

# Příspěvek k vysvětlení mechanismu vzniku záchvatové fibrilace předsíní u osob bez prokazatelné srdeční choroby

V. Malinovská<sup>1</sup>, L. Malinovský<sup>2</sup>, P. Dítě<sup>1</sup>, V. D'Andrea<sup>3</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika Lékařské fakulty FN, Brno-Bohunice, přednosta prof. MUDr. P. Dítě, DrSc.

<sup>2</sup>III. anatomický ústav Lékařské fakulty Univerzity „La Sapienza“, Řím, přednosta prof. dr. med. C. Cavallotti

<sup>3</sup>III. chirurgická klinika Lékařské fakulty Univerzity „La Sapienza“, Řím, přednosta prof. dr. med. G. Di Matteo

## Souhrn

Autoři sledovali 10 mužů ve věku 30 až 60 let, u nichž se opakovaně vyskytovala záchvatová fibrilace předsíní. Anamnesticky byla u všech předchozí konzumace určitého množství alkoholu. U žádného z vyšetřených nebylo prokázáno organické onemocnění srdce. V předchozích pokusech autoři vyvolali podáváním alkoholu kryšám v buňkách ve stěně průdušnice a v paratracheálních myelinizovaných nervech zvýšený výskyt lamelózních tělísek, což odpovídá údajům v literatuře, které potvrdily výskyt lamelózních tělísek v myokardu člověka u idiopatické kardiomyopatie. Autoři proto soudí, že alkoholem navozený zvýšený výskyt lamelózních tělísek v myokardu, která vznikají v průběhu dystrofických změn především z mitochondrií, může vést následkem sníženého uvolňování energie ke vzniku poruchy vedení vzruchu myokardem. Tento stav může podpořit i porucha metabolismu vápníku při alkoholické dystrofii buňky.

**Klíčová slova:** Záchvatová fibrilace předsíní - Alkohol - Porucha mitochondrií - Lamelózní tělíska.

**Summary:** Malinovská, V., Malinovský, L., Dítě, P., D'Andrea, V.: Contribution to the Explanation of Attacks of Atrial Fibrillation in Subjects without Detectable Heart Disease

The authors investigated 10 men aged 30 to 60 years who developed repeatedly attacks of atrial fibrillation. In all patients previous alcohol consumption was recorded in the case-history. In none of the patients organic heart disease was detected.

In previous experiments the authors induced by alcohol administration to rats in the tracheal cells and paratracheal myelinated nerves an increased occurrence of lamellar bodies which is consistent with data in the literature which confirmed the presence of lamellar bodies in the human heart muscle in idiopathic cardiomyopathy. The authors assume therefore that alcohol induced increased presence of lamellar bodies in the myocardium which are formed during dystrophic changes, in particular from mitochondria, can lead due to reduced energy release to impaired conduction of excitation in the myocardium. This condition may be enhanced also by impaired calcium metabolism in alcoholic dystrophy.

**Key words:** Attack of atrial fibrillation - Alcohol - Mitochondrial impairment - Lamellar bodies.

Vnitř. Lék., 43, 1997, No. 3, p. 142 - 145

O.

## ÚVOD

Fibrilace předsíní patří mezi časté poruchy srdečního rytmu, její výskyt se stupňuje s přibývajícím věkem. Ve věku nad 60 let se objevuje u 2 - 5 % nemocných [11]. Jako predisponující faktory se uvádějí: arteriální hypertenze ve 34 % případů, příjem alkoholu ve 23 % případů, postižení srdečních chlopní v 19 % případů, ischemická choroba srdeční ve 14 % případů, ostatní kardiopatie asi v 10 % případů [1].

Příčinnému vztahu mezi konzumací alkoholu a vznikem arytmiie jakož i metabolickým poruchám srdečního svalu po přívodu alkoholu byla sice

již v literatuře věnována pozornost [4, 6, 7, 8, 9, 22], vlastní mechanismus nepříznivého působení alkoholu na srdeční svalovinu nebyl však zatím uspokojivě vysvětlen.

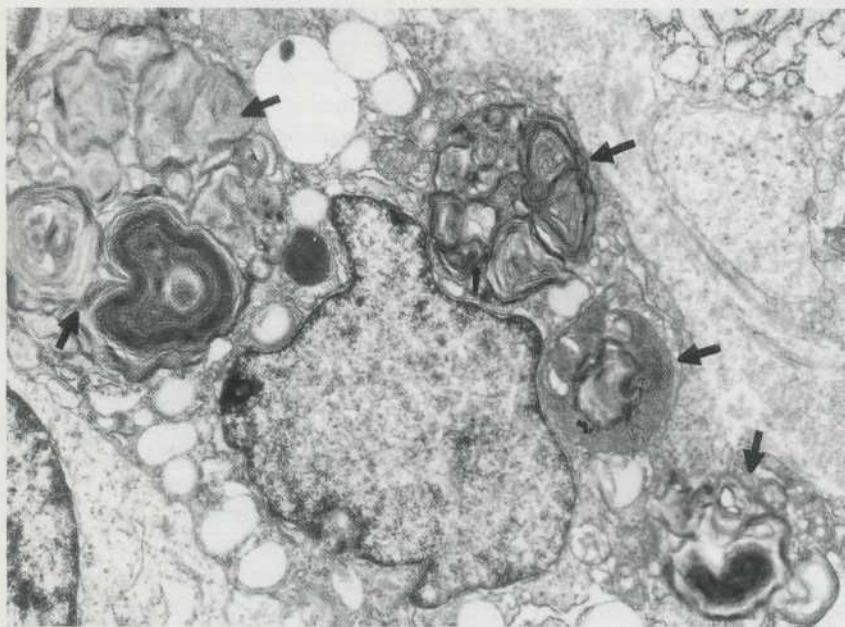
Cílem našeho příspěvku proto je pokusit se o vysvětlení možného mechanismu vzniku předsíňové arytmiie a arytmií vůbec na úrovni myokardu v souvislosti s požitím alkoholu.

## SOUBOR NEMOCNÝCH, METODIKY VYŠETŘENÍ A NÁLEZY

V našem souboru bylo 10 nemocných mužů ve věku 30 - 60 let. Všichni byli nekuřáky. Z vyšetření

jsme prováděli opakovaně EKG vyšetření a běžné biochemické testy včetně stanovení elektrolytů. V období normálního srdečního rytmu jsme u sledovaných nemocných prováděli kompletní echokardiografické vyšetření, zátěžový test na bicyklovém ergometru a Holterovo kontinuální sledování EKG. U všech pozorovaných nemocných bylo vyloučeno organické onemocnění srdce a po vyšetření hodnot hladin hormonů štítné žlázy byla vyloučena i tyreopatie.

U všech mužů našeho souboru se opakovaně dostavovala paroxysmální fibrilace předsíní, která



**Obr. 1.** Buňka typu makrofágu z tunica propria mucosae průdušnice krysy po jednorázovém podání alkoholu. V cytoplasmě jsou mnohočetná lamelózní tělíska (šipky). Tesla BS 500, zvětšení 11 000krát



**Obr. 2.** Lamelózní tělíska v průběhu myelinové pochvy paratracheálního nervu krysy po jednorázovém podání alkoholu (šipky). Tesla BS 500, zvětšení 35 000krát

trvala od 30 minut po několik hodin. Všichni nemocní udávali v anamnéze, že před záchvatem požíli 2 - 4 dcl alkoholického nápoje, většinou vína. Záchvat fibrilace předsíní byl u všech nemocných vždy převeden na sinusový rytmus farmakologickou cestou. Z antiarytmik jsme většinou podávali chinidin nebo kombinaci chinidinu a digoxinu.

## ROZPRAVA

Požítí alkoholu má přímý vliv na vznik tzv. lamelózních tělísek (myelinových tělísek, myelinových figur), která vznikají z buněčných organel, zejména mitochondrií při dystrofii buňky [15]. Vznik lamelózních tělísek působením alkoholu v epitelových buňkách střeva popsala Rusková [18]. Morfologické změny mitochondrií po jednorázové dávce i trvalém přívodu alkoholu uvedl David [5]. Ještě větší změny mitochondrií vyvolalo podání metylalkoholu. Zvýšený výskyt makrofágů s hojnými lamelózními tělisky v lamina propria trachey krys od druhého dne po jednorázovém podání alkoholu žaludeční sondou popsali Malinovský a spoluprac. [14]. Tito autoři našli lamelózní tělíska i v myelinizovaných paratracheálních nervech. Morfologické změny mitochondrií předsíňových kardiomyocytů u krys následkem ischemie při audiogenním stresu uvádějí Paparelli a spoluprac. [17]. Mitochondrie tak mohou být poškozeny jednak přímým toxickým působením na buňku (např. alkoholem), jednak při buněčné ischemii při zvýšeném vylučování katecholaminů.

Hug a Schubert [10] našli zvýšenou frekvenci výskytu lamelózních tělísek v myokardu u idiopatické kardiomyopatie, Benke [3] uvádí masivní výskyt lamelózních tělísek u myopatií. S těmito nálezy se shodují i klinické zkušenosti, potvrzující kardiotoxické působení psychofarmak [16, 20, 21]. Z morfologického hlediska se po podání psychofarmak zmiňují o degenerativních změnách myokardu Kelly a spoluprac. [12], o změnách na mitochondriích myokardu Alexander a Nino [2]. Významná by zde byla i otázka re-

verzibility morfologických změn mitochondrií, která je snad u menšího poškození možná. K tomuto problému však literární údaje chybí.

Mitochondrie mají specifickou úlohu mezi buňčnými organelami: významně se uplatňují při oxidativní fosforylaci v buňce, především pak v uvolňování, přenášení a využívání energie. V kosterní svalovině červená vlákna obsahují četné mitochondrie a méně myofibril. Tato svalová vlákna se stahují pomaleji, v aktivitě jsou však vytrvalejší. Naproti tomu bílá svalová vlákna obsahují méně mitochondrií a více myofibril. Stahují se rychleji, v aktivitě jsou však méně vytrvalá. Rovněž myokard je typický hojným výskytem mitochondrií, které vytvářejí řady mezi myofibrilami. Vytváření adenosintrifosfátu mitochondriemi je předpokladem kontrakce svalového vlákna. Adenosintrifosfatáza mění adenosintrifosfát na adenosindifosfát. Tento chemický děj, spojený s uvolňováním fosfátových iontů, je zdrojem energie pro kontrakci svaloviny. Uvolňovaná energie umožní, aby molekula těžkého meromyozinu „přiskočila“ a připojila se k aktivním místům G-aktinu [13].

Z uvedeného rozboru vyplývá, že pro obvyklý srdeční děj je třeba stálého uvolňování energie, což vysvětluje přítomnost velkého množství mitochondrií v myokardu. Tagoe a spoluprac. [19] prokázali u některých laboratorních zvířat, že počet mitochondrií v myokardu je vyšší u zvířat s vyšší srdeční frekvencí. Dystrofie myokardu spojená s poruchou mitochondrií a s uvolňováním menšího množství energie by mohla vysvětlit jak poruchy kontrakce myokardu, tak i poruchy vedení svalového vzruchu po obvyklých cestách. Reverzibilita srdeční poruchy by mohla snad být vysvětlena i reverzibilitou poruch buněčných organel, v tomto případě mitochondrií.

Působení alkoholu, který se rychle vstřebává v žaludku, vede patrně k zmenšení počtu funkce schopných mitochondrií, což se patrně odráží i ve změnách srdeční činnosti. Změny mitochondrií ne-

musí být hlavní nebo jedinou příčinou uvedených srdečních poruch, mohou se však na vhodném terénu významně podílet na spouštěcím mechanismu.

Mitochondrie mají rovněž vztah k metabolismu vápníku. Významnou úlohu při spouštění svalové kontrakce mají kalciové ionty. Porucha mitochondrií by tak vysvětlovala i možné dočasné poruchy metabolismu vápníku. Alkoholická dystrofie by se tak mohla podílet i na dočasné poruše srdeční činnosti poruchou stažlivosti myokardu.

V anamnéze nemocných se záchvatovitou fibrilací předsíní je dosud věnována malá pozornost alkoholu, a to i požívání menšího množství. Často i sami nemocní nepovažují tuto okolnost za závažnou a prostě ji neuvedou. Z našich klinických i experimentálních zkušeností vyplývá, že je třeba věnovat pozornost požívání alkoholu u záchvatové fibrilace předsíní a že je třeba těmto nemocným doporučit úplnou alkoholovou abstinenci.

## ZÁVĚR

Na základě sledování skupiny nemocných s opakovanými záchvaty fibrilace předsíní, kdy byl záchvat navozen předchozím požitím alkoholického nápoje, z dřívější vlastní experimentální studie i dosavadních literárních údajů lze vyvodit, že jednou z příčin arytmii mohou být dystrofické změny mitochondrií v srdeční svalovině, které se morfologicky projevují i zvýšeným výskytem lamelózních tělísek. Porucha činnosti, resp. zánik mitochondrií je spojen s omezeným uvolňováním energie v těchto organelách, což může navodit poruchu vedení vzruchů po fyziologické dráze. Z uvedených zkušeností vyplývá, že u nemocných se záchvatovitou fibrilací předsíní je třeba se v anamnéze zaměřit na požívání alkoholických nápojů a v prevenci doporučit abstinenci.

## LITERATURA

1. Adell-Cullell, T., Samaniego-Samaniego, F., Casals-Beistegui, C. et al.: Arritmia completa por fibrilacion auricular. *Aten - Primaria*, 11, 1993, s. 333-336.
2. Alexander, C. S., Nino, A.: Cardiovascular complications in young patients taking psychotropic drugs. *Amer. Heart. J.*, 78, 1969, s. 757-769.
3. Benke, B.: Mass occurrence of multilamellar bodies in myopathy. *Virchows Arch. B. Cell. Path.*, 20, 1976, s. 77-84.
4. Berrazueta, J. R., Poveda, J. J., Peubla, F. et al.: Incidencia de arritmias en jovenes sin enfermedad cardiaca demonstrada: estudio con Holter de 24 horas en 100 estudiantes de medicina. *Rev. esp. Cardiol.*, 46, 1993, s. 146-151.
5. David, H.: *Elektronmikroskopische Organpathologie*. Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1967.
6. Gvozdják, J., Gvozdjaková, A., Kucharská, J. et al.: Metabolické narušení srdečního myocy u kardiomyopatií vyzvanných alkoholom ili kurením. *Cor et Vasa*, 31, 1989, s. 313-320.
7. Gvozdjaková, A., Kucharská, J., Miklovičová, E. et al.: Alkoholová mitochondriálna kardiomyopatia. *Bratisl. lek. Listy*, 93, 1992, s. 520-524.
8. Hoffmann, P., Muller, S., Zbinden, G.: Decrease of epinephrine-induced arrhythmia threshold in ethanol exposed rats. *Arch. Toxicol.*, 66, 1992, s. 430-434.
9. Hua, W., Wang, F. Z., Wan, L. L. et al.: Electrophysiologic follow-up in dogs receiving intracoronary ethyl alcohol injection. *Chin. Med. J. Engl.*, 105, 1992, s. 457-461.
10. Hug, G., Schubert, W. K.: Idiopathic cardiomyopathy. Mitochondrial and cytoplasmic alterations in heart and liver. *Labor. Invest.*, 22, 1970, s. 541-552.
11. Kannel, W. B., Abbott, R. D., Savage, D. D., McNamara, P. M.: Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The framingham study. *N. Engl. J. Med.*, 306, 1982, s. 1018-1022.
12. Kelly, H. G., Fay, J. E., Laverty, S. G.: Thioridazine hydrochloride (Mellaril): Its effects on the ECG and a report of two fatalities with ECG abnormalities. *Canad. med. Ass. J.*, 89, 1963, s. 546-554.
13. Klika, E. (ed.): *Histologie*. Avicenum Praha 1985.