy provázející FS (165).

V rozsahu jizvení jsme nenašli statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými oblastmi LS ani v jedné z hodnocených skupin. V dříve provedené pilotní studii (161) přitom 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 odpovídalo inverzně míře infiltrace IAA amyloidem. Inverzní korelaci mezi rozsahem infiltrace síňového myokardu IAA a intersticiální fibrózou popsali ve svém souboru i Röcken a Sletten (130). Tento nález podporuje též studie Yoshihary a spol. (166), ve které s rozsahem fibrózy v LS inverzně korelovaly sérové hladiny ANP.

Nejvýrazněji projizvenou oblastí se ukázaly být MRPŽ. Jejich průměrná tíže jizvení se shodně napříč všemi sledovanými skupinami blížila nejtěžšímu stupni 3. MRPŽ se podařilo zastihnout u 65% vyšetřených PŽ. Ve srovnání s ostatními hodnocenými oblastmi byl charakter jizvení myokardu MRPŽ odlišný, s výraznějším zastoupením elastických vláken. Zvýšenou depozici pojivové tkáně v MRPŽ popsali ve své studii 39 nekroptických srdcí také Saito a spol. (54), a to především v periferních oblastech žil. Hypotézou autorů práce bylo, že se jedná o degenerativní změnu související s progresivní ischemií a dávali ji do souvislosti se vznikem reentry okruhů sloužících jako proarytmogenní substrát. Fibrózní změny různého stupně u všech MRPŽ s obdobným předpokladem vlivu na šíření vzruchů myokardem popsali také Hassink a spol. (49). Popsané změny neměly vztah k přítomnosti či absenci FS, což koresponduje i s našim sledováním, kde není signifikantní rozdíl v míře jizvení mezi skupinou FS a kontrolními případy. Shodně ani Kholová a Kautzner (47) neprokázali souvislost fibrózních změn MRPŽ s FS.

V studii Hájkové a spol. (141, 155), předcházející této práci, jsme se zabývali hodnocením geneze a míry jizvení MRPŽ v souboru 100 nekroptických srdcí. Ačkoliv jsou MRPŽ minimálně zčásti vyživovány koronárními tepnami, míra jejich projizvení nekorelovala se stupněm aterosklerotického postižení koronárních tepen. Za podstatu jizvení jsme považovali spíše degenerativní – difuzně hypoxický podklad než postnekrotický původ. I zde byl, ve shodě s nálezy překládané práce, pozorován inverzní vztah v kvantitě obou sledovaných patologických změn – intersticiální fibrózy a infiltrace amyloidem. V nejvíce projizvených oblastech bylo přítomno nejméně amyloidu a naopak. Tento fenomén by mohl souviset s toxicitou amyloidu pro kardiomyocyty a jejich následným zánikem a jizvením; současně se dá předpokládat, že zjizvený myokard neprodukuje ANP, který je prekurzorem IAA (6, 141, 167).

Kromě intersticiální fibrózy se na poškození myokardu srdečních síní mohou podílet i jiné faktory, např. zánět či oxidativní stres. V posledních letech se dostalo větší pozornosti také neméně významné strukturální změně, která bývá dávána do spojitosti se vznikem a udržováním FS, a sice amyloidóze, zvláště pak izolované variantě amyloidózy vázané na síňový myokard - IAA (19). Vznik a udržování FS při amyloidóze je přičítán kombinaci působení vlastní infiltrace myokardu amyloidem, zvýšeného tlaku v LS a pokročilého věku

postižených (139).

Závažnost infiltrace IAA 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 et al. (6), který vyšetřoval resekovaná ouška pravých síní u osob podstupujících kardiovaskulární operace. I v jejich souboru byla četnost a rozsah depozice IAA vyšší u pacientů s FS ve srovnání s pacienty se sinusovým rytmem a narůstala se stoupajícím věkem.

Distribuce amyloidových depozit byla 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 LSP, následována LSZ a LSS. Tento nález je ve shodě se závěry studie Šteinerja a spol. (155), kde v souboru 100 nekroptických srdcí srovnával LSP s LSZ a levým ouškem, přičemž nejtěžší stupeň amyloidózy našel také v LSP a těžší amyloidózu popsal 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, přičemž nejmarkantnější rozdíl byl patrný v septu síní. Toto zjištění koresponduje opět se závěry Šteinerja a spol. (155) a také Leoneho a spol. (156), který porovnával ouška levých a pravých síní u osob s FS a bez ní.

Nerovnoměrnou distribuci strukturálních a ultrastrukturálních změn v myokardu síní popsal také Corradi a spol. (104, 122), který porovnával ouška levých síní s LSZ a dospěl ke vcelku očekávanému závěru, že zadní stěna LS je více postižena, neboť je více namáhána. Tyto práce byly cíleny hlavně na intersticiální fibrózu, distribuci kapilár a ultrastrukturální změny kardiomyocytů.

Zajímavým nálezem v našem souboru bylo absolutní chybění uloženin 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. Pouze v jednom případě masivní amyloidózy způsobené AA amyloidem přecházela infiltrace i do této struktury. Dle přehledového článku Walleye (132) byla přítomnost amyloidu zaznamenána v minulosti ve všech částech převodního systému, vždy se však jednalo o typy amyloidů tvořících spíše klasická objemnější depozita jako AL, AA či

ATTR a současně byl postižen i okolní myokard. V dostupné literatuře se mi nepodařilo najít žádnou práci, která by se zabývala přítomností IAA ve strukturách převodního systému srdce.

Zejména v souvislosti s přechodem paroxysmální FS v perzistentní či permanentní formu je v řadě studií pozornost soustředěna na sledování dilatace LS. Jedná se především o studie klinické, kde jsou jednotlivé rozměry či objem LS měřeny pomocí ultrazvuku, magnetické rezonance či CT vyšetření. Dilatace LS je prediktivním faktorem FS (106). V kohortě velké populační Framinghamské studie byla velikost LS shledána dokonce nezávislým rizikovým faktorem vzniku FS s mírou rizika 1,39 na každých 5 mm přírůstku ve velikosti LS (168). Zajímavým výsledkem mnohaletého sledování této kohorty bylo také zjištění, že s podélným rozměrem LS těsně koreluje výška krevního tlaku a BMI. Jelikož se jedná o ovlivnitelné faktory, pak je možné předpokládat, že jejich udržování v optimálních hodnotách během života, by mělo působit jako prevence rozvoje remodelace LS a tím i rozvoje FS (106).

Dilatace LS se sama o sobě může uplatnit v patogenezi FS a současně je následkem strukturálních změn, které onemocnění provázejí. Etiopatogeneze dilatace LS tedy představuje další z řady bludných kruhů souvisejících s FS, což dokladují například i prospektivní UZ studie (19). Nárůst velikosti LS je ale popisován i u osob s FS bez prokazatelné strukturální srdeční vady (111) a zmenšení LS bývá pozorováno po úspěšné konverzi FS zpět na SR (91). Kerr a spol. (26) sledovali soubor 757 pacientů s paroxysmální FS a prokázali, že zvětšení LS je nezávislým rizikovým faktorem vedoucím k progresi FS v „chronickou“ formu. Ke stejnému závěru dospěli i Pillarisetti a spol. (27), kteří na souboru 437 pacientů prokázali, že u pacientů se zvětšenou LS a přítomnou chlopňovou vadou lze předpokládat fixaci paroxysmální FS. Ke zvětšování LS dochází také se stoupajícím věkem, což samo o sobě není možno ovlivnit, ale je možné včas efektivně řešit onemocnění, která jsou řazena mezi stavy, které k dilataci LS přímo či nepřímo vedou (HN, diastolická dysfunkce či mitrální a aortální chlopňové vady) (106, 110).

V našem souboru byla dilatace LS měřena posmrtně, po předchozí fixaci srdce ve formalínu. Hodnoty takto získaných objemů jsou jistě odlišné od skutečných objemů LS, pokud by tyto byly měřeny za života pacienta. Vzhledem k faktu, že zpracování srdcí a vlastní měření probíhalo standardizovaně, domníváme se, že je možno získané hodnoty „posmrtného objemu“ použít k vzájemnému porovnávání jednotlivých případů. Pro zpřesnění výsledků byl navíc použit přepočítaný objem LS k povrchu těla zemřelého vypočítaný dle DuBoise. Obdobný přepočítaný objem LS bývá využíván při určování velikosti LS v rámci ultrazvukového vyšetření srdce (160).

Již v naší pilotní studii (161) měli pacienti s FS významně větší levé síně ve srovnání s kontrolní skupinou bez FS. Rozdíl byl patrný i mezi pacienty s dlouho trvající 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 konečném hodnoceném 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 perzistentní FS. Tyto nálezy korelují s výše uvedenými závěry klinických studií.

Za účelem posouzení případného vlivu strukturálních změn síňového myokardu na vedení vzruchu jsme provedli srovnání 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 specificity vyloučeny. Porovnávána byla jak část vedení síněmi – hodnocení charakteristik P vlny, tak vedení komorovým myokardem – hodnocení QRS komplexu. Pouze v jedné z posuzovaných charakteristik se skupiny IAA 3 a IAA 0 signifikantně lišily, a to v minimální délce P vlny (P_{min}). Jistý rozdíl byl patrný i v maximální délce P vlny (P_{max}), kde delší vlny byly ve skupině IAA 3; rozdíl však nebyl statisticky významný. Tento nálezy koreluje s výsledkem studie Ariyarajah a spol. (7), který stejným způsobem porovnával charakteristiky P vlny u nekroptických srdcí. Röcken a spol. (6) ve svém souboru 245 pacientů, kterým bylo během kardiokirurgické operace odstraněno ouško pravé síně, 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 Röckenova tvrzení podporuje. Těžký stupeň IAA amyloidózy významně převažoval v srdcích postižených FS, zatímco naprostá většina srdcí bez přítomného amyloidu patřila do kontrolní skupiny. Současně měla skupina IAA 3 P_{max} delší než skupina IAA 0, byť rozdíl nebyl statisticky významný. Nami porovnávané soubory jsou ale málo početné, což poněkud ovlivňuje výpovědní hodnotu statistické analýzy. Obdobně i práce Ariyarajaha a spol. (7) byla limitována nízkým počtem hodnocených případů, ale i on popsal ve svém souboru, ve shodě s našimi nálezy, že signifikantně více srdcí s těžkou amyloidózou je spojeno s přítomností arytmií, ve srovnání s postižením lehkým. 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 bylo obecně postižení síňového myokardu těžší, tím více převažovaly případy s FS nad kontrolními, a to shodně u jizvení i infiltrace amyloidem. V případě jizvení byl tento trend vyjádřen ještě více než u amyloidózy, ale v obou případech byl velmi přesvědčivý.

Zajímavý výsledek přineslo srovnání maximální délky trvání P vlny mezi IAA 3 a IAA 0 z poněkud jiného pohledu. Normální délka P vlny je udávána do 110 ms. V naší práci jsme se zaměřili na „dlouhé P vlny“, tj. trvající 120 ms či déle. Celkem bylo možno hodnotit P vlnu v 26 případech (5 případů IAA 0 a 21 případů IAA 3) a zaznamenáno bylo 8 „dlouhých P vln“, které se vyskytovaly výhradně u případů těžké amyloidózy – IAA 3.

Vzhledem k faktu, že amyloidóza nejtěžšího stupně byla přítomna významně častěji u osob s FS, bylo provedeno také srovnání četnosti „dlouhých P vln“ mezi skupinami FS a SINUS. Hodnoceno bylo 36 P vln, ze kterých 11 splňovalo definici „dlouhé P vlny“. Významně převažoval výskyt „dlouhých P vln“ ve skupině FS – 8 (42%) ve srovnání se skupinou SINUS – 3 (18%).

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. Vzhledem k tomu, že nenacházíme jednoznačně významné rozdíly v délce P vln mezi skupinou pacientů s těžkou strukturální přestavbou síně a bez ní, byť jsou nálezy limitovány nízkou četností hodnocených případů, domníváme se, že příčina prodloužení spočívá spíše v prostém zvětšení LS než ve vlastní remodelaci. Jedná se ale o procesy úzce provázané a je otázkou, zda je možné je vůbec od sebe oddělit.

Goette a spol. (169) se, podobně jako Röcken, zabýval studiem resekovaných pravých oušek u pacientů podstupujících otevřenou kardiochirurgickou operaci. Sledoval jednak množství fibrózy v síňovém myokardu, jednak trvání P vlny. Právě kombinaci jizvení a prodloužení trvání P vlny ($P \geq 100$ ms) shledal jako faktory 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 nezávislými faktory.

Röcken a spol. (6) se zabýval širším spektrem strukturálních změn; kromě fibrózy i přítomností amyloidu. Jak již bylo uvedeno výše, v jejich souboru přítomnost amyloidu korelovala s věkem, délkou trvání P vlny a přítomností FS. Na základě mnohočetné logistické regresivní analýzy se amyloid, na rozdíl od jizvení, dokonce ukázal být 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 IAA s FS? Amyloid pravděpodobně nepatří mezi silné prediktory FS, současně ale 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 srdce s FS jsou provázána významně výraznější amyloidózou ve srovnání se srdci se sinusovým rytmem. Fibrilární formy ANP indukují apoptózu a amyloidová depozita prokazatelně narušují kontraktilitu a vedení kardiomyocytů. Ačkoliv je IAA trvalou strukturální změnou úzce provázanou s FS, výše popsané skutečnosti naznačují, že FS působí na množství amyloidu spíše modulačně, než že by byla přímo iniciátorem formování amyloidu. Amyloidóza přesto právem patří do skupiny bludných kruhů provázejících FS. 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 se věnuje celá řada klinických studií. Například Cui a spol. (170) v souboru 157 pacientů s paroxysmální FS studoval faktory, které jsou spojeny s rekurencí FS. Ukázalo se, 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 (Pmax). Právě delší P vlna u osob se sinusovým rytmem indikuje zvýšené riziko vzniku FS.

Vassilikos a spol. (171) se zabýval detailním studiem P vln v souboru 50 pacientů s paroxysmální FS; tito měli ve srovnání se zdravou kontrolní skupinou P vlnu signifikantně delší. V našem souboru bylo možné sice pozorovat poněkud delší P vlny ve skupině FS, nejvýrazněji u podskupiny PERM (početně velmi malá skupina), nejednalo se ale o rozdíl, který by byl ve srovnání s kontrolní skupinou statisticky významný. Největší rozdíl v maximální délce P vlny bylo možné v našem souboru nalézt pouze mezi případy s těžkou amyloidózou a případy bez přítomného amyloidu, ale i zde rozdíl nedosáhl statistické významnosti.

Spojitost prodloužené P vlny s možností predikovat rekurenci atak FS u paroxysmální FS popsali kromě uvedeného Vassilikose a spol. (171), také Ishimoto a spol. (172), Yamada a spol. (173) či Aras a spol. (174). Prodloužené trvání P vlny se ukázalo být také nezávislým prediktorem pooperační FS (169). Platonov (175) více zdůrazňoval význam morfologie P vln. Ariyarajah a spol. (176) 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. (177) v rámci velmi rozsáhlé metaanalýzy případů z Framinghamské populační studie a studie ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). Do studie bylo zařazeno více než 15 tisíc pacientů a sledován byl vývoj během 10 let. 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“.

Limitace studie

Jsme si vědomi, že práce je zatížena některými limity. Prvním problémem bylo získávání a interpretace dat z klinické dokumentace zemřelých, na základě kterého byly případy dále rozřazeny do jednotlivých skupin a podskupin. Klasifikace FS byla v klinické dokumentaci nejednotná, místy zavádějící. Ačkoliv byl u většiny případů jasně popsán typ FS, našlo se poměrně dost případů s vágní informací o „chronické FS“ a vzácně pak i pouze údaj o FS v anamnéze, bez bližší specifikace. Takové případy pak vyžadovaly hlubší pátrání v historii zemřelého.

Další případná limitace se týká hodnocení EKG záznamů. Vzhledem k jen dočasné spolupráci se zahraničním kardiologem Vignendrou Ariyarajahem, který zajišťoval hodnocení EKG záznamů zemřelých a významně se podílel na vlastním nastavení studie, byla část ekg záznamů vyhodnocena MUDr. Jiřím Novým. Hodnocení probíhalo za shodných podmínek po předchozím odečtení části již vyhodnocených záznamů (v rámci zpětné vazby hodnocení).

Dále jsou to omezení související s medikací pacientů. Medikace a její případný vliv na vedení vzruchu myokardem totiž nebyla brána v úvahu. Několik případů muselo být z hodnocení vyloučeno z důvodu nehodnotitelného EKG záznamu pro artefakty, arteficiální stimulaci či přítomnost změn při akutním infarktu myokardu.

Původním záměrem bylo vyhodnotit vývoj strukturálních a elektrofyziologických změn v závislosti na věku zemřelých. Nepodařilo se ale neshromáždit dostatečné množství případů FS z nižších věkových skupin. Proto, aby byla zachována věková korelace v hodnocených skupinách a podskupinách, byla značná část srdcí od mladších pacientů, ve valné většině náležející do kontrolní skupiny SINUS, z hodnocení vyloučena. S tímto souvisí limitace plynoucí z relativně nízkého počtu hodnocených subjektů.

A konečně, histologické hodnocení a skórování rozsahu strukturálních změn v síňovém myokardu může být limitováno jejich subjektivitou; všechny případy byly hodnoceny pouze jednou osobou. Na tuto skutečnost je však možno pohlížet také pozitivně, neboť zajistila jednotnost ve skórování tíže postižení.

10 Závěry práce

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 a elektrofyzilogickými změnami.

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 pravostranného a levostranného síňového myokardu, přičemž jednoznačně dominuje postižení levé síně. Vliv na tuto predominanci má pravděpodobně vyšší tlaková zátěž stěny levé síně. Nejvýrazněji byly fibrózou 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. V naší dříve provedené pilotní studii (161) se přitom zdálo, že mezi jednotlivými oddíly existuje ustálené pořadí v tíži projizvení, které navíc inverzně odpovídalo míře infiltrace amyloidem.

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 její zadní stěnou a stropem.

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 kontrolou. 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**.

Věřím, že se podařilo splnit všechny vytyčené cíle. Předkládaná práce dokresluje a rozšiřuje znalosti o přestavbě srdečních síní při fibrilaci síní.

Poznatky o distribuci strukturálních změn popsané v předkládané práci 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.

Osobní přínos doktoranda

V rámci disertační práce jsem prováděla odběry srdcí, jejich makroskopické hodnocení, odběr vzorků a následné histologické hodnocení všech zhotovených preparátů, včetně speciálních barvení (*asi 5000 skl*). Zajišťovala jsem EKG záznamy a jejich distribuci k hodnocení. Dohledávala jsem klinická data v dokumentaci zemřelých. V těsné spolupráci s RNDr. Evou Čermákovou jsem následně statisticky vyhodnotila získaná data a výsledky předkládám v této práci.

11 Literatura

1. **Kautzner J.** Fibrilace síní v běžné praxi /Special edition. *Praha:MaxdorfJessenius*, 2012; ISBN 978-80-7345-271-1.
2. **Lukl J.** Fibrilace síní. *Praha:Grada Publishing, a.s.*, 2009; ISBN 978-80-247-2768-4.
3. **Eckstein J, Verheule S, de Groot NM, Allessie M, Schotten U.** Mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation in chronically dilated atria. *Prog Biophys Mol Biol.* 2008, 97(2-3):435-51.
4. **Čihák R.** Katetrizační ablace u fibrilace síní. *Kardiologická revue.* 2002, 2:125-9.
5. **Allessie M, Ausma J, Schotten U.** Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002, 54(2):230-46.
6. **Röcken C, Peters B, Juenemann G, et al.** Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 2002, 106(16):2091-7.
7. **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.
8. **Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al.** Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004, 110(9):1042-6.
9. **Čihák R, Heinc P, Haman L, Fiala M, Neužil P, Toman O.** Fibrilace síní. *Cor et Vasa.* 2011, 53(Suppl 1): 27-52.
10. **Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, et al.** Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012, 5(1):85-93.
11. **Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al.** Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014, 129(8):837-47.
12. **Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al.** 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015, 386(9989):154-62.
13. **Framingham heart study.** 2018 [Online] Dostupné z URL <https://www.framinghamheartstudy.org/index.php>.
14. **Rotterdam study.** 2018 [Online] Dostupné z URL <http://www.epib.nl/research/ergo.htm>.
15. **The Cardiovascular Health Study.** 2018 CHS Coordinating Center University of Washington, Seattle [Online] Dostupné z URL <https://chs-nhlbi.org/>.

16. **Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al.** Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006, 27(8):949-53.
17. **Heeringa J.** Atrial fibrillation: is the prevalence rising? *Europace.* 2010, 12(4):451-2.
18. **Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM.** Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1982, 306(17):1018-22.
19. **Corradi D.** Atrial fibrillation from the pathologist's perspective. *Cardiovasc Pathol.* 2014, 23(2):71-84.
20. **Lévy S, Maarek M, Coumel P, et al.** Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *Circulation.* 1999, 99(23):3028-35.
21. **Tucker NR, Clauss S, Ellinor PT.** Common variation in atrial fibrillation: navigating the path from genetic association to mechanism. *Cardiovasc Res.* 2016, 109(4):493-501.
22. **Sinner MF, Ellinor PT, Meitinger T, Benjamin EJ, Käåb S.** Genome-wide association studies of atrial fibrillation: past, present, and future. *Cardiovasc Res.* 2011, 89(4):701-9.
23. **Magnani JW, Rienstra M, Lin H, et al.** Atrial fibrillation: current knowledge and future directions in epidemiology and genomics. *Circulation.* 2011, 124(18):1982-93.
24. **Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, et al.** Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol.* 2014, 63(12):1200-10.
25. **Mahida S, Ellinor PT.** New advances in the genetic basis of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012, 23(12):1400-6.
26. **Kerr CR, Humphries KH, 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.
27. **Pillariseti 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.
28. **Kato T, Yamashita T, Sagara K, Iinuma H, Fu L-T.** Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study. *Circ J.* 2004, stránky 68(6):568-72.
29. **de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, et al.** Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010, 55(8):725-31.
30. **Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al.** Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997, 96(7):2455-61.

31. **Jahangir A, Lee V, Friedman PA, et al.** Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007, 115(24):3050-6.
32. **Rosenberg MA, Patton KK, Sotoodehnia N, et al.** The impact of height on the risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*. 2012, 33(21):2709-17.
33. **Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Buring JE, Albert CM.** Birth weight is a significant risk factor for incident atrial fibrillation. *Circulation*. 2010, 122(8):764-70.
34. **Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, et al.** Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options--a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2012, 14(1):8-27.
35. **Camm AJ, Al-Khatib SM, Calkins H, et al.** A proposal for new clinical concepts in the management of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2012, 164(3):292-302.
36. **Musil V.** Rizikové faktory fibrilace síní. *Kardiol Rev Int Med*. 2010, 12(3): 131-3.
37. **Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al.** Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1997, 336(13):905-11.
38. **Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, et al.** KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*. 2003, 299(5604):251-4.
39. **Lubitz SA, Sinner MF, Lunetta KL, et al.** Independent susceptibility markers for atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Circulation*. 2010, 122(10):976-84.
40. **Poudel P, Xu Y, Cui Z, Sharma D, Tian B, Paudel S.** Atrial fibrillation: recent advances in understanding the role of microRNAs in atrial remodeling with an electrophysiological overview. *Cardiology*. 2015, 131(1):58-67.
41. **Aschermann M et al.** Kardiologie. *Praha: Galén*, 2004; ISBN 8072622900.
42. **Vojáček J, Kettner J.** Klinická kardiologie. *Hradec Králové: RNDr. František Skopec - Nucleus HK*, 2009; s. 286-290. ISBN 978-80-87009-58-1.
43. **Howlett PJ, Hatch FS, Alexeenko V, Jabr RI, Leatham EW, Fry CH.** Diagnosing paroxysmal atrial fibrillation: are biomarkers the solution to this elusive arrhythmia? *Biomed Res Int*. 2015, 1-10.
44. **de Bakker JM, Ho SY, Hocini M.** Basic and clinical electrophysiology of pulmonary vein ectopy. *Cardiovasc Res*. 2002, 54(2):287-94.
45. **Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, et al.** Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998, 339 (10):659-66.

46. **Oral H, Knight BP, Tada H, et al.** Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002, 105(9):1077-81.
47. **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.
48. **Šteiner I, Hájková P, Kvasnička J, Kholová I.** Plicní žíly a fibrilace síní - studie 100 srdcí. *Čes.-slov. Patol*. 2005, 41(4):124–131.
49. **Hassink RJ, Aretz HT, 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.
50. **Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, Farré J, Anderson RH, Sánchez-Quintana D.** Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart*. 2001, 86(3):265-70.
51. **Nathan H, Eliakim M.** The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation*. 1966, 34:412-422.
52. **Eisenberger M, Bulava SA, Fiala M.** Základy srdeční elektrofyziologie a katetrových ablací. *Praha: Grada Publishing, a.s.*. 2012; ISBN 978-80-247-3677-8.
53. **Gherghiceanu M, Hinescu ME, Andrei F, et al.** Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in myocardial sleeves of human pulmonary veins. *J Cell Mol Med*. 2008, 12(5A):1777-81.
54. **Saito T, Waki K, Becker AE.** Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000, 11(8):888-94.
55. **Hinescu ME, Popescu LM.** Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human atrial myocardium. *J Cell Mol Med*. 2005, 9(4):972-5.
56. **Hinescu ME, Gherghiceanu M, Mandache E, Ciontea SM, Popescu LM.** Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in atrial myocardium: ultrastructural and immunohistochemical characterization. *J Cell Mol Med*. 2006, 10(1):243-57.
57. **de Bakker JM, Ho SY, Hocini M.** Basic and clinical electrophysiology of pulmonary vein ectopy. *Cardiovasc Res*. 2002, 54(2):287-94.
58. **Chen PS, Chou CC, Tan AY, et al.** The mechanisms of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006, 17 Suppl 3:S2-7.
59. **Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA.** Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec*. 1997, 247(2):289-98.

60. **Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U, Lazzara R, Jackman WM.** Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2005, 45(11):1878-86.
61. **Korantzopoulos P, Kolettis TM, Galaris D, Goudevenos JA.** The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2007, 115(2):135-43.
62. **Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al.** C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001, 104(24):2886-91.
63. **Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al.** Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003, 108(24):3006-10.
64. **Dernellis J, Panaretou M.** Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2005, 150(5):1064.
65. **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.
66. **Petrů J.** Farmakologická a nefarmakologická léčba fibrilace síní - současný pohled. *Kardiolog Rev Int Med.* 2015, 17(3): 221-4.
67. **Bulava A, Mokráček A.** Moderní trendy v léčbě dlouhodobé perzistující fibrilace síní. *Kardiolog Rev Int Med.* 2014, 16(3): 185-190.
68. **Lábrová R, Špinar J.** Upstream terapie u fibrilace síní. *Kardiolog Rev.* 2011, 13(3): 160-6.
69. **Vaidya K, Arnott C, Russell A, Masson P, Sy RW, Patel S.** Pulmonary vein isolation compared to rate control in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2015, 24(8):744-52.
70. **Mihalová Z, Hlásenský J, Lábrová R, Špinar J, Ludka O.** Skórovací systémy u fibrilace síní. *Kardiolog Rev Int Med.* 2015, 17(2): 121-5.
71. **Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ.** Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010, 137(2):263-72.
72. **Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY.** A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial

fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010, 138(5):1093-100.

73. **Kautzner J, Pirk J.** Chirurgická léčba fibrilace síní. *Kardiologická revue*. 2002, 2:130-4.

74. **Kautzner J.** Katetrizační ablace fibrilace síní: Skutečná terapeutická alternativa? *Interv Akut Kardiol*. 2004, 3: 167-9.

75. **Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, et al.** The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991, 101(4):569-83.

76. **Lall SC, Melby SJ, Voeller RK, et al.** The effect of ablation technology on surgical outcomes after the Cox-maze procedure: a propensity analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007, 133(2):389-96.

77. **Kurfist V, Kuta B, Čanádiová J, Mokráček A.** Clinical impact of left atrial appendage resection versus preservation during surgical ablation of atrial fibrillation. *Cor et Vasa*. 2015, 57(3):e176–e180.

78. **Parížek P, Haman L, Dostálová H, Duda J, Popelka J.** Long-term outcome of catheter ablation therapy of supraventricular tachyarrhythmias. *Vnitr Lek*. 2011, 57(6):546-50.

79. **Fiedler L, Eitel Ch, Rolf S.** Current status and future catheter ablation strategies in atrial fibrillation. *Cor et Vasa*. 2014, 56:e19-e26.

80. **Durdil V.** Katetrizační léčba fibrilace síní. *Kardiol Rev Int Med*. 2015, 17(1): 28-31.

81. **Iesaka Y.** Frontier of catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2011, 58(2):99-107.

82. **Kocyigit D, Canpolat U, Aytemir K.** Who Needs Catheter Ablation And Which Approach? *J Atr Fibrillation*. 2015, 8(4):1335.

83. **Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al.** A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004, 43(11):2044-53.

84. **Nademanee K, Lockwood E, Oketani N, Gidney B.** Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate. *J Cardiol*. 2010, 55(1):1-12.

85. **Haïssaguerre M, Shah DC, Jaïs P, et al.** Mapping-guided ablation of pulmonary veins to cure atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2000, 86(9A):9K-19K.

86. **Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC** Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*. 2000, 101(12):1409-17.

87. **Haïssaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al.** Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005, 16(11):1138-47.
88. **Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al.** Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005, 16(11):1125-37.
89. **Jalife J, Kaur K.** Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med.* 2015, 25(6):475-84.
90. **Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA.** Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995, 92(7):1954-68.
91. **Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS.** Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008, 51(1):1-11.
92. **Nair GM, Nery PB, Redpath CJ, Birnie DH.** The role of renin angiotensin system in atrial fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2014, 6(6):972.
93. **Al Ghamdi B, Hassan W.** Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanistic interactions and clinical implications. *J Atr Fibrillation.* 2009, 1(7): 395-416.
94. **Schoonderwoerd BA, Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, Crijns HJ.** Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005, 48(3):153-68.
95. **Nattel S, Harada M.** Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2014, 63(22):2335-45.
96. **Elvan A, Wylie K, Zipes DP.** Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. Electrophysiological remodeling. *Circulation.* 1996, 94(11):2953-60.
97. **Schmitt H, Liang BT, Pickett Ch.** Ischemic conditioning an atrial fibrillation: Hope for a new therapy? *J Atr Fibrillation.* 2013, 5(6):146-156.
98. **Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al.** Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1994, 23(7):1535-40.
99. **Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM.** Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation.* 1995, 91(5):1588-95.

100. **Ausma J, Wijffels M, Thoné F, Wouters L, Allessie M, Borgers M.** Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 1997, 96(9):3157-63.
101. **Everett TH, Li H, Mangrum JM, et al.** Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2000, 102(12):1454-60.
102. **Ausma J, Dispersyn GD, Duimel H, et al.** Changes in ultrastructural calcium distribution in goat atria during atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*. 2000, 32(3):355-64.
103. **Dispersyn GD, Ausma J, Thoné F, et al.** Cardiomyocyte remodelling during myocardial hibernation and atrial fibrillation: prelude to apoptosis. *Cardiovasc Res*. 1999, 43(4):947-57.
104. **Corradi D, Callegari S, Benussi S, et al.** Myocyte changes and their left atrial distribution in patients with chronic atrial fibrillation related to mitral valve disease. *Hum Pathol*. 2005, 36(10):1080-9.
105. **Rücker-Martin C, Pecker F, Godreau D, Hatem SN.** Dedifferentiation of atrial myocytes during atrial fibrillation: role of fibroblast proliferation in vitro. *Cardiovasc Res*. 2002, 55(1):38-52.
106. **McManus DD, Xanthakis V, Sullivan LM, et al.** Longitudinal tracking of left atrial diameter over the adult life course: Clinical correlates in the community. *Circulation*. 2010, 121(5):667-74.
107. **Bouzas-Mosquera A, Broullón FJ, Álvarez-García N, et al.** Left atrial size and risk for all-cause mortality and ischemic stroke. *CMAJ*. 2011, 183(10):E657-64.
108. **Triposkiadis F, Tentolouris K, Androulakis A, et al.** Left atrial mechanical function in the healthy elderly: new insights from a combined assessment of changes in atrial volume and transmitral flow velocity. *J Am Soc Echocardiogr*. 1995, 8(6):801-9.
109. **Gardin JM, Henry WL, Savage DD, Ware JH, Burn C, Borer JS.** Echocardiographic measurements in normal subjects: evaluation of an adult population without clinically apparent heart disease. *J Clin Ultrasound*. 1979, 7(6):439-47.
110. **Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung DY, Schiller NB, Ross DL.** Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable? *J Am Coll Cardiol*. 2002, 40(9):1630-5.
111. **Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, Weyman AE.** Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation*. 1990, 82(3):792-7.

112. **Tanabe T, Deguchi Y, Handa S, Takahashi A, Fukushi H.** Longer longitudinal atrial dimension in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation: A possible cause of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2001, 142(4):669-78.
113. **Kühl JT, Lønborg J, Fuchs A, et al.** Assessment of left atrial volume and function: a comparative study between echocardiography, magnetic resonance imaging and multi slice computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012, 28(5):1061-71.
114. **Floria M, Jamart J, Schroeder E, Georgesu CA.** Echocardiographic parameters associated with asymmetrical structural remodeling in patients with or without atrial fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2014, 7(4): 1159.
115. **van der Velden HMW, van der Zee L, Wijffels MC, et al.** Atrial fibrillation in the goat induces changes in monophasic action potential and mRNA expression of ion channels involved in repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000, 11(11):1262-9.
116. **Leung DY, Boyd A, Ng AA, Chi C, Thomas L.** Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications. *Am Heart J.* 2008, 156(6):1056-64.
117. **Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, et al.** Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Am Heart J.* 1999, 137(3):494-9.
118. **Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D.** Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1995, 92(4):835-41.
119. **Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D.** Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998, 98(10):946-52.
120. **Benjamin EJ, Chen PS, Bild DE, et al.** Prevention of atrial fibrillation: report from a national heart, lung, and blood institute workshop. *Circulation.* 2009, 119:606-618.
121. **Ad N, Henry L, Hunt S, Holmes SD.** Should surgical ablation for atrial fibrillation be performed in patients with a significantly enlarged left atrium? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014, 147(1):236-41.
122. **Corradi D, Callegari S, Benussi S, et al.** Regional left atrial interstitial remodeling in patients with chronic atrial fibrillation undergoing mitral-valve surgery. *Virchows Arch.* 2004, 445(5):498-505.
123. **Gramley F, Lorenzen J, Jedamzik B, et al.** Atrial fibrillation is associated with cardiac hypoxia. *Cardiovasc Pathol.* 2010, 19(2):102-11.
124. **Park JH, Pak HN, Lee S, Park HK, Seo JW, Chang BC.** The clinical significance of

the atrial subendocardial smooth muscle layer and cardiac myofibroblasts in human atrial tissue with valvular atrial fibrillation. *Cardiovasc Pathol*. 2013, 22(1):58-64.

125. **Gaudesius G, Miragoli M, Thomas SP, Rohr S.** Coupling of cardiac electrical activity over extended distances by fibroblasts of cardiac origin. *Circ Res*. 2003, 93(5):421-8.

126. **Mayyas F, Alzoubi KH, Van Wagoner DR.** Impact of aldosterone antagonists on the substrate for atrial fibrillation: aldosterone promotes oxidative stress and atrial structural/electrical remodeling. *Int J Cardiol*. 2013, 168(6):5135-42.

127. **Ohtani T, Ohta M, Yamamoto K, et al.** Elevated cardiac tissue level of aldosterone and mineralocorticoid receptor in diastolic heart failure: Beneficial effects of mineralocorticoid receptor blocker. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007, 292(2):R946-54.

128. **Li D, Shinagawa K, Pang L, et al.** Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation*. 2001, 104(21):2608-14.

129. **Russo AD, Conti S, Al-Mohani G, et al.** New imaging technologies to characterize arrhythmic substrate. *J Atr Fibrillation*. 2014, 7(4):1137.

130. **Röcken C, Sletten K.** Amyloid in surgical pathology. *Virchows Arch*. 2003, 443(1):3-16.

131. **Westermarck GT, Fändrich M, Westermarck P.** AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapy. *Annu Rev Pathol*. 2015, 10:321-44.

132. **Walley VM, Kisilevsky R, Young ID.** Amyloid and the cardiovascular system: A review of pathogenesis and pathology with clinical correlations. *Cardiovasc Pathol*. 1995, 4(2):79-102.

133. **Elleder M.** Amyloid a amyloidosis. 2009. [Online] Dostupné z URL <http://www1.lfl.cuni.cz/udmp/web2/cell/amyloid.pdf>

134. **Nizhnikov AA, Antonets KS, Inge-Vechtomov SG.** Amyloids: from pathogenesis to function. *Biochemistry (Mosc)*. 2015, 80(9):1127-44.

135. **Dogan A.** Amyloidosis: insights from proteomics. *Annu Rev Pathol*. 2017, 12:277-304.

136. **Sidorova TN, Mace LC, Wells KS, et al.** Hypertension is associated with preamyloid oligomers in human atrium: a missing link in atrial pathophysiology? *J Am Heart Assoc*. 2014, 3(6):e001384.

137. **Sidorova TN, Yermalitskaya LV, Mace LC, 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.

138. **Falk RH, Dubrey SW.** Amyloid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010, 52(4):347-61.

139. **Falk RH.** Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005, 112(13):2047-60.
140. **Falk RH, Comenzo RL, Skinner M.** The systemic amyloidoses. *N Engl J Med*. 1997, 337(13):898-909.
141. **Hájková P.** Myokardiální rukávce plicních žil a fibrilace síní. Hradec Králové, 2006. 107 s. Disertační práce. Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové. Školitel Prof. MUDr. Ivo Šteiner, CSc.
142. **Bednář B a spol.** Patologie. *Praha: AVICENUM*, 1982; sv.1, s.73-8. ISBN 08-015-82.
143. **Kholová I, Niessen HW.** Amyloid in the cardiovascular system: a review. *J Clin Pathol*. 2005, 58(2):125-33.
144. **Steiner I.** The prevalence of isolated atrial amyloid. *J Pathol*. 1987, 153(4):395-8.
145. **Kašánková A.** Histologický průkaz izolovaného síňového amyloidu - srovnání metodik. *Sborník abstrakt 50. studentské vědecké konference*. Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové. Školitel Prof. MUDr. Ivo Šteiner, CSc.; 2004. [Online] Dostupné z URL <https://www.lfhk.cuni.cz/Students/Undergraduate-Study/SVOC/Archive-SVOC/SVOC-Abstrakta-2004.aspx/225>
146. **Bagriantsev SN, Kushnirov VV, Liebman SW.** Analysis of amyloid aggregates using agarose gel electrophoresis. *Methods Enzymol*. 2006, 412:33-48.
147. **Kryndushkin DS, Alexandrov IM, Ter-Avanesyan MD, Kushnirov VV.** Yeast [PSI+] prion aggregates are formed by small Sup35 polymers fragmented by Hsp104. *J Biol Chem*. 2003, 278(49):49636-43.
148. **Westermarck P, Stenkvist B.** A new method for the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med*. 1973, 132(4):522-3.
149. **Crotty TB, Li CY, Edwards WD, Suman VJ.** Amyloidosis and endomyocardial biopsy: Correlation of extent and pattern of deposition with amyloid immunophenotype in 100 cases. *Cardiovasc Pathol*. 1995, 4(1):39-42.
150. **Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH.** Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med*. 2005, 165(12):1425-9.
151. **Westermarck P, Johansson B, Natvig JB.** Senile cardiac amyloidosis: evidence of two different amyloid substances in the ageing heart. *Scand J Immunol*. 1979, 10(4):303-8.
152. **Sawabe M, Hamamatsu A, Ito T, et al.** Early pathogenesis of cardiac amyloid deposition in senile systemic amyloidosis: close relationship between amyloid deposits and the basement membranes of myocardial cells. *Virchows Arch*. 2003, 442(3):252-7.

153. **Johansson B, Westermark P.** The relation of atrial natriuretic factor to isolated atrial amyloid. *Exp Mol Pathol.* 1990, 52(3):266-78.
154. **Levin ER, Gardner DG, Samson WK.** Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998, 339(5):321-8.
155. **Steiner I, Hájková P.** Patterns of isolated atrial amyloid: a study of 100 hearts on autopsy. *Cardiovasc Pathol.* 2006, 15(5):287-90.
156. **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.
157. **Matsutani H, Hoshii Y, Setoguchi M, et al.** Vascular amyloid of unknown origin and senile transthyretin amyloid in the lung and gastrointestinal tract of old age: histological and immunohistochemical studies. *Pathol Int.* 2001, 51(5):326-32.
158. **Sharma PP, Payvar S, Litovsky SH.** Histomorphometric analysis of intramyocardial vessels in primary and senile amyloidosis: epicardium versus endocardium. *Cardiovasc Pathol.* 2008, 17(2):65-71.
159. **Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, et al.** Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 2001, 103(5):691-8.
160. **Marchese P, Bursi F, Delle Donne G, et al.** Indexed left atrial volume predicts the recurrence of non-valvular atrial fibrillation after successful cardioversion. *Eur J Echocardiogr.* 2011, 12(3):214-21.
161. **Matějková A, Šteiner I.** Morfologické a elektrofyziologické změny srdečních síní zemřelých s fibrilací síní - pilotní studie. *Cesk Patol.* 2014, 50(4):150-4.
162. **Saffitz JE, Schuessler RB.** Altered atrial structure begets atrial fibrillation, but how? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004, 15(10):1175-6.
163. **Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ.** Cardiovascular pathology, 3rd edition, New York, NY:Churchill Livingstone; 2001; s. 607-628. ISBN 978-0443065354.
164. **Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, 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.
165. **Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY.** 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.
166. **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 maze procedure. *J Am Coll Cardiol*. 2002, 39(2):288-94.

167. **Schubert D, Behl C, Lesley R, et al.** Amyloid peptides are toxic via a common oxidative mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995, 92(6):1989-93.

168. **Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D.** Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994, 89(2):724-30.

169. **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.

170. **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.

171. **Vassilikos V, Dakos G, Chatzizisis YS, 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.

172. **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.

173. **Yamada T, Fukunami M, Shimonagata T, et al.** Prediction of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure: a prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2000, 35(2):405-13.

174. **Aras D, Maden O, Ozdemir O, et al.** Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Int J Cardiol*. 2005, 99(1):59-64.

175. **Platonov PG.** Atrial conduction and atrial fibrillation: what can we learn from surface ECG? *Cardiol J*. 2008, 15(5):402-7.

176. **Ariyaratne V, Fernandes J, Kranis M, Apiyasawat S, Mercado K, Spodick DH.** Prospective evaluation of atrial tachyarrhythmias in patients with interatrial block. *Int J Cardiol*. 2007, 118(3):332-7.

177. **Magnani JW, 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.e1.

12 Seznam popisů tabulek, grafů a obrazové dokumentace

Tabulky

Tab. 1 Přehled v současnosti známých amyloidů - ve zkrácené formě převzato z práce Nizhnikova a spol. (134) - s. 45

Tab. 2 Základní charakteristiky skupin - s. 70

Tab. 3 Výskyt PŽ a MRPŽ v jednotlivých skupinách - s. 73

Tab. 4 Porovnání tíže jizvení síňového myokardu mezi dvěma (FS, SINUS) a třemi skupinami (PAROX, PERM, SINUS) - s. 75

Tab. 5 A) Pravolevé srovnání tíže jizvení síňového myokardu v rámci jednotlivých skupin
B) Pravolevé srovnání tíže amyloidózy IAA v rámci jednotlivých skupin - s. 76

Tab. 6 Porovnání tíže amyloidózy IAA mezi dvěma (FS, SINUS) a třemi skupinami (PAROX, PERM, SINUS) - s. 77

Tab. 7 A) Srovnání tíže jizvení mezi jednotlivými částmi LS
B) Srovnání tíže amyloidózy mezi jednotlivými částmi LS - s. 82

Tab. 8 EKG charakteristiky v jednotlivých skupinách - s. 83

Tab. 9 Porovnání EKG charakteristik mezi IAA 0 a IAA 3 - s. 84

Tab. 10 Srovnání četnosti „dlouhých P vln“ mezi IAA 0 a IAA 3 a skupinami FS a SINUS - s. 85

Grafy

Graf 1 Průměrná tíže jizvení v jednotlivých oblastech levé síně - s. 81

Graf 2 Průměrná tíže amyloidózy IAA v jednotlivých oblastech levé síně - s. 81

Graf 3 Procentuální zastoupení fibrilace síní (FS) a sinusového rytmu (SR) dle stupně jizvení síňového myokardu - s. 86

Graf 4 Procentuální zastoupení fibrilace síní (FS) a sinusového rytmu (SR) dle stupně infiltrace síňového myokardu IAA - s. 86

Obrázky

Obr. 1 EKG záznam počátku epizody FS u pacienta bez strukturálního onemocnění srdce, fokální spouštění - s. 12

- Obr. 2 Mapa světa ukazující prevalenci FS korelovanou s věkem (hodnoty na 100 000 obyvatel) dle studie 21 Global Burden of Disease (GBD) 2010 (11) - s. 14
- Obr. 3 Schéma Cox Maze IV techniky (převzato z práce Lall a spol. (76)) - s. 30
- Obr. 4 Hrubší depozitum IAA amyloidu v myokardu levé síně; v detailu imunohistochemický průkaz ANP. - s. 54
- Obr. 5 Hrubá uzlovitá depozice SSA - s. 56
- Obr. 6 Schéma znázorňující vyšetřované oblasti - s. 60
- Obr. 7 Přikrajovací protokol - s. 61
- Obr. 8 Nepřítomnost amyloidu v síňovém myokardu - IAA 0 - s. 62
- Obr. 9 Lehký stupeň infiltrace síňového myokardu amyloidem - IAA 1 - s. 62
- Obr. 10 Střední stupeň infiltrace síňového myokardu amyloidem - IAA 2 - s. 63
- Obr. 11 Těžký stupeň infiltrace síňového myokardu amyloidem - IAA 3 - s. 63
- Obr. 12 Současný výskyt dvou typů amyloidu - s. 64
- Obr. 13 Nepřítomnost jizvení v síňovém myokardu – stupeň 0 - s. 64
- Obr. 14 Lehký stupeň jizvení síňového myokardu – stupeň 1 - s. 65
- Obr. 15 Střední stupeň jizvení síňového myokardu – stupeň 2 - s. 65
- Obr. 16 Těžký stupeň jizvení síňového myokardu – stupeň 3 - s. 66
- Obr. 17 Nepřítomnost infiltrace amyloidem uvnitř SA uzlu - s. 78
- Obr. 18 Nepřítomnost infiltrace amyloidem uvnitř SA uzlu (imunohistochemický průkaz ANP (CBL)) - s. 79
- Obr. 19 Hrubá depozita senilního systémového amyloidu - s. 80
- Obr. 20 Pozitivní průkaz ANP v hrubém amyloidovém depozitu v síňovém myokardu - s. 80

13 Poděkování

Práce byla podpořena programy PRVOUK P37/11 a PROGRES Q40/11 a projekty BBMRI-CZ LM2010004, BBMRI-CZ EF16 013/0001674 a SVV 266902/2013.

Ráda bych poděkovala všem, kteří se podíleli na vytvoření této práce. Především bych chtěla vyjádřit díky svému školiteli prof. MUDr. Ivo Šteinerovi, CSc. za jeho velkou trpělivost a vedení během celého postgraduálního studia, za cenné rady a připomínky při tvorbě disertační práce a za to, že mě nenechal studium vzdát, podpořil mě ve snaze o jeho dokončení a dovedl mě až k sepsání výsledků naší mnohaleté práce. Děkuji také přednostovi Fingerlandova ústavu patologie prof. MUDr. Aleši Ryškovi, Ph.D. za přečtení pracovní verze disertační práce, za jeho cenné připomínky a povzbuzení k dokončení postgraduálního studia.

Dále bych ráda poděkovala Vignendrovi Ariyarajahovi, MD za připomínky a nápady, které zásadním způsobem přispěly k celkovému nastavení studie, a za hodnocení EKG záznamů. Velice vděčná jsem MUDr. Jiřímu Novému, který byl ochotný vyhodnotit část EKG záznamů a umožnil tak dokončení práce. Za pomoc se statistickou analýzou získaných dat patří můj velký dík RNDr. Evě Čermákové z Ústavu biofyziky Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Děkuji také kolegům z Fingerlandova ústavu patologie, kteří mi byli oporou. Především bych ráda poděkovala svým přítelkyním a kolegyním MUDr. Markétě Nové a MUDr. Folakemi Torgersen, Ph.D., které mě během celého studia podporovaly a neustaly ani v době, kdy přerušily z mateřských a profesních důvodů své působení na Fingerlandově ústavu.

Práce by nemohla vzniknout ani bez kolektivu pracovníků Fingerlandova ústavu, kteří se podíleli na zhotovení velkého množství preparátů vyšetřených v rámci této studie, čehož si velice cením.

Největší dík však patří mým rodičům Janě a Miroslavu Kaštánkovým, bez kterých bych se nikdy nedostala tak daleko. Vždy mi byli velkou oporou, pozorně a trpělivě naslouchali mým přáním a steskům a byli tu vždy, když jich bylo třeba. Děkuji také svým synům za to, že jsou. A děkuji všem babičkám a svým sourozencům nejenom za podporu v mém vědeckém snažení, ale také za čas strávený s mými dětmi, čímž mi mé vědecké úsilí usnadnili.