

Moderní pohled na převodní systém srdeční

^{1,2}David Sedmera, ²František Vostárek

¹Anatomický ústav 1. LF UK, Praha

²Fyziologický ústav AV ČR, Praha

Čas. Lék. Čes. 2017; 156: 417–421

SOUHRN

Převodní systém srdeční byl ve formě přítomné u teplokrevných obratlovců úplně popsán před 110 lety. Navzdory tomu bylo v poslední době získáno množství poznatků o jeho specifikaci a vývoji, jež mají význam pro jeho funkci při tvorbě a vedení vzruchu srdcem. Poruchy převodního systému jsou spojovány s arytmiemi, z nichž některé mají vývojový podklad. Evoluční pohled na tuto problematiku je užitečný zejména pro lepší pochopení přestavby síňokomorového kanálu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Purkyňova vlákna, Tawarova raménka, Hisův svazek, AV uzel, SA uzel

SUMMARY

Sedmera D., Vostárek F. The contemporary view of the cardiac conduction system

Cardiac conduction system was described in its complete form in homeotherm vertebrates 110 years ago. Despite this fact, many new findings concerning its specification and development that have an impact on its pacemaking and conducting function appeared in the past decade. Conduction system disorders are associated with arrhythmias, and some of which have a developmental origin. Evolutionary view on this area is particularly useful for better understanding of the atrioventricular canal remodelling.

KEYWORDS

Purkinje fibers, bundle branches, AV bundle, AV node, SA node

ÚVOD

Od našeho přehledového článku (1), shodou okolností publikovaného v době 100. výročí popisu poslední známé komponenty převodního systému srdečního – sinoatriálního (SA) uzlu Keithem a Flackem, uplynulo právě deset let. Není zde tedy na místě znovu opakovat historické skutečnosti související s jeho objeviteli, počínaje Janem Evangelistou Purkyněm (2), ale spíše poskytnout přehled o současném pohledu na tuto strukturu klíčovou pro funkci srdce a shrnout poznatky o jeho vývoji za poslední desetiletí. Náš výzkum je v současnosti zaměřen na jeho pravděpodobnou evoluční historii, což představuje nový úhel pohledu a rovněž nové otázky, jež jsou zásadní pro pokrok v této vědní oblasti.

Zjednodušující Haeckelův náhled, že ontogeneze je rekapitulací fylogeneze, je v současnosti postupně opouštěn, přesto nám tento přístup umožňuje pohlédnout na některé otázky kardiogeneze z nového úhlu. Jako vždy ďábel vězí v detailech. Dnešní zástupci ryb, obojživelníků i plazů reprezentují značně derivovaný stav ve srovnání s hypotetickými společnými předchůdci, a tak nelze očekávat, že embryogeneze ptáků a savců bude věrně rekapitulovat stav u současných dospělých nižších (poikilothermních) obratlovců. Navzdory tomu má příroda tendenci řešit opakující se problémy podobným způsobem, a tak trabekulární embryonální srdce ptačích a savčích zárodků opravdu připomíná houbovitě srdce žab (3). To je však diktováno tím, že funguje za podobných podmínek: není zde ještě vytvořena koronární cirkulace (u dospělých žab je naopak druhotně potlačena, neboť u paryb a ryb je přítomna), není oddělen systémový a plicní oběh. Navzdory této povrchní podobnosti jsou již na relativně časných stadiích vývoje vyšších obratlovců vytvořeny molekulárně odlišné prekurzory budoucího převodního systému (4).

VÝVOJ SRDCE

Srdce je u obratlovců prvním orgánem, který začne plně vykonávat svou funkci. Pro rychlý a správný embryonální vývoj je nutná velmi efektivní distribuce kyslíku, živin a metabolitů. U člověka začíná srdce bít mezi 21. a 22. dnem vývoje. Prvním krokem při vývoji srdce je gastrulace, po které dochází ke zformování jednoduché srdeční trubice fúzí bilaterálních plotének prekardiálního mezodermu.

Buňky při vývoji srdce pocházejí ze dvou hlavních skupin progenitorů, prvního a druhého kardiogenního pole. Srdeční trubice má původ v prvním kardiogenním poli a je v této fázi složena ze dvou vrstev – vnitřní vrstvu tvoří endokard, vnější je tvořena myokardem a prostor mezi nimi vyplňuje tzv. srdeční rosol. Po jejím zformování buňky z prvního kardiogenního pole zpomalí proliferaci a růst srdce pokračuje hlavně v oblasti vtokové a výtokové části inkorporací mezenchymových buněk z přilehlého druhého kardiogenního pole. Z rovné trubice se jejím zakřivením následně stává srdeční klička, což je prvním vnějším projevem asymetrie ve vývoji srdce i celého zárodku.

V pozdějším vývoji je savčí a ptačí srdce pomocí septace rozděleno na 4 oddíly – 2 síně a 2 komory. Síně a levá komora mají svůj původ hlavně v prvním kardiogenním poli a pravá komora s výtokovou částí ve druhém kardiogenním poli (5–7). Méně známé, ovšem ne méně důležité, je třetí kardiogenní pole, které hraje zásadní roli při formování sinoatriálního uzlu (8). Při tvorbě aortikopulmonárního septa se svou imigrací zapojují buňky, které mají svůj původ v srdeční neurální liště (9). Další extrakardiální populací je pak proepikardový orgán, uložený v blízkosti základu jater, z něhož vzniká epikard a perikard a z nich odvozené deriváty – srdeční fibroblasty, adipocyty a koronární cévy.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

PŘEVODNÍ SYSTÉM SRDEČNÍ A ELEKTROFYZIOLOGIE SRDCE

Převodní systém srdeční je specializovaná část srdeční svalové tkáně, která má schopnost generovat elektrické impulzy a díky své vysoké elektrické vodivosti umožňuje koordinovaně a efektivně rozvádět elektrické vzruchy nutné ke kontrakci srdce. Na elektrické impulzy generované a rozváděné převodním systémem reaguje svými stahy pracovní myokard, čímž je udáván vlastní autonomní rytmus kontrakcí srdeční svaloviny (tzv. srdeční automacie), který má uspořádanou aktivizační sekvenci, a zajišťuje tak velmi efektivní pumpování krve. Funkce převodního systému je u dospělého srdce modulována vegetativním nervovým systémem.

Převodní systém srdeční je složen z několika segmentů, které jsou schopné tvořit a koordinovaně převádět elektrický vzruch. Rytmus je udáván prvním oddílem převodního systému, tzv. sinoatriálním (SA) uzlem. Generovaný vzruch je rychle převeden internodálními síňovými spoji a Bachmanovým svazkem skrze síně a poté do atrioventrikulárního uzlu. V atrioventrikulárním uzlu je vedení mezi síněmi a komorami zpomaleno. Následuje Hisův svazek, který představuje jediný vodivý spoj ve vazivové elektrické izolaci mezi myokardem síní a komor. Dále pokračuje levé a pravé Tawarovo raménko, Purkyňova vlákna a nakonec je aktivován pracovní myokard komor.

SINOATRIÁLNÍ UZEL

U dospělého lidského srdce se jedná o kapkovitý útvar o velikosti cca 15 × 3 mm složený ze specializovaných buněk, který se nachází v oblasti ústí horní duté žíly do pravé síně asi 1 mm pod povrchem epikardu. SA uzel zastává roli hlavního srdečního pacemakeru a je místem, kde dochází k tvorbě elektrických impulsů, čímž je udáván srdeční rytmus. Za normálních podmínek je rytmus o frekvenci 60–100/min udáván tímto hlavním pacemakerem, který je přirozeným zdrojem srdeční automacie.

Tento fenomén je umožněn díky přítomnosti speciálních iontových kanálů – HCN (zejména HCN4), které jsou netradičně aktivovány během hyperpolarizace membrány.

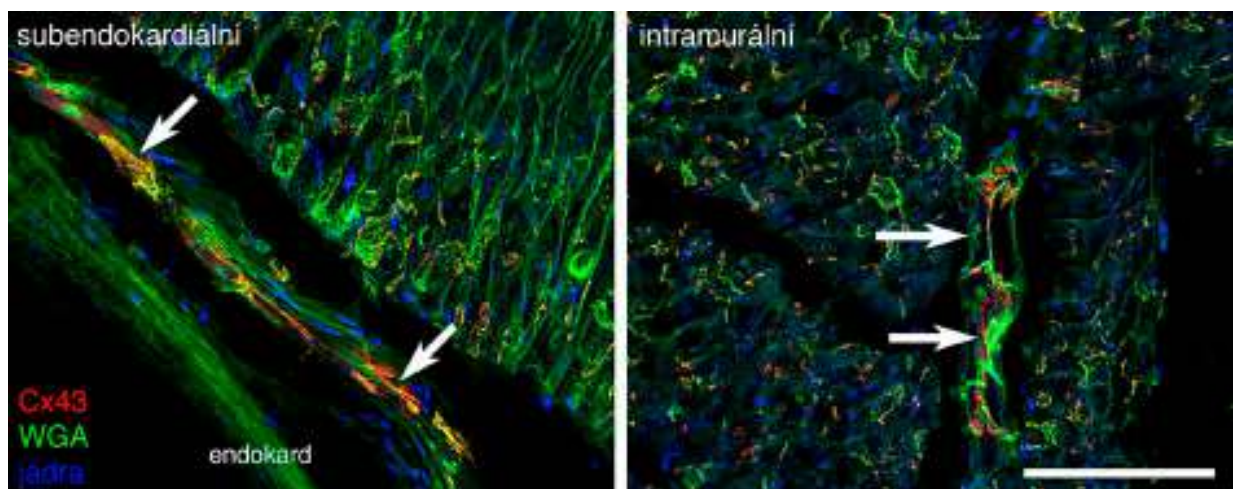
Během ní se tyto kanály otevírají a způsobují pomalou depolarizaci, jež překročením prahového potenciálu vyústí rychlou depolarizací v akční potenciál a celý cyklus se poté opakuje (10). SA uzel tvoří tzv. pacemakerové buňky, které se vyznačují právě expresí HCN4, což je všeobecně uznávaný pacemakerový marker (11–13).

ATRIOVENTRIKULÁRNÍ UZEL A KOMOROVÝ PŘEVODNÍ SYSTÉM

Atrioventrikulární uzel je po dominantním SA uzlu druhým pacemakerem s pomalejší spontánní frekvencí 40–50/min. Během normálních podmínek je jeho pomalejší pacemakerová aktivita zastíňována rychlejším SA uzlem. Pokud však dojde k pozastavení funkce hlavního pacemakeru nebo k blokáde převodu jím generovaných vzruchů, AV uzel přebere úlohu pacemakeru. V AV uzlu dochází po převodu vzruchu síněmi ke zpomalení vedení vzruchu, které se nazývá atrioventrikulární zpoždění. Toto zpoždění má své fyziologické opodstatnění, protože díky němu srdce pumpuje krev s vysokou efektivitou.

Na AV uzel navazuje Hisův svazek, což je fyziologicky jediné vodivé propojení mezi myokardem síní a komor. Pokud by neexistovala elektrická izolace mezi síněmi a komorami, nemohlo by srdce efektivně pumpovat (14). Dále v mezikomorovém septu navazují pravé a levé Tawarovo raménko, která jsou od pracovního myokardu elektricky odizolována (15). Nakonec se komorový převodní systém větví na Purkyňova vlákna, jež jsou elektricky napojena na pracovní myokard komor a elektricky ho aktivují dospělým způsobem aktivace od hrotu směrem k bázi srdce. Tento způsob aktivace je dalším přizpůsobením funkce srdce pro vysokou efektivitu pumpování krve. V rámci srdeční tkáně probíhá transmuralní aktivace směrem od endokardu přes myokard až do epikardu.

U většiny popsanych savců je kromě subendokardiální komponenty Purkyňových vláken (*obr. 1*) přítomná ještě složka transmuralní (16), jež u ptáků probíhá podél větviček koronárních tepen. Tato složka však u některých druhů, konkrétně u člověka a myši, není detekovatelná.



Obr. 1 Purkyňova vlákna v levé komoře prasete v obrazu konfokální mikroskopie. V trojím barvení pomocí protilátky proti konexinu 43 (červené tečky), aglutininu z pšeničných klíčků značícího bazální membrány a vláknitou mimobuněčnou hmotu (zelená) a jaderného barvení pomocí DNA interkalačního barviva Hoechst 33342 (modrá) je patrná vysoká hustota proteinu mezibuněčných spojení na povrchu Purkyňových buněk. Měřítka 100 μ m.

VÝVOJ PŘEVODNÍHO SYSTÉMU

Během vývoje srdce od primitivní srdeční trubice až ke čtyřdutinovému srdci je nutné, aby v každém okamžiku bylo schopno dostatečně efektivně pumpovat krev. V případě primitivní srdeční trubice je řešení tohoto úkolu v celku snadné, protože celý myokard je elektricky propojen. S postupem vývoje srdce je však nutné zajistit čím dál koordinovanější elektrickou aktivaci, aby byla zachována dostatečná efektivita pumpování.

U čtyřdutinového srdce je, kromě udávání rytmu pacemakerem, hlavním úkolem převodního systému po rychlé aktivaci síní nechat dostatek času pro jejich kontrakci a vypuzení krve do komor, což je zajištěno zpomalením vedení vzruchu v AV uzlu, a potom rychle aktivovat komory směrem od hrotu k bázi. K tomuto cíli vývoj převodního systému spěje skrze různá vývojová stadia srdce, kdy směr aktivační sekvence vždy odpovídá směru toku krve. Vývoj převodního systému jde tedy ruku v ruce s morfogenezí srdce a následuje nároky na zachování efektivního pumpování krve v každé fázi jeho vývoje.

MECHANISMY VÝVOJE PŘEVODNÍHO SYSTÉMU

Během prvních peristaltoidních kontrakcí a počátku funkce primitivního trubcovitého embryonálního srdce není vyvinut žádný převodní systém. Jakmile se vývoj posune do stadia srdeční kličky, dochází ke vzniku přechodových zón mezi rychle a pomalu vedoucím myokardem, což lze považovat za počátek vývoje převodního systému. Buňky převodního systému se od pracovních kardiomyocytů liší zejména expresí HNK-1, Tbx3 a dalších faktorů (17, 18). Přechodové zóny se nacházejí v oblasti *sinus venosus*, kde dochází k formování budoucího SA uzlu, dále v oblasti AV kanálu, v oblasti primárního prstence, ze kterého se po dokončení septace formuje Hisův svazek a Tawarova raménka, a myokardiálního svěrače v oblasti výtokové části srdce. V této fázi již díky rozdílu v rychlosti vedení jednotlivých zón vzniká v AV kanálu primitivní atrioventrikulární zpoždění (19).

Pomocí retrovirových studií buněčných linií na kuřecím zárodku byla vyvrácena hypotéza, že převodní systém má svůj původ v buňkách neurální lišty. Bylo prokázáno, že AV uzel, Hisův svazek, Tawarova raménka a Purkyňova vlákna se diferencují výhradně z myocytů (20). Diferenciace buněk převodního systému spočívá v zablokování programu pro vývoj v pracovní kardiomyocyty a zachování „primitivního“ fenotypu převodního systému (21), který se potom dále specializuje (22). Nejdříve se diferencuje a začíná fungovat SA uzel (8). Později dochází k vývoji AV uzlu a nejpozději se diferencuje komorový převodní systém (4). S maturací komorového převodního systému související s vývojem trabekularizace se mění nezralý typ aktivace komor od báze k hrotu směrem ke zralé aktivaci od hrotu k bázi (23–25).

Sinoatriální uzel je výjimečný jak svou funkcí, tak svým vývojem. Je prvním oddílem převodního systému, a dokonce i prvním oddílem srdce, který se začíná specifikovat. Pacemakerové buňky jsou totiž ještě před tím, než započne samotná morfogeneze srdce, fyzicky formovány a molekulárně programovány ve třetím kardiogenním poli procesem řízeným Wnt signalizací (8). Pro správnou diferenciaci a konečný osud pacemakerových buněk je zásadní přítomnost transkripčního faktoru Shox2. Hlavní oblasti exprese tohoto faktoru byly pozorovány v myokardu *sinus venosus* včetně ob-

lasti sinoatriálního uzlu a žilních chlopní (12). Pro správnou funkci pacemakeru během vývoje je u savců důležitá také endotelinová signalizace, která ovlivňuje frekvenci jeho rytmu (26).

Lokalizace prvního místa aktivace pacemakeru byla zkoumána již před delší dobou na potkaních embryích (27). Při úplném počátku funkce embryonálního srdce bylo místo první aktivace lokalizováno na levé straně v oblasti *sinus venosus*, během několika hodin se však přesunulo na pravou stranu, kde byl posléze lokalizován i definitivní pacemaker. Podobná situace byla popsána u ptačích embryí, kde byly zbytky levostranné aktivity pozorovány za normálních podmínek u malého zlomku pozdějších vývojových stadií (28). Žádná levostranná aktivace však u rozsáhlých skupin testovaných normálních myších embryí pozorována nebyla (29–31).

O mechanismech regulujících specifikaci ostatních segmentů převodního systému během jeho vývoje je známo výrazně méně než o vývoji pacemakeru. Jedním z popsaných mechanismů, které ovlivňují diferenciaci komorových kardiomyocytů směrem k fenotypu převodního systému, je působení neuregulinu. Tato molekula však má pro embryonální kardiomyocyty i mnoho dalších důležitých funkcí a její působení je zásadní pro přežití této buněčné populace (32). Důležitým mechanismem, který ovlivňuje diferenciaci Purkyňových vláken u kuřete, je signalizační kaskáda neuregulin/Erb společně s endotelinovou signalizací (22, 33–35). Dalšími významnými faktory, které se podílejí konkrétně na formování Hisova svazku a Tawarových ramének, jsou transkripční faktory T-box, Nkx2.5 a Irx3 (36–42).

EPIGENETICKÁ DETERMINACE PŘEVODNÍHO SYSTÉMU

Diferenciace embryonálních myocytů směrem k převodnímu fenotypu je řízena také epigenetickými faktory, ze kterých je nejdůležitější mechanické zatížení. Experimenty s nezatíženými embryonálními srdci *in vitro* ukázaly, že komorový převodní systém u nezatížených srdcí podstoupil dediferenciaci směrem k méně zralému fenotypu. Tomuto fenoménu bylo možné zabránit zatížením komor pomocí kapičky silikonového oleje injikovaného do komory (43). Tyto experimenty pomohly odpovědět na otázku, která vzešla z předchozích studií v prostředí *in vivo*. Bylo totiž zjištěno, že zvýšené hemodynamické zatížení vedlo ke zrychlení, zatímco snížené zatížení vedlo k inhibici diferenciace převodního systému. Hlavním mechanismem bylo přímé působení na napětí myocytů spíše než signalizace z endokardu indukovaná smykovým napětím (24, 44).

Další studie na kuřecích embryích *in vivo* ukázala, že hypoxie může přispět k maturaci atrioventrikulárního kanálu a vést k dřívějšímu přechodu ke zralému typu komorové aktivity od hrotu k bázi. Jedním z možných vysvětlení těchto jevů může být pozorované zvýšení apoptózy v oblasti myokardu AV kanálu (45). Dalším faktorem ovlivňujícím správný vývoj vazivové izolace AV spojení je vývoj epikardu a jeho invaze do oblasti mezi síněmi a komorami přispívající k formování vazivového srdečního skeletu. Poruchy v jeho vývoji mohou vést až k preexcitaci komor (14, 46). Elektrická izolace Hisova svazku je také závislá na imigraci buněk srdeční neurální lišty (47).

Je pozoruhodné, že u homeotermních obratlovců došlo k takto významné přestavbě myokardu AV kanálu, jež oproti výchozímu stavu, spojujícímu síně a komory solidním

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

prstencem myokardu, vede k relativně úzkému Hisovu svazku jako jedinému vodivému spojení. Toto uspořádání v sobě nese riziko v podobě vrozeného srdečního bloku, například u dětí matek s *lupus erythematoses* (48), zajde-li tento proces příliš daleko. Lze předpokládat, že toto riziko je vyváжено nějakými významnými výhodami, které jsou zásadní pro srdce operující za vyšší teploty a frekvence. Jednou z možností je prevence arytmií podmíněných *reentry* mechanismem, které pozorujeme v případech perzistujících akcesorních spojek u pacientů i během embryonálního vývoje savců (49) a ptáků (50).

PŘEVODNÍ SYSTÉM JAKO PŮVODCE ARYTMÍÍ BĚHEM FETÁLNÍHO VÝVOJE

V klinické praxi bylo pozorováno, že převodní systém srdeční může být původcem poruch srdečního rytmu (51). Tato náchylnost v souvislosti s vývojem převodního systému byla zkoumána na myším transgenním modelu. Detailní analýza vyvíjejícího se převodního systému byla provedena na srdcích embryonálních stadií ED 9, 5–15, 5 pomocí speciálního barvení a následně 3D rekonstrukce. Přítomnost vyvíjejícího se převodního systému byla pozorována v sinoatriálním uzlu, levé a pravé žilní chlopní, nepravém septu, levém a pravém AV prstenci, Hisově svazku, Tawarových raménkách, *trabecula septomarginalis*, Bachmanově svazku, zadní stěně levé síně v okolí ústí plicních žil a u pozdějších stadií i ve stěnách plicních žil (52). Tato pozorování podporují hypotézu, že struktury odvozené během vývoje z převodního systému mohou později sloužit jako substrát pro vznik arytmií u dospělého srdce. Důležité pozorování přinesla srovnávací studie mezi skupinou pacientů s levostranou síňovou tachykardií pramenící z oblasti, kde se spojuje mitrální prstenec s aortálním, a skupinou myších embryí. Bylo zjištěno, že k vývoji specializovaného převodního systému v této arytmogenní oblasti dochází 11. den embryonálního vývoje (53).

Výjimečnou pozornost si z vývojového hlediska však zasluhuje původ myokardu plicních žil v oblasti jejich napojení na levou síň. Tato oblast má z pohledu vývoje svůj původ ve druhém kardiogenním poli (11). Oblast okolo ústí plicních žil je u člověka velmi frekventovaným zdrojem fibrilace síní, a proto bývá často proveden zákrok, kterým je tato oblast zavedeným ablačním katétrelem elektricky izolována od okolního myokardu. Tento zákrok (katetrizační ablace) je čím dál častější, protože výskyt fibrilace síní v populaci stále narůstá.

Další studie na myších detailně popsala, jak buněčné linie prvního a druhého kardiogenního pole přispívají k formování převodního systému. V nejčasnějších fázích exprese byl HCN4 popsán jako marker prvního kardiogenního pole. Během pozdního prenatalního a časného postnatalního vývoje již HCN4 vystupoval jako marker celého převodního systému (54). Pokud dojde k narušení programu udržujícího přirozený fenotyp myokardu plicních žil (např. snížení exprese transkripčních faktorů *Pitx2c*, *Nkx2.5* nebo zvýšení exprese *Shox2*), začne se v této oblasti projevovat pacemakerový fenotyp (*Cx40*-negativní, *HCN4*-pozitivní). Právě abnormální exprese *HCN4* v oblasti ústí plicních žil může mít poté za následek tvorbu ektopických vzruchů vedoucích až k fibrilaci síní (11, 55).

Podobně je normální pravostranná lateralizace srdečního pacemakeru porušena v případě izomerismu podmíněného mutací genu *PITX2* (56), kde dochází k vytvoření bilaterálních sinoatriálních uzlů, jež jsou plně funkční.

Nedávno byl publikován přehledný článek o původu, diagnostice a léčbě prenatálně detekovaných arytmií v experimentu i klinice (50).

Literatura

1. Sedmera D, Kurková D. Funkční a vývojový pohled na systém Purkyňových vláken. *Časopis lékařů českých* 2007; 146: 673–676.
2. Eliška O. Purkyňova vlákna převodního systému srdce – historie a současnost Purkyňových objevů. *Časopis lékařů českých* 2006; 145: 329–335.
3. Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M et al. Developmental patterning of the myocardium. *Anat Rec* 2000; 258: 319–337.
4. Christoffels VM, Hoogaars WM, Moorman AF. Patterning and development of the conduction system of the heart: origins of the conduction system in development. In: Rosenthal N, Harvey RP (eds.). *Heart Development and Regeneration*. Elsevier, London, 2010: 171–194.
5. Buckingham M, Meilhac S, Zaffran S. Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 826–835.
6. Christoffels VM, Mommersteeg MT, Trowe MO et al. Formation of the venous pole of the heart from an *Nkx2-5*-negative precursor population requires *Tbx18*. *Circ Res* 2006; 98: 1555–1563.
7. Snarr BS, O'Neal JL, Chintalapudi MR et al. *Isl1* expression at the venous pole identifies a novel role for the second heart field in cardiac development. *Circ Res* 2007; 101: 971–974.
8. Bressan M, Liu G, Mikawa T. Early mesodermal cues assign avian cardiac pacemaker fate potential in a tertiary heart field. *Science* 2013; 340: 744–748.
9. Kirby ML, Gale TF, Stewart DE. Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation. *Science* 1983; 220: 1059–1061.
10. DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 455–472.
11. Mommersteeg MT, Brown NA, Prall OW et al. *Pitx2c* and *Nkx2-5* are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium. *Circ Res* 2007; 101: 902–909.
12. Mommersteeg MT, Hoogaars WM, Prall OW et al. Molecular pathway for the localized formation of the sinoatrial node. *Circ Res* 2007; 100: 354–362.
13. DiFrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ Res* 2010; 106: 434–446.
14. Kolditz DP, Wijffels MC, Blom NA et al. Persistence of functional atrioventricular accessory pathways in postseptated embryonic avian hearts: implications for morphogenesis and functional maturation of the cardiac conduction system. *Circulation* 2007; 115: 17–26.
15. Suma K. Sunao Tawara: a father of modern cardiology. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 88–96.
16. Sedmera D, Gourdie RG. Why do we have Purkinje fibers deep in our heart? *Physiol Res* 2014; 63(Suppl. 1): S9–S18.
17. Blom NA, Gittenberger-de Groot AC, DeRuiter MC et al. 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.
18. Hoogaars WM, Tessari A, Moorman AF et al. The transcriptional repressor *Tbx3* delineates the developing central conduction system of the heart. *Cardiovasc Res* 2004; 62: 489–499.
19. Moorman AF, de Jong F, Denyn MM et al. Development of the cardiac conduction system. *Circ Res* 1998; 82: 629–644.
20. Gourdie RG. A map of the heart: gap junctions, connexin diversity and retroviral studies of conduction myocyte lineage. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88: 257–262.
21. Bakker ML, Christoffels VM, Moorman AF. The cardiac pacemaker and conduction system develops from embryonic myocardium that retains its primitive phenotype. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56: 6–15.
22. Gourdie RG, Wei Y, Kim D et al. Endothelin-induced conversion of embryonic heart muscle cells into impulse-conducting Purkinje fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 6815–6818.
23. Chuck ET, Freeman DM, Watanabe M et al. Changing activation sequence in the embryonic chick heart. Implications for the development of the His-Purkinje system. *Circ Res* 1997; 81: 470–476.
24. Rečková M, Rosengarten C, deAlmeida A et al. Hemodynamics is a key epigenetic factor in development of the cardiac conduction system. *Circ Res* 2003; 93: 77–85.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

- 25. Sedmera D, Rečková M, Bigelow MR et al.** Developmental transitions in electrical activation patterns in chick embryonic heart. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004; 280: 1001-1009.
- 26. Karpinen S, Rapila R, Makikallio K et al.** Endothelin-1 signalling controls early embryonic heart rate in vitro and in vivo. *Acta Physiol (Oxf)* 2014; 210: 369-380.
- 27. Hirota A, Kamino K, Komuro H et al.** Early events in development of electrical activity and contraction in embryonic rat heart assessed by optical recording. *J Physiol* 1985; 369: 209-227.
- 28. Sedmera D, Wessels A, Trusk TC et al.** Changes in activation sequence of embryonic chick atria correlate with developing myocardial architecture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H1646-H1652.
- 29. Leaf DE, Feig JE, Vasquez C et al.** Connexin40 imparts conduction heterogeneity to atrial tissue. *Circ Res* 2008; 103: 1001-1008.
- 30. Ammirabile G, Tessari A, Pignataro V et al.** Pitx2 confers left morphological, molecular, and functional identity to the sinus venosus myocardium. *Cardiovasc Res* 2012; 93: 291-301.
- 31. Beneš J Jr, Ammirabile G, Šanková B et al.** The role of connexin40 in developing atrial conduction. *FEBS Lett* 2014; 588: 1465-1469.
- 32. Liu J, Bressan M, Hassel D et al.** A dual role for ErbB2 signaling in cardiac trabeculation. *Development* 2010; 137: 3867-3875.
- 33. Gourdie RG, Harris BS, Bond J et al.** Development of the cardiac pacemaker and conduction system. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2003; 69: 46-57.
- 34. Takebayashi-Suzuki K, Yanagisawa M, Gourdie RG et al.** In vivo induction of cardiac Purkinje fiber differentiation by coexpression of preproendothelin-1 and endothelin converting enzyme-1. *Development* 2000; 127: 3523-3532.
- 35. Sedmera D, Harris BS, Grant E et al.** Cardiac expression patterns of endothelin-converting enzyme (ECE): implications for conduction system development. *Dev Dyn* 2008; 237: 1746-1753.
- 36. Jay PY, Harri BS, Maguire CT et al.** *Nkx2-5* mutation causes anatomic hypoplasia of the cardiac conduction system. *J Clin Invest* 2004; 113(8): 1130-1137.
- 37. Jerome LA, Papaioannou VE.** DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, *Tbx1*. *Nat Genet* 2001; 27(3): 286-291.
- 38. Moskowitz IP, Pizard A, Patel VV et al.** The T-box transcription factor *Tbx5* is required for the patterning and maturation of the murine cardiac conduction system. *Development* 2004; 131: 4107-4116.
- 39. Hoogaars WM, Engel A, Brons JF et al.** *Tbx3* controls the sinoatrial node gene program and imposes pacemaker function on the atria. *Genes Dev* 2007; 21: 1098-1112.
- 40. Aanhaanen WT, Brons JF, Dominguez JN et al.** The *Tbx2+* primary myocardium of the atrioventricular canal forms the atrioventricular node and the base of the left ventricle. *Circ Res* 2009; 104: 1267-1274.
- 41. Zhang SS, Kim KH, Rosen A et al.** Iroquois homeobox gene 3 establishes fast conduction in the cardiac His-Purkinje network. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 13576-13581.
- 42. Frank DU, Carter KL, Thomas KR et al.** Lethal arrhythmias in *Tbx3*-deficient mice reveal extreme dosage sensitivity of cardiac conduction system function and homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: E154-E163.
- 43. Šanková B, Machálek J, Sedmera D.** Effects of mechanical loading on early conduction system differentiation in the chick. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298: H1571-H1576.
- 44. Hall CE, Hurtado R, Hewett KW et al.** Hemodynamic-dependent patterning of endothelin converting enzyme 1 expression and differentiation of impulse-conducting Purkinje fibers in the embryonic heart. *Development* 2004; 131: 581-592.
- 45. Naňka O, Křížová P, Fikrle M et al.** Abnormal myocardial and coronary vasculature development in experimental hypoxia. *Anat Rec (Hoboken)* 2008; 291: 1187-1199.
- 46. Kolditz DP, Wijffels MC, Blom NA et al.** Epicardium-derived cells in development of annulus fibrosis and persistence of accessory pathways. *Circulation* 2008; 117: 1508-1517.
- 47. Gurjarpathye A, Hewett KW, Justus C et al.** Cardiac neural crest ablation inhibits compaction and electrical function of conduction system bundles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H1291-H1300.
- 48. Buyon JP, Clancy RM.** Neonatal lupus: review of proposed pathogenesis and clinical data from the US-based Research Registry for Neonatal Lupus. *Autoimmunity* 2003; 36: 41-50.
- 49. Valderrabano M, Chen F, Dave AS et al.** Atrioventricular ring reentry in embryonic mouse hearts. *Circulation* 2006; 114: 543-549.
- 50. Sedmera D, Kočková R, Vostáček F et al.** Arrhythmias in the developing heart. *Acta Physiol (Oxf)* 2015; 213: 303-320.
- 51. Braunwald E, Zipes DP, Libbt P.** Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine (6th ed.). *Saunders*, Philadelphia, 2001: 2281.
- 52. Jongbloed MR, Schalij MJ, Poelmann RE et al.** Embryonic conduction tissue: a spatial correlation with adult arrhythmogenic areas. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 349-355.
- 53. Gonzalez MD, Contreras LJ, Jongbloed MR et al.** Left atrial tachycardia originating from the mitral annulus-aorta junction. *Circulation* 2004; 110: 3187-3192.
- 54. Liang X, Wang G, Lin L et al.** HCN4 dynamically marks the first heart field and conduction system precursors. *Circ Res* 2013; 113: 399-407.
- 55. Ye W, Wang J, Song Y et al.** A common *Shox2-Nkx2-5* antagonistic mechanism primes the pacemaker cell fate in the pulmonary vein myocardium and sinoatrial node. *Development* 2015; 142(14): 2521-2532.
- 56. Ammirabile G, Tessari A, Pignataro V et al.** Pitx2 confers left morphological, molecular, and functional identity to the sinus venosus myocardium. *Cardiovasc Res* 2012; 93: 291-301.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. David Sedmera, DSc.

Anatomický ústav 1. LF UK

U Nemocnice 3, 128 00 Praha 2

Tel.: 224 965 941

e-mail: david.sedmera@lf1.cuni.cz