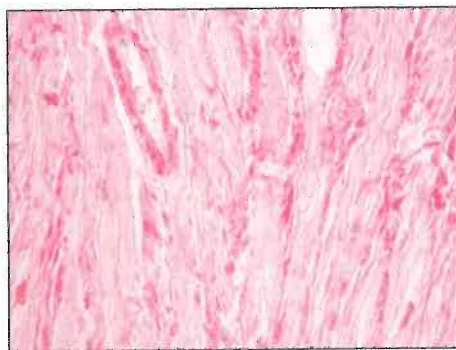


Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Hradci Králové

MUDr. Petra Hájková

Myokardiální rukávce plicních žil a fibrilace síní



Disertační práce
Hradec Králové 2006

Myokardiální rukávce plicních žil a fibrilace síní

MUDr. Petra Hájková

Fingerlandův ústav patologie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci
Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Obor: Patologie

MUDr. Petra Hájková

Fingerlandův ústav patologie

Fakultní nemocnice

500 05 Hradec Králové

tel.: 495 832 287

fax: 495 832 004

email: petra.hajkova@volny.cz

Hradec Králové 2006

Obsah

1	Přehled použitých zkratek.....	4
2	Úvod	6
3	Cíle disertační práce	7
4	Fibrilace síní	8
4.1	Základní anatomické a fyziologické údaje	8
4.2	Fibrilace síní.....	11
4.3	Léčba FS	18
5	Myokardiální rukávce plicních žil	22
5.1	Elektrofyziologické vlastnosti kardiomyocytů v MRPŽ	30
6	Amyloidóza.....	34
6.1	Na věk vázané (senilní) amyloidy.....	41
6.1.1	Izolovaný síňový amyloid (IAA)	42
6.1.2	Systémový senilní srdeční amyloid (SSA).....	45
7	Metodika a způsob získávání dat.....	48
8	Statistické metody.....	56
9	Výsledky	57
9.1	Amyloid v srdečních síních a v MRPŽ.....	59
9.2	Jizvení v MRPŽ	64
9.3	Další patologické změny v MRPŽ.....	70
10	Diskuse	73
11	Závěr	79
12	Literatura.....	81
13	Seznam tabulek a grafů.....	100
14	Poděkování	107

1 Přehled použitých zkratk

AA	sekundární amyloid
AF	familiární amyloidóza
AH	amyloid těžkých řetězců
AL	amyloid lehkých řetězců (primární amyloid)
ANP	atriální natriuretický peptid
Apo - SAA	apolipoprotein sérového amyloidu A
AP	P komponenta amyloidu
AV - junkce, uzel	atrioventrikulární junkce, uzel
CCS - lacZ	cardiac conduction system - beta D galactosidase reporter gene, gen pro přenos beta galaktosidázy v buňkách srdečního převodního systému
CHF	congestive heart failure, městnavé srdeční selhání
CTGF	connective tissue growth factor, růstový faktor pojivové tkáně
DAD	delayed afterdepolarizations, pozdní následné depolarizace
DM	diabetes mellitus
EAD	early afterdepolarizations, časná následné depolarizace
Erks	extracelulární kinázy
FS	fibrilace síní
GAG	glykosaminoglykany
HE	hematoxylin - eosin
HN	hypertenzní nemoc
IAA	izolovaný síňový amyloid
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL - 1	interleukin 1
IVUS	intravaskulární ultrazvuk
LD	levá dolní plicní žíla
LH	levá horní plicní žíla
LS	levá síň
MRPŽ	myokardiální rukávce plicních žil
P	společná pravá plicní žíla
PD	pravá dolní plicní žíla

PH	pravá horní plicní žíla
PŽ	plícní žíla (y)
PŽ - LS	junkce plicní žíly a levé síně
SA	sinoatriální uzel
SAP	sérový amyloid - P komponenta
SSA	systemový senilní srdeční amyloid
TGF - B1	tissue growth factor - B1, tkáňový růstový faktor - B1
TT	transthyretin derived amyloid, amyloid vznikající z transtyreтину
TTR	transtyreтин

2 Úvod

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

V posledních letech bylo elektrofyziologickými studii prokázáno, že ektopické vzruchy spouštějící FS vycházejí nejčastěji z výběžků myokardu na plicní žíly, z takzvaných myokardiálních rukávců plicních žil (MRPŽ) (48). Tento poznatek vzbudil zájem mnoha badatelů nejrůznějších oborů. MRPŽ byly popsány anatomy již počátkem minulého století, nebylo však mnoho známo o jejich funkci.

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

Jako první popsal amyloid makroskopicky Rokitansky (124) v roce 1842. Histologický popis a název amyloid pochází od Virchowa (145) z roku 1855. V roce 1876 popsal pražský patolog Soyka (133) stařecký amyloid srdce. Jeho variantu, izolovaný síňový amyloid (IAA), popsal Westermarck (147) roku 1979. Z let 1986 a 1990 pochází práce Kayeho a spol. (77, 78) a Johanssona a Westermarka (73); tito autoři prokázali, že bílkovinným prekurzorem IAA je atriální natriuretický peptid. Roku 1987 se IAA a jeho vztahem k věku zabýval také Šteiner (134).

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

3 Cíle disertační práce

Předkládaná disertační práce sleduje tyto cíle:

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

4 Fibrilace síní

4.1 Základní anatomické a fyziologické údaje

Podnět k srdečnímu stahu vzniká ve specializované převodní soustavě srdce, kterou se též šíří na ostatní myokard. Převodní soustava je tvořena sinoatriálním (SA) uzlem, síňovými meziuzlovými dráhami, atrioventrikulárním (AV) uzlem, Hisovým svazkem, jeho větvením a systémem Purkyňových vláken. SA uzel se nachází v oblasti sulcus terminalis mezi horní dutou žílou a pravým ouškem. Mikroskopicky obsahuje malé buňky, které jsou světlejší než okolní kardiomyocyty. Je v nich málo organel a jsou propojeny nexy; pravděpodobně jsou vlastními pacemakerovými buňkami a označují se jako buňky P. AV uzel je lokalizován na vrcholu Kochova trojúhelníku (trojúhelník je vpředu ohraničen úponem septálního cípu trikuspidální chlopně, vzadu Todarovou šlachou a dole ostií koronárního sinu a můstkem svaloviny mezi tímto ostií a trikuspidální chlopní). V síních existují mezi oběma uzly tři dráhy s buňkami téhož typu jako v Purkyňových vláknech: přední svazek Bachmanův, střední Wenckebachův a zadní Thorelův. Na AV uzel navazuje plynule Hisův svazek, z něhož na vrcholu mezikomorové přepážky odstupuje levé raménko, jeho pokračováním je raménko pravé. Levé raménko se dělí na přední a zadní svazek. Raménka i svazky jsou uloženy pod endokardem septa. Přecházejí v Purkyňova vlákna, která se rozbíhají ke všem částem komorového myokardu (8, 42). Purkyňova vlákna byla popsána již v roce 1839 (117). Jejich buňky jsou větší než buňky komorového myokardu. Elektronmikroskopicky obsahují hojný glykogen a menší množství mitochondrií i myofibril.

Za normálních podmínek tepou jednotlivé části srdce v zákonitém pořadí: stah síní (síňová systola) je následována stahem komor (komorová systola), během diastoly srdeční oddíly ochabují - diastola síní je následována diastolou komor.

Různé části převodní soustavy, stejně jako pracovní myokard, mají za patologických okolností schopnost spontánní tvorby vzruchů. SA uzel však tvoří normálně vzruchy nejrychleji a depolarizace se z něj rozšíří na ostatní oblasti dříve, než se samy spontánně vybijí. SA uzel je proto přirozeným udavatelem rytmu - srdečním pacemakerem a frekvence jeho vzruchů určuje frekvenci srdečních stahů. Impulsy tvořené SA uzlem se vedou síňovými dráhami, AV uzlem, Hisovým svazkem na obě raménka a cestou Purkyňových vláken ke komorovému svalu (42).

Síňová i komorová svalovina je tvořena buňkami, které mají vysoký negativní klidový potenciál (-80 až -90 mV). Při jejich aktivaci dochází ke snížení klidového potenciálu na úroveň prahového potenciálu a poté dochází k otevření sodíkových a vápníkových kanálů a ke vzniku akčního potenciálu, jenž se převádí na další buňky a vyústí v srdeční kontrakci (8).

Nejmenší množství elektrického proudu, který může aktivovat iontové kanály se nazývá prahový proud.

Po depolarizaci jsou sodíkové kanály kardiomyocytů inaktivovány. Doba trvání inaktivity sodíkových kanálů se nazývá refrakterní perioda. Během refrakterní periody nemohou buňky produkovat akční potenciály, proto vzniká ektopický vzruch mimo ně. Jestliže se však ektopický vzruch může propagovat elektrickými impulsy jinou cestou, pak se tento impuls může vrátit k původně inaktivním kardiomyocytům. Sodíkové kanály měly čas se reaktivovat a impuls se může propagovat dále.

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 (8). Při poruše funkce SA uzlu pak může vznikat pacemakerová aktivita v ektopických centrech. Buňky v těchto ektopických centrech mají schopnost automatické tvorby vzruchu. Pro udržení sinusového rytmu je nezbytná tvorba vzruchu v přirozeném 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 řazena mezi supraventrikulární tachyarytmie).

Mezi hlavní arytmogenní mechanismy tachyarytmií patří zvýšená a abnormální automacie, spouštěná aktivita a návratný vzruch (reentry) (8).

Abnormální automacie je podmíněna zrychleným průběhem spontánní diastolické depolarizace v buňkách SA uzlu či v okolních pacemakerových buňkách. Nejčastěji je tento mechanismus vyvolán vlivem beta - adrenergní stimulace (8).

Spouštěná aktivita vzniká na podkladě abnormálního průběhu repolarizace; tento jev poté vede k následné depolarizaci. Následné depolarizace se vyskytují ve dvou formách: časná následná depolarizace (EAD) a opožděná následná depolarizace (DAD).

Návratný vzruch (reentry), mechanismus také označovaný jako krouživý vzruch, je nejčastějším a také nejvíce zkoumaným arytmogenním mechanismem. Reentry může být podmíněn strukturální změnou myokardu (anatomicky) či jeho funkční změnou. Anatomickou změnou bývají nejčastěji jizvy po infarktu myokardu či přítomnost přídatné dráhy. Tyto anatomicky podmíněné reentry jsou charakterizovány přítomností různých drah šíření vzruchu. V případě funkčního reentry je uvedený mechanismus podmíněn lokálními rozdíly elektrofyziologických vlastností sousedních okrsků tkáně, které umožní kroužení vzruchu po určitém, obvykle malém okruhu, aniž by byla přítomna centrální anatomická bariéra (8).

4.2 Fibrilace síní

FS je nejčastější setrvalou poruchou srdečního rytmu, s primární poruchou v síních (75, 93, 106).

Elektrokardiograficky je charakterizována nepravidelností QRS komorových komplexů a nepřítomností síňových P vln, které jsou nahrazeny drobnými fibrilačními vlnkami či jen vlněním izoelektrické linie o frekvenci 400 - 600/min. (95).

Vlnky se mohou místy do určité míry zpravidelnit a zvětšit (tzv. hrubovlnná FS), zaměňovaná někdy za flutter síní či síňovou tachykardii (29).

Frekvence komor je závislá na převodních vlastnostech AV uzlu, tonu sympatiku, tonu vagu a také vlivu medikace. U neléčených pacientů se pohybuje v rozmezí 100 - 160/min. (29).



Obr. č. 1:
Fibrilace síní - EKG křivka

FS se může vyskytovat samostatně nebo být spojena s jinými supraventrikulárními arytmiemi. Poměrně častý je společný výskyt s flutterem síní; v těchto případech se mohou obě arytmie u téhož nemocného střídát či přecházet jedna v druhou (29, 95).

Epidemiologicky patří FS mezi nejčastější supraventrikulární arytmie; její prevalence stále stoupá a to především s věkem pacientů (výskyt této arytmie stoupá s věkem exponenciálně). Průměrný výskyt FS v dospělé populaci je 0,5%, od 50. roku věku

(kdy se vyskytuje asi v 1%) se její výskyt s každým deceniem zdvojnásobuje, takže v 9. deceniu dosahuje až 11% (95).

Asi 85% pacientů s FS je starších 65 let (29). Podle věku pacientů se liší i její manifestace; u mladších pacientů jsou paroxysmy FS spíše ojedinělé, s rostoucím věkem četnost atak stoupá či přechází v arytmii permanentní (29). Předpokládá se, že v příštích 50 letech se zvýší počet pacientů s FS 2,5x (29). Epidemii FS nelze vysvětlit jen stárnutím populace, vyšší výskyt byl pozorován i v souvislosti s pohlavím a přidruženými chorobami. Vzhledem k vysokému výskytu asymptomatické arytmie jsou údaje o prevalenci FS pravděpodobně podhodnocené (29).

U mužů je prevalence FS vyšší než u žen (1,1% vs. 0,8%); v USA je u starších bělochů prevalence vyšší než v černošské populaci (2,2% vs. 1,5%) (29).

Riziko onemocnění FS během života je vysoké; činí 1 ze 4 mužů a žen ve věku 40 let a více (93).

FS je možno klasifikovat podle řady hledisek: podle morfologie a frekvence vln P, podle frekvence komorové odpovědi, podle četnosti atak FS a podle přítomnosti srdečního onemocnění či rizika tromboembolie (29).

V současné době se nejčastěji doporučuje dělení FS na první dokumentovanou ataku, paroxysmální, perzistující a permanentní FS. **První detekovaná epizoda** této arytmie může být symptomatická či asymptomatická. Může jít o jedinou epizodu nebo může v budoucnosti recidivovat. **Paroxysmální FS** označuje epizody, které končí spontánně, většinou do 48 hodin. **Perzistující FS** již nekončí spontánně, ale jen po provedení kardioverze. **Permanentní FS** pak přetrvává i přes snahy o kardioverzi a udržení rytmu antiarytmiky (29).

Z elektrofyziologického pohledu jsou za hlavní mechanismus vzniku FS považovány mnohočetné reentry okruhy v obou síních (4, 29, 95). Počáteční práce vysvětlující mechanismus FS jsou datovány do počátku 20. století. Koncept reentry popsali poprvé

Winterberg v roce 1906 (153) a Lewis a Schleiter v roce 1912 (89) předpokládali rychlou fokální aktivitu z jednoho či více center spouštějící FS. Mines (100) v roce 1913 prokázal, že mechanismus reentry je impuls obkružující velkou anatomickou překážku. Scherf (128) v roce 1947 oživil teorii fokálního spouštěče. Práce Moeho a spol. (102) z roku 1964 podpořila teorii náhodně se propagujících mnohotných vlnek, jako hlavní mechanismus FS. Haïssaguerre a spol. (48) považují za možný spouštěč FS arytmogenní potenciál plicních žil (80).

Pro elektrofyzilogii FS jsou důležité oba mechanismy, jak reentry, tak fokální aktivita. Za fyziologických podmínek se vzruchy v buňkách myokardu spontánně netvoří a pravděpodobnost vzniku samovolných vzruchů v Hisově svazku a Purkyňových vláčkách je malá, protože frekvence vzruchů z SA uzlu je podstatně vyšší. Za patologických situací však mohou v Hisově - Purkyňově soustavě vznikat samovolné vzruchy o tak vysoké frekvenci, že se stanou zdrojem tzv. uniklé automacie. Běžnou příčinou paroxysmálních arytmií je taková porucha vedení, která umožňuje vlně podráždění, aby se šířila bez vyhasnutí v uzavřeném kruhu. Krouživý vzruch se může ustálit v síňovém i v komorovém myokardu (29).

Současné teorie mechanismu vzniku FS vycházejí z možnosti jednoho či více ektopických ložisek a přítomnosti jednoho či více reentry okruhů (19, 29). Předpokládá se, že v počátečních stádiích paroxysmální FS převládá význam spouštěcí ektopie, v remodelované síni jsou pak podmínky pro udržení reentry.

Podle teorie mnohočetných reentry je FS udržována několika nestálými okruhy, které se rozpadají na další a další dceřinné okruhy (29). Jejich počet závisí na vodivých vlastnostech a velikosti síně. Pro udržení FS se předpokládá nutnost 4 - 7 okruhů. S dilatací síní roste pravděpodobnost FS (do změněné síně se vtěsná více okruhů) (29). Důležitá je zejména levá síň, s okruhy kolem ústí plicních žil.

Katetrizační studie ukázaly, že i při sinusovém rytmu v pravé síni může levá síň fibrilovat.

FS je často spouštěna opakujícími se impulzy z ektopických ložisek. Impulzy mohou být jednotlivé, v salvách, vzácně o velmi rychlé frekvenci (skutečná fokální FS) (95). Ložisko může být jedno nebo může být ložisek několik, jejich aktivita se může střídat. Vyskytují se nejčastěji v oblasti ústí plicních žil, a to v rukávcích svaloviny síní, která na žíly přechází. Méně často se ložiska nacházejí i v jiných lokalizacích (např. crista terminalis a ústí horní duté žíly v pravé síni, oblast koronárního sinu či Marshalovy žíly) (95).

Pod vlivem neustálých ektopických impulzů dochází k remodelaci síní, a to na elektrické, kontraktilní i strukturální úrovni (3, 8, 9, 87, 152). Změny probíhají v intervalu minut (elektrická remodelace) až dní či měsíců (strukturální remodelace). Některé změny jsou reverzibilní, vratnost strukturálních změn a fibrózy nemusí být úplná. Stupeň remodelace síní je důležitý z hlediska účinnosti léčby; při pokročilejší remodelaci je méně pravděpodobné obnovení a udržení sinusového rytmu. Vývoj remodelace síní při vzniku arytmie umožňuje častější ataky FS, jejich delší trvání či přechod do chronicity - FS tak vyvolává další FS. Naopak zabránění remodelaci zvýší pravděpodobnost udržení sinusového rytmu. Ukázaly to například studie se síňovými defibrilátory, kde časná léčba atak postupně vedla ke snížení jejich frekvence (29).

Vznik okruhů v síni usnadňují strukturální změny, podmíněné různými onemocněními srdce. Je to především fibróza svaloviny síně, ke které dochází i vlivem degenerativních změn a stárnutí. I u pacientů s makroskopicky normálními síněmi mohou být přítomny drobné histologické změny, jak prokázaly studie u tzv. idiopatické FS.

U části pacientů byl popsán familiární výskyt FS. Na rozdíl od jiných arytmií (např. syndromu dlouhého QT intervalu) je identifikace zodpovědných genů teprve v počátečních stádiích.

V nedávné Framinghamské studii 2243 pacientů s FS mělo 681 z nich alespoň jednoho rodiče s touto arytmií (38). Znamená to, že 30% všech pacientů s FS, i bez strukturálního postižení srdce, má rodinnou anamnézu tohoto onemocnění (38). Relativní riziko arytmiie je u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou zvýšeno na 85% (38). Brugada a spol. (18) identifikovali první lokus pro familiární fibrilaci síní na chromozomu 10 (10q22) a potvrdili tak její dědičnost (19). Tento gen KCNQ1 je autozomálně dominantně dědičný a kóduje alfa podjednotku draslíkového kanálu kardiomyocytů (67). Další geny pro FS jsou KCNE2 gen, kódující jinou podjednotku draslíkového kanálu, KCNJ2 a KCNH2. Všechny tyto geny jsou autozomálně dominantně dědičné (120).

Lamirault a spol. (87) popisují u pacientů s FS charakteristické genetické změny, vedoucí k produkci TGFR - β 1 a tím k častějšímu jizvení myokardu. Předpokládají, že tyto změny mohou souviset s patofyziologií FS.

K FS přispívají onemocnění, jako například perikarditida, nemoci myokardu, akutní infarkt myokardu, chronická ischemická choroba srdeční, hypertenze, rovněž vlivy mechanické - dilatace síní u srdečního selhávání, vzácněji pak také hypertyreóza. FS však může být vyprovokována pouze neurovegetativními vlivy (převaha sympatiku nebo parasympatiku). V některých případech je spouštěcím faktorem jiná arytmie.

FS bez zjevné příčiny (idiopatická) tvoří 30 - 45% případů paroxysmální arytmiie (95) a 20 - 25% arytmiie chronické. Část FS je spojena s akutními či přechodnými příčinami, kterými může být požití alkoholu, kardiologický výkon, plicní embolizace, jiná plicní onemocnění a hypertyreóza. Z kardiálních příčin je nejčastější hypertenze, ischemická choroba srdeční, kardiomyopatie, chlopenní vady (zejména

mitrální stenóza) a perikarditida. Na výskyt FS má vliv i zvýšený tonus vagu, kdy arytmie vzniká v noci. U části pacientů je FS spojena s vyšším tonem sympatiku a vzniká při zátěži či krátce po ní.

FS se vyskytuje také u pacientů se srdečním selháním. Rychlá frevence síní však sama o sobě zhoršuje funkci síní, rychlá frekvence komor pak může působit pokles funkce levé komory (tzv. tachykardická kardiomyopatie).

Jak ukázaly studie po ablaci AV junkce, u těchto pacientů jsou změny funkce z velké míry reverzibilní. Častější než dysfunkce indukovaná fibrilací síní je zhoršení funkce levé komory při vzniku arytmie (29).

FS může být symptomatická i asymptomatická. Obtíže kolísají i u téhož pacienta; asymptomatických může být až 70% atak (29). Symptomy závisí na frekvenci a pravidelnosti akce komor, trvání arytmie, přítomnosti srdečního selhání a individuální vnímavosti pacienta.

Klinicky se FS manifestuje řadou symptomů; jedná se především o palpitaci, dušnost a zhoršení tolerance námahy, méně časté jsou presynkopy nebo synkopy.

U nemocných s kritickou stenózou koronární arterie může samotná tachyfibrilace síní provokovat typické stenokardie. Obvyklé jsou bolest na hrudi, dušnost, únava a závratě. Prvním projevem může být i cévní mozková příhoda nebo exacerbace srdečního selhání (95). Hemodynamické důsledky FS souvisí se 3 faktory: nepřiměřenou frekvencí komor, která je dána převodními vlastnostmi AV uzlu, nepravidelností akce komor a také ztrátou synchronizované akce síní. Pacienti s pomalejší a vyrovnanější akcí komor mají obtíže menší. Symptomatická bývá spíše paroxysmální FS a to hlavně její počáteční fáze. U starších pacientů mohou být zhoršeny kognitivní funkce, jednak v důsledku hypoperfúze mozku, jednak v důsledku opakovaných mozkových embolizací. Nerozpoznané embolizace jsou patrně příčinou předčasné demence u některých nemocných.

Pacienti s FS mají sníženou kvalitu života, především v závislosti na projevech arytmií. Kvalitu života však výrazně ovlivňuje i léčba. Například nutnost častých kontrol je důvodem nízké tolerance k dlouhodobé antikoagulační léčbě. Přispívá k tomu i výskyt krvácivých komplikací či jejich riziko, které by měl nemocný vzít v úvahu při výkonu některých povolání či sportovních aktivit s rizikem úrazu (29).

Nejzávažnější a nejčastější dlouhodobou komplikací FS je bezesporu tromboembolie. V 90% tromboembolických příhod je postižen centrální nervový systém pod obrazem ischemické mozkové příhody. Bez antikoagulační terapie se tromboembolické komplikace vyskytují v 5% případech ročně u FS nerevmatického původu a téměř třikrát častěji u FS komplikující revmatické srdeční vady (95). Mezi hlavní komplikace FS patří i synkopa či zvýraznění symptomů koronární nedostatečnosti. Zvýšené riziko tromboembolie u FS se klasicky vysvětluje městnáním krve ve změněné levé síni a jejím oušku. Kromě toho je pravděpodobné, že sama síňová arytmie navozuje určitý hyperkoagulační stav. U chronické FS je popsána zvýšená hladina von Willebrandova faktoru.

FS se může kombinovat i s jinými chorobami predisponujícími k iktu, jako je ateroskleróza aorty, cerebrovaskulární onemocnění a kalcifikace mitrálního prstence (95).

Mezi dlouhodobé komplikace patří méně častá tachykardická kardiomyopatie projevující se srdeční dilatací, zhoršenou systolickou funkcí levé komory a jednostrannou srdeční slabostí s dušností. Nemocní s FS mají dvojnásobně vyšší mortalitu než srovnatelní nemocní se sinusovým rytmem (29, 95).

4.3 Léčba FS

Terapie FS je individuální. Je směřována jednak na samotnou arytmiu, jednak na prevenci tromboembolických komplikací (8, 28). Vlastní léčba FS je zaměřena dvěma směry: na obnovení a udržení sinusového rytmu - kontrolu rytmu a na optimalizaci srdeční frekvence - kontrolu frekvence (8, 63).

Přehled léčby fibrilace síní	
Farmakologická	kontrola rytmu
	kontrola frekvence
	prevence tromboembolií
Nefarmakologické	elektrokardioverze
	kardiostimulace
	implantabilní síňové defibrilátory
	katetrizační ablace
	chirurgická léčba
Hybridní	

Tabulka č. 1:
Přehled léčby FS
(převzato z práce Aschermann a spol. (8)).

Nefarmakologická léčba:

Donedávna byla za hlavní mechanismus vzniku FS uvažována hypotéza mnohočetných reentry okruhů, formulovaná na konci 50. let minulého století (76, 102). Experimentální podporu našla tato hypotéza o náhodném šíření funkčních reentry okruhů v síních v pracích skupiny Allesieho a spol. (2), kteří ověřili, že pro udržení arytmiie je zapotřebí 4 - 6 okruhů v síních. Tyto údaje se staly předpokladem k vývoji prvního léčebného chirurgického postupu u FS - operaci maze (bludiště) (132). Tato technika byla navržena s cílem redukce hmoty síňové svaloviny, prevence šíření mnohočetných okruhů reentry v obou síních a elektrické izolace plicních a

dutých žil (76). Maze je operací na otevřeném srdci, při které se provádějí mnohotné chirurgické incize (the maze) v obou síních, s přerušením reentry náhodných vlánek a zároveň možností impulsu šířit se do AV uzlu.

Dnes se spíše než incize provádějí perioperační ablace. Používají se různé ablační linie, převážně jen v levé síni, a to endokardiálně nebo epikardiálně či kombinovaně.

Kromě radiofrekvenční energie se používá i kryoenergie či další energetické zdroje.

Výkon se provádí většinou na otevřeném hrudníku, v návaznosti na jinou kardiochirurgickou operaci, kterou prodlouží jen asi o 10 - 20 minut. Obvykle se současně snese ouško levé síně (76).

Méně často se ablace provádějí jako samostatný výkon a to z minitorakotomie. U chronické FS při chlopenní vadě se úspěšnost pohybuje mezi 60 - 80%, u paroxysmální FS přesahuje úspěšnost až 90% (76).

Chirurgická léčba je nejvhodnější u pacientů vyžadujících chirurgickou operaci z jiné indikace. U těchto pacientů je často FS zrušena prakticky bez výrazněji zvýšeného rizika morbiditity nebo mortality. Proto by měla být chirurgická léčba FS provedena prakticky u všech nemocných s touto arytmií, podstupujících operaci chlopní či chirurgickou revaskularizaci.

Uváděná úspěšnost této metody v terapii FS dosáhla 95%, s perioperační mortalitou necelých 2% (76). Nicméně, komplexnost operace a potenciální komplikace, jako zvýšené riziko dysfunkce sinusového uzlu zabránily širšímu použití této metody (26).

Nejzávažnějším rizikem výkonu je perikardiální výpotek až vznik tamponády a také stenóza plicní žíly.

I přes snahu o minimalizaci poškození existuje riziko vzniku stenózy plicní žíly 1 - 3%, která může být výrazně symptomatická a jejíž optimální léčba zatím neexistuje (76).

Dlouhodobý efekt chirurgické terapie je také omezen díky četným recidivám chybného vedení vzruchu, proto je někdy nutno zákroky opakovat (20). Tato nevýhoda zřejmě odráží snahu o aplikaci co nejnižšího množství radiofrekvenčního proudu k omezení rizika stenózy plicních žil. Vzhledem k těmto komplikacím nebylo překvapením, že se velmi brzy rozvinuly snahy o napodobení schématu lineárních řezů pomocí katetrizačních technik ablace (76).

Ablace znamená nevratnou destrukci arytmogenní myokardiální tkáně či přídatných cest vedení a slouží ke kontrole či terapii srdečních arytmí. Tkáně mohou být odstraněny chemicky, chirurgicky, termálně či elektricky. Ablace se mohou provádět během operací na otevřeném srdci, v poslední době však především katetrovými i perkutánními technikami (6).

Již první zkušenosti ukázaly, že lineární katetrizační ablace prováděná v pravé síni je podstatně méně účinná než ablace v síni levé (50). Reprodukce lineárních lézí v levé síni však byla technicky velmi obtížná a výkony byly provázeny zvýšeným rizikem komplikací.

Pro další vývoj katetrizačních technik se stalo důležitým pozorování skupiny kardiofyziologů z Bordeaux, že FS může být spouštěna z jednoho zdroje (52).

Ložiska spontánní elektrické aktivity, která prokazatelně spouštěla FS, byla nalezena nejčastěji ve svalovině obklopující plicní žíly, respektive jejich ústí do levé síně. Bylo také ověřeno, že jejich cílená katetrizační ablace může arytmií zcela vyléčit (48).

Katetrizační léčba FS je jednou z nejdynamičtěji se rozvíjejících oblastí léčby srdečních arytmí vůbec. Vzhledem k velmi rychlému rozvoji technologií lze očekávat podstatné zjednodušení výkonu, zlepšení výsledků a tedy rozšíření indikací (76).

Po relativně krátkém období provádění fokálních ablací v proximálních úsecích plicních žil přišli Haïssaguerre a spol. (47, 49, 51) s konceptem selektivní elektrické izolace arytmogenních nebo dokonce všech plicních žil. Tato změna strategie byla

důsledkem četných recidiv arytmií z jiné plicní žíly než z té, která byla ošetřena a dále byla vynucena častým chyběním ektopie v době výkonu. Tato technika je založena na skutečnosti, že myokardiální vlákna okolo ústí plicních žil mají různé uspořádání a směr a díky tomu zřejmě existují určité preferenční cesty vedení vzruchu mezi svalovými rukávci a myokardem síní a naopak (76).

Skupina z Bordeaux navrhla k mapování zmíněných drah vedení vzruchu speciální cirkulární katetr podobný lasu. Aplikace radiofrekvenčního proudu je poté směřována na tuto oblast, s cílem dosáhnout úplné elektrické izolace plicních žil při minimálním poškození okolní tkáně (76). Úspěšnost se pohybuje okolo 60 - 80%, především v léčbě paroxysmální formy FS a u nemocných bez strukturálního postižení srdce (47). Po radiofrekvenční terapii mohou histologicky normálně vypadající myocyty vykazovat poškození na ultrastrukturální úrovni a léze mohou být větší, než by se mohlo zdát při histologickém vyšetření běžně barvených vzorků (104). Poškozené tkáně vykazují změny barevitelnosti cytoplazmy myocytů a intersticiálního kolagenu. Léze se hojí granulační tkání se vznikem fibrózy. K diagnostice těchto fibrózních lézí jsou přínosná speciální barvení. Některé studie doporučují běžně používat barvení trichromem (Masson a Gömöri). Přínosné může být také barvení pikrosiriovou červení a užití polarizace. Léze mohou být lemovány oblastmi myokardiálních buněk a kolagenu, které ztratily svou normální schopnost dvojlomu v polarizovaném světle (141).

5 Myokardiální rukávce plicních žil

Myokard srdečních síní je výrazně tenčí než myokard srdečních komor a je tvořen dvěma vrstvami - povrchovou a hlubokou. Povrchová vlákna jsou zřetelnější v předních částech síní, vlákna hluboká procházejí jako snopce ve stěně obou síní, některá z nich tvoří cirkulární prstence kolem ústí plicních žil. Levá síň je objemově o něco menší než pravá, má přibližně krychlový tvar, její stěna je však silnější než síně pravé (113).

Na dorsolaterální stěně levé síně jsou patrna ústí čtyř pulmonálních žil - dvě vv. pulmonales dextrae a dvě vv. pulmonales sinistrae. Ústí plicních žil jsou bez chlopní, průměru asi 14 mm. Levé i pravé vv. pulmonales mohou splývat v jedno ústí či naopak mohou být tři.

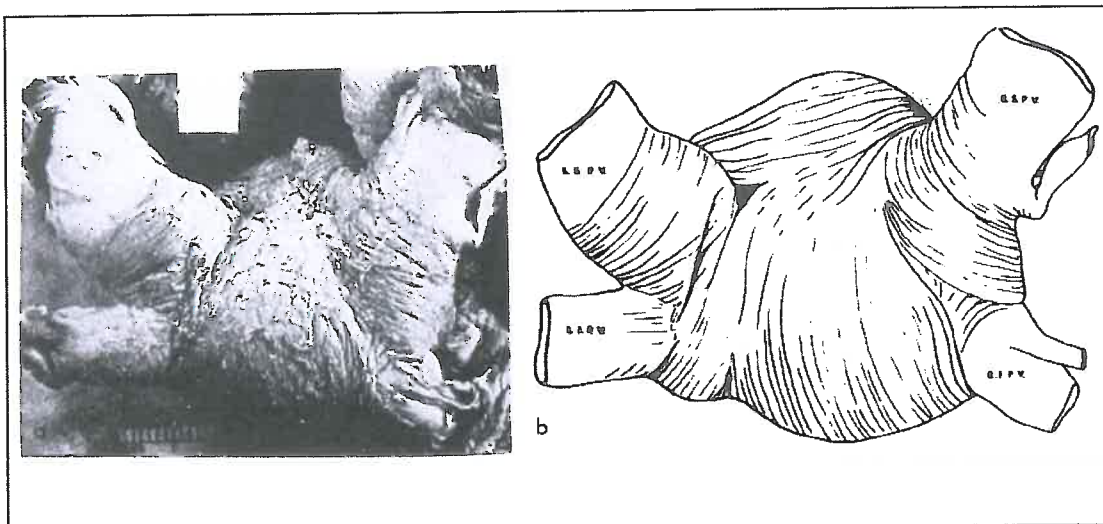
Levé plicní žíly jsou lokalizovány více nahoře než pravé plicní žíly (59). Znalost anatomie plicních žil a venoatriální junkce je důležitá pro pochopení elektrických vlastností plicních žil i pro ablační terapii.

Hypotéza, že plicní žíly, především oblast jejich junkce s levou síní, jsou zdrojem pro fibrilaci síní podporují anatomické i patologické studie (57).

První zmínku o myokardiálních rukávcích plicních žil (MRPŽ) nacházíme v práci Ferdinanda Raeschela (118) (student J. E. Purkyněho), který MRPŽ popsal v roce 1836 takto:

...skutečná svalová vlákna nalzáme jen na horní a dolní duté žíle blízko srdce...stejně se chovají i žíly plicní...

Roku 1966 popsali Nathan a Eliakim (105) anatomii levé síně a na jejich vyobrazeních jsou patrné i MRPŽ.



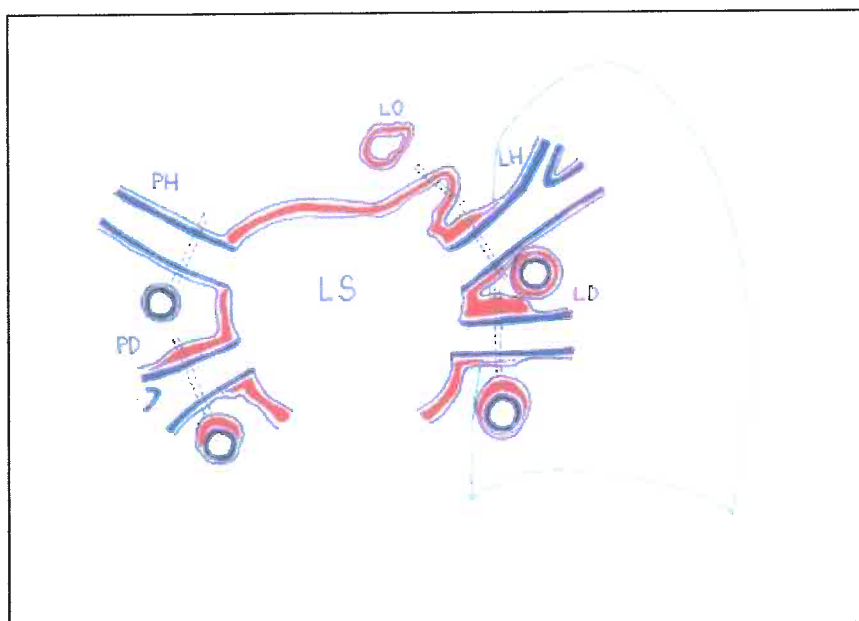
Obr. č. 2:
Nathan, H., Eliakim, M. Circulation, 1966; 34: 412 – 422. Vypreparovaná svalovina levé síně se zřetelným přechodem myokardu na plicní žíly.

Nathan a Eliakim popisují, že proximální část plicních žil má rukávec myokardu, který je přímo přechodem myokardu ze síně. Z jejich práce vyplývá, že MRPŽ mají průměrnou délku 13 mm a jejich maximální délka je 25 mm, u jednotlivých plicních žil je však délka variabilní, delší rukávce nacházíme na horních žilách v porovnání s dolními.

Zjistili, že v periferních zónách MRPŽ přibývá pojivové tkáně mezi svalovými vlákny a předpokládali, že se jedná o degenerativní změny, které, jak se domnívali, souvisely z histologického hlediska s progresivní ischemií. Předpokládali také, že právě tyto změny mohou být základem pro poruchy vedení vzruchu a síňové arytmie.

Cabrera a spol. (19) studovali anatomii plicních žil užitím vysokofrekvenčního intravaskulárního ultrazvuku (IVUS). S příčnými IVUS obrazy byly porovnány příčné histologické řezy plicních žil. Plicní žíly v oblasti venoatriální junkce obsahují sonograficky 3 odlišitelné vrstvy: vnitřní je tvořena echogenní vrstvou reprezentující jak endotel, tak pojivovou tkáň médié, střední hypoechogenní vrstva odpovídá

rukávcům myokardu levé síně, které obklopují zevní povrch žilní medie, a zevní echodenzní vrstva je tvořena tukově vazivovou adventiciální tkání. Vnitřní vrstva je nejsilnější ve venoatriální junkci a směrem k plicnímu hilu se ztenčuje.



Obr. č. 3:

Schématické znázornění levé síně a plicních žil.

Jednotlivé vrstvy jsou barevně odlišeny: modrá - vlastní plicní žíla, červená - myokard levé síně, zelená - plíce. Tečkovaně jsou označeny cirkulární řezy jednotlivými anatomickými strukturami.

Vysvětlivky zkratk: PH - pravá horní, PD - pravá dolní, LH - levá horní a LD - levá dolní plicní žíla, LO - ouško levé síně, LS - levá síň.

Hassink a spol. (55) ukázali na souboru 20 plicních žil, že MRPŽ se vyskytují u 100% pacientů s FS, zatímco podobná svalová tkáň byla nalezena pouze u 85% pacientů bez FS. Navíc měli pacienti s FS signifikantně delší rukávce. Podobně také svazky kardiomyocytů jsou u horních plicních žil delší než u dolních.

Guerra a spol. (46) použitím intravaskulárního ultrazvuku zjistili, že pacienti s FS mají silnější MRPŽ a předpokládali, že arytmogenní impulzy vycházejí právě z těchto oblastí.

Autorem dalších prací s tematikou plicních žil je Ho a spol. (57, 58, 59); zkoumali charakteristiky normálních plicních žil, za účelem získání více relevantních informací

pro radiofrekvenční katetrovou ablaci. Jejich histologické studie ukázaly, že stěna plicních žil je složena z tenkého endotelu, médii tvoří hladká svalovina a povrch pak silnější vrstva adventiciální. Přechod myokardu síní v MRPŽ je plynulý a pokrývá hladkou svalovinu žil (146). Nejsilnější jsou MRPŽ ve venoatriální junkci (průměr 1,1mm) a směrem distálním se ztenčují. Makroskopicky vyšetřili 20 strukturálně normálních srdcí; histologické řezy byly zhotoveny z 65 plicních žil. V jejich studii byly nejdelší MRPŽ lokalizovány u horních plicních žil. Nejtlustší byly rukávce v oblasti venoatriální junkce u levých horních plicních žil. U horních plicních žil byly nejsilnější rukávce v jejich dolní stěně, sestávající převážně z cirkulárně či spirálovitě orientovaných svazků myocytů s dalšími svazky, které byly orientovány longitudinálně či šikmo, někdy vytvářející síťovité uspořádání.

Ho a spol. (57) svůj výzkum nedávno rozšířili o nové poznatky. Poukázali především na variabilitu plicních žil; ačkoliv mají jejich ostia vcelku stejný průměr ($1 \text{ cm} \pm 0,5 \text{ cm}$), délka rukávců je rozdílná. Nejdelší rukávce jsou popisovány u horních plicních žil, vlevo delší než vpravo. Popisují, že vzdálenost mezi jednotlivými ústími pravých plicních žil byla v rozmezí 3 až 11 mm (prům. $6,5 \text{ mm} \pm 2,2 \text{ mm}$), u levých plicních žil byl tento rozměr 3 až 16 mm (prům. $8,4 \text{ mm} \pm 2,1 \text{ mm}$). Maximální tloušťka rukávců byla 0,2 - 1,7 mm. Rukávce netvořily sfinktery, ale byly naopak kontinuální s myokardem levé síně. Důležitým objevem byl nález jakýchsi mezer v myokardiálních rukávech, které jsou tvořeny fibrózní tkání. Svalové snopce jsou uspořádány převážně síťovitě - cirkulární svazky se proplétají se svazky longitudinálními. Výše uvedená skupina autorů předpokládá, že právě toto uspořádání, společně s ložisky fibrózní tkáně, může být zodpovědné za vznik ektopických vzruchů, které vedou k FS.

Nález nejdelších myokardiálních rukávců u horních plicních žil koreluje s pozorováními Haïssaguerreho a spol. (53), kteří popisují právě v těchto žilách

nejčastější ektopické vzruchy spouštějící FS. Ke stejným závěrům dospěli ve své studii i další autoři (81).

Saito a spol. (127) studovali 39 lidských srdcí, 22 s FS a 17 bez této arytmie, za účelem detailně popsat anatomii myokardiálních výběžků. Nejdelší MRPŽ zjistili u horních plicních žil. Navíc zaznamenali nápadné jizvení distálních částí MRPŽ. Předpokládali, že se jedná o degenerativní změny, pravděpodobně ischemické. Vztah tohoto jizvení a FS neprokázali, domnívali se však, že může být podkladem pro vznik krouživých vzruchů a tím i spouštění síňových arytmíí.

Lin a spol. (91) studovali strukturu plicních žil u pacientů s paroxysmální FS spouštěnou ektopickými vzruchy z plicních žil. Popsali nespecifickou dilataci ostí a proximální části horních plicních žil u těchto pacientů. Zjistili, že horní plicní žíly jsou signifikantně dilatovány a jsou nejčastějším zdrojem ektopických vzruchů pro FS. Specifická místní lokalizace dilatace plicních žil však zaznamenána nebyla. Ačkoliv našli současnou dilataci plicních žil a levé síně, nelineární vztah mezi průměrem plicních žil a velikostí levé síně značil, že rozsah dilatace levé síně a ostí plicních žil je jiný. Následně vyvodili, že by k této skutečnosti mohla přispívat jiná poddajnost stěny plicních žil a levé síně u různých jedinců.

Blom a spol. (16) studovali vývoj srdečního převodního systému s užitím Leu - 7 imunohistochemie u lidských embryí v gestačním věkovém rozmezí 42 až 52 dní. Uvažovali, že u pacientů s abnormální srdeční automaticitou odpovídají ložiska ektopických vzruchů oblastem embryonálního myokardu s časnou fenotypickou diferenciací tak, jak to indikovaly rozdíly u antigenní exprese během normálního srdečního vývoje.

Kholová a spol. (83) studovali Leu - 7 v MRPŽ bez výraznějšího podílu pozitivitu u FS pacientů.

V roce 1997 Jais a spol. (72) popsali devět pacientů s paroxysmální fokální FS. U žádného z nich nebyly přítomny strukturální změny na srdci a měli časté epizody FS ačkoliv užívali antiarytmika. Elektrofyzilogické studie ukázaly, že u nich všechny síňové arytmie pocházely vždy z jednoho ložiska. Tři ložiska byla lokalizována v pravé síni - dvě v blízkosti sinusového uzlu a jedno v okolí sinus coronarius. Šest dalších bylo lokalizováno v levé síni v ústí pravé plicní žíly a v ústí levé horní plicní žíly.

Roux a spol. (125) popisují ve studii 10 srdcí (39 plicních žil), že myokardiální rukávec je u své baze tvořen dvěma vrstvami dobře diferencovaných svalových buněk: zevní cirkulární vrstvou a vnitřní longitudinální vrstvou. Cirkulární vrstva pokrývala celý obvod plicní žíly u 24 ze 39 plicních žil. Tato vrstva byla vždy přítomna v prvních 5 mm průběhu žíly. V této její proximální části byla longitudinální vrstva dezorganizovaná a byla tvořena pouze jednotlivými buňkami či drobnými svazky myocytů. Obdobné uspořádání MRPŽ popisují ve své práci i Kholová a spol. (81).

Tagawa a spol. (138) zjistili, že pacienti s FS mají síně i plicní žíly většího průměru; tuto dilataci dávají do souvislosti s udržením srdeční arytmie.

Jak bylo výše uvedeno, anatomické studie vcelku jednoznačně prokazují, že myokardiální rukávce plicních žil jsou nejvýraznější u levých horních, levých dolních a pravých horních plicních žil. O elektrofyzilogických vlastnostech MRPŽ je však známo poměrně málo (139).

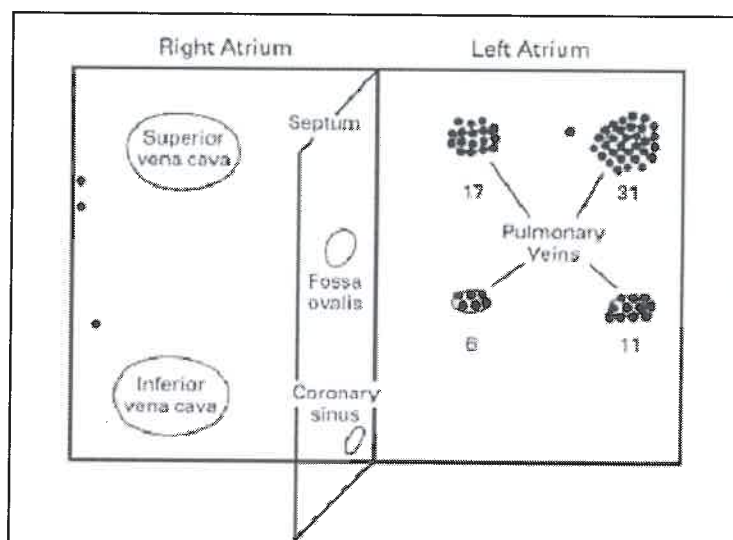
V r. 1980 Cheung (69) prokázal, že srdeční tkáň v myokardiálních rukávcích v proximálních částech plicních žil může generovat akční potenciály a vykazuje pomalou spontánní aktivitu.

Plicní žíly jsou rozpínány pulsujícím tokem krve; rozepnutím může dojít k neselektivnímu vstupu Na^+ do buněk či k výstupu K^+ z buněk, což může vést

k depolarizaci buňky a vzniku reentry (33) (tato studie byla studií na zvířatech, obdobný mechanismus lze však předpokládat i u člověka).

Stěžejní práce Haïssaguerreho a spol. (48) pochází z roku 1998. Autoři poprvé zjistili, že plicní žíly jsou důležitým zdrojem spontánních ektopických vzruchů, spouštějících časté paroxysmy FS. Jejich studie čítala 45 pacientů s FS, u kterých mapovali izolované ektopické vzruchy pomocí multielektrodoých katetrů. U 45 vyšetřených pacientů identifikovali celkem 69 ektopických ložisek spouštějících FS; jeden ektopický vzruch u 29 pacientů, dva u 9, tři u 6 a čtyři u jednoho pacienta. Ze všech 69 ložisek byly tři lokalizovány v pravé síni, jedno v zadní stěně levé síně a 65 ložisek (tedy 94%) bylo nalezeno v oblasti plicních žil, z toho 31 v levé horní plicní žíle, 17 v pravé horní, 11 v levé dolní a 6 v pravé dolní plicní žíle. Ložiska nejčasnější aktivace se nacházela v žilách 2 až 4 cm od ústí do levé síně.

Jaïs a spol. (72, 73) popsali specifické elektrofyziologické vlastnosti plicních žil, a to u pacientů s FS a u pacientů bez této arytmie. V jejich práci šlo o programovanou stimulaci z mnohočetných míst, kterou prokázali, že efektivní refrakterní periody (EADs) plicních žil jsou u pacientů s FS mnohem kratší než refrakterní periody levé síně. Efektivní refrakterní periody plicních žil jsou u pacientů s FS navíc výrazně kratší než u pacientů se sinusovým rytmem.



Obr. č. 4:

Šedesátdevět ložisek spouštějících FS bylo lokalizováno v oblasti plicních žil. Haïssaguerre, M., Jais, D. C., Shah, D.C. et al. N Engl J Med, 1998; 339: 659 - 666.

Potenciální funkční refrakterní periody plicních žil byly u pacientů s FS navíc mnohem kratší než u kontrolní skupiny, zatímco funkční refrakterní periody junkce plicních žil a levé síně (PV - LA junkce) a levé síně byly srovnatelné, což ukazuje, že hlavní pozorované rozdíly těchto potenciálů u obou skupin jsou pozorovány v plicních žilách spíše než v PV - LA junkci či samotné levé síni. Tyto krátké refrakterní periody vysvětlují, proč rychlá vysokofrekvenční aktivita je během FS patrná stabilně právě v oblasti plicních žil.

Myšlenka, že by v plicních žilách by mohly existovat buňky převodního systému vznikla zejména v embryologických studiích.

Jongbloed a spol. (74) demonstrovali, že buňky vyvíjejícího se srdečního převodního systému se mohou v plicních žilách vyskytovat již před narozením. V této studii prokázali, že kardiomyocyty ve vyvíjejících se plicních žilách exprimují gen pro přenos beta galaktosidázy (CCS - lacZ), jehož genová exprese je známa pouze u buněk, které jsou součástí vyvíjejícího se srdečního převodního systému.

Přítomnost CCS - lacZ byla zaznamenána také u jiných tkání zahrnutých do problematiky arytmií, včetně Bachmanova svazku. Vyvíjející se myocyty v plicních žilách exprimující CCS - lacZ mohou být prekuzory specializovaných převodních buněk nalezených ve zralých plicních žilách tak, jak to ve své studii popisují Perez - Lugones a spol. (112) a tím mohou být zdrojem arytmogenicity. Tito autoři jako první popsali, že v MRPŽ jsou přítomny P buňky, přechodné buňky a Purkyňovy buňky. Tato kontrovní práce se ovšem dočkala významné kritiky (5). Nikdo další zatím buňky převodního systému v MRPŽ nepopsal a v současné době se o jejich existenci pochybuje (65).

Masani (96) popisuje, že MRPŽ u krys obsahují světlé buňky, které mají elektronmikroskopicky podobnou ultrastrukturu jako buňky SA uzlu a mohou být ektopickými pacemakery pro FS.

5.1 Elektrofyziologické vlastnosti kardiomyocytů v MRPŽ

FS je charakterizována přítomností reentry okruhů. Kratší refrakterní periody potencují udržení FS zvýšením možnosti reentry.

Tada a spol. (137) poprvé zaznamenali, že kardiomyocyty plicních žil mají různé refrakterní periody, které jim propůjčují možnost vzniku reentry.

Jais a spol. (72) zjistili výrazně redukované refrakterní periody plicních žil u pacientů s FS. Tyto refrakterní periody byly nejkratší, jaké byly vůbec v srdci zaznamenány.

Autonomní nervové regulace mají pravděpodobně také výrazný vliv na udržení srdečních arytmií. Sympatické i vagové stimulace působí redukcí efektivní refrakterní periody (ERP) a tím může zvýšený autonomní tonus lokalizovaný v PŽ přispívat ke vzniku paroxysmální FS.

Unikátní distribuce iontových kanálů v membráně myocytů plicních žil může vysvětlovat jejich elektrofyziologické vlastnosti.

Chen a spol. (68) zjistili, že membrána myocytů plicních žil má mnohem nižší denzitu I_{k1}- kanálů ve srovnání s typickou síňovou svalovinou, přičemž v buňkách SA uzlu tyto kanály chybí. Tyto iontové kanály pravděpodobně přispívají ke klidovému potenciálu kardiomyocytů a jejich nepřítomnost může být důvodem ke zvýšenému (více negativnímu) maximu diastolických potenciálů pacemakerových buněk v myocytech plicních žil. Tím mohou snížené hladiny I_{k1}- kanálů v myocytech PŽ facilitovat pacemakerové depolarizace.

Chen a spol. (66) zjistili přítomnost I_{Ca2+}-t kanálů také v myocytech plicních žil. Proud Ca²⁺ iontů z těchto kanálů přispívá k produkci spontánních depolarizací.

Elektrofyziologické vlastnosti kardiomyocytů plicních žil se mohou změnit u různých onemocnění. Honjo a spol. (62) demonstrovali za použití blokátoru ryanodinového receptoru, že alterace dynamiky intracelulárního kalcia vede k rychlé tvorbě impulzů v kardiomyocytech plicních žil. Tato studie uvádí, že onemocnění, jako kardiální selhání, podobně mění schopnost buněk zacházet s kalciovými ionty a tím může působit FS.

Při vedení srdečních vzruchů hraje důležitou úlohu architektura MRPŽ. Principy anizotropního vedení poukazují na to, že elektrické impulsy se propagují rychleji spíše longitudinálními než transverzálními srdečními vlákny. Je to především tím, že transverzální vlákna obsahují více buněčných ohraničení na jednotku vzdálenosti. Zvýšené množství buněčných ohraničení zvyšuje rezistenci a zpomaluje vedení.

a) Studie na zvířatech

Hamabe a spol. (54) pozorovali zpoždění vedení vzruchu v levých horních plicních žilách, v místech, kde se směr uspořádání myocytů náhle změnil. Hocini a spol. (60) rovněž zjistili, že náhlé změny v uspořádání myocytárních svazků v plicních žilách

vede ke zpoždění vedení vzruchu. Bakker a spol. (10) dokázali, že ostrá změna v orientaci myocytů může způsobit neuspořádané šíření impulzu z okolní tkáně a vede pak ke spíše chaotickému než lineárnímu vedení.

b) Lidské studie

Hassink a spol. (55) demonstrovali, že pacienti s FS mají častěji hypertrofii a jizvení myokardiální tkáně plicních žil, než pacienti bez této arytmie. Jizvení tkáně znamená opět rezistenci pro vedení elektrického impulsu. Navíc, fibrózní septa pravděpodobně působí poruchu side to side elektrického vedení v myocytech. Tento nálezný (takzvaný celulární uncoupling) poprvé popsali Spach a Dolber (131), kteří zaznamenali sníženou rychlost transverzálního vedení v izolované srdeční tkáni postižené fibrózou. Skutečnost, že septa vazivové tkáně rozdělující myocyty do tkáňových ostrůvků je mnohem běžnější v plicních žilách než v srdečních síních, může být důvodem proč jsou právě plicní žíly tak významným zdrojem pro vznik FS.

Mechanismy, které vedou ke vzniku fibrózy v MRPŽ nejsou dosud známy, je však známo, že angiotensin II může v síních působit významnou fibrózu. Nedávné studie popisují, že endoteliální buňky plicních žil obsahují receptory pro angiotensin II (45). Vazba tohoto hormonu na receptory zahajuje kalcium dependentní cyklus, který vede k produkci extracelulárních kináz (Erks), které následně pozitivně působí na proliferaci fibroblastů a extracelulární matrix. Tento mechanismus vede ke vzniku fibrózy.

Angiotenzin konvertující enzym a Erks hladiny jsou u pacientů s paroxysmální i chronickou FS výrazně zvýšeny (45).

Angiotensin II ovšem není jedinou substancí podílející se na vzniku fibrózy. V nedávné práci Verheule a spol. (143) našli u transgenních myší zvýšené hladiny TGF - B1 (tissue growth factor), které působily fibrózu v srdečních síních a následně vedly k rozvoji FS. TGF - B1 má důležitou úlohu v diferenciaci mezenchymálních

buněk během angiogeneze plicního řečiště. Ačkoliv nebyl prokázán žádný přímý mechanismus aktivace TGF - B1 na srdce, přesto se zdá, že tato substance stimuluje tvorbu kolagenu a fibronektinu ze síňových fibroblastů (1, 64).

Nejen fibróza, ale také snížená syntéza „gap junction“ proteinů, connexinů, pravděpodobně přispívá ke vzniku rozvoje arytmie. Nejvíce experimentálních prací bylo zaměřeno na korelaci mezi změnami buněčné hladiny connexinu - 43 a komorovou dysrytmií. Snížená exprese connexinu - 43 (hlavní gap junction protein kardiomyocytů) ovlivňuje komorovou elektrofyziologii (15, 32, 88, 126, 142, 144). Ačkoliv je složité dokázat, že poškozená exprese connexinu působí arytmie i u lidí (většina studií je provedena na myších), přeci jen je pravděpodobné, že remodelace gap junkcí hraje významnou roli, především v rozvoji reentry arytmií vznikajících ve vitální, avšak poškozené tkáni v blízkosti hojících se či zhojených myokardiálních infarktů (126).

6 Amyloidóza

Amyloidóza není jednotná choroba, jak bylo dříve předpokládáno, ale spíše velká skupina rozdílných chorob, z nichž některé mohou být dědičné (37).

Charakterizována je extracelulárními depozity jednoho z několika rozdílných typů proteinových vláken s podobnými vlastnostmi, nazývaných amyloid.

Přestože jsou jednotlivé typy amyloidu biochemicky odlišné, mají jejich proteiny společné vlastnosti: vláknitou ultrastukturu, zelený dvojlom v polarizovaném světle a také stejné tinkční vlastnosti (tj. barvení Konžskou červení) (99, 119, 121, 151).

Původ amyloidu je rozdílný: do dnešní doby bylo popsáno na 25 různých proteinových vláken tvořících amyloid, je tedy známo na 25 různých amyloidů (122, 123, 149).

Prekurzorové proteiny se navzájem liší svou primární strukturou i funkcí. Jedinou společnou vlastností je tvorba antiparalelních zkřížených beta vláken (99, 119).

Mechanismus vzniku amyloidu není ještě zcela pochopen, část jeho patogeneze je však již známa. Každý typ amyloidu vzniká z určitého sérového prekurzorového proteinu, kdy dochází ke zvýšení jeho sérové koncentrace, např. volných Ig lehkých řetězců u primární amyloidózy (AL) spojené s mnohotným myelomem, nebo reaktantů akutní fáze SAA u sekundární amyloidózy (AA) spojené se zánětem, či beta 2 mikroglobulinu u amyloidu z těžkých řetězců imunoglobulinů (AH) spojeného s chronickým renálním selháním a hemodialýzou. U familiárních forem amyloidózy je struktura sérového proteinu primárně geneticky změněná, např. nacházíme mutantní transtyreitin u AF amyloidu, který je spojen s familiární polyneuropatií, či mutantní beta protein u amyloidu spojeného s Alzheimerovou chorobou.

SAA, sérový prekurzorový protein AA amyloidu, spojený s chronickými zánětlivými onemocněními, je reaktant akutní fáze zánětu a je syntetizován a secernován

hepatocyty stimulovanými interleukinem - 1 (IL - 1), který uvolňuje aktivované makrofágy.

Systémová depozita amyloidových vláken se skládají z amyloidové P komponenty (AP), glykoproteinu odpovídajícímu normálnímu sérovému amyloidu P (SAP), který je evolučně konzervovaným proteinem a sulfovaných glykosaminoglykanů (GAG), které jsou komplexem uhlohydrátů pojivové tkáně (56, 99).

Fibrily amyloidového proteinu tvoří asi 90% amyloidu a představují jeden z několika rozdílných typů proteinů, které jsou charakteristické tím, že mají schopnost tvořit takzvanou beta konfiguraci (13, 99, 123). Znamená to, že polypeptidy amyloidu se řadí způsobem srovnávaným se skládaným listem papíru; jedná se o jedinečné složení proteinů, které právě obsahuje vazebná místa pro molekuly Konžské červeně, což se projeví při pozorování v polarizačním mikroskopu fázovým posunem se zeleným dvojlomem (99).

Elektronopticky jsou v každém amyloidu rovné oploštělé fibrily o tloušťce 7 - 10 nm, tvořené dvěma filamenti, která se v nepravidelném sledu stáčíjí (22). Vedle těchto fibril bývá v amyloidu v menším množství (asi 10 %) glykoproteinová P složka. Dále amyloid obsahuje malé množství glykosaminoglykanů a příměs krevních bílkovin.

Klasifikace jednotlivých typů amyloidů je nezbytná především pro terapii, neboť jednotlivé léčebné strategie jsou u každého typu amyloidózy rozdílné.

Do počátku sedmdesátých let 20. století převládala myšlenka, že amyloid je jednotná substance (70). 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 jednotlivé amyloidové fibrily (70).

Přehled dosud známých amyloidů je uveden v tabulce č. 2. Všechny typy amyloidu jsou označeny prvním písmenem A (amyloid) a dále zkratkou představující typ fibrilárního proteinu.

V zásadě lze amyloidózu dělit na čtyři velké skupiny: amyloidózu primární (AL a AH), sekundární (AA a A β 2 - mikroglobulin), familiární a na věk vázaný (senilní) amyloid (age - related amyloid).

Amyloidóza lehkých řetězců (AL).

Prekurzorovým proteinem jsou lehké řetězce klonálních imunoglobulinů či fragmenty lehkých řetězců (14). Označuje se jako AL amyloidóza nebo také jako primární amyloidóza a postihuje především srdce (až u 30% pacientů), cévy, ledviny, periferní nervy, gastrointestinální a respirační trakt. AL amyloidóza představuje dříve označovanou primární amyloidózu spojenou s mnohotným myelomem.

Amyloidóza těžkých řetězců (AH).

Prekurzorovým proteinem jsou v tomto případě těžké řetězce imunoglobulinů.

A amyloidóza (AA).

Prekurzorovým proteinem je apoSAA (sérový amyloidový protein A), který je reaktantem akutní fáze zánětu a cirkuluje v séru vázaný na vysokodenzní lipoprotein (97). Chronická zánětlivá onemocnění spojená s častým výskytem tohoto typu amyloidu jsou například revmatoidní artritida, osteomyelitida a dále tuberkulóza a lepra (dnes v zemích 3. světa). Z jiných onemocnění například Hodgkinova choroba, karcinom ledviny či Crohnova choroba .

Typicky postiženými orgány jsou ledviny, játra, slezina, nadledviny, mízní uzliny a střevo. Postižení srdce tímto typem amyloidu není časté. Obecně je AA amyloidóza nejčastější formou tohoto onemocnění a označuje se jako sekundární amyloidóza (114).

Amyloid, jehož prekurzorem je β -2 mikroglobulin.

Prekurzorovým proteinem tohoto amyloidu je normální β - 2 mikroglobulin, který je lehkým řetězcem hlavního histokompatibilního komplexu. Častá je u pacientů chronicky dialyzovaných a vzácně u pacientů nedialyzovaných, s renálním selháním. Postiženými orgány jsou karpální ligamenta, synoviální membrány, srdce, gastrointestinální trakt a jiné (70).

Familiární amyloidóza.

Familiárních amyloidóz existuje velmi mnoho forem. Mutantní transtyretin je výrazně amyloidogenní; bylo popsáno více než 60 takových mutací. Srdeční postižení nacházíme u 25% pacientů (70).

Klinický obraz familiární srdeční amyloidózy se poněkud liší od primární amyloidózy (AL). Transtyretin (TTR) Ile 122 mutace se nachází až u 4 % černošské populace. Amyloidogenní TTR varianty, zahrnující právě i TTR Ile 122 mutaci urychlují proces ukládání amyloidových vláken (71).

V jednotlivých srdcích je možný výskyt více než jedné formy amyloidu, nejčastěji dochází ke kombinaci AL a senilní amyloidózy. Odlišení jednotlivých forem je možné imunohistochemicky.

Amyloidový protein	Prekursor	Distribuce	Syndrom
AL	Imunoglobulin - lehké řetězce	Systémový/Lokalizovaný	Primární/Asociované s myelomem
AH	Imunoglobulin - těžké řetězce	Systémový/Lokalizovaný	Primární/Asociované s myelomem
AA	Sérový amyloid A	Systémový	Sekundární
A β 2-mikroglobulin	β 2-mikroglobulin	Systémový	Sekundární
ATTR	Transtyretin	Systémový	Senilní systémový/Familiární
AANF	Atriální natriuretický faktor	Lokalizovaný	Izolovaný na srdeční síně
AApoA-I	Apolipoprotein A-I	Lokalizovaný/Systémový	Aortální/Familiární
AApoA-II	Apolipoprotein A-II	Systémový	Familiární
Amed	Lactadherin	Lokalizovaný	Aortální
Agel	Gelsolin	Systémový	Familiární
Alys	Lysozym	Systémový	Familiární
Afib	Fibrinogen α -řetězec	Systémový	Familiární
Acys	Cystatin C	Systémový	Familiární
A β	A β proteinový prekursor	Lokalizovaný	Alzheimerova nemoc, stárnutí
AprP	Prionový protein	Lokalizovaný	Spongiformní encefalopatie
Abri	ABri proteinový prekursor	Lokalizovaný	Familiární demence
Acal	(Pro)calcitonin	Lokalizovaný	Nádory štítné žlázy z C-buněk
AIAPP	Islet amyloidový polypeptid	Lokalizovaný	Langerhansovy ostrůvky, inzulinom
Apro	Prolactin	Lokalizovaný	Prolaktinom
Ains	Inzulín	Lokalizovaný	Iatrogenní
Aker	Kerato-epithelin	Lokalizovaný	Familiární, rohovka
Alac	Lactoferrin	Lokalizovaný	Familiární, rohovka

Tabulka č. 2:

Přehled jednotlivých amyloidových proteinů; tučným písmem jsou označeny amyloidové proteiny postihující kardiovaskulární systém. (tabulka upravena dle Kholová, I., Niessen, H. W. M. Amyloid in cardiovascular system: a review. J Clin Pathol, 2005; 58: 125 – 133)

Makroskopicky jsou orgány infiltrované amyloidem (kromě IAA) většinou zvětšené, tuhé konzistence, na řezu mají světlý, voskovitý vzhled, s matným leskem připomínajícím slaninu (13, 101).

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 na modrozelenou (Virchow II) (13). Tyto reakce připomínaly Virchowovi reakce škrobu, proto pojmenoval tuto látku amyloid (škrob - latinsky amyllum) (145).

Srdce postižená systémovou amyloidózou bývají mírně zvětšená, váhy 400 - 850 g, byly však popsány i případy srdcí vážících více než 1000 g (34, 90). Srdeční svalovina je nápadně tuhá, se sníženou roztažlivostí napodobující hypertrofickou kardiomyopatii (108), protože stěny srdečních komor jsou ztlustělé, ale většinou ne dilatované (82). Přibližně 1/3 srdcí může mít srdeční komory dilatované, nález pak imituje dilatovanou kardiomyopatii. Asi 15% postižených srdcí je makroskopicky beze změn (84, 98, 121, 130).

Klinický obraz při postižení srdce amyloidem
Dilatovaná kardiomyopatie (kardiomegalie, systolická dysfunkce)
Restriktivní kardiomyopatie (lehká kardiomyopatie, diastolická dysfunkce)
Městnavé srdeční selhání
EKG změny (abnormality rytmu, nízká voltáž QRS komplexu, syndrom chorého sinu, pseudo-infarktové změny, síňo-komorové abnormality vedení vzruchu)
Koronární insuficience (infarkt myokardu, angina pectoris)
Chlopňová dysfunkce
Srdeční tamponáda
Zvýšená senzitivita na digitalisové glykosidy
Síňová trombóza - embolizace

Tabulka č. 3:

Klinický obraz postižení srdce systémovým amyloidem (upraveno dle Kholová, I., Niessen, H. W. M.: Amyloid in the cardiovascular system: a review. J Clin Pathol, 2005; 58: 125 - 133).

Histologicky tvoří amyloid hyalinu podobná tkáňová depozita, která se barví Konžskou červení a v polarizovaném světle jeví typický zelený dvojlom. Malá depozita mohou být špatně patrná, senzitivitu můžeme zvýšit užitím fluorescenční mikroskopie (11, 21, 82).

Konžská červeň byla objevena Bottigerem roku 1883 (123). Jednalo se o první tzv. přímé barvení. V roce 1886 byl toto barvení poprvé použito pro histologické účely. V roce 1922 zjistil Benhold, že Kongo červeň barví amyloid nápadně červeně (123). Zelený dichroismus v polarizovaném světle popsal poprvé Divry v roce 1927 (123). Přestože se jedná o metodu starou, zůstává stále v diagnostice amyloidu zlatým standardem (115, 116, 148).

K identifikaci amyloidu lze použít i jiná barvení; např. Saturnovou červeň, thioflavin T, toluidinovou modř, p - dimethylaminobenzaldehyd - nitrát, alcianovou modř či krystalovou violet. Většina těchto barvení však není obecně doporučována (82).

Diagnostika srdeční amyloidózy:

Bezpečnou a jednoduchou metodou pro diagnostiku srdeční amyloidózy (především systémové včetně systémového senilního amyloidu) je endomyokardiální biopsie (toto vyšetření je doporučováno u pacientů se srdečním selháním způsobeným suspektním zánětlivým či infiltrativním onemocněním srdce) (7, 27, 107, 111). Ve studii 454 endomyokardiálních biopsií, byl systémový amyloid zastižen v 7% (82, 111). Přínos byl zvýšen při získání nejméně čtyř bioptických vzorků (111). Ke zvýšení záchytu amyloidu je u všech suspektních vzorků, které jsou v barvení Kongo červení negativní, doporučováno použít Kongo červeň fluorescenci (82, 92). V takových případech je přínosné také elektronmikroskopické vyšetření. Byly popsány Kongo červeň negativní případy, elektronmikroskopicky pozitivní (7).

Terapie:

Volba vhodné terapie závisí především na typu amyloidózy a stádiu onemocnění. Léčba je zaměřena především na amyloidogenní proces (např. transplantace jater) a na podpůrnou terapii (109). V současné době není známa definitivní terapie na věk vázané (senilní) srdeční amyloidózy; pacienti však mohou prosperovat z podpůrné terapie; přínosem bývá také implantace pacemakeru (36, 37).

Většina úmrtí pacientů postižených amyloidózou je v důsledku postižení srdce. Senilní amyloid u postižených osob je zodpovědný za 10 - 20% chronických srdečních selhání. Medián přežití u senilní amyloidózy je 5 let, v porovnání s pouhými 5 měsíci u pacientů s primární amyloidózou (82).

6.1 Na věk vázané (senilní) amyloidy

V roce 1979 Westermarck a spol. (147) prokázali, že existují dva typy senilního srdečního amyloidu - častější izolovaný síňový amyloid (IAA), vyskytující se pouze v srdečních síních a dále vzácnější, klinicky závažnější, systémový senilní amyloid (SSA), který postihuje jak srdeční síně, tak komory. Jedná se o dvě morfoloicky, biochemicky a imunologicky odlišné formy amyloidu, vázané na věk pacientů (24, 147).

Stupeň postižení jednotlivých částí srdce amyloidem - endokardu, myokardu, perikardu, chlopní, koronárních arterií a žil - není stejný a liší se také u jednotlivých typů senilních amyloidů. Nejčastěji nacházíme pericelulární / perifibrózní depozita amyloidu; popsána byla také nodulární či smíšená forma srdečního postižení amyloidem (23, 82).

6.1.1 Izolovaný síňový amyloid (IAA)

Atriální natriuretický peptid (ANP) je hormon podílející se na homeostáze vody a solí, syntetizovaný atriálními kardiomyocyty (12, 31, 35). V roce 1986 vyšetřili Kaye a spol. (77, 78) mikroskopicky i elektronmikroskopicky 25 vzorků z oušek pravé síně postižených amyloidem. V šesti případech prokázali, že amyloidová vlákna, reagují s protilátkou proti ANP. Z roku 1990 pochází práce Johanssona a Westermarka (73). Tito autoři potvrzují závěry předcházející práce, že bílkovinným prekurzorem IAA je ANP.

Sekrece tohoto hormonu je stimulována zvýšeným krevním objemem, vzpřímenou pozicí, tachykardií, cvičením, hypoxií, myokardiální ischemií a jinými faktory (123). Sérové koncentrace ANP jsou zvýšeny u srdečního selhání, úměrně tíži srdeční dysfunkce, bez ohledu na etiologii (123). Sérové hladiny ANP jsou signifikantně vyšší u starších pacientů; tento nálezní spíše souvisí s vyšším výskytem srdečních chorob, než se stárnutím (123, 146). Naopak u pacientů s chronickým srdečním selháním a FS dochází k depleci ANP (140).

Makroskopicky i histologicky je (bez použití speciálních barvení) IAA v srdečních síních prakticky nezřetelný. Po znázornění speciálním barvením je patrné, že tvoří nepravidelně rozptýlená jemná vlákna či drobná depozita okolo atriálních kardiomyocytů zejména subendokardiálně. Při masivním postižení může tvořit až drobná solidní depozita.

Ve studii Šteinera (134) bylo prokázáno, že se IAA začíná objevovat již ve 4. dekádě života. Jeho prevalence narůstá lineárně o 15 - 20% s každým následujícím desetiletím (94, 134, 150) a stoupá až na 95% v 9. dekádě, přičemž u žen je vyšší než u mužů. Postižení IAA amyloidem je signifikantně vyšší u pacientů s chronickým revmatickým postižením srdce či onemocněním mitrální chlopně (94, 122).

Ve studii 245 pacientů, kteří podstoupili operaci na otevřeném srdci pro chlopenní či koronární onemocnění, biopsicky prokázaný ANP amyloid v oušku pravé síně koreloval s prevalencí perzistující FS a byl nezávislý na věku pacientů (122).

IAA je častý u pacientů s dlouhodobým městnavým srdečním selháním, především ze stálé produkce ANF. S amyloidem postihujícím srdeční komory nemá tato forma amyloidózy žádnou souvislost.

Klinický význam IAA amyloidu není jasný, přesto existují studie, které poukazují na možnou souvislost IAA a FS (122). Není ovšem dostatek dat o incidenci a tíži postižení srdečních síní IAA. Není také známo, jak postižení IAA souvisí s věkem, pohlavím, systémovou či plicní hypertenzí, diabetem mellitem, FS, stupněm aterosklerózy koronárních tepen, hmotností srdce či dilatací srdečních síní.

V naší studii 100 srdcí jsme proto také hodnotili stupeň a distribuci postižení srdečních síní IAA a jejich vztah k některým faktorům (135). Výsledky této dodatečné studie lze shrnout takto:

Incidence a stupeň postižení srdečních síní IAA narůstá s věkem: od 75% incidence; 0,50 průměrný stupeň; 1,0 medián u pacientů věku 51 - 60 až k 86% incidence; 1,49 průměrný stupeň a 2,0 medián u pacientů věku 81 - 90 let.

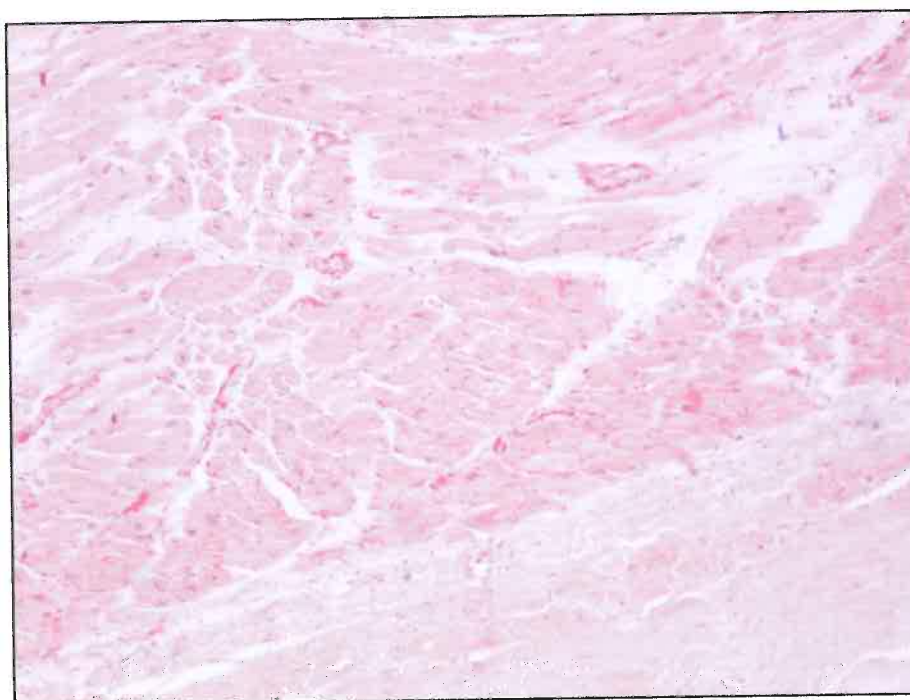
Depozita IAA jsou více vyjádřena u žen (88% incidence; 1,45 průměrný stupeň; 2,0 medián) než u mužů (68% incidence; 0,79 průměrný stupeň; 1,0 medián).

Postižení levé síně je výraznější (78% incidence; 1,25 průměrný stupeň, 2,0 medián) než postižení pravé síně (67% incidence; 1,09 průměrný stupeň; 1,0 medián).

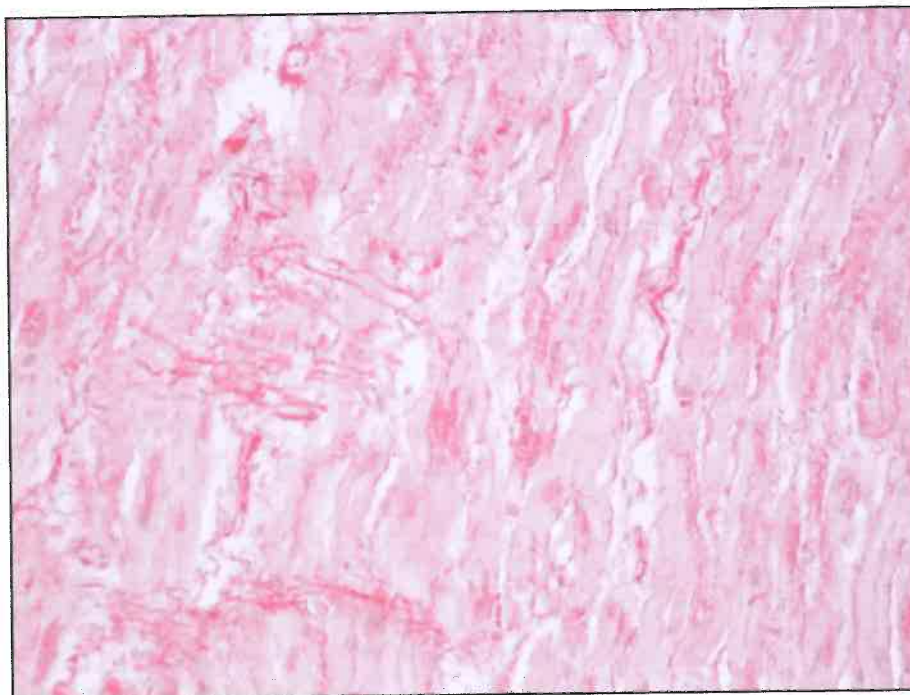
Distribuce IAA ve stěně levé síně je nahodilá, depozita amyloidu jsou výraznější v její přední stěně (75% incidence; 1,46 průměrný stupeň; 1,5 medián) než v zadní stěně (73% incidence; 1,12 průměrný stupeň; 1,0 medián) a v oušku levé síně (66% incidence; 1,08 průměrný stupeň; 1,0 medián).

Pacienti s chronickou FS mají postižení srdečních síní IAA výraznější (1,34 průměrný stupeň; 2,0 medián) ve srovnání s pacienty se sinusovým rytmem (1,01 průměrný stupeň; 1,5 medián); tento rozdíl však není statisticky významný.

Hypertenze, diabetes mellitus, hypertrofie myokardu, koronární ateroskleróza a dilatace srdečních síní nemají vztah k incidenci a stupni IAA (135).



Obr. č. 5:
Myokard levé síně s drobnými depozity IAA v myokardu a v drobných cévách. Saturnová červeň (Maldyk), objektiv 10 x



Obr. č. 6:
*Výrazné postižení myokardu levé síně IAA .Saturnová červeň (Maldyk),
objektiv 40x*

6.1.2 Systémový senilní srdeční amyloid (SSA)

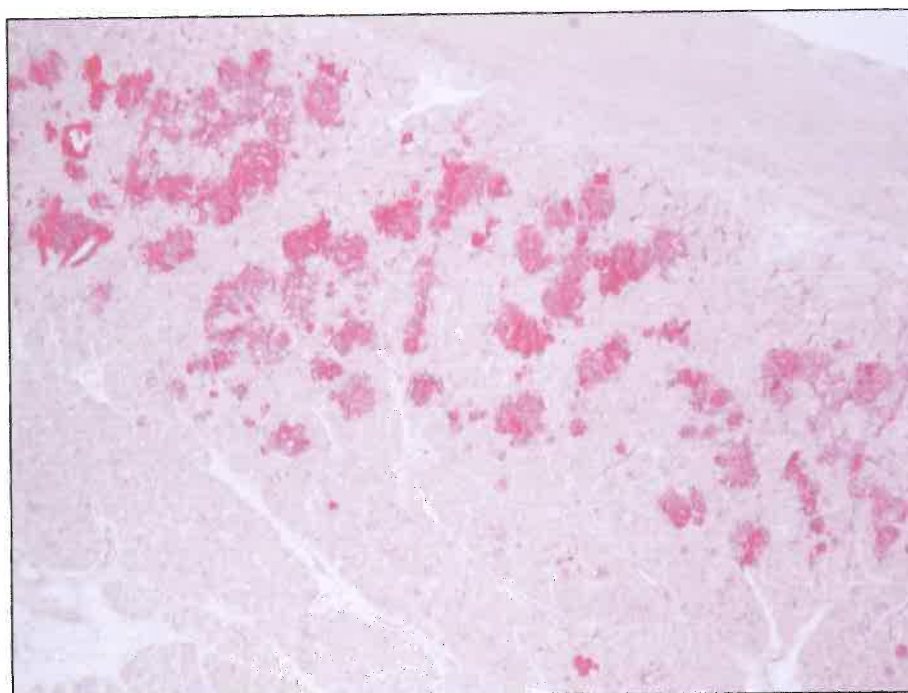
Prevalence SSA narůstá s každou dekádou nad 60 let věku; u osob starších 80 let se vyskytuje až v 25%, jedná se tedy o nejčastější formu systémové amyloidózy (82).

Kromě srdce postihuje SSA i aortu, plicní tepny a septa plicních alveolů.

Prekurzorovým proteinem je transtyreтин (dříve nazývaný prealbumin) - transportní protein syntetizovaný v játrech. Jde o rozpustný plazmatický protein podílející se na transportu tyroxinu a vitamínu A. Při jeho dlouhodobě zvýšené sérové koncentraci se může v srdci starších pacientů ukládat i normální transtyreтин, jak je tomu v případě senilní amyloidózy.

Lokální depozita v srdcích starších osob byla dříve považována za benigní, nyní je však všeobecně uznáváno, že mají podíl na chronickém srdečním selhání. Může však být i náhodným nálezem při pitvě.

Histologicky tento typ amyloidu tvoří převážně solidní ložiska, rozptýlená ve svalovině síní i komor srdce.



Obr. č. 7:
Solidní depozita SSA amyloidu v myokardu levé síně. Saturnová červeň (Maldyk), objektiv 10x

Postižení srdce IAA nemá charakteristický makroskopický obraz; lze jej prokázat jen histologicky. K identifikaci IAA je podle našich zkušeností nejvhodnější Saturnová červeň, pro svou vysokou senzitivitu a rovněž pro standardní výsledky (není třeba diferenciací barvení).

Imunohistochemie

Imunohistochemická klasifikace je pro určení typu amyloidu nezbytná. K dispozici je velké množství komerčních protilátek; v naší studii použité protilátky jsou uvedeny v tabulce č. 4.

Komerčně dostupné protilátky k detekci jednotlivých amyloidových proteinů		
Protilátka	Klon	Distributor
κ - lehké řetězce	polyklonální	DAKO
λ - lehké řetězce	polyklonální	DAKO
AA amyloid	monoklonální	DAKO
B2 - mikroglobulin	polyklonální	DAKO
atriální natriuretický peptid	polyklonální	Cymbus Biotechnology
transtyrelin	polyklonální	DAKO

Tabulka č. 4:
Použité protilátky proti jednotlivým typům amyloidu.



Obr. č. 8:
Pozitivita protilátky proti ANP (průkaz IAA), objektiv 40x.

7 Metodika a způsob získávání dat

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

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

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

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

Jednotlivá srdce byla při pitvě odebírána standardizovaným speciálním postupem: Plicní žíly byly odstřiženy co nejbližší plicnímu hilu. Při pitvě srdce nebyla rozstřižena levá síň ani plicní žíly; poté byla levá síň s plicními žilami pečlivě odperparována od ostatních srdečních oddílů a do jednotlivých plicních žil byly vsunuty skleněné

trubičky podobného kalibru jako plicní žíly, které pomáhaly udržet původní tvar žil; ten by jinak byl během fixace ve formalinovém roztoku porušen.

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

Jednotlivé plicní žíly byly označeny: PH - pravá horní, PD - pravá dolní, LH - levá horní, LD - levá dolní; následně byly provedeny příčné řezy o tloušťce 4 - 5mm (obr. 10, 11).

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

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

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

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

Metodika barvení amyloidu roztokem Saturnové červeně (Maldyk)

Postup:

1. odparafínovat řezy, opláchnout destilovanou vodu
2. Weigertův hematoxylin - 10 minut
3. 70% alkohol
4. diferenciací kyselým alkoholem
5. propláchnutí v pramenité vodě (modráni jader)
6. destilovaná voda
7. Saturnová červeně, 37°C, 24 hod., vychladnutí preparátů
8. propláchnutí v tekoucí vodě, až zmodrají buněčná jádra
9. odvodnění, zamontování preparátů do Solakrylu

Výsledek barvení:

amyloid se barví červeně, buněčná jádra modře; pozadí je neobarvené až slabě růžové.

Příprava barvicího roztoku Saturnové červeně:

Saturnová červeně - 4 g

destilovaná voda - 100 ml

z toho

4% vodního roztoku Saturnové červeně - 80 ml

glycerin - 20 ml



Obr. č. 9:
Levá srdeční síň s plicními žilami a částí levé komory.



Obr. č. 10:
Levá síň (pohled shora) a jednotlivé cirkulární řezy plicních žil po otušování a fixaci Bouinovým roztokem.

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

Pro odlišení jednotlivých forem amyloidu byly vybrané vzorky plicních žil vyšetřeny imunohistochemicky panelem protilátek proti jednotlivým typům amyloidu.

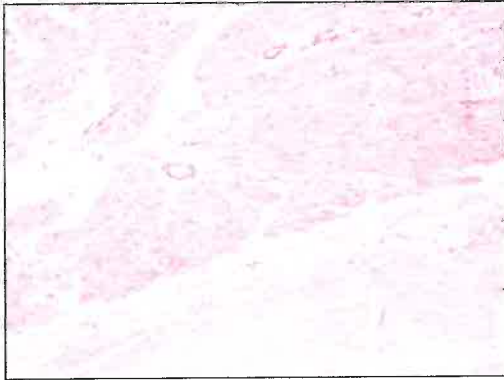
K identifikaci izolovaného síňového amyloidu jsme použili protilátku proti atriálnímu natriuretickému peptidu (CBL, 66, Cymbus Biotechnology; 1:6000).

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

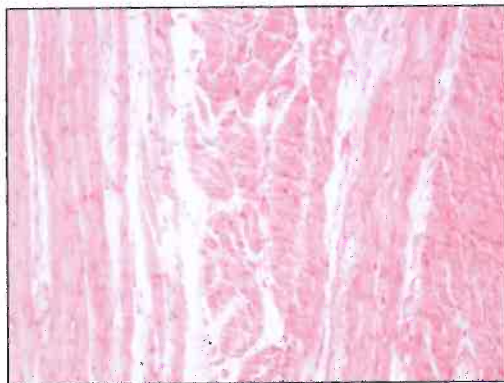
Rozsah IAA a rozsah jizvení v MRPŽ byly hodnoceny subjektivně ve stupních 0 - 3:

IAA - 0 (nepřítomen), 1 (ojedinělá vlákna amyloidu kolem kardiomyocytů a v drobných cévách, hlavně ve vnitřních vrstvách rukávce), 2 (četnější vlákna v celé tloušťce rukávce), 3 (hustá síť vláken, až solidní ložiska).

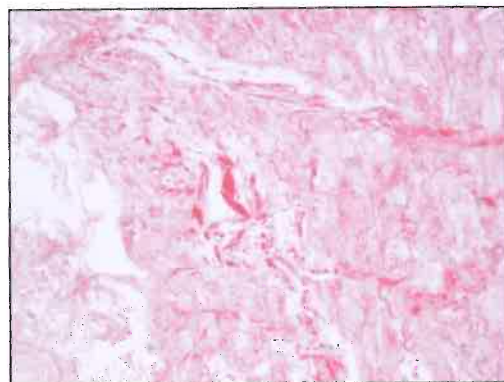
Jizvení - 0 (nepřítomno), 1 (ojedinělá ložiska jizvení postihující jen část tloušťky rukávce a/nebo lehké difuzní jizvení), 2 (ojedinělá ložiska jizvení v celé tloušťce rukávce a/nebo středně těžké difuzní jizvení), 3 (četná ložiska jizvení v celé tloušťce rukávce a /nebo těžké difuzní jizvení).



Obr. č. 11:
*Postižení MRPŽ IAA 1. stupně.
Saturnová červeň(Maldyk), objektiv 10x*



Obr. č. 12:
*Postižení MRPŽ IAA 2.stupně. Saturnová
červeň (Maldyk), objektiv10x*



Obr. č. 13:
*Postižení MRPŽ IAA 3.stupně. Saturnová
červeň (Maldyk), objektiv 10x*



Obr. č. 14:

*Histotopogramy zobrazující postižení MRPŽ jizvením 1. až 3. stupně.
Nepostižený myokard rukávců je zbarven žlutě, jizvení červeně.
Elastika - van Gieson*

Nástřik koronárních tepen

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



Obr. č. 15:
*Tmavě zbarvený materiál v drobné věnčité tepně v myokardu rukávce.
Hematoxylin - eosin, objektiv 10x*

8 Statistické metody

Pro statistické zpracování výsledků byl použit software NCSS 2004.

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

9 Výsledky

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

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

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

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

Tabulka č. 5:

Základní demografická a klinická data všech pacientů souboru .

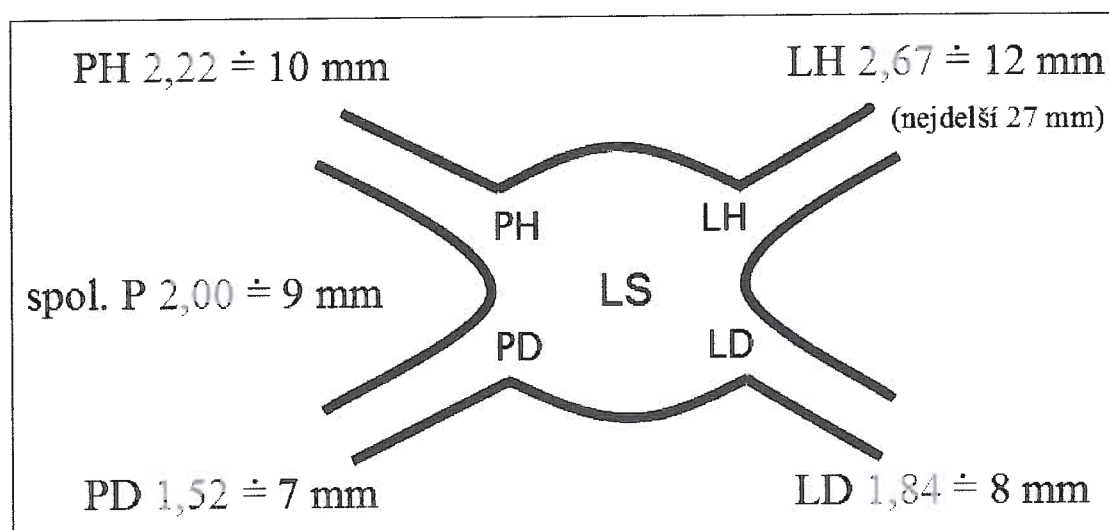
(DM - diabetes mellitus,; FS - fibrilace síní; HN - hypertenzní nemoc; ICHS - ischemická choroba srdce)

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

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

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

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



Obr. č. 16:

*Schématické zobrazení levé síně s výslednými orientačními délkami MRPŽ.
PH - pravá horní, PD - pravá dolní, LH - levá horní, LD - levá dolní
a spol. P - společná pravá plicní žíla, LS - levá síň.*

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

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

9.1 Amyloid v srdečních síních a v MRPŽ

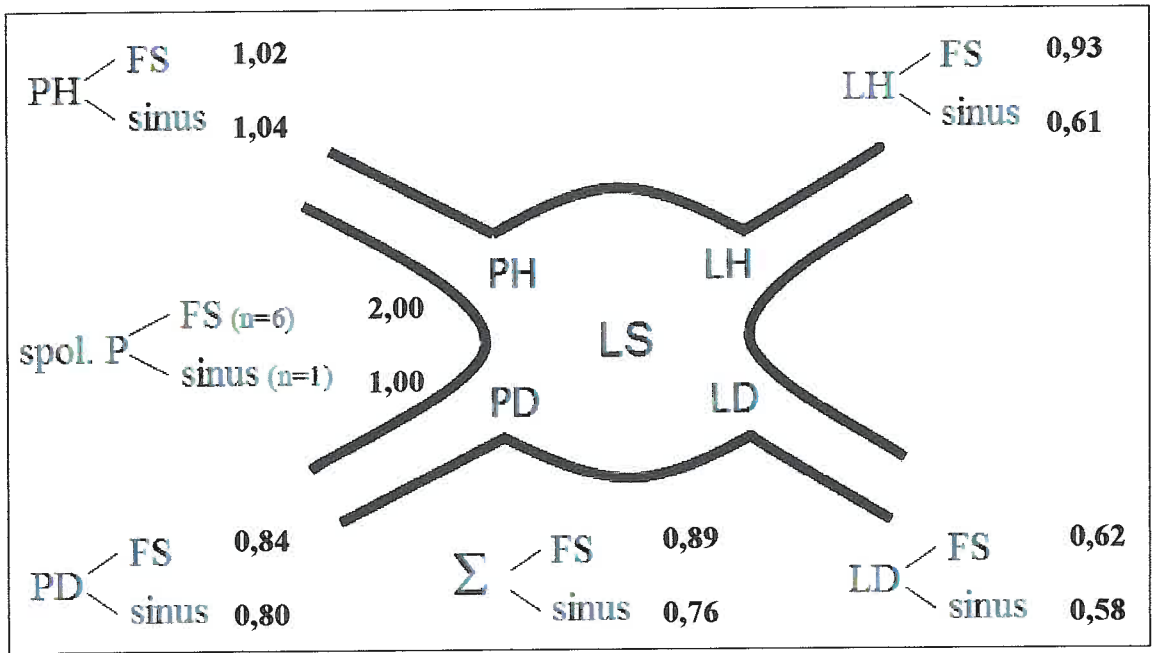
Amyloid byl prokázán ve stěně síní u 80 srdcí (80%) - v obou síních v 66 případech, jen v levé síni (v pravé negativní) ve 13 a jen v pravé síni (v levé negativní) v jediném případě.

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

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

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

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



Obr. č. 17:
Schématické zobrazení průměrného stupně amyloidózy v jednotlivých plicních žilách u skupiny s FS a u kontrolní skupiny (Sinus).

Distribuci jednotlivých stupňů postižení amyloidem v jednotlivých PŽ u skupiny s FS a u kontrolní skupiny (Sinus) zobrazuje tabulka č. 6 a sloupcové grafy č. 1 a 2.

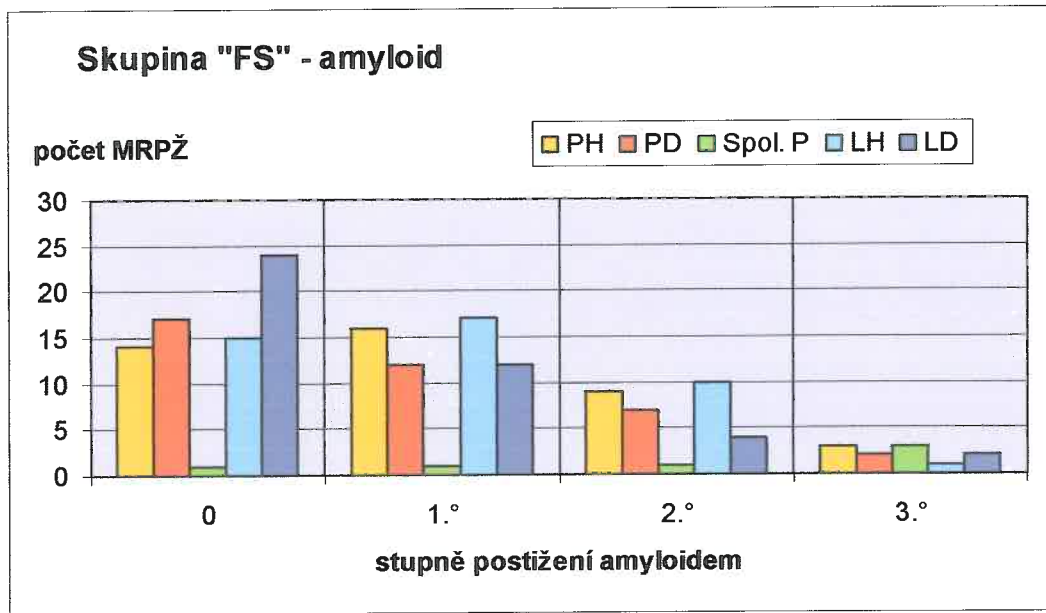
	0		1.°		2.°		3.°	
	Sinus	FS	Sinus	FS	Sinus	FS	Sinus	FS
PH	19	14	14	16	7	9	7	3
PD	18	17	14	12	8	7	1	2
Spol. P	0	1	1	1	0	1	0	3
LH	24	15	17	17	4	10	1	1
LD	25	24	12	12	5	4	1	2
Σ	86	71	58	58	24	31	10	11

(pokračování tabulky)

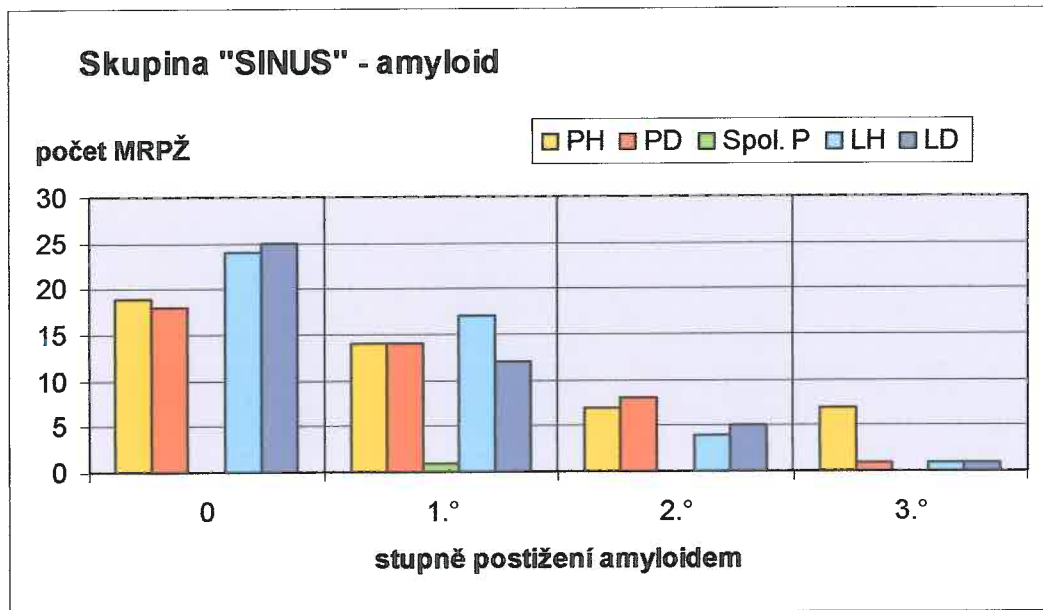
	Σ		Průměrný °		p	Průměrný ° celkem
	Sinus	FS	Sinus	FS		
PH	47	42	1,04	1,02	n.s.	1,03
PD	41	38	0,8	0,84	n.s.	0,82
Spol. P	1	6	1	2		1,50
LH	46	43	0,61	0,93	n.s.	0,77
LD	43	42	0,58	0,62	n.s.	0,60
Σ	178	171	0,76	0,89		0,825

Tabulka č. 6:

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



*Sloupcový graf č. 1:
Stupně postižení MRPŽ IAA u skupiny FS.*



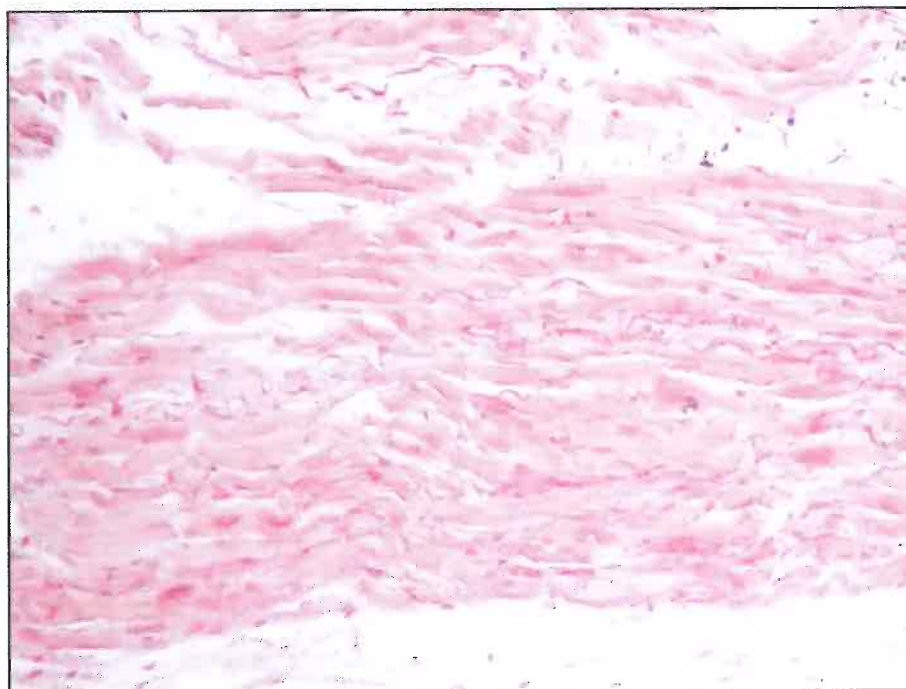
*Sloupcový graf č. 2:
Stupně postižení MRPŽ IAA u kontrolní skupiny (Sinus).*

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

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

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

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



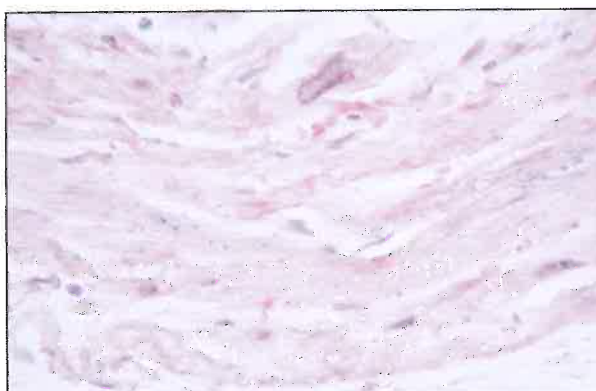
Obr. č. 18:
Myokardiální rukávec plicní žíly s vláknitými depozity IAA. Saturnová červeň (Maldyk), objektiv 10x

9.2 Jizvení v MRPŽ

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

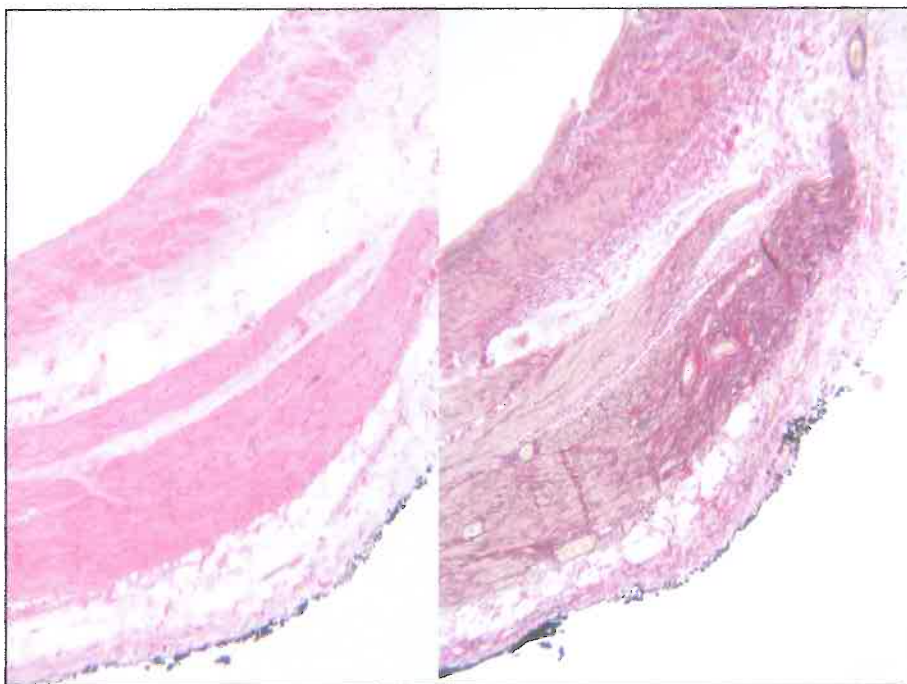
V lehčích stupních postihovalo jen část tloušťky rukávce, někdy jen ostře ohraničený svalový snopec. V těžkých stupních byla zjizvená celá tloušťka. Rukávec byl pak nápadně tenký, což bylo patrné zvláště na jeho periferii, kde zjizvené prstovité výběžky myokardu byly hadovitě zvlňené. Totálně zjizvený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

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



Obr. č. 19:

*Drobné kalcifikace v MRPŽ. Patrná jsou také zcela ojedinělá depozita IAA.
Saturnová červeň (Maldyk), objektiv 40x*



Obr. č. 20:

Fibroelastické jizvení MRPŽ. Na obrázku vlevo je zjizvený rukávec v barvení hematoxylin - eosinem, na obrázku vpravo je v barvení elastika - van Gieson zřetelné jizvení a elastóza převážně v periferní části rukávce, objektiv 4x

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

Distribuci jednotlivých stupňů postižení MRPŽ fibrózou v jednotlivých PŽ u skupiny FS a kontrolní skupiny Sinus ukazuje tabulka č. 7 a sloupcové grafy č. 3 a 4.

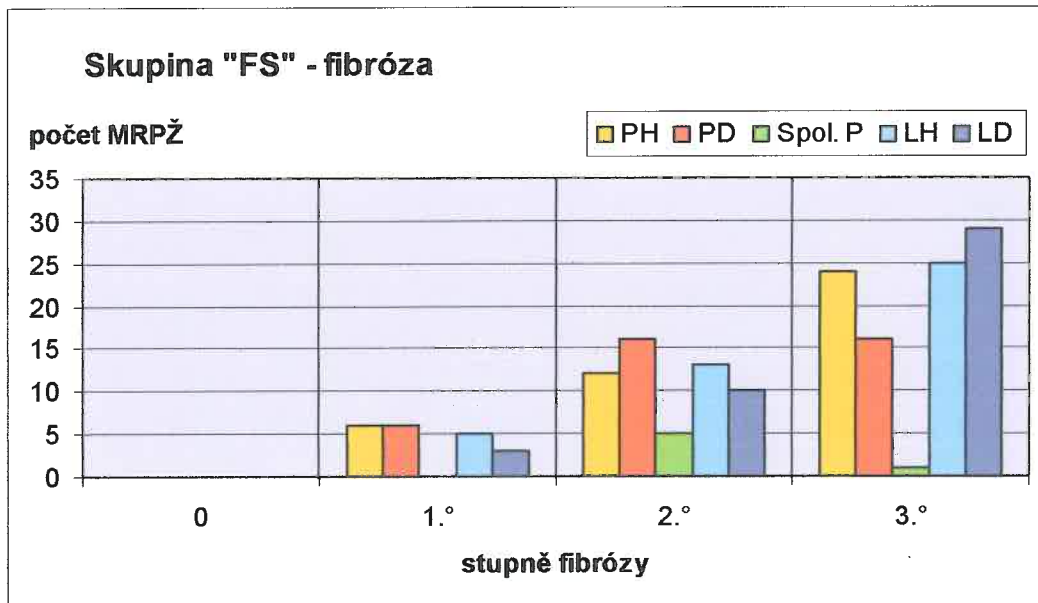
	0		1.°		2.°		3.°	
	Sinus	FS	Sinus	FS	Sinus	FS	Sinus	FS
PH	0	0	13	6	28	12	6	24
PD	0	0	12	6	21	16	8	16
Spol. P	0	0	1	0	0	5	0	1
LH	0	0	11	5	21	13	14	25
LD	0	0	6	3	22	10	15	29
Σ	0	0	43	20	92	56	43	95

(pokračování tabulky)

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

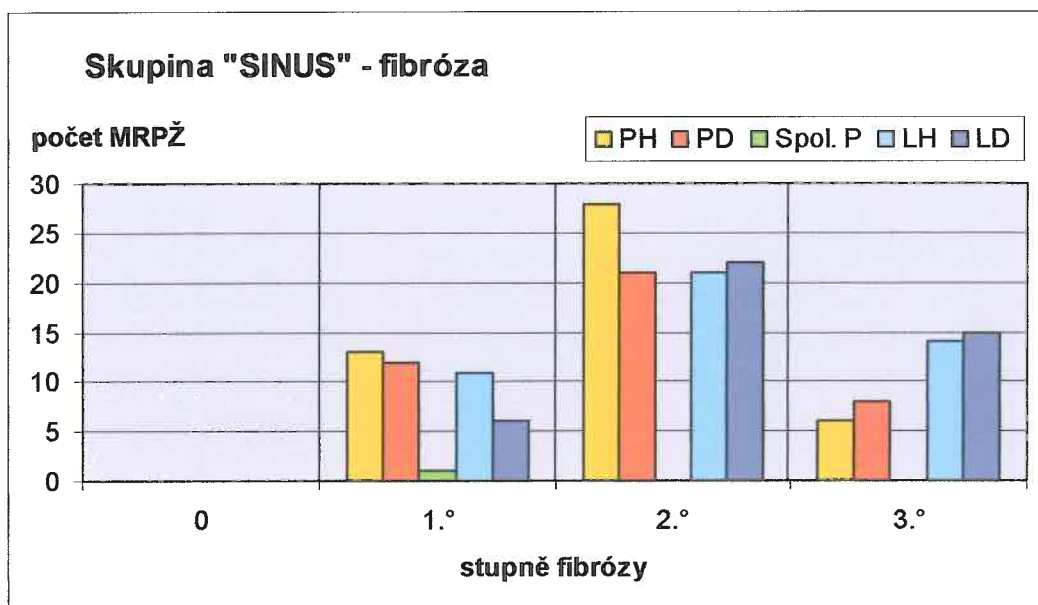
Tabulka č. 7:

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



Sloupcový graf č. 3:

Distribuce jednotlivých stupňů postižení MRPŽ fibrózou v jednotlivých PŽ u skupiny FS.

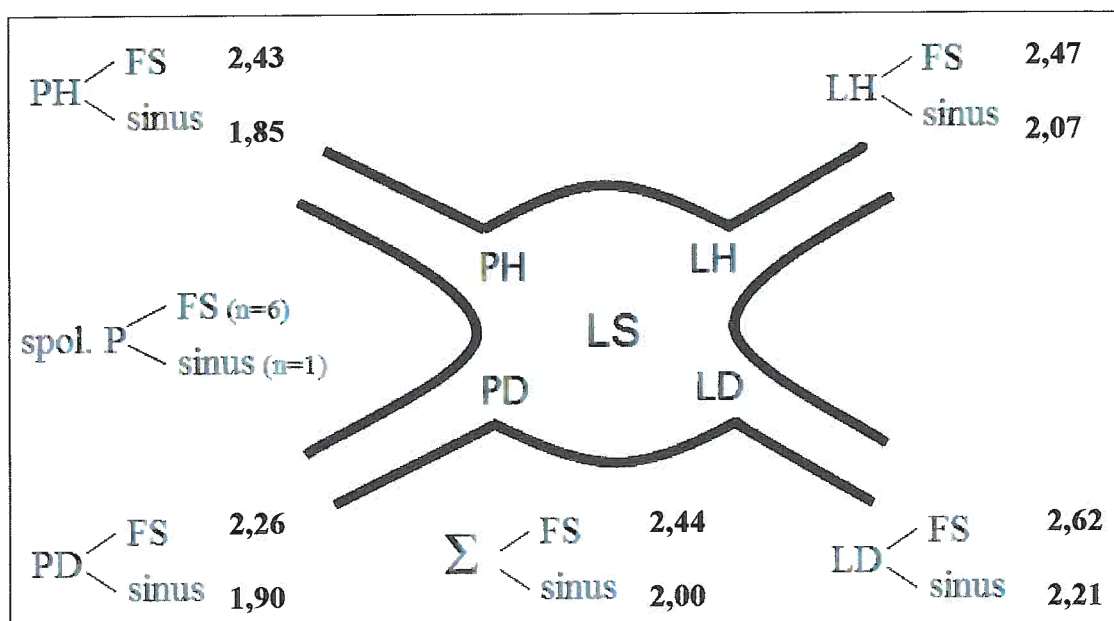


Sloupcový graf č. 4:

Distribuce jednotlivých stupňů postižení MRPŽ fibrózou v jednotlivých PŽ u skupiny Sinus.

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

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

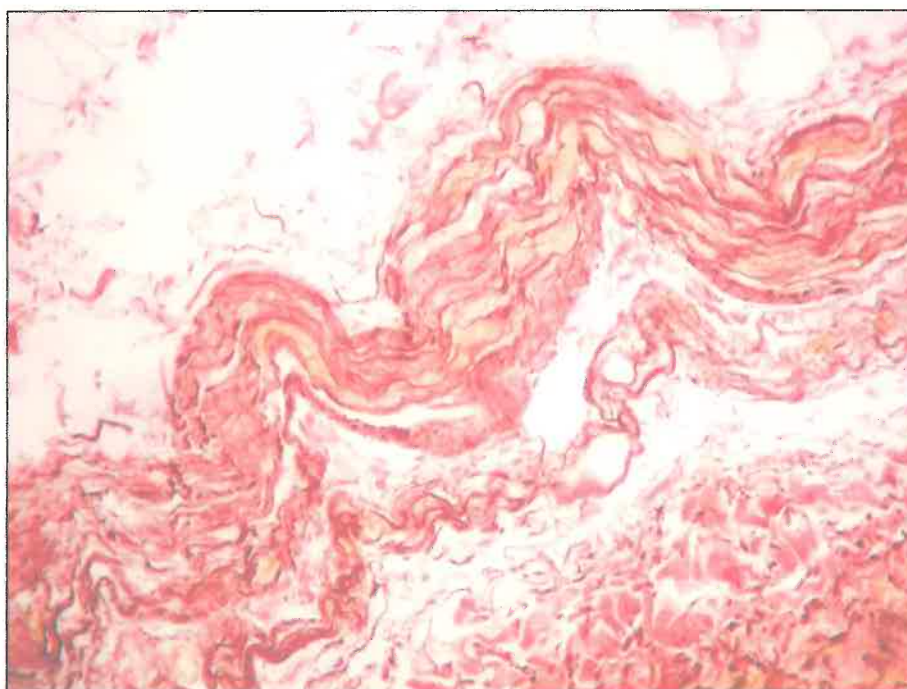


Obr. č. 21:

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

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

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



Obr. č. 22:
*Těžké jizvení MRPŽ (třetí stupeň postižení).
 Elastika - van Gieson, objektiv10x*

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

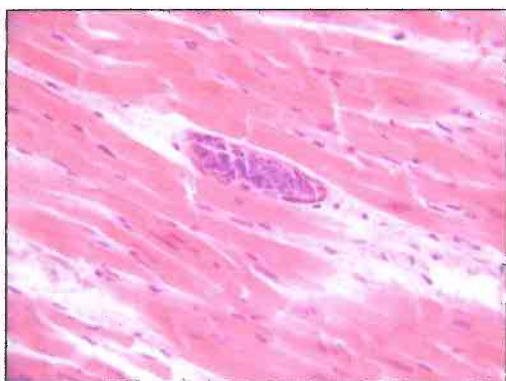
Následně jsme hodnotili možnou závislost stupně jizvení MRPŽ na stupni koronární aterosklerózy velkých subepikardiálních tepen; tato závislost prokázána nebyla.

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

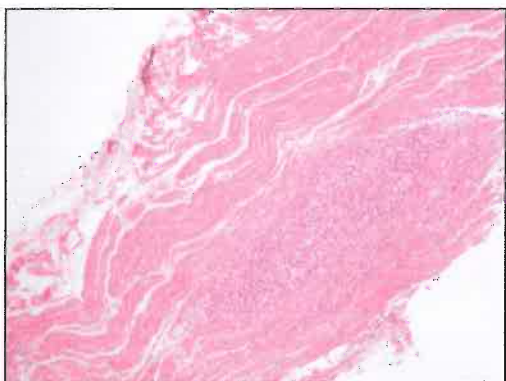
Tabulka č. 8:
Průměrné stupně jizvení MRPŽ u osob s mírnou a s významnou stenózou koronárních tepen srdce.

9.3 Další patologické změny v MRPŽ

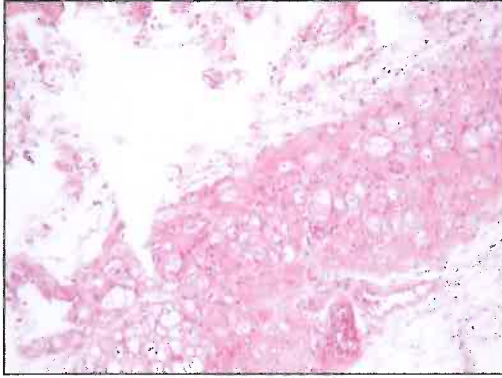
Kromě amyloidózy IAA a jizvení jsme v MRPŽ ojediněle zaznamenali i další chorobné změny - tukovou atrofii, vakuolární degeneraci myokardiálních buněk, nespecifickou chronickou zánětlivou infiltraci, depozita systémového senilního amyloidu (SSA), septickou embolizaci, leukemické infiltráty či metastázu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



Obr. č. 23:
*Septický embolus v drobné cévě
v MRPŽ. Hematoxylin - eosin,
objektiv 10x*



Obr. č. 24:
*Metastáza karcinomu v MRPŽ.
Hematoxylin - eosin, objektiv 4x*

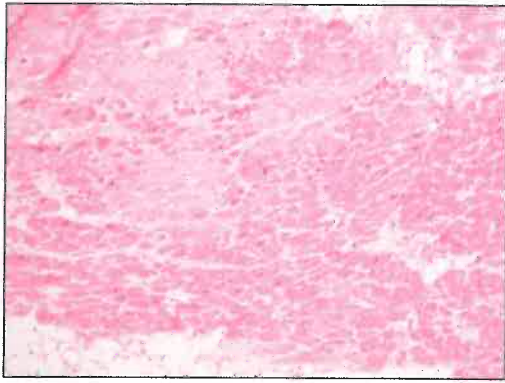


Obr. č. 25:
*Vakuolární degenerace
myokardiálních buněk v MRPŽ.
Hematoxylin - eosin, objektiv 10x*

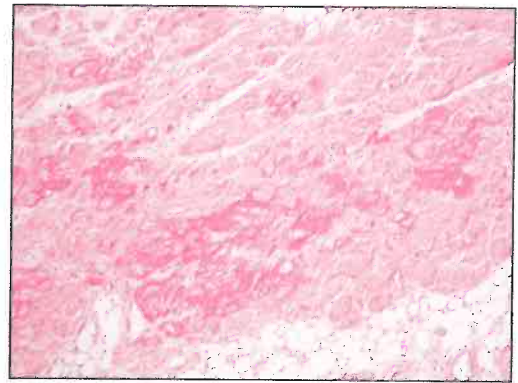
Současné postižení srdce více než jedním typem amyloidu

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

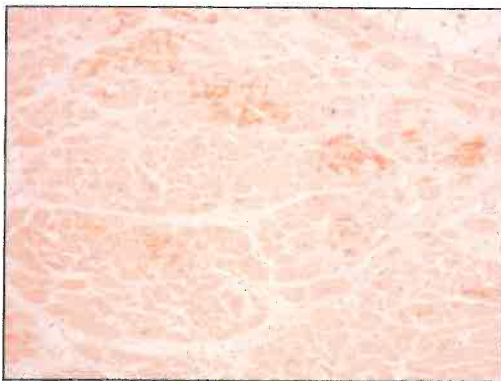
Na obrázcích (č.26 - 28) z jednoho myokardiálního rukávce je demonstrována současná přítomnost IAA a SSA.



Obr. č. 26:
*Depozita SSA v MRPŽ.
Hematoxylin - eosin, objektiv 10x*



Obr. č. 27:
*Depozita SSA v MRPŽ.
Saturnová červeň (Maldyk),
objektiv 10x*



Obr. č. 28:
*Průkaz SSA. Protilátka proti
transtyreтину, objektiv 10x*



Obr. č. 29:
*Drobná depozita IAA v témže
rukávci. Protilátka proti ANP,
objektiv 10x*

10 Diskuse

Přechodem myokardu levé srdeční síně na plicní žíly - myokardiálními rukávci, se zabývala již řada autorů (41, 46, 48, 79, 81, 105, 127). Jimi popisované sestavy jsou však poměrně malé, od 10 do 43 srdcí. Jejich výsledky lze shrnout: MRPŽ jsou vytvořeny u 68 - 100% plicních žil, jejich délka je 4 - 48 mm, většinou však 10 - 13 mm. Tloušťka rukávců je zhruba 1 mm (ale i až 5 mm); nejsilnější jsou při ústí plicních žil do levé síně, směrem k plicním hilům se ztenčují. Obecně jsou rukávce výrazněji vytvořeny u horních a levých než u dolních a pravých plicních žil.

V naší sestavě 100 srdcí (393 plicních žil) byly rukávce přítomny ve 100% srdcí a v 349 plicních žilách (88,8%), nejčastěji v pravé horní (95,7%). V této práci jsme se nevěnovali přesným morfometrickým parametrům rukávců, například jejich délce a tloušťce. Délku jsme stanovovali pouze orientačně z počtu řezů obsahujících rukávec, při průměrné šířce řezu 4,5 mm. Kalkulované výsledky délky rukávců (PH = 10 mm, spol. P = 9 mm, PD = 7 mm, LH = 12 mm, LD = 8 mm) jsou však v podstatě shodné s výše uvedenými hodnotami. Nejdelší rukávec jsme pozorovali u levé horní plicní žíly; jeho délka byla 27 mm. Kholová a Kautzner (81) popsali rukávec délky až 50 mm.

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

V myokardu rukávců jsme neprokázali struktury převodního systému srdce. Tento nález se shoduje s výsledky téměř všech autorů, kteří se problematikou MRPŽ zabývali; jedinou výjimkou je Perez - Lugones a spol. (112), kteří popisují v MRPŽ

buňky převodního systému. Ohlas a recenze na tuto práci však nejsou dobré, kritizována byly především metodika práce a kritéria hodnocení tzv. P buněk (5).

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

Vztahem amyloidu srdce (ne však MRPŽ) a FS se zabývaly starší nekroptické studie Hodkinsona a Pomeranceové a Cornwella a spol. (23, 61). V těchto studiích přítomnost amyloidu korelovala s FS.

I v novější studii Röckena a spol. (122, 123) byl v chirurgicky odstraněných oušcích pravé síně nemocných s FS IAA častější a výraznější než u nemocných se sinusovým rytmem. Tito autoři zjistili vyšší prevalenci amyloidu u pacientů, kteří podstoupili náhradu mitrální chlopně. Postižení mitrální chlopně může působit výraznou dilataci a hypertrofií levé síně, které následně stimulují syntézu a sekreci ANP, vedoucí k ukládání IAA. Looi (94) popsal signifikantně vyšší častost IAA u pacientů s chronickým revmatickým postižením srdce.

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

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

1,46 průměrný stupeň; 1,5 medián) než v zadní stěně (73% incidence; 1,12 průměrný stupeň; 1,0 medián) a v oušku levé síně (66% incidence; 1,08 průměrný stupeň; 1,0 medián). Pacienti s chronickou FS mají postižení srdečních síní IAA výraznější (1,34 průměrný stupeň; 2,0 medián) ve srovnání s pacienty se sinusovým rytmem (1,01 průměrný stupeň; 1,5 medián); tento rozdíl však není statisticky významný (135).

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

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

Toto jizvení bylo zaznamenáno již dříve, v několika nekroptických studiích. Jejich výsledky však jsou rozporuplné: jizvení bylo vyjádřeno více u levostranných plicních žil a nekorelovalo s věkem (58) ani s FS (58, 81, 127), v jiných studiích jizvení s FS korelovalo (55, 138), v další práci nebylo jizvení vůbec zaznamenáno (103) či nebylo s FS korelováno.

Podobně nekonzistentní jsou výsledky bioptických studií u nemocných s chronickou FS, ve kterých byly vyšetřeny vzorky síňových oušek či stěn srdečních síní získaných během kardiochirurgických operací. Většina těchto prací prokázala u nemocných s FS, ve srovnání s pacienty se sinusovým rytmem, více fibrózy síňového myokardu (17, 24, 86), což bylo často spojeno s dilatací síně (40, 85, 110).

Röcken a spol. (123) navíc pozorovali signifikantní inverzní korelaci mezi množstvím amyloidu a stupněm intersticiální fibrózy; tento nálezn je podpořen i studií Yoshihary a

spol. (154), kde sérové hladiny ANP inverzně korelovaly se stupněm jizvení v levých síních.

Jiné práce ale vztah mezi fibrózou a FS neprokázaly, nebo prokázaly jen vztah k věku (43). Neobvyklé jsou výsledky italských autorů (39), kteří u 8 ze 12 pacientů s paroxysmální FS našli v endomyokardiálních biopsiích pravé síně myokarditidu.

Starší nekroptická práce prokázala u FS změny v sinoatriálním uzlu a v internodálních traktech (30).

Saito a spol. (127) popsali ve své studii 39 srdcí zvýšený výskyt pojivové tkáně mezi myokardiálními buňkami srdečních síní. Předpokládali, že představují degenerativní změnu související s progresivní ischemií a dávali ji do souvislosti se vznikem reentry a tím také terénem pro vznik atriální arytmie. Neprokázali však statistickou významnost mezi tímto jizvením a FS.

Goette a Röcken (44) zaznamenali zvýšené množství vazivové tkáně v oušcích srdečních síní.

Hassink a spol. (55) popisují fibrózní změny různého stupně u všech MRPŽ, které ve své studii vyšetřovali; předpokládali, že tyto změny mohou vést k pomalejšímu šíření srdečních vzruchů a umožňovat lokální reentry v plicních žilách.

Studie 20 srdcí (58) popisuje fibrózní změny MRPŽ u 5 - 7% tranverzálních řezů; tyto změny byly zaznamenány u pacientů ve spojitosti s narůstajícím věkem.

Kholová a Kautzner (81) také popisují fibrózní změny v MRPŽ; předpokládali, že se jedná o degenerativní změny a neprokázali souvislost s FS.

Jizvení myokardiálních rukávců bylo v naší studii vyjádřeno více v levých plicních žilách, nejvíce v levé horní plicní žíle. Nemocní s FS měli jizvení výraznější než pacienti se sinusovým rytmem. Průměrný stupeň jizvení u všech 349 rukávců byl: PH = 2,14, PD 2,08, společná P = 2,0, LH = 2,27 a LD = 2,42. Statisticky byl významně vyšší stupeň jizvení u skupiny FS oproti skupině Sinus u PH ($p < 0,001$), LH ($p <$

0,05) a LD ($p < 0,01$); u PD byl rozdíl na hranici významnosti ($p = 0,08$). Histologicky obsahují tyto jizvy velké množství elastických vláken.

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

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

Se snahou pochopit vznik pacemakerových potenciálů je velmi důležité plně objasnit biologické cesty, kterými dochází ke vzniku fibrózy v PŽ. Nedávné studie poukázaly na možnost působení angiotenzinu II, jehož vliv na tvorbu fibrózy je zprostředkován connective tissue growth faktorem (CTGF). Také angiotensin II zvyšuje TGF - B1 v srdeční tkáni (45, 79, 143).

Zajímavým nálezem naší studie je inverzní vztah mezi amyloidózou a jizvením rukávců, který zaznamenali již Röcken a spol. (122) v myokardu srdečních oušek. Kvantita obou patologických změn spolu negativně koreluje - nejvýraznější rozdíl je

mezi PH (nejvíce amyloidu a nejméně jizvení) a LD (nejméně amyloidu a nejvíce jizvení). Tento fenomén se týká i distribuce obou změn; nejvýraznější depozita amyloidu byla pravidelně v centrálních úsecích rukávců (při ústí do síně), naopak jizvení bylo vyjádřeno nejvíce v periferních oblastech směrem k plicním hilům. Tento nález lze snad vysvětlit buď toxicitou amyloidu pro kardiomyocyty (122, 129) s jejich následným zánikem a jizvením, či předpokladem, že zjizvený myokard neprodukuje atriální natriuretický peptid, který je prekurzorem IAA.

11 Závěr

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

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

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

Jizvení MRPŽ tedy pravděpodobně hraje významnou roli v patogenezi FS.

Tento názor je podporován nálezem v originální práci Haïssaguerreho a spol. (48), že ložiska ektopické aktivity leží nikoliv v oblasti vústění plicních žil do levé síně, ale ve vzdálenosti 2 - 4 cm od ústí, což právě odpovídá místu periferních výběžků rukávců s nejtěžším jizvením.

Naše práce jako první prokazuje, že myokardiální rukávce plicních žil jsou vyživovány koronárními tepnami. Neprokáali jsme však závislost stupně jizvení rukávců na stupni aterosklerózy velkých koronárních tepen. Původ jizvení je tedy, jak předpokládáme, spíše degenerativní než postnekrotický, pravděpodobně difuzně hypoxický (136).

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

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

12 Literatura

1. Ahmed, M.S., Oie, E., Vinge, L.E. et al. Connective tissue growth factor - a novel mediator of angiotensin II - stimulated cardiac fibroblast activation in heart failure in rats. *J Mol Cell Cardiol*, 2004; 36: 393 - 404.
2. Allesie, M. A., Boyden, P. A., Camm, A. J. et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation*, 2001; 103: 769 - 777.
3. Allesie, M., Ausm, J., Schotten, U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation, *Cardiovasc Res* 2002; 12: 230 - 246.
4. Allesie, M.A., Rensma, P.L., Brugada, J., Smeets, J.L.R.M. et al. Pathophysiology of atrial fibrillation. *Cardiac echophysiology*, 1990; 2: 548 - 559.
5. Anderson, R.H. Letter to editor: Specialized conducting cells in the pulmonary veins. *J of Cardiovasc Electrophysiol*, 2004; 15: 121 - 122.
6. Andre J., Gauri, M. D., Bradley, P., Knight, M. D. Catheter ablation for atrial fibrillation. *Indian Pacing electrophysiol J*, 2003; 4: 210 - 223.
7. Arbustini, E., Merlini, G., Gavazzi, A. et al. Cardiac immunocyte - derived (AL) amyloidosis: an endomyocardial biopsy and immunohistochemistry. *N Engl J Med*, 1987; 317: 738 - 742.
8. Aschermann, M. a spol., *Kardiologie, Praha, Galén*, 2004: 1079 - 1101, 1146 - 1157, 1232 - 1235.

9. Ausma, J., Thone, F., Wouters, L., Allesie, M., Borges, M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in goat. *Circulation*, 1997; 96: 3157 - 3163.
10. Bakker de, J. M., Ho, S. Y., Hocini, M. Basic and clinical electrophysiology of pulmonary vein ectopy. *Cardiovasc Res*, 2002; 54: 287 - 294.
11. Bancroft, J.D., Cook, H.C. Amyloid. In: *Manual of histological techniques*. 1st ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984: 87 - 99.
12. Baxter, G. F. The natriuretic peptides. An introduction. *Basic Res Cardiol*, 2004; 2: 90 - 93.
13. Bednář, B. a spol. *Patologie*, AVICENUM, Praha 1982; svazek 1: 73 - 78.
14. Black, M. M. Primary localised amyloidosis of the skin: clinical variants, histochemistry and ultrastructure. Academic Press. London; 1976: 479 - 514.
15. Blom, I. E., Dijk van, A. J., Weger de, R.A., Tilanus, M.G., Goldschmeding, R. Identification of human *ccn2* connective tissue growth factor promoter polymorphisms. *Mol Pathol*, 2001; 54: 192 - 196.
16. Blom, N. A., Gittenberger - de Groot, A. C., De Ruiter, M. C., Poelman, R. E., Mentink, M. M. T., Ottenkamp, J.: Development of the cardiac conduction tissue in human embryos using HNK - 1 antigen expression. Possible relevance for understanding of abnormal atrial automaticity. *Circulation*, 1999; 99: 800 - 806.

17. Boldt, A., Wetzel, U., Lauschke, J. et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart*, 2004; 90: 71 - 75.
18. Brugada, R. Is atrial fibrillation a genetic disease? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005; 16: 553 - 556.
19. Cabrera, J. A., Sanchez - Quintana, D., Farre, J. Et al. Ultrasonic characterization of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart*, 2001; 86 (3): 265 - 270.
20. Cappato, R., Negroni, S., Pecora, D. et al. Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesion producing electrical disconnection of the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2003; 108: 1599 - 1604.
21. Carson, F.L., Kingsley, W.B. Non amyloid green birefringence following Congo red staining. *Arch Pathol Lab Med*, 1980; 104: 333 - 335.
22. Cohen, A. S., Shirahama, T., Skinner, M. Electron microscopy of amyloid. In: *Electron microscopy of proteins*. Academic Press, London, 3; 1982: 165 - 205.
23. Cornwell, G. G., Murdoch, W. L., Kyle, R. A., Westermark, P., Pitkänen, P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med*, 1983; 75: 618 - 623.
24. Cornwell, G. G., Westermark P. Senile amyloidosis: a protean manifestation of the ageing process. *J Clin Pathol*, 1980; 33: 1146 - 1152

25. Corradi, D., Callegari, S., Benussi, S. et al.: Regional left atrial remodeling in patients with chronic atrial fibrillation undergoing mitral-valve surgery. *Virchows Arch.*, 445; 2004: 498 - 505.
26. Cox, J. L., Schuessler, R. B., Boineau, J. P. The development of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 12: 2 - 14.
27. Crotty, T. B., Li, CH. Y., Edwards, W. D., Suman, V. J. Amyloidosis and endomyocardial biopsy: correlation of extent and pattern of deposition with amyloid immunophenotype in 100 cases. *Cardiovasc Pathol*, 1995; 4: 39 - 42.
28. Čihák, R. Fibrilace síní: současné možnosti léčby aneb (stará) nová guidelines. *Cor Vasa*, 2002; 44: 38 - 42.
29. Čihák, R., Heinc, P. Doporučení pro léčbu pacientů s fibrilací síní. *Cor Vasa*, 2004; 46: 67 - 77.
30. Davies, M. J., Pomerance, A. Pathology of atrial fibrillation in man. *Br Heart J*, 1972; 34: 520 - 525.
31. De Bold, A. J., Raymond, J. J., Bencosme, S.A. Atrial specific granules of the rat heart: light microscopic staining and histochemical reactions. *J Histochem Cytochem*, 1978; 12:1094 - 1102
32. Dupont, E., Ko, Y., Rothery, S., Coppens, S. R., Baghai, M., Haw, M. et al. The gap junctional protein connexin 40 is elevated in patients susceptible to postoperative AF. *Circulation*, 2001; 103: 842 - 849.

33. Ehrlich, J. R., Cha, T. J, Zhang, L. et al. Characterization of a hyperpolarization - activated time - dependent potassium current in canine cardiomyocytes from pulmonary vein myocardial sleeves and left atrium. *J Physiol*, 2004; 557: 583 - 597.
34. Eliot, R. S., McGee, H.J., Blount, S. G. Jr. Cardiac amyloidosis. *Circulation*, 1961; 23: 613 - 622.
35. Espiner, E. A. Physiology of natriuretic peptides, *J Intern Med*, 1994; 235: 527 - 541.
36. Falk, R. H. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*, 2005; 112: 2047 - 2060.
37. Falk, R. H., Comenzo, R. L., Skinner, M. The systemic amyloidoses. *New England J Med*, 1997; 337: 898 - 909.
38. Fox, C. S., Parise, H., D'Agostino, R.B. et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *J Am Cardiol*, 2004; 292: 1174 - 1175.
39. Frustaci, A., Chimenti, C., Bellocci, F., Morgante, E., Russo, M. A., Maseri, A.: Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*, 1997, 96: 1180 - 1184.
40. Fuster, V., Rydén, L. E., Asinger, R. W. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Circulation*, 2001; 104: 2118 - 2150.

41. Fynn, S. P., Kalman, J. M. Pulmonary veins: anatomy, electrophysiology, tachycardia, and fibrillation. *PACE*, 2004; 27: 1547 - 1559.
42. Gannong, F. W. *Přehled lékařské fyziologie*. Appleton and Lange; 1993: 453.
43. Goette, A., Juenemann, G., Peters, B. et al. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovasc Res*, 2002; 54: 390 - 396.
44. Goette, A., Röcken, Ch. Atrial amyloidosis and atrial fibrillation: a gender - dependent arrhythmogenic substrate? *Eur Heart J*, 2004; 14: 1185 - 1186.
45. Goette, A., Staack, T., Röcken, C. et al. Increased expression of extracellular signal - regulated kinase and angiotensin - converting enzyme in human atria during AF. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 1669 - 1677.
46. Guerra, P. G., Thibault, B., Dubuc, M., Talajic, M., Roy, D., Crepeau, J. et al. Identification of atrial tissue in pulmonary veins using intravascular ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003; 16: 982 - 987.
47. Haïssaguerre, M., Shah, D. C., Jais, P., et al. Mapping - guided ablation of pulmonary veins to cure atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2000; 86 (suppl I): 9 - 19.
48. Haïssaguere, M., Jais, P., Shah, D. C., et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998; 339: 659 - 666.

49. Haïssaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C. et al. Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000; 11: 2 - 10.
50. Haïssaguerre, M., Gencel, L., Fisher, B. et al. Successful catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1994; 5: 1045 - 1052.
51. Haïssaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C., et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1996; 7: 1132 - 1144.
52. Haïssaguerre, M., Marcus, F. I., Fisher, B, Clémenty, J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation, report of 3 cases. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1994; 5: 743 - 751.
53. Haïssaguerre, M., Sanders, P., Hocini, M., Jaïs, P., Clémenty, J. Pulmonary veins in the substrate for atrial fibrillation. The "venous wave" hypothesis. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 2290 - 2292.
54. Hamabe, A., Okuyama, Y., Miyauchi, Y. et al. Correlation between anatomy and electrical activation in canine pulmonary veins. *Circulation*, 2003; 107: 1550 - 1555.
55. Hassink, R. J., Aretz, H. T., Ruskin, J., Keane, D. Morphology of atrial myocardium in human pulmonary veins. A postmortem analysis in patients with and without atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 1108 - 1114.
56. Hind, C. K. Amyloidosis and amyloid P component. John Wiley and Sons, Inc., New York, 1986.

57. Ho, S. Y., Anderson, R. H., Sánchez - Quintana D. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc Research*, 2002; 54: 325 - 336.
58. Ho, S. Y., Cabrera, J. A., Tran, V. H., Farré, J., Anderson, R. H., Sánchez - Quintana, D. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart*, 2001; 86: 265 - 270.
59. Ho, S. Y., Sánchez - Quintana, D., Cabrera, J. A. et al. Anatomy of the left atrium: Implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J of Cardiovasc Electrophysiol*, 1999; 10: 1525 - 1533.
60. Hocini, M., Ho, S. Y., Kawara, T. et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*, 2002; 105: 2442 - 2448.
61. Hodkinson, H. M., Pomerance, A. The clinical significance of senile cardiac amyloidosis: a prospective clinico - pathological study. *Quart J Med*, 1977; 46: 381 - 387.
62. Honjo, H., Boyett, M. R., Niwa, R. et al. Pacing - induced spontaneous activity in myocardial sleeves of pulmonary veins after treatment with ryanodine. *Circulation*, 2003; 107: 1937 - 1943.
63. Hunt, S. A., Baker, D. W., Chin, M. H. et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*, 2001; 104: 2996 - 3007.

64. Chen, M. M., Lam, A., Abraham, J. A., Schreiner, G. F., Joly, A. H. CTGF expression is induced by TGF - beta in cardiac fibroblasts and cardiac myocytes: a potential role in heart fibrosis. *J Mol Cell Cardiol*, 2000; 32: 1805 - 1819.
65. Chen, S. A., Yeh, H. I. Specialized conduction cells in human pulmonary veins: fact and controversy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003; 14: 810 - 811.
66. Chen, Y. C., Chen, S. A., Chen, Y. J., Tai, C. T., Chan, P., Lin, C. .I. T - type calcium current in electrical activity of cardiomyocytes isolated from rabbit pulmonary vein. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004; 15: 567 - 571.
67. Chen, Y. H., Xu, S. J., Bendahhou, S. et al. KCNQ1 gain - of function mutation in familial AF. *Science*, 2003; 299: 251 - 254.
68. Chen, Y. J, Chen, S. A., Chang, M. S., Lin, C. I. Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: implication for the genesis of AF. *Casrdiovasc Res*, 2000; 48: 265 - 273.
69. Cheung, W. Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea - pig. *J Physiol*, 1980; 314: 445 - 456.
70. Jacobson, D. R., Gallo, G., Buxbaum, J. N. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med*, 1998; 338: 264 - 265.
71. Jacobson, D. R., Pastore, R., Pool, S. et al. Revised transthyretin Ile 122 allele frequency in African - Americans. *Human Genet*, 1996; 98: 236 - 238.
72. Jaïs, P., Shah, D. C., Haïssaguerre, M. et al. Atrial fibrillation: role of arrhythmic foci. *J Intervent Cardiol Electrophysiol*, 2000; 4: 29 - 37.

73. Johansson, B., Westermark, P. The relation of atrial natriuretic factor to isolated atrial amyloid. *Exp Mol Pathol*, 1990; 3: 266 - 278
74. Jongbloed, M. R., Schalij, M. J., Poelmann, R.E. et al. Embryonic conduction tissue: a spatial correlation with adult arrhythmogenic areas. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004; 15: 349 - 355.
75. Kautzner, J. Fibrilace síní. *Kardiologická revue*, 2002; 2: 107 - 145.
76. Kautzner, J. Katetrizační ablace fibrilace síní: Skutečná terapeutická alternativa? *Interv Akut Kardiol*, 2004; 3: 167 - 169.
77. Kaye, G. C., Butler, M. G., D'Ardenne, A. J., Edmondson, S. J., Camm, A. J., Slavin, G. Isolated atrial amyloid contains atrial natriuretic peptide: a report of six cases. *Br Heart J*, 1986, 4: 317 - 320
78. Kaye, G. C., Butler, M. G., D'Ardenne, A. J., Edmondson, S. J., Camm, A. J., Slavin, G. Identificaton of immunoreactive atrial natriuretic peptide in atrial amyloid. (Letter to the Editor). *J Clin Pathol*, 1986; 39: 581 - 582.
79. Khan, M. F., Falk, R. H. Amyloidosis. *Postgrad Med J*, 2001; 77:686 - 693.
80. Khasnis, A., Veerareddy, S., Jongnarangsin, K. et al. Evolution of curative therapies for atrial fibrillation review. *Indian Pacing and Electrophysiol J*, 2004; 4: 10 - 25.
81. Kholová, I., Kautzner, J. Anatomic characteristics of extensions of atrial myocardium into the pulmonary veins in subjects with and without atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003; 26: 1348 - 1355.

82. Kholová, I., Niessen, H. W. M. Amyloid in the cardiovascular system: a review. *J Clin Pathol*, 2005; 58: 125 - 133.
83. Kholová, I., Niessen, H. W., Kautzner, J. Expression of Leu - 7 in myocardial sleeves around human pulmonary veins. *Cardiovasc Pathol*, 2003; 5: 263 - 266.
84. Kingman, A., Pereira, N. L. Cardiac amyloidosis. *J S C Med Assoc*, 2001; 97: 201 - 206.
85. Kohoutek, J.: Fibrilace síní při srdečním selhání. *Cor. Vasa*, 45; 2003: 451-456.
86. Kostin, S., Klein, G., Szalay, Z., Hein, S., Bauer, E. P., Schaper, J. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res*, 2002; 54: 361 - 379.
87. Lamirault, G., Gaborit, N., Le Meur, N. et al. Gene expression profile associated with chronic atrial fibrillation and underlying valvular heart disease in man. *J Mol Cell Cardiol*, 2006; 40: 73 - 184.
88. Leask, A., Holmes, A., Abraham, D. J. Connective tissue growth factor: a new and important player in the pathogenesis of fibrosis. *Curr Rheumatol Rep*, 2002; 4: 136 - 142.
89. Lewis, T., Schleiter, H. G. The relation of regular tachycardias of auricular origin to atrial fibrillation. *Heart*, 1912; 3: 173 - 193.
90. Lie, J. T. Pathology of amyloidosis and amyloid heart disease. *Appl Pathol*, 1984; 2: 341 - 356.

91. Lin, W.S., Prakash, V. S., Tai, C. T. et al. Pulmonary vein morphology in patients with paroxysmal atrial fibrillation initiated by ectopic beats originating from the pulmonary veins: implications for catheter ablation. *Circulation*, 2000; 101: 1274 - 1281.
92. Linke, R. P. Highly sensitive diagnosis of amyloid and various amyloid syndromes using Congo red fluorescence. *Virchows Arch*, 2000; 436: 439 - 448.
93. Lloyd - Jones, D. M., Wang, T. J., Leip, E. P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 2004; 110: 1042 - 1046.
94. Looi, L. M. Isolated atrial amyloidosis: a clinicopathologic study indicating increased prevalence in chronic heart disease. *Hum Pathol*, 1993; 24: 602 - 607.
95. Lukl, J. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Fibrilace síní. www.cls.cz
96. Masani, F. Node - like cells in the myocardial layer of the pulmonary vein of rats: an ultrastructural study. *J Anat*, 1986; 145: 133 - 142.
97. McAdam, K. P. W. J., Sipe, J. D. Murine model for human secondary amyloidosis: genetic variability of the acute - phase serum protein SAA response to endotoxins and casein. *J Exp Med*, 1976; 144: 1121 - 1127.
98. McCarthy, R. E., Kasper, E. K. A review of the amyloidoses that infiltrate the heart. *Clin Cardiol*, 1998; 21: 547 - 552.
99. Mellors, R. C. Amyloidosis. <http://edcenter.med.cornell.edu>

100. Mines, G. R. On dynamic equilibrium in the heart. *J Physiol*, 1913; 46: 349 - 382.
101. Miřejovský, P., Bednář, B. *Obecná patologie*. Nakladatelství UK, Praha, 1997: 21 - 23.
102. Moe, G. K., Rheinboldt, W. C., Abildskov, J. A. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*, 1964; 67: 200 - 220.
103. Moubarak, J. B., Rozwadowski, J. V., Strzalka, C. T. et al. Pulmonary veins - left atrial junction: anatomic and histological study. *PACE*, 2000; 23: 1836 - 1838.
104. Nath, S., Di Marco, J. P., Haines, D. E. Basic aspects of radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1994; 5: 863 - 876.
105. Nathan, H., Eliakim, M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation*, 1966; 3: 412 - 422.
106. Nattel, S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, 2002; 415: 219 - 225.
107. Olson, L. J., Gertz, M. A., Edwards, W. D. et al. Senile cardiac amyloidoses with myocardial dysfunction: diagnosis by endomyocardial biopsy and immunohistochemistry. *N Engl J Med*, 1987; 317: 738 - 742.
108. Papachan, A., Sliwa, K., Gildenhuis, A., Essop, R. Cardiac amyloidosis presenting as pseudo - hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc J S Afr*, 2004; 15: 136 - 138.

109. Pascali, E. Diagnosis and treatment of primary amyloidosis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1995; 3: 149 - 181.
110. Pedersen, O. D., Køber, L., Torp-Pedersen, C.: Atrial fibrillation and atrial cardiomyopathy - two sides of the same coin? *Am Heart J*, 2004; 147: 953 - 955.
111. Pellikka, P. A., Holmes, D. R., Edwards, W. D. et al. Endomyocardial biopsy in 30 patients with primary amyloidosis and suspected cardiac involvement. *Arch Int Med*, 1988; 148: 662 - 666
112. Perez - Lugones, A., McMahon, J. T., Ratliff, N .B. et al. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003; 8: 803 - 809.
113. Petrovický, P. a spolupracovníci. *Anatomie VII. Srdce a cévní system*. Vydavatelství Karolinum, 1995: 10 - 34.
114. Povýšil, C. a spol. *Speciální patologie*. Nakladatelství UK, Praha 1998: 17 - 44.
115. Puchtler, H. L., Sweat, F. Binding of Congo red by amyloid. *J Histochem*, 1962; 10: 355 - 364.
116. Puchtler, H. L., Waldrop, F. S., Meloan, S. N. A review of light, polarization and fluorescence microscopic methods for amyloid. *Appl Pathol*, 1985; 3: 5 - 17.
117. Purkyně, J. E. *Sebrané spisy*, sv. 6, Praha, SZN, 1954, s. 165-183, 551 - 572, 758 - 760.

118. Raeuschel, F. De arteriarum et venarum structura. Dissertatio inauguralis anatomico-physiologica. Vratislaviae, 1836.
119. Robbins, S. L. et al. Pathologic Basis of Disease, W. B. Saunders Company, 5th edition, 1994: 231 - 338.
120. Roberts R. Genomics and cardiac arrhythmias. JACC, 2006; 47: 9 - 21.
121. Roberts, W. C., Waller, B. F. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. Am J Cardiol, 1983; 52: 137 - 146.
122. Röcken, C., Peters, B., Juenemann, G. et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. Circulation, 2002; 106: 2091 - 2097.
123. Röcken, CH., Sletten, K. Amyloid in surgical pathology. Virchows Arch, 2003; 443: 3 - 16.
124. Rokitansky, C. Handbuch der speciellen pathologischen Anatomie, 3. Band, Wien, 1842: 311 - 312.
125. Roux, N., Havet, E., Mertl, P. The myocardial sleeves of the pulmonary veins: potential implications for atrial fibrillation. Surg Radiol Anat, 2004; 26: 285 - 289.
126. Saffitz, J. E. Biology and pathobiology of cardiac connexins: from cell to bedside. Heart Rhythm, 2006; 1: 102 - 107.
127. Saito, T., Waki, K., Becker, A. E. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol, 2000; 11: 888 - 894.

128. Scherf, D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. Proc Soc Exp Biol Med, 1947; 64: 233 - 239.
129. Schubert, D., Behl, C., Lesley, R. et al. Amyloid peptides are toxic via a common oxidative mechanism. Proc Natl Acad Sci USA, 1995; 92: 1989 - 1993.
130. Smith, T. J., Kyle, R. A., Lie, J. T. Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis, Mayo Clin Proc, 1984; 59: 547 - 555.
131. Spach, M. S., Dolber, P. C. Relating extracellular potentials and their derivatives in anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side - to - side fiber connections with increasing age. Circ Res, 1986; 58: 356 - 371.
132. Sundt, T. M., Camillo, C. J., Cox, J. L. The maze procedure for cure of atrial fibrillation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991; 101: 406 - 462.
133. Šteiner, I. První popis "senilního" amyloidu srdce - I. Soyka, 1876, Praha. Čs Patol, 1984; 20: 11 - 13.
134. Šteiner, I. The prevalence of isolated atrial amyloid. J Path, 1987; 153: 395 - 398.
135. Šteiner, I., Hájková, P. Patterns of isolated atrial amyloid: a study of 100 hearts on autopsy. Cardiovasc Pathol, 2006; 5: 287 - 290.
136. Šteiner, I., Hájková, P., Kvasnička, J., Kholová, I. Myocardial sleeves of pulmonary veins and atrial fibrillation: a postmortem histopathological study of 100 subjects. Virchows Arch, 2006; 449: 88 - 95.

137. Tada, H., Oral, H., Ozaydin, M. et al. Response of pulmonary vein potentials to premature stimulation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002; 13: 33 - 37.
138. Tagawa, M., Higuchi, K., Chinushi, M., et al. Myocardium extending from left atrium onto the pulmonary veins: a comparison between subjects with a without atrial fibrillation. *PACE* 2001; 24: 1459 - 1463.
139. Todd, D. M., Skanes, A. C., Guiraudon, G. et al.: Role of the posterior left atrium and pulmonary veins in human lone atrial fibrillation. Electrophysiological and pathological data from patients undergoing atrial fibrillation surgery. *Circulation*, 2003; 108: 3108 - 3114.
140. Van den Bergh, M. P., Tjeerdsma, G., de Kam, P. J., Boomsma, F., Crijns, H. J. G. M., van Veldhuisen, D. J. Longstanding atrial fibrillation causes depletion of atrial natriuretic peptide in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Failure*, 2002; 4: 255 - 262.
141. Veinot, J. P., Lemery, R. Innovations in cardiovascular pathology. Anatomic and electrophysiologic determinants associated with ablation of atrial arrhythmias. *Cardiovasc Pathol*, 2005; 14: 204 - 213.
142. Verheule, S., Batenburgvan, C. A., Coenjaerts, F. E. et al. Cardiac conduction abnormalities in mice lacking the gap junction protein connexin 40. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999; 10: 1380 - 1389.
143. Verheule, S., Sato, T., Everett, T. et al. Increased vulnerability to transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF - beta 1. *Circ Res*, 2004; 94: 1458 - 1465.

144. Verheule, S., Wilson, E. E., Arora, R., Engle, S. K., Scott, L. R., Olgin, J. E. Tissue structure and connexin expression of canine pulmonary veins. *Cardiovasc Res*, 2002; 55: 727 - 738.
145. Virchow, R. Ueber den Gang der Amyloiden degeneration. *Arch Pathol Anat Physiol*, 1855; 8: 364.
146. Wallen, T., Landahl, S., Hedner, T. et al. Atrial peptides, ANP (1 - 98) and ANP (99 -126) in health and disease in an elderly population. *Eur Heart J*, 1993; 14: 1508 - 1513.
147. Westermark, P., Johansson, B., Natvig, J. B. Senile cardiac amyloidosis: evidence of two different amyloid substances in the ageing heart. *Scand J Immunol*, 1979; 4: 303 - 308
148. Westermark, G. P., Johnson, K. H., Westermark, P. Staining methods for identification of amyloid tissue. *Methods Enzymol*, 1999; 309: 3 - 25.
149. Westermark, P. Aspects on human amyloid forms and their fibril polypeptides - minireview. *FEBS Journal*, 2005; 272(23): 5942 - 5949.
150. Westermark, P., Sletten, K., Johanson, B. et al. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990; 87: 2843 - 2845.
151. Westermark, P., Stenkvist, P. A new method for the diagnosis of systemic amyloidosis, *Arch Intern Med*, 1973; 132: 522 - 523.

152. Wijffels, M. C., Kirchhof, H. J., Dorland, R., Allesie, M. A. AF begets AF. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 1995; 92: 1954 - 1968.
153. Winterberg, H. Veter Herzflimmern und seine Beeinflussung durch Kampher, *Zeitschr Exp Pathol Thu*, 1906; 3: 182 - 208.
154. Yoshihara, F., Nishikimi, T., Sasako, Y. et al. Plasma atrial natriuretic peptide concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation. Plasma ANP as a possible biochemical marker to predict the outcome of the procedure. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 288 - 294.

13 Seznam tabulek a grafů

Obr. č. 1:

Fibrilace síní - EKG křivka **str. 11**

Obr. č. 2:

Nathan, H., Eliakim, M. Circulation, 1966; 34: 412 - 422. Vypreparovaná svalovina levé síně se zřetelným přechodem myokardu na plicní žíly. **str. 23**

Obr. č. 3:

Schématické znázornění levé síně a plicních žil. **str. 24**

Obr. č. 4:

Šedesátdevět ložisek spouštějících FS bylo lokalizováno v oblasti plicních žil.
Haïssaguerre, M., Jais, D. C., Shah, D.C. et al. N Engl J Med, 1998; 339: 659 - 666
str. 29

Obr. č. 5:

Myokard levé síně s drobnými depozity IAA v myokardu a v drobných cévách.
Saturnová červeň (Maldyk), objektiv 10 x **str. 44**

Obr. č. 6:

Výrazné postižení myokardu levé síně IAA .Saturnová červeň (Maldyk), objektiv 40x
str. 45

Obr. č. 7:

Solidní depozita SSA amyloidu v myokardu levé síně. Saturnová červeň (Maldyk),
objektiv 10x **str. 46**

Obr. č. 8:

Pozitivita protilátky proti ANP (průkaz IAA), objektiv 40x. **str. 48**

Obr. č. 9:

Levá srdeční síň s plicními žilami a částí levé komory. **str. 51**

Obr. č. 10:

Levá síň (pohled shora) a jednotlivé cirkulární řezy plicních žil po otušování a fixaci
Bouinovým roztokem. **str. 51**

Obr. č. 11:

Postižení MRPŽ IAA 1. stupně. Saturnová červeň (Maldyk), objektiv 10x
str. 53

Obr. č. 12:

Postižení MRPŽ IAA 2. stupně. Saturnová červeň (Maldyk), objektiv 10x
str. 53

Obr. č. 13:

Postižení MRPŽ IAA 3. stupně. Saturnová červeň (Maldyk), objektiv 10x
str. 53

Obr. č. 14:

Histotopogramy zobrazující postižení MRPŽ jizvením 1. až 3. stupně. Nepostižený myokard rukávců je zbarven žlutě, jizvení červeně. Elastika - van Gieson

str. 54

Obr. č. 15:

Tmavě zbarvený materiál v drobné věnčité tepně v myokardu rukávce.

Hematoxylin - eosin, objektiv 10x

str. 55

Obr. č. 16:

Schématické zobrazení levé síně s výslednými orientačními délkami MRPŽ.

PH - pravá horní, PD - pravá dolní, LH - levá horní, LD - levá dolní a spol.

P - společná pravá plicní žíla, LS - levá síň.

str. 58

Obr. č. 17:

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

str. 60

Obr. č. 18:

Myokardiální rukávec plicní žíly s vláknitými depozity IAA. Saturnová červeň

(Maldyk), objektiv 10x

str. 63

Obr. č. 19:

Drobné kalcifikace v MRPŽ. Patrná jsou také zcela ojedinělá depozita IAA.

Saturnová červeň (Maldyk), objektiv 40x

str. 64

Obr. č. 20:

Fibroelastické jizvení MRPŽ. Na obrázku vlevo je zjizvený rukávec v barvení hematoxylin - eosinem, na obrázku vpravo je v barvení elastika - van Gieson zřetelné jizvení a elastóza převážně v periferní části rukávce, objektiv 4x **str. 65**

Obr. č. 21:

Průměrný stupeň jizvení v jednotlivých PŽ u skupiny s FS a u kontrolní skupiny (Sinus). **str. 68**

Obr. č. 22:

Těžké jizvení MRPŽ (třetí stupeň postižení). Elastika - van Gieson, objektiv 10x **str. 69**

Obr. č. 23:

Septický embolus v drobné cévě v MRPŽ. Hematoxylin - eosin, objektiv 10x **str. 70**

Obr. č. 24:

Metastáza karcinomu v MRPŽ. Hematoxylin - eosin, objektiv 4x **str. 70**

Obr. č. 25:

Vakuolární degenerace myokardiálních buněk v MRPŽ. Hematoxylin - eosin, objektiv 10x **str. 71**

Obr. č. 26:

Depozita SSA v MRPŽ. Hematoxylin - eosin, objektiv 10x **str. 72**

Obr. č. 27:

Depozita SSA v MRPŽ. Saturnová červeň (Maldyk), objektiv 10x **str. 72**

Obr. č. 28:

Průkaz SSA. Protilátka proti transtyreтину, objektiv 10x **str. 72**

Obr. č. 29:

Drobná depozita IAA v témže rukávci. Protilátka proti ANP, objektiv 10x
str. 72

Tabulka č. 1:

Přehled léčby FS (převzato z práce Aschermann a spol.8)). **str. 18**

Tabulka č. 2:

Přehled jednotlivých amyloidových proteinů; tučným písmem jsou označeny amyloidové proteiny postihující kardiovaskulární systém. (tabulka upravena dle Kholová, I., Niessen, H. W. M. Amyloid in cardiovascular system: a review. J Clin Pathol, 2005; 58: 125 - 133) **str. 38**

Tabulka č. 3:

Klinický obraz postižení srdce systémovým amyloidem (upraveno dle Kholová, I., Niessen, H. W. M.: Amyloid in the cardiovascular system: a review. J Clin Pathol, 2005; 58: 125 - 133).

str. 39

Tabulka č. 4:

Použité protilátky proti jednotlivým typům amyloidu.

str. 48

Tabulka č. 5:

Základní demografická a klinická data všech pacientů souboru .

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

str. 57

Tabulka č. 6:

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

str. 61

Tabulka č. 7:

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

str. 66

Tabulka č. 8:

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

str. 69

Sloupcový graf č. 1:

Stupně postižení MRPŽ IAA u skupiny FS. **str. 62**

Sloupcový graf č. 2:

Stupně postižení MRPŽ IAA u kontrolní skupiny (Sinus). **str. 62**

Sloupcový graf č. 3:

Distribuce jednotlivých stupňů postižení MRPŽ fibrózou v jednotlivých PŽ
u skupiny FS. **str. 67**

Sloupcový graf č. 4:

Distribuce jednotlivých stupňů postižení MRPŽ fibrózou v jednotlivých PŽ
u skupiny Sinus. **str. 67**

14 Poděkování

Tato práce byla řešena v rámci grantu IGA MZ č. NA/7592 - 3.

Tato dizertační práce by nemohla vzniknout bez mého školitele prof. MUDr. Ivo Šteinerja, CSc., který se mi po celou dobu postgraduálního studia trpělivě věnoval, podrobně mě uvedl do problematiky kardiopatologie a významně mi pomáhal s přípravou textu této dizertační práce.

Za cenné připomínky k textu a rozšíření vědomostí v oblasti kardiopatologie, děkuji také mé školitelce specialiste, MUDr. Ivaně Kholové, PhD.

Za pročtení textu, odborné připomínky a zapůjčení literatury ke klinické části děkuji MUDr. Jiřímu Novému.

Za statistické zpracování patří můj dík RNDr. Evě Čermákové z Ústavu biofyziky Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Nemohu opomenout poděkování za velkou pomoc se zpracováním statistických dat a hodnocením části studie, které provedli studenti Lékařské fakulty UK v Hradci Králové, Adéla Matějková a Martin Havel.

Děkuji týmu laborantek v čele s paní Blankou Špicarovou a ostatnímu personálu Fingerlandova ústavu Fakultní nemocnice v Hradci Králové, kteří pomáhali zhotovit velké množství preparátů, potřebných pro tuto studii.

Nejen za pomoc při grafickém zpracování textů a obrázků děkuji svému příteli a budoucímu manželovi Pavlovi, který mi byl během přípravy dizertační práce velkou oporou.