

UNIVERZITA KARLOVA

Lékařská fakulta v Hradci Králové

DISERTAČNÍ PRÁCE

Mikita Karalko

2023

Doktorský studijní program

Chirurgie

**Histopatologické změny ascendentní aorty a sérové koncentrace
transformačního růstového faktoru u pacientů s prokázanou
aortopatií**

**Histopathological changes of ascending aorta and serum
concentration of transforming growth factor in patients
with proven aortopathy**

MUDr. Mikita Karalko

Školitel: doc. MUDr. Marek Pojar, Ph.D.

Hradec Králové, 2023

Prohlášení autora

Prohlášení:

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

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

Hradec Králové, 2023

MUDr. Mikita Karalko

Poděkování

Chtěl bych v první řadě poděkovat svému školiteli doc. MUDr. Markovi Pojarovi, Ph.D., za jeho vedení, praktické rady, asistenci a usměrnění při všech vědeckých aktivitách a projektech, kterým jsem se v průběhu svého postgraduálního studia věnoval. Jsem vděčný za jeho realistický pohled na věc a trpělivost, nejen v průběhu této disertační práce.

Děkuji celému kolektivu Kardiochirurgické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové za vytvoření ideálních podmínek k uskutečnění této práce. Děkuji prof. MUDr. Janovi Vojáčkovi, Ph.D., přednostovi kliniky, za cenné rady a motivaci. Děkuji i prof. MUDr. Pavlu Žáčkovi, Ph.D., za poskytnutí ilustrací do úvodních kapitol této práce. Mé díky patří prof. MUDr. Jiří Mandákov, Ph.D., za pomoc při konstruování projektu, financování a za další cenné rady.

Za Fingerlandův ústav Fakultní nemocnice Hradec Králové děkuji MUDr. Václavu Stejskalovi Ph.D., za jeho odbornou spolupráci, rady a vyhodnocení všech histologických vyšetření.

Za Ústav klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice Hradec Králové děkuji Ing. Lence Žaloudkové Ph.D., za její odbornou spolupráci, rady a vyhodnocení všech biochemických vyšetření.

Děkuji RNDr. Evě Čermákové z Oddělení výpočetní techniky Lékařské Fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy za uskutečnění všech statistických analýz v této práci. Děkuji také všem zdravotním sestřám, sanitářům, administrativním pracovníkům a dalším, kteří byli aktivně zapojeni do tohoto projektu.

V neposlední řadě děkuji své manželce Anně Karalko za její nekonečnou podporu, trpělivost a pochopení v průběhu celého postgraduálního studia.

Obsah

1. Úvod do problematiky	12
2. Hrudní aorta a aortální stěna	14
2.1 Struktura stěny aorty	14
2.2 Chemické procesy, které jsou základem fyziologie stěny hrudní aorty	16
2.3 Mechanické vlastnosti hrudní aorty	17
3. Aneuryzma hrudní aorty	19
3.4 Nesyndromická genetická predispozice	23
3.5 Multifaktoriální původ onemocnění hrudní aorty	23
3.6 Screeningové programy	25
3.7 Biomarkery vzniku aneurysmat hrudní aorty a disekcí	26
3.8 Zobrazovací metody v diagnostice aortálních syndromů	28
3.9 Farmakologická léčba pacientů s aneurysmatem aorty	38
3.10 Chirurgická léčba aneurysmatu ascendentní aorty	42
3.11 Endovaskulární léčba aneurysmatu ascendentní aorty (EVAR – Endovascular Aneurysm Repair)	48
4. Transformační růstový faktor β1	50
4.1 Struktura	51
4.2 Funkce TGF- β	55
4.3 Role TGF v rozvoji a vzniku aneurysmatu hrudní aorty	56
5. Cíle disertační práce	62
6. Histopatologické změny ascendentní aorty u pacientů s aortopatií – BAV versus TAV fenotyp	63
6.1 Soubor a metodika	63
6.1.1 Soubor	63

6.1.2 Histologická analýza.....	63
6.1.3 Statistická analýza.....	73
6.2 Výsledky.....	74
6.3 Diskuse	79
7. Sérové koncentrace TGF-β1 u pacientů s nesyndromickou dilatací ascendentní aorty	80
7.1 Soubor a metodika.....	80
7.1.1 Soubor.....	80
7.1.2 Histologická analýza.....	83
7.1.3 Kvantitativní stanovení TGF- β 1	83
7.2 Výsledky.....	84
7.3 Diskuse	90
8. Závěr	94
9 Literatura	96

Použité zkratky

AATS	– Americká asociace kardiotorakálních chirurgů
ACE	– Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
AD	– Aortální disekce
AECVP	– Asociace pro evropskou kardiovaskulární patologii
BAV	– Bikuspidální aortální chlopeč
CG	– Kontrolní soubor
COX-2	– Cyklooxygenáza-2
CRP	– C-reaktivní protein
CT	– Počítačová tomografie
FDA	– Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
DAA	– Dilatace ascendentní aorty
E2	– Prostaglandin E2
EACTS	– Evropská asociace kardiotorakálních chirurgů
ED	– Erdheimova degenerace
EDS	– Ehlers-Danlosův syndrom
EFF/1	– Elastická fragmentace a ztráta vláken
ECHO	– Echokardiografie
EKG	– Elektrokardiogram
EVAR	– Endovaskulární léčba aneuryzmatu aorty
FBN	– Fibrilin
FDG-PET/CT	– Fluorodeoxyglukóza-Pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie

FNHK	– Fakultní nemocnice Hradec Králové
GAG	– Glykosaminoglykany
HE	– Hematoxylin-eosin
CH	– Calponin
IgG	– Imunoglobulin G
IL-10	– Interleukin 10
IL-6	– Interleukin-6
LAP	– Latency associated peptide
MD	– Degenerace medie
MEMA	– Mukoidní extracelulární akumulace
MF	– Mediální fibróza
miRNA	– Mikro-RNA
MMP	– Metaloproteinázy
MR	– Magnetická rezonance
MS	– Marfanův syndrom
NDAA	– Nedilatovaná ascendentní aorta
NO	– Oxid dusnatý
NSAID	– Nesteroidní protizánětlivé léky
OPN	– Osteopontin
RNA	– Ribonukleová kyselina
RTG	– Rentgen
SCVP	– Společnost pro kardiovaskulární patologii
sELAFs	– Fragmenty elastinu
SMMHC	– Těžký myozinový řetězec hladkého svalu

STJ	– Sinotubulární junkce
TAA	– Aneuryzma hrudní aorty
TAV	– Trikuspidální aortální chlopeň
TGF	– Transformační růstový faktor
TGF- β 1	– Transformační růstový faktor beta-1
TNF	– Faktor nádorové nekrózy
TS	– Turnerův syndrom
UAV	– Unikuspidální aortální chlopeň
VSCM	– Buňky hladkého svalstva

Souhrn

Etiologie dilatace ascendentní aorty u pacientů s nesyndromální dilatací ascendentní aorty není jednoznačně určena a může být multifaktoriální při které se uplatňují faktory hemodynamické nebo genetické. Určení etiologie a eventuálních markerů progresu dilatace aortální stěny je důležité, neboť právě etiologie podmiňuje riziko vzniku katastrofických cévních komplikací, jako například vznik aortální disekce (AD). Publikací na toto téma je však nedostatek a jejich výsledky jsou rozporuplné.

Do retrospektivní analýzy bylo zahrnuto celkem 376 pacientů z klinické databáze našeho pracoviště. Tito pacienti podstoupili buď elektivní operaci pro dilataci ascendentní aorty (DAA) nebo urgentní operaci pro aortální disekci (AD). Jednalo se o izolovaný výkon na ascendentní aortě nebo v kombinaci s výkonem na aortální chlopni. Po excizi byly vzorky ascendentní aorty histologicky vyšetřeny. Při histologickém vyšetření jsme zjistili statisticky vyšší stupeň histopatologických změn u pacientů s trikuspidální aortální chlopní (TAV) ve srovnání s pacienty s bikuspidální aortální chlopní (BAV) ($P < 0,001$). Korelace však byla nevýznamná pro všechny proměnné, při porovnání průměru aorty a histologických abnormalit nebo věku a histologických abnormalit u pacientů s BAV i TAV. Naše studie poukazuje na vyšší výskyt závažných histologických změn aortální stěny u pacientů s TAV ve srovnání s pacienty s BAV.

V navazující, prospektivní studii, byly vyhodnoceny koncentrace TGF- β 1 v plazmě 50 pacientů, kteří měli TAV nebo BAV s normální nebo dilatovanou ascendentní aortou a podstoupili operaci. Stanovení referenčního rozmezí TGF- β 1 bylo provedeno na základě zjištění koncentrace TGF- β 1 v kontrolním souboru 40 dobrovolníků. Zjistili jsme statisticky signifikantní rozdíl v hladinách TGF- β 1 mezi pacienty s dilatací aorty a kontrolním souborem (32,5 ng/ml vs. 63,92 ng/ml; $P < 0,001$), dále mezi pacienty s nedilatovanou aortou, ale s onemocněním aortální chlopně a kontrolním souborem (27,68 ng/ml vs. 63,92 ng/ml; $P < 0,001$). Mezi souborem DAA a souborem non-DAA nebyl statisticky významný rozdíl. Korelace mezi hladinami TGF- β 1 a průměrem ascendentní aorty a také stupněm histopatologických změn ascendentní aorty nebyli statistické významné.

Cílem této práce je zhodnocení histologických abnormalit stěny ascendentní aorty u pacientů s bikuspidální (BAV) a trikuspidální (TAV) aortální chlopní a dále porovnat hladiny

transformujícího růstového faktoru beta-1 (TGF- β 1) jako potenciálního markeru dilatace ascendentní aorty u vybraných skupin pacientů.

Na základě výsledku naší studie můžeme konstatovat, že samotná koncentrace TGF- β 1 nespĺňuje kritéria pro specifický marker dilatace ascendentní aorty. Koncentrace TGF- β 1 je však citlivá na aortální valvulopatii-aortopatii.

Summary

The etiology of ascending aorta dilation in patients with nonsyndromic ascending aortic aneurysm is not clearly defined and may be multifactorial. Haemodynamic or genetic factors are involved. Determination of the etiology and eventual markers of progression of aortic wall dilatation is important because it is the etiology that determines the risk of catastrophic vascular complications, such as aortic dissection (AD). However, publications on this topic are scarce and their results are contradictory.

A total of 376 patients from the clinical database of our institution were included in the retrospective analysis. These patients underwent either elective surgery for dilatation of the ascending aorta (DAA) or emergency surgery for AD. This was an isolated procedure on the ascending aorta or in combination with an aortic valve procedure. After excision, samples of the ascending aorta were histologically examined. On histological examination, we found significantly higher degree of involvement in samples from patients with TAV compared with patients with BAV ($P < 0.001$). However, the correlation was weak for all variables when aortic diameter and histological abnormalities or age and histological abnormalities were compared in patients with both BAV and TAV. Our study indicates a higher incidence of severe histological changes of the aortic wall of dilated ascending aorta in patients with TAV compared with patients with BAV.

In a prospective study, plasma TGF- β 1 concentrations were evaluated in 50 patients who had TAV or BAV with normal or dilated ascending aorta and underwent surgery. The reference range of TGF- β 1 was determined by examining the TGF- β 1 concentration in a control group consisting of 40 volunteers. We found a significant difference in TGF- β 1 levels between the patients with aortic dilatation and the control group (32.5 vs. 63.92; $P < 0.001$), and between the patients with non-dilated aorta but aortic valve disease and the control group (27.68 vs. 63.92; $P < 0.001$). There was no statistically significant difference between the DAA group and the non-DAA group. The correlations between TGF- β 1 levels and the diameter of the ascending aorta as well as the degree of histopathological changes of the ascending aorta were statistically nonsignificant.

The aim of the present study is to evaluate the histological abnormalities of the ascending aortic wall in patients with bicuspid (BAV) and tricuspid (TAV) aortic valves and to

compare the levels of transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1) as a potential marker of ascending aortic dilatation in selected groups of patients.

Based on the result of our study, we can conclude that TGF- β 1 concentration alone does not meet the criteria to be a specific marker of ascending aortic dilatation, but it is sensitive to aortic valvulopathy-aortopathy.

1. Úvod do problematiky

Dilatace ascendentní aorty (DAA) je stav, kdy dochází k progresivní a lokalizované dilataci proximální oblasti ascendentní aorty, která může být potenciálně život ohrožující [1]. Incidence nově diagnostikovaných aneurysmat v České republice je přibližně 6-10 /100 000 /rok. Incidence akutních disekcí aorty typu A je pak přibližně 3-8 /100 000 /rok [2, 3].

Patogeneze histologických změn stěny aorty podléhající vývoji aneurysmatu je stále kontroverzní. Pravděpodobně proto, že neexistuje žádný konsensus, zda jsou pozorované histologické změny způsobeny primárně defekty pojivové tkáně, nebo se jedná o změny sekundární v důsledku hemodynamických sil, nebo o kombinaci obou faktorů [4].

Určení vlastní etiologie aortální dilatace je důležité, neboť právě etiologie podmiňuje riziko vzniku katastrofálních cévních komplikací (jako například aortální disekce). Dilatace ascendentní aorty je typickým znakem u pacientů s Marfanovým syndromem (MS) [5]. MS je autozomálně dominantní genetická porucha spjatá s mutacemi genu *FBN1*, jenž kóduje fibrilin-1, který hraje zásadní roli v regulaci transformujícího růstového faktoru beta-1 (TGF- β 1). TGF- β 1 je velký proteinový komplex, který váže v extracelulárním prostoru další proteiny včetně fibrilinu-1, který zpětně inhibuje jeho aktivitu a tím omezuje jeho schopnost stimulovat receptory buněčného povrchu. Mutace genu *FBN1* vede k aktivaci TGF- β 1 fibrilinem-1 a tím zvyšuje jeho biologickou dostupnost, která vede ke zvýšené proliferaci buněk hladké svaloviny a její časné apoptóze. U pacientů s MS je typickým nálezem při histopatologickém vyšetření ascendentní aorty Erdheimova degenerace (ED), která se projevuje jako ztráta elastických vláken, zmnožení hlenových substancí v extracelulárním prostoru a apoptóza buněk hladké svaloviny v médii stěny [6].

Existují hypotézy, že koncentrace sérového TGF- β 1 je úzce spjata s patogenezí dilatace ascendentní aorty u pacientů s MS a může být prognostickým biologickým ukazatelem progresu dilatace aorty. Reakce buněk hladké svaloviny aortální stěny na hemodynamické zatížení strukturálně defektní aorty je primárním hnacím motorem u onemocnění hrudní aorty. Nadměrná aktivita TGF- β u pacientů s postižením aorty je pak sekundárním projevem následných reparačních procesů.

Ačkoliv medikamentózní léčba arteriální hypertenze je schopna zpomalit dilataci cévní stěny, jedinou prevencí pozdních komplikací je včasná chirurgická léčba – náhrada dilatované aorty. Současná americká a evropská doporučení kardiologické společnosti [7, 8] se v zásadě shodují v tom, že hlavním kritériem pro elektivní chirurgickou resekci aneuryzmatu hrudní aorty je velikost průměru aorty. Významným omezením těchto doporučení je, že rozměry byly stanoveny na základě měření průměru po disekci aorty, který je obvykle větší než velikost průměru před disekcí [9]. Pro nesyndromická asymptomatická aneuryzmatická onemocnění aorty je indikací průměr pro elektivní náhradu ascendentní aorty průměr 5,5 cm [7, 10].

Podle mnoha studií a mezinárodních doporučení je limitem, indikujícím chirurgickou léčbu, průměr ascendentní aorty větší než 5,5 cm [10]. Obecně je ale známo, že k disekcím dochází již při minimální, případně žádné dilataci ascendentní aorty. Dle dat z mezinárodního registru aortálních disekcí (IRAD) je zřejmé, že přibližně 60 % aortálních aneuryzmat disekuje již při průměru menším než 5,5 cm [11]. Přibližně polovina pacientů s akutní disekcí ascendentní aorty umírá ještě před tím, než se dostane do zdravotnického zařízení, kde je možná adekvátní kardiologická léčba.

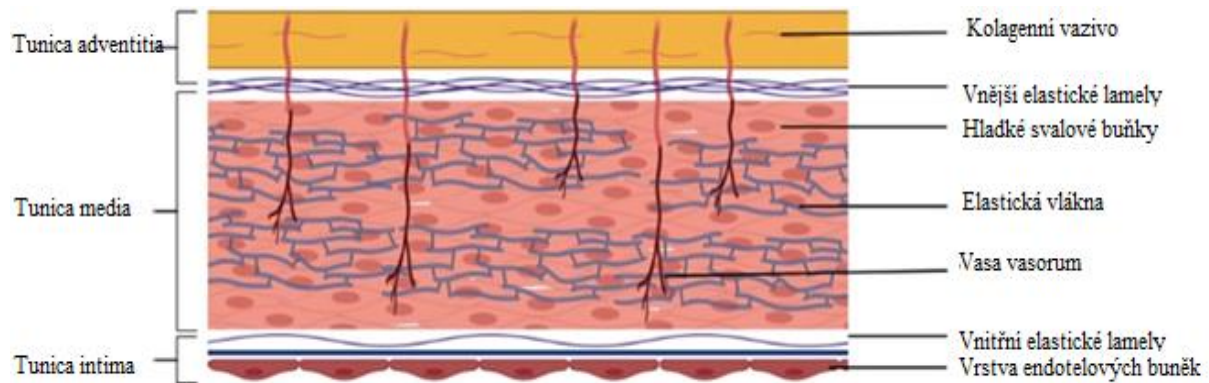
Vzhledem k velmi vysoké mortalitě akutní disekce ascendentní aorty (až 70 %) [12], je zásadní včas identifikovat rizikové skupiny pacientů, zahájit jejich pravidelné sledování a navrhnout profylaktickou chirurgickou léčbu na podkladě morfologického a biochemického vyšetření.

Úzká spolupráce kardiologa, klinického biochemika, kardiochirurga, rentgenologa a dalších lékařských specializací bude postupem času nabývat větší důležitosti pro optimální přístup k léčbě pacientů s aneuryzmatem hrudní aorty.

2. Hrudní aorta a aortální stěna

2.1 Struktura stěny aorty

Hrudní aorta je komplexní struktura složená z tří vrstev: intima, media a adventicia (Obr. 1)



Obr. 1: Struktura stěny ascendentní aorty

Upraveno dle Humphrey *et al.* [13].

Vnitřní vrstva aorty, nazývaná intima, se nachází na vnitřní straně cévy směrem k lumenu. Je složena z jedné vrstvy endotelových buněk, které jsou ukotveny k pod ní ležící bazální membráně [14]. Endotelové buňky mají důležitou roli při produkci signálů, které regulují napětí cévní stěny. Také produkují enzymy, které hrají klíčovou roli v imunitním systému, srážení krve a přilnutí trombocytů [15]. Bazální membrána intimy je složitou extracelulární sítí, která obsahuje převážně kolagen typu IV, laminin, perlekan a heparansulfátový proteoglykan [16].

Vrstva aorty nazvaná tunica media je složena hlavně z elastinových lamel a buněk hladkého svalstva (VSCM) a má za úkol zajistit pružnost hrudní aorty. Elastinové lamely jsou sítě zkřížených elastinových vláken [17]. Tato vlákna se převážně skládají z elastinu a jsou spojeny s různými mikrofibrilárními proteiny.

Důležitou roli hraje fibrilin (FBN), který spolu s dalšími proteiny udržuje správnou funkci a stabilitu elastických vláken v této vrstvě [17]. VSCM se podílejí na vazodilataci a konstrikcii. V hrudní aortě mají heterogenní původ, což umožňuje lépe pochopit variabilní predispozici k onemocněním v různých částech aorty. Sawada a spol. prokázali pomocí geneticky modifikovaných myší rozdílný původ VSCM mezi ascendentní a descendentní částí hrudní aorty [18]. Tato odlišná geneze může vysvětlit vyšší predispozici ascendentní aorty k aneuryzmatům ve srovnání se descendentní aortou [19].

Tloušťka tuniky media je největší v hrudní aortě a podél cévy se zmenšuje. Je to proto, že elastin je nejsilnější v hrudní aortě a dále distálně od srdce ztenčuje, protože proti silnějšímu pulzu blíže k srdci je zapotřebí větší zásoba elastické energie [20]. Proto je hrudní aorta náchylnější k defektům syntézy extracelulárního matrixu ve srovnání s distálními oblastmi aorty. Poměr tloušťky stěny k průměru lumen zůstává konstantní, protože i průměr aorty se distálně zmenšuje [14].

Adventicie, vnější vrstva aorty, je převážně složena z fibroblastů, fibrocytů a kolagenních svazků, které jsou posíleny elastickou laminou. Tyto prvky společně poskytují pevnost v tahu. Do adventicie jsou zapojeny cévy nazvané *vasa vasorum*, které zajišťují dodávku kyslíku a živin do vnějších vrstev stěny hrudní aorty. Nejnovější důkazy naznačují, že *vasa vasorum* hrudní aorty pronikají mnohem hlouběji do cévní stěny ve srovnání s distální aortou [21].

Tonar *et al.* prokázali, že hustota *vasa vasorum* je vyšší v tunica media a proniká hlouběji směrem k lumen v hrudní aortě ve srovnání s břišní aortou v prasečí aortě [21]. Federspiel *et al.* navíc použili imunohistochemické barvení a potvrdili tyto nálezy v lidské hrudní aortě [22]. Kolagen zajišťuje především pevnost v tahu. V adventicii převažují kolageny typu I a III [23]. Kolagen, který je uložen v měkkém základu matrixu je uspořádán v obkružujícím uspořádání v podobě „vlnovky“ [23]. Díky pevnosti v tahu je adventicie pružnější než média, což zabraňuje jejímu nadměrnému roztažení a prasknutí [23]. Všechny tři vrstvy aorty – intima, tunica media a adventicia – společně tvoří dynamickou strukturu, která dokáže odolávat velkým hemodynamickým silám, které jsou nejvýraznější v hrudní aortě.

2.2 Chemické procesy, které jsou základem fyziologie stěny hrudní aorty

Kontraktilní jednotka buněk hladkého svalstva (VSCM) se skládá z tenkých vláken obsahujících aktin a tlustých vláken myozinu, spolu s regulačními proteiny, jako je tropomyozin. Aktin v tenkých vláknech je specifickou izoformou, kterou kóduje gen ACTA2 [24]. Silné vlákno se skládá z hexametrické molekuly složené ze dvou těžkých řetězců myozinu, dvou základních lehkých řetězců a dvou regulačních lehkých řetězců. VSCM se stahují převážně v důsledku zvýšené koncentrace vápníku uvnitř buňky, která je indukována nervovými a hormonálními faktory [24]. Ca^{2+} se váže na protein kalmodulin a vytváří komplex, který následně interaguje s kinázou lehkých řetězců myozinu a aktivuje ji [24]. Aktivní kináza lehkých řetězců myozinu pak fosforyluje regulační lehký řetězec myozinového komplexu, což spouští aktin – závislou ATP-ázovou aktivitu myozinového motoru a vede ke kontrakci [24]. Udržování bazálního tonusu buněk hladkého svalstva je především způsobeno poklesem hladiny Ca^{2+} uvnitř buňky, což vede k disociaci komplexů Ca^{2+} /kalmodulin. Přesto však nenastává úplná relaxace a bazální tonus je udržován. Tento stav je energeticky efektivní, protože se udržují příčné můstky mezi aktinem a myozinem [25].

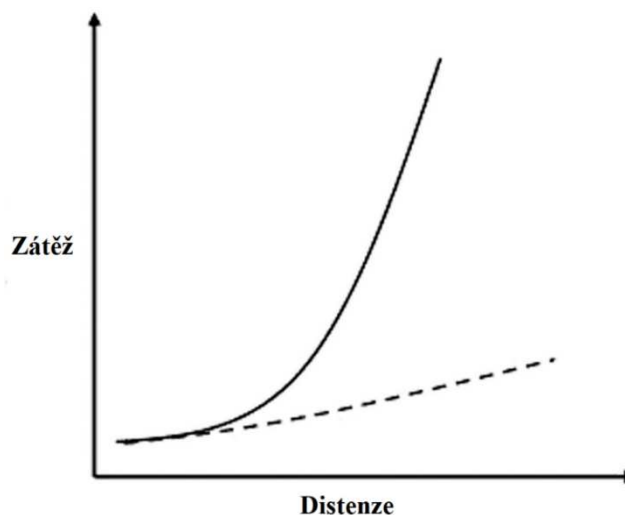
Transformující růstový faktor- β (TGF- β) je důležitý cytokin, který hraje zásadní roli ve vývoji a udržování mezibuněčné hmoty cévní stěny. Je vylučován v neaktivní formě a váže se na fibrilin-1 tvořící latentní komplex. Mikrofibrily (především fibrilin-1) regulují biologickou dostupnost a aktivitu TGF- β . Aktivovaný TGF- β stimuluje fosforylaci Smad proteinu, který ovlivňuje transkripci genů pro syntézu a stabilizaci mezibuněčné hmoty. Signální dráha TGF- β souvisí s degradací matrixu prostřednictvím metaloproteinázy-2 a metaloproteinázy-9. Shen *et al.* zjistili, že metaloproteináza-2 hraje dvojí roli u myši a nedostatek této proteinázy zvyšuje riziko aneuryzmatu hrudní aorty (TAA) [26]. TGF- β má větší úlohu v syntéze matrix než v její degradaci. TGF- β je klíčová pro stabilitu vnitřního prostředí, zejména v hrudní aortě, kde je vysoký obsah mezibuněčných hmot. Dysregulace signalizace TGF- β má rozdílné účinky v patologii hrudní aorty. Zvýšená sérová hladina TGF- β je spojena se zhoršením patologie hrudní aorty, a neutralizace TGF- β pomocí protilátek prokázala snížení dilatace ascendentní aorty [27].

Zajímavé je, že TGF- β plní různé role v různých typech buněk. Specifická inhibice TGF- β pro hladkou svalovinu zvyšuje riziko vzniku aneuryzmatu hrudní aorty u myši s infuzí

angiotenzinu II [28], což naznačuje, že TGF- β z hladkých svalových buněk poskytuje ochranný účinek na cévní stěnu díky stimulaci proliferace VSMC [29].

2.3 Mechanické vlastnosti hrudní aorty

Pro porozumění příčinám dilatace ascendentní aorty je důležité pochopit mechaniku zdravé aortální stěny. Aortální stěna má několik fyzikálních vlastností, které jí umožňují přizpůsobovat se tlakům, které jsou přenášeny během systoly srdeční komory. Hlavním faktorem je nelineární vztah mezi napětím a zatížením, který se projevuje při vyšších stupních zatížení. Tento jev pravděpodobně souvisí s přítomností kolagenních vláken ve stěně aorty (Obr. 2).



Obr. 2: Vztahy napětí a deformace v hrudní aortě

Plná čára znázorňuje přirozený vztah modelovaný *in vivo*. Tečkovaná čára znázorňuje vztah při sníženém obsahu kolagenu

Upraveno dle Elefteriades *et al.* (30).

Při nižších zatíženích se projevuje téměř lineární závislost mezi napětím a deformací, kterou zajišťuje elastin. Elastin hraje roli při udržování elasticity aortální stěny [30]. Napětí může působit ve směru podélné osy nebo “kruhového” směru, tangenciálně. Byl pozorován rozdíl v podélném napětí hrudní aorty, s nejvyšší hodnotou v oblasti aortálního oblouku a postupným poklesem směrem dolů po descendentní aortě. Dále bylo prokázáno, že se s rostoucím

zatížením zvyšuje tuhost aortální tkáň. Tuto vlastnost mohou ovlivňovat glykosaminoglykany (GAG), protože odstranění GAG z tkáň prasečí aorty vedlo k rychlejšímu nárůstu tuhosti při zvyšujícím se zatížení [31]. Tkáň hrudní aorty projevuje elastické vlastnosti, což znamená, že při zatížení a uvolnění se projevují různé modely napětí a deformace. Tato vlastnost může být upravena opakovaným procesem zatížení a uvolnění (tzv. kondicionování tkáň).

Nicméně se předpokládá, že tuto vlastnost lidská aortální tkáň *in vivo* nevykazuje [32]. Aneurymatická tkáň vykazuje několik fyzikálních odlišností oproti zdravé aortální tkáni. Aneurymatické vzorky jsou tužší v podélném a tangenciálním směru ve srovnání s kontrolními vzorky [33]. Nicméně existuje nesoulad v literatuře ohledně tohoto tvrzení [34, 35]. Pevnost a tuhost mohou být výraznější v tangenciálním směru [35], což pravděpodobně souvisí se zvýšeným ukládáním kolagenních vláken v tomto směru [36]. Předpokládá se také, že dochází ke snížení obsahu elastinu [37]. Remodelace aortální tkáň se může účastnit i další fyzikální síly než jen podélné a obvodové napětí. Witzenburg a spol. provedli kombinaci *ex vivo* dat a výpočetních modelů a prokázali velmi nízkou pevnost prasečí ascendentní aorty v radiálním smyku, zejména při opakovaném zatěžování [38]. Toto by mohlo naznačovat významný aspekt, který je s rozvojem disekce spojený.

Schopnost aortální stěny ukládat a uvolňovat energii je klíčová pro přenos tlaku z levé komory a pro zlepšování perfuze tkání. Tuto vlastnost lze zkoumat pomocí tahových zkoušek. Důkazy naznačují, že rychlá ztráta energie je spojena s nedostatečnou schopností aortální tkáň odolávat napětí, což ji předurčuje jako potenciální místo pro vznik disekce a aneuryzmatu [39]. Bylo zjištěno, že obsah a orientace elastinu v myší aortální tkáni jsou silnými prediktory ukládání energie [40]. Nicméně tato zjištění nebyla potvrzena ve studii, která porovnávala nemocnou myší tkáň s kontrolní tkáni [41].

Nejlepším příkladem těchto procesů v praxi je vznik aneuryzmat ascendentní aorty u pacientů s bikuspidální aortální chlopní. Bikuspidální chlopně se od trikuspidální chlopně liší počtem cípu (dva vs. tři) a geometrií prstence (oválný vs. kruhový) [42]. Tyto změny mohou vést k nerovnoměrnému smykovému napětí systolického krevního toku, což predisponuje k dilataci aorty a tvorbě aneuryzmat na jejím kořeni [43].

Ačkoli testování *ex vivo* poskytuje důležité informace a souvislosti o propojení biologických složek s mechanickými vlastnostmi, za vývoj dilatace aorty může být zodpovědné více faktorů. Kromě toho může být testování *in vivo* v kombinaci s výpočetní dynamikou

tekutin přínosnější pro stratifikaci rizika a klinické rozhodování. Na vývoji aneuryzmat aorty se mohou podílet také genetické predispozice k onemocnění hrudní aorty.

3. Aneuryzma hrudní aorty

3.1 Aneuryzma hrudní aorty - definice

Aneuryzma hrudní aorty (TAA) je definováno jako trvalé a lokalizované rozšíření aorty (běžně definované jako 1,5násobek normální velikosti), které zahrnuje všechny vrstvy aorty (pravé aneuryzma). Hrudní aorta se skládá z kořene aorty, vzestupné aorty, aortálního oblouku a sestupné aorty [44]. TAA je v 95 % případů asymptomatické [45, 46], což může vést ke katastrofickým komplikacím, jako jsou disekce nebo ruptura aorty. Přibližně 60 % TAA se vyskytuje v kořeni nebo vzestupné aortě, 10 % v oblouku, 40 % v sestupné aortě a 10 % v torakoabdominální aortě; aneuryzma však může vzniknout ve více segmentech aorty zároveň [19]. Přibližně 22 % pacientů zemře ještě před příchodem do nemocnice při komplikacích způsobené aneuryzmatem [47].

3.2 Epidemiologie

Ve Spojených státech amerických zemře ročně přibližně 13 000 pacientů na onemocnění aorty. TAA je 18. nejčastější příčinou úmrtí [48, 49]. Incidence TAA je 10 případů na 100 000 pacientů a prevalence 0,16 až 0,34 % [50]. Výskyt TAA se zvyšuje díky lepší diagnostice pomocí zobrazovacích metod a prodloužení průměrné délky života v celé populaci. [50]. Pacienti s familiární TAA mají průměrný věk 56,8 let, zatímco pacienti s TAA kolem 64,3 let [50]. TAA se vyskytuje častěji u mužů, zatímco u žen dochází k horším klinickým výsledkům a zvyšuje se u nich riziko disekce [47].

V České republice tedy je ročně diagnostikováno přibližně 600 aneuryzmat hrudní aorty. Náhrada ascendentní aorty je nejčastějším výkonem na hrudní aortě. Nejvíce je toto onemocnění diagnostikováno ve věku mezi 59-69 roky, častěji jsou postiženi muži (2:1–4:1) [51].

3.3 Morfologie aneuryzmatu hrudní aorty

Definice a klasifikace morfologie aneuryzmatu hrudní aorty byly předmětem podrobného posouzení Společností pro kardiovaskulární patologii (SCVP) a Asociací pro evropskou kardiovaskulární patologii (AECVP) [46, 47].

Nezánětlivé degenerativní onemocnění TAA

Mediální degenerace (MD) je nejčastější morfologickým nálezem u TAA, tvoří až 67 % případů (48). Podle klasifikačního systému SCVP/AECVP jsou jednotlivé složky MD následující: (1) akumulace mukoidní extracelulární substance (MEMA), která vytváří translamelární a/nebo intralamelární expanze, (2) fragmentace/ztráta elastických vláken, (3) ztenčení a neuspořádanost elastických vláken, (4) ztráta jader hladkosvalových buněk, která způsobuje zhutnění elastických vláken (laminární mediální kolaps), a (5) nárůst kolagenu (47). Stupeň degenerace může být od velmi malého až po těžký, s fokálním, multifokálním nebo rozsáhlým rozložením ve stěně aorty.

Pacienti s Marfanovým syndromem vykazují vyšší stupeň degenerace medie (DM) a akumulaci mukoidní extracelulární substance ve srovnání s jinými dědičnými syndromy a BAV – aortopatiemi [49, 50]. Obecně platí, že vyšší stupeň degenerativních změn koreluje se zvětšením průměru aorty [50].

TAA jsou nejčastěji důsledkem cystické DM, která se histologicky projevuje jako úbytek hladkých svalových buněk a degenerace elastických vláken. MD vede k oslabení stěny aorty, což následně vede k její dilataci a tvorbě aneuryzmat. Pokud tato aneuryzmata zahrnují kořen aorty, je tato anatomie často označována jako anuloaortální ektázie. K cystické MD dochází do určité míry přirozeně v průběhu stárnutí, ale hypertenze tento proces urychluje [51].

Marfanův syndrom

Výskyt cystické mediální degenerace u mladých pacientů je klasicky spojován s Marfanovým syndromem (nebo s jinými méně častými poruchami pojivové tkáně, jako je Ehlers-Danlosův syndrom). Marfanův syndrom je dědičné autozomálně dominantní onemocnění způsobené mutací jednoho z genů pro fibrilin-1, což je strukturální protein, který je hlavní složkou mikrofibril elastinu. Mutace mají za následek jak snížení množství elastinu ve stěně aorty, tak ztrátu normálně vysoce organizované struktury elastinu. V důsledku toho

aorta vykazuje výrazně abnormální elastické vlastnosti, které vedou k postupnému zvyšování tuhosti a dilataci [52].

Familiární formy aneuryzmatu hrudní aorty

Cystická mediální degenerace se vyskytuje také u pacientů s aneuryzmaty vzestupné hrudní aorty, kteří nemají zjevné poruchy pojivové tkáně. Kromě toho se nyní uznává, že ačkoli případy aneuryzmat hrudní aorty bez zjevných poruch pojivové tkáně mohou být sporadické, často se vyskytují familiárně a nyní se označují jako familiární formy aneuryzmatu hrudní aorty. Coady a jeho kolegové při analýze své rozsáhlé databáze pacientů s aneuryzmatem hrudní aorty zjistili, že nejméně 19 % pacientů mělo aneuryzma hrudní aorty v rodinné anamnéze a že se u nich aneuryzma vyskytovalo ve výrazně nižším věku než u pacientů se sporadickými aneuryzmaty [53].

BAV

Základní příčinou dilatace aorty spojené s bikuspidální aortální chlopní je cystická mediální degenerace. Nedostatečná produkce fibrilinu-1 během embryogeneze může mít za následek jak bikuspidální aortální chlopeň, tak oslabenou stěnu aorty [54].

Ateroskleróza

Ateroskleróza je vzácnou příčinou TAA. Ateroskleróza je naopak převažující etiologií aneuryzmat sestupné hrudní aorty. Tato aneuryzmata obvykle vznikají těsně distálně od počátku levé podklíčkové tepny. Patogeneze aterosklerotických aneuryzmat hrudní aorty se může podobat patogenezi břišních aneuryzmat, ale tato skutečnost nebyla dosud podrobně zkoumána.

Syfilis

Syfilis byla nejčastější příčinou TAA v minulosti, ale v současné době agresivní antibiotické léčby se s těmito luetickými aneuryzmaty setkáváme jen zřídka. Latentní období od počáteční spirochetální infekce do vzniku aortálních komplikací je obvykle 10 až 30 let, i když se může pohybovat v rozmezí 5 až 40 let. Během sekundární fáze onemocnění spirochety přímo infikují aortální stěnu a způsobují obliterující endarteritidu *vasa vasorum*, zejména proximální vzestupné hrudní aorty. Destrukce kolagenu a elastických tkání vede k dilataci aorty, fibróze a kalcifikaci. Oslabení aortální stěny vede k postupné dilataci aorty, což má za následek vznik aneuryzmat, která mohou být fusiformní, ale často jsou vakovitá. Nejčastěji je

postižena vzestupná aorta, ale aneuryzmata mohou zasahovat její oblouk nebo kořen. Postižení vzestupné aorty často vede k sekundární aortální regurgitaci a zánět v kořeni aorty může vyústit v ostiální stenózy koronárních tepen.

Turnerův syndrom (TS)

TS je spojen s řadou kardiovaskulárních anomálií, včetně bikuspidální aortální chlopně (přítomné u třetiny jedinců) a koarktace aorty. Vyskytují se také aneuryzmata hrudní aorty, která obvykle postihují vzestupnou aortu [55].

Aortální arteritida

Takayasuova arteritida – postihující aortu, je chronické zánětlivé onemocnění neznámé etiologie. Onemocnění postihuje mnohem častěji ženy než muže ve středním věku. V 15 % případů však může dojít k dilataci aorty, která vyústit v aneuryzma. Ty mohou vzniknout buď v akutním zánětlivém (časném) stadiu onemocnění, nebo ve sklerotickém (pozdním) stadiu onemocnění [56].

Obrovskobuněčná arteritida obvykle postihuje spánkové nebo lebeční tepny, ale může postihnout i aortu a vytvořit aneuryzma. Bohužel nebyly zjištěny žádné klinicky užitečné prediktory postižení aorty [57]. Ankylozující spondylitida je spojena se zánětem fibrochrupavky a předpokládá se, že zánět je zaměřen na tkáň bohatě na fibrilin-1. Může tedy být příčinou aneuryzmat vzestupné aorty [58].

Chronická disekce aorty

U disekce aorty dochází k roztržení stěny aorty a místem trhliny pak dochází k výronu krve do nepravého lumina. Pokud je tento stav starší než 14 dnů, považujeme jej za chronický. Chronická disekce aorty s perzistujícím nepravým kanálem je substrátem pro vznik chronického aneuryzmatu hrudní či torakoabdominální aorty.

Chronické posttraumatické aneuryzma

K nepenetrujícím traumatickým poraněním aorty dochází obvykle v důsledku deceleračního poranění. Nejčastěji dochází k částečnému nebo úplnému přerušení sestupné hrudní aorty v úrovni levé podklíčkové tepny. Většina osob s transekcí aorty umírá do hodiny. U 1 % až 2 % takových pacientů traumatická transekce aorty není zpočátku diagnostikována a u pacientů se může v tomto místě dále vyvíjet chronické pseudoaneuryzma. Tato

pseudoaneuryzmata se vyznačují tím, že jsou obvykle vakovitá (spíše než běžnějšího fusiformního tvaru), relativně diskrétní a nacházejí se bezprostředně distálně od levé podklíčkové tepny. V průběhu času mají tendenci kalcifikovat [59].

3.4 Nesyndromická genetická predispozice

Nesyndromové příčiny dilatace ascendentní aorty (DAA) jsou omezeny na aortu a nejsou spojeny s jinými systémovými abnormalitami. Tvoří 95 % všech případů DAA a mohou být rozděleny na familiární a nefamiliární (sporadické) případy [60]. Familiární nesyndromová DAA se vyskytují, když je u jednoho nebo více členů rodiny diagnostikována DAA [61]. Výzkum pokračuje v identifikaci genetických příčin familiárních DAA, protože až 21 % pacientů má pozitivní rodinnou anamnézu tohoto onemocnění [60]. Je pravděpodobné, že tento podíl je podhodnocen, protože mnoho rodinných příslušníků nepodstupuje pravidelná zobrazovací vyšetření k identifikaci asymptomatických aneurysmat [60]. Dříve se předpokládalo, že sporadická nesyndromová DAA má výhradně degenerativní příčinu. Nicméně nedávný výzkum naznačuje, že i u sporadické nesyndromové DAA existuje genetická příčina, pravděpodobně v důsledku variabilní penetrance genové exprese [62].

3.5 Multifaktoriální původ onemocnění hrudní aorty

Na vzniku onemocnění hrudní aorty se podílí složitá interakce biologických, mechanických a genetických faktorů. Samotná aortální tkáň má vrozené fyzikální vlastnosti, které jí umožňují přizpůsobit se tlakům z výtokového traktu levé komory a udržovat perfuzi celého těla. Tato tkáňová adaptace je řízena chemickou signalizací, a funkce proteinů v ní obsažených je ovlivňována genetickými faktory.

Napětí na stěnách aorty obvykle působí převážně podélně a „obvodově“. Avšak tento vztah není lineární, zejména při větším zatížení. V různých částech hrudní aorty se podélné napětí může výrazně lišit, zatímco „obvodové“ napětí zůstává relativně konstantní. Tento rozdíl

souvisí s menším ukládáním elastinu ve směru délky aorty. Důležitou roli v tuhosti a vztahu mezi napětím a deformací aortální tkáně hraje orientace kolagenních vláken.

Genetické poruchy, jako je Ehlers-Danlosův syndrom (EDS), ovlivňují tvorbu kolagenu ve stěně aorty. To snižuje její schopnost odolávat vysokým tlakům a zvyšuje riziko vzniku aneurysmat a disekcí.

VSMC hrají klíčovou roli při dynamické reakci na změny tlaku v hrudní aortě a jsou citlivé na nervové podněty. Modulace vztahu mezi napětím a deformací, zatěžováním a odlehčováním je zásadní pro udržení integrity cévní stěny a zajištění adekvátní perfuze. V *in vivo* studiích bylo prokázáno, že mutace v komponentách, jako je aktin a myozin, snižují kontraktilitu těchto buněk.

Genetické faktory, které ovlivňují syndromy spojené s aortálními onemocněními, mohou mít vliv na narušení normální mechanotransdukce v aortální tkáni. Některé z těchto genetických faktorů zahrnují:

- abnormální elastin – mutace v elastinovém genu mohou vést k poruše syntézy elastinu, což může ovlivnit elasticitu aortální tkáně [63];
- tonus a signalizace – genetické defekty ovlivňující tonus a signalizaci v hladkých svalových buňkách cév (VSMC) mohou mít dopad na schopnost aortální tkáně adekvátně reagovat na mechanické zatížení [63];
- kolagen a elastin – genetické defekty ovlivňující kolagen a elastin mohou změnit pevnost a odolnost aortální tkáně [63];

Přestože genetická podstata dilatace aorty není zcela objasněna, existuje pravděpodobně řada genetických defektů, které přispívají k vývoji aortálních onemocnění.

Většina studií zaměřených na fyziologii hrudní aorty se obvykle soustředí pouze na jednu proměnnou, například buněčný fenotyp, což omezuje pochopení vzájemného působení všech biochemicko-mechanických faktorů.

Existují některé experimenty, které zkoumají kombinovaný účinek biochemicko-mechanických faktorů na aortální onemocnění. Například studie provedená Yamashirem a spol. analyzovala mechaniku pevných struktur v kontextu změn extracelulární matrixu a zjistila, že ztráta elastických vláken ve stěně hrudní aorty narušuje mechanosenzoriku vaskulárních hladkých svalových buněk [64]. Atkins a spol. zkoumali vliv poruch hemodynamiky na

strukturu cévní stěny a prokázali, že narušení proudění tekutin ovlivňuje chemické dráhy, jako je metaloproteináza 2, a přispívá k degradaci tunika media, což přispívá ke vzniku dilatace aorty [65]. Nečetné studie poskytují určitý vhled do toho, jak jsou biochemicko-mechanické faktory důležité pro normální fyziologii a jak narušení jednoho z nich může ovlivnit ostatní faktory a přispět k rozvoji onemocnění.

Důležité je zmínit, že arteriální hypertenze je významným rizikovým faktorem pro vznik aneuryzmatu nebo disekce aorty. To naznačuje vliv životního stylu a souhru s biologickými a mechanickými faktory, které ovlivňují integritu aorty. Bersi a spol. zkoumali extracelulární matrix a biomechanické rozdíly v hrudní aortě na modelech hypertenzních myší s cílem porozumět rozdílné náchylnosti k onemocnění v různých částech aorty [66]. U hypertenzních modelů byla prokázána porucha vnitřní tuhosti struktur v intramurálních buňkách ascendentní aorty, což vede k aneuryzmatické dilataci. Navíc descendentní aorta vykazovala nadměrnou fibrózu v důsledku mechanického namáhání a zánětu.

3.6 Screeningové programy

Zatím neexistují žádné screeningové programy pro diagnostiku DAA, pravděpodobně z důvodu relativně nízkého výskytu tohoto onemocnění. Screeningové programy mohou mít omezený klinický význam v běžné populaci, ale mohou být užitečné u jedinců s vysokým rizikem. Klíčovým krokem pro úspěch jakéhokoli prospektivního programu je rozhodnutí o vhodné modalitě, která je citlivá, specifická a finančně efektivní. Běžně používané zobrazovací techniky, jako je ultrazvuk, by mohly být využity k monitorování napětí v DAA a tuhosti aortální tkáně [66, 67]. Mezi nové technologie patří například 4D ultrazvuk, který dokáže odhadnout deformaci pomocí časově rozlišených 3D snímků. Byl úspěšně použit k odhadu deformace aortálních aneuryzmat u zvířat [68].

Aktuálně se pro predikci rizika ruptury aneuryzmatu většinou spoléháme na měření průměru aorty. Tato metoda je však omezená a není schopna odhalit všechna potenciální aneuryzmata, ani u pacientů s rodinnou anamnézou tohoto onemocnění [69]. Je proto důležité hledat nové markery, které by pomohly stratifikovat riziko u pacientů s aneuryzmaty hrudní aorty. Nedávná studie zjistila, že zvýšené a přetrvávající hladiny zánětlivých markerů, jako je CRP, IL6 a TNF, jsou spojeny s progresí (DAA) [69]. V současné době je tedy nezbytné

identifikovat markery, které by korelovaly s růstem aneuryzmatu a rizikem ruptury. To by umožnilo lepší stratifikaci rizikových faktorů, přesnější klinické rozhodování, a především indikovat včasnou chirurgickou léčbu.

Je nezbytné provést další výzkum, aby bylo možné zvolit adekvátní marker, který by umožnil vytvoření proveditelného screeningového programu.

Pro další porozumění biochemicko-mechanickým interakcím v hrudní aortě je nutné zkombinovat výsledky z různých experimentů a použít více faktorové výpočetní modely. Současné studie se obvykle zaměřují pouze na jeden aspekt, jako je mechanika nebo biologie, a neumožňují tak poskytnout komplexní pohled na vzájemnou závislost a vliv jednotlivých faktorů k patologii hrudní aorty.

Zkoumání dalších biochemicko-mechanických složek hrudní aorty je také důležité. Například význam proteoglykanů v progresi onemocnění hrudní aorty je nejasný a vyžaduje další výzkum, protože se zdá, že hrají důležitou roli v signálních drahách hrudní aorty. Dalším studovaným faktorem je TGF- β , jehož signální dráha v onemocnění poskytuje různé výsledky. Je tedy důležité používat robustnější metody pro zkoumání role TGF- β , aby bylo možné dosáhnout přesnějších a objektivních výsledků.

3.7 Biomarkery vzniku aneuryzmat hrudní aorty a disekcí

Biomarkery buněčného matrixu

Komponenty extracelulárního matrixu aortální stěny, které přispívají k její pevnosti a odolnosti, zahrnují elastinová vlákna, kolageny typu I, III, IV, V a VI, fibrilin-1 a proteoglykany. S postupujícím stárnutím organismu dochází ke snižování množství elastinových vláken ve prospěch kolagenu. Během akutní disekce ascendentní aorty jsou detekovatelné v krvi biochemické substance vzniklé degradací elastinových vláken, známé jako elastinové fragmenty (sELAFs - soluble elastin fragments) [70]. Ty jsou přítomny v případě existence nepravého lumen, zatímco u kompletně ztrombotizovaného nepravého lumen po aortální disekci již nejsou detekovány.

Matrixové metaloproteinázy (MMP) jsou enzymy, které se podílejí na degradaci aortální stěny. Jejich zvýšená hladina je zvláště patrná u aneuryzmat hrudní aorty a akutních disekcí. Byly zaznamenány rozdíly v expresi metaloproteináz v závislosti na etiologii aneuryzmatu (např. ateroskleróza, genetické predispozice), lokalitě (ascendentní, descendentní aorta) a přítomnosti bikuspidální aortální chlopně (BAV) [71, 72]. Zvýšené hladiny MMP-3 a MMP-9 byly pozorovány před endovaskulární léčbou descendentní aorty a vrátily se k normálním hodnotám po úspěšné trombotizaci falešného lumen stentgraftem. Přítomnost endoleaku však udržovala zvýšené hladiny MMP [73, 74]. Zvýšená hladina MMP-8 v úvodních fázích akutní disekce by mohla sloužit jako identifikační biomarker tohoto onemocnění [75].

Osteopontin (OPN) je glykoprotein s regulačními funkcemi v syntéze kolagenu a zdá se být slibným biomarkerem pro detekci vzniku disekce aorty díky nedomulační aktivitě hladkých svalových buněk v cévní stěně [76, 77]. Studie ukázaly, že OPN může hrát roli v patogenezi aortopatií, včetně disekce aorty a aneuryzmatu aorty [78]. Existují také důkazy, že může být užitečným biomarkerem přítomnosti a růstu aneuryzmatu břišní aorty [79]. OPN je detekovatelný v krvi a jeho koncentrace v plazmě může být použita jako diagnostický marker pro akutní disekci aorty a aneuryzma břišní aorty.

Biomarkery buněčného poškození

Bílkovina SMMHC (*smooth muscle myosin heavy chain*), která je součástí struktury hladké svaloviny cévní stěny, byla zkoumána pro svou schopnost detekovat akutní disekci aorty s vysokou citlivostí a specificitou. Nicméně biochemický kit vyvinutý pro její detekci zatím není široce používán klinicky, protože hladiny SMMHC, které jsou rychle detekovatelné u akutní disekce, se relativně rychle snižují (během přibližně 6 hodin) od začátku onemocnění. Hladiny SMMHC jsou také dostatečně odlišné u disekce ascendentní a descendentní aorty (Stanford A a B), což potenciálně umožňuje biochemické rozlišení těchto onemocnění [80]. Rozdílné hladiny SMMHC v různých částech aorty pravděpodobně souvisí s různým zastoupením buněk hladké svaloviny.

Další bílkovinou zkoumanou v souvislosti s akutní disekcí aorty je calponin (CH), analog troponinu, který se nachází v buňkách hladké svaloviny cévní stěny. Plazmatické hladiny CH se trojnásobně zvýší po 6 hodinách od začátku disekce a udržují se dalších 6 hodin. Hodnota těchto hladin, která souvisí s množstvím buněk hladké

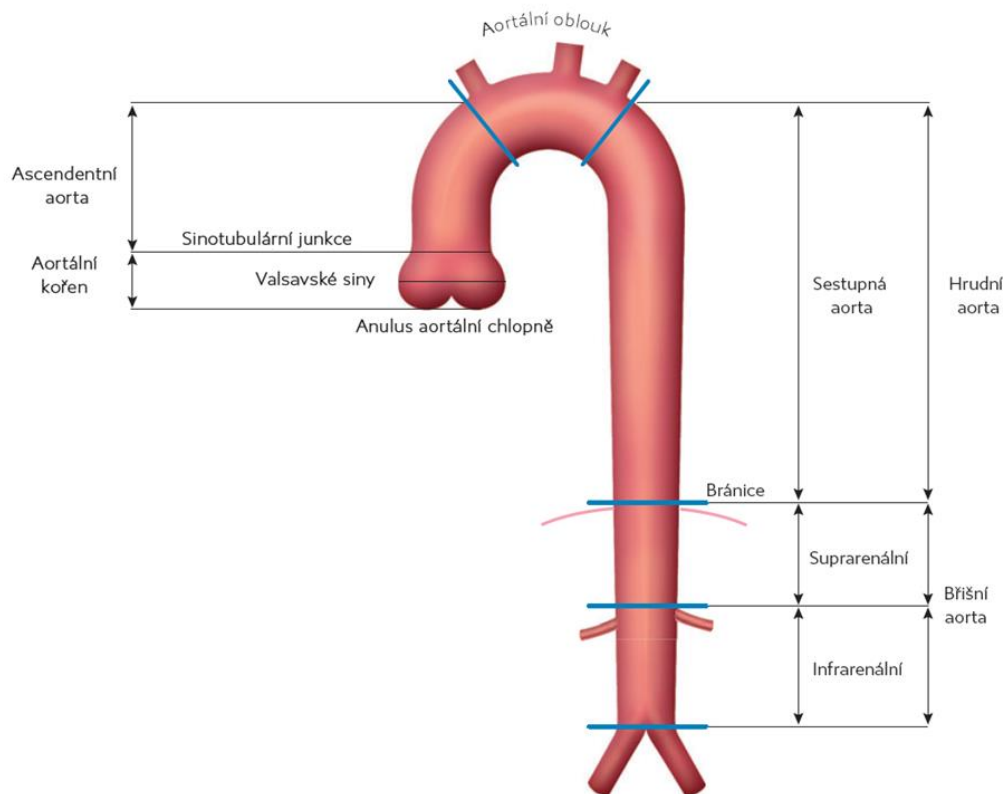
svaloviny cévní stěny v různých částech aorty, umožňuje rozlišení typu disekce Stanford A a B [81].

Cirkulující mikro-RNA (miRNA) představují další slibný biomarker pro rozvoj hrudního aortálního aneuryzmatu a stanovení rizika disekce. MiRNA jsou krátké molekuly RNA, které se podílejí na regulaci mnoha genů prostřednictvím aktivace nebo potlačení translace. Bylo identifikováno 41 miRNA, které jsou aktivní při vývoji hrudních aneuryzmat [82]. Některé skupiny miRNA prokazují procesy spojené s disekcí v tkáni aorty [83]. Tento "RNA-podpis" je vyjádřením patofyziologických mechanismů tvorby aneuryzmatu (zánětová reakce, apoptóza, proteolýza) u konkrétního pacienta. Je tedy důležité identifikovat markery, které dokážou předpovědět riziko případné ruptury nebo disekce.

3.8 Zobrazovací metody v diagnostice aortálních syndromů

Při posuzování pacientů s aneuryzmatem aorty je v současnosti rozměr aorty (průměr) klíčovým faktorem pro rozhodnutí o dalším postupu léčby. Zobrazovací metody a správná interpretace jsou v tomto ohledu velmi důležité, aby bylo dosaženo přesných, porovnatelných a reprodukovatelných výsledků. K tomu je třeba splnit několik klíčových podmínek.

Měření aorty musí být prováděno v přesně stanovených anatomických segmentech (Obr. 3). Rovina řezu by měla být kolmá na průtok krve v daném segmentu aorty (Obr. 4). Měření kořene aorty by mělo být provedeno v jeho nejširším místě s ohledem na anatomii Valsalvových sinusů. Pro sledování dynamiky dilatace je důležité porovnávat měření získaná pomocí stejné diagnostické metody.



Obr. 3: Segmenty hrudní aorty

Upraveno dle [9]

1 – kořen aorty (úroveň Valsalvových sinů)

2 – sinotubulární junkce

3 – ascendentní hrudní aorta

4 – proximální oblouk aorty (úroveň odstupu truncus brachiocephalicus)

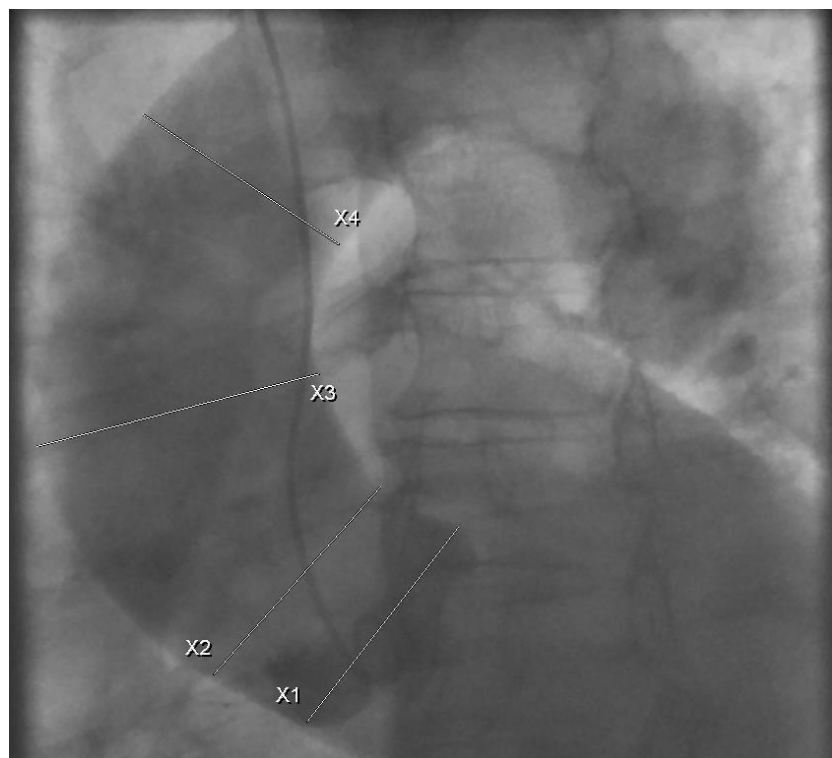
5 – střední oblouk aorty (mezi odstupem levé arteria carotis a levé a arteria subclavia)

6 – proximální descendentní hrudní aorta (úroveň isthmu, ligamentum arteriosum)

7 – descendentní hrudní aorta

8 – aorta v úrovni bránice

9 – břišní aorta v úrovni truncus coeliacus



Obr. 4: Aortografie dilatované ascendentní aorty (vlastní fotodokumentace)

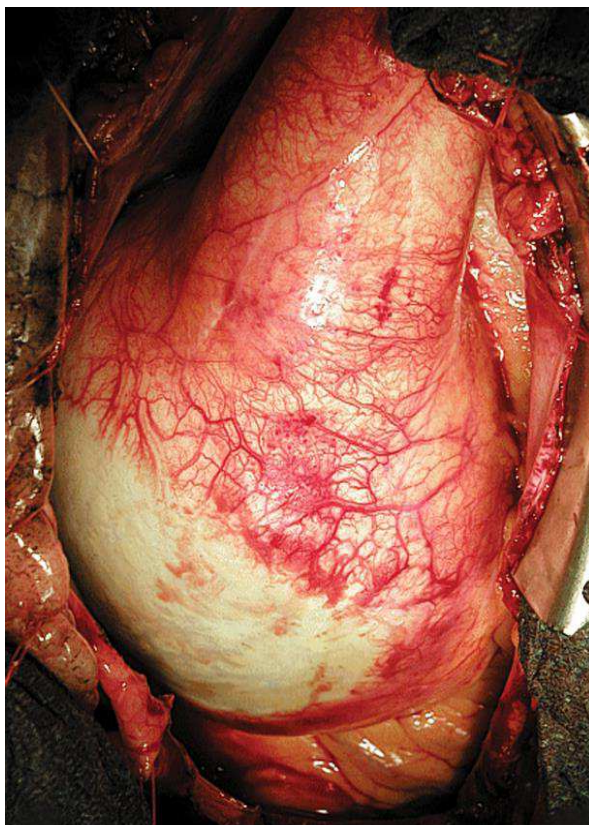
X1 – kořen aorty (úroveň Valsalvových sinů)

X2 – sinotubulární junkce

X3 – ascendentní hrudní aorta

X4 – proximální oblouk aorty (úroveň odstupu brachiocephalického trunku)

Hrudní část lidské aorty má složitý geometrický tvar. Ascendentní aorta nevybíhá pouze svisle, ale aortální oblouk má sklon ve směru axiálního řezu, a descendentní aorta může mít různorodý tvar. Při aneuryzmatické dilataci dochází k prodloužení a vyklenutí aorty (Obr. 5). Vzhledem k tomu mohou být jednotlivé roviny řezů zobrazovacích metod odlišné s rozvojem dilatace. Při aneuryzmatu kořene je nutno brát zřetel na mnohdy rozdílné umístění dilatovaných Valsalvových sinusů.

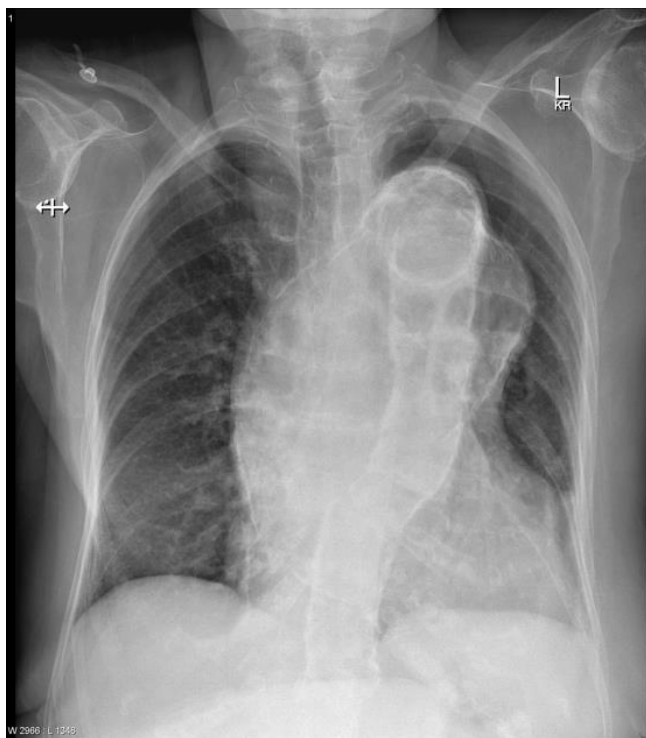


Obr. 5: Peroperační nález elongované dilatované ascendentní aorty (vlastní fotodokumentace)

Zobrazovací metody

RTG

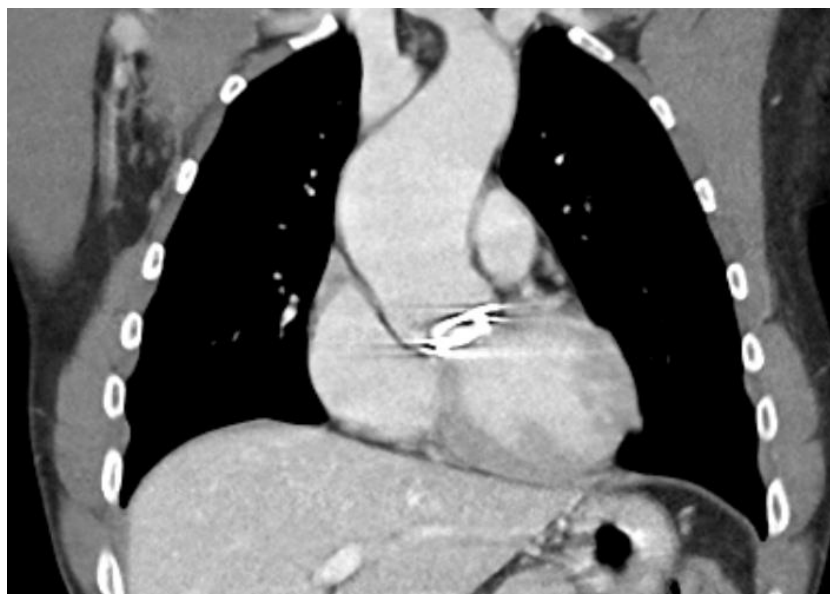
Dilatace hrudní aorty se na předozadním snímku plic projevuje jako rozšíření mediastina přes 8 cm s maximem v úrovni T4 (Obr. 6). Na bočním snímku může být vidět zánik retrosternálního projasnění. Je třeba poznamenat, že toto vyšetření má pro diagnostiku onemocnění aorty velmi nízkou senzitivitu a specifitu. U více než 20 % pacientů s aneurysmatem nebo akutní disekcí je tento snímek negativní.



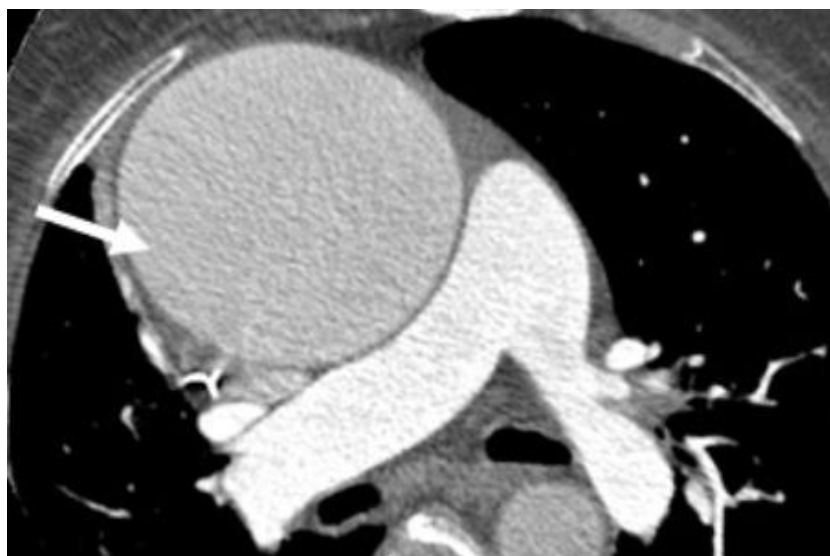
Obr. 6: Předozadní rentgen hrudníku (vlastní fotodokumentace)

CT – Počítačová tomografie

Od svého zavedení do klinické praxe v 80. letech se CT vyšetření stalo preferovanou metodou pro zobrazení celé hrudní aorty a jejích větví díky dostupnosti a rychlým výsledkům (Obr. 7-7.4). S novými "multi-slice" přístroji se přesnost měření výrazně zlepšila a grafické 3D rekonstrukce přispěly k lepšímu přehledu zobrazení. CT umožňuje přesnou diagnostiku aneurysmat, disekcí, intramurálních hematomů, penetrujících aterosklerotických plátů a dalších patologií [84, 85]. V současnosti je přesnost zobrazení srovnatelná s magnetickou rezonancí. Pohybové artefakty, které mohou ovlivňovat měřené hodnoty v jednotlivých segmentech, lze částečně odstranit pomocí EKG řízeného zobrazení [85]. Některé studie naznačují, že tvar ascendentní aorty získaný z rekonstrukce jednotlivých řezů může sloužit k predikci rizika disekce [86].



Obr. 7: Angio CT aorty (vlastní fotodokumentace).



Obr. 7.1: Angio CT aorty transverzální řez (vlastní fotodokumentace)



Obr. 7.2: Angio CT aorty sagitální řez (vlastní fotodokumentace)

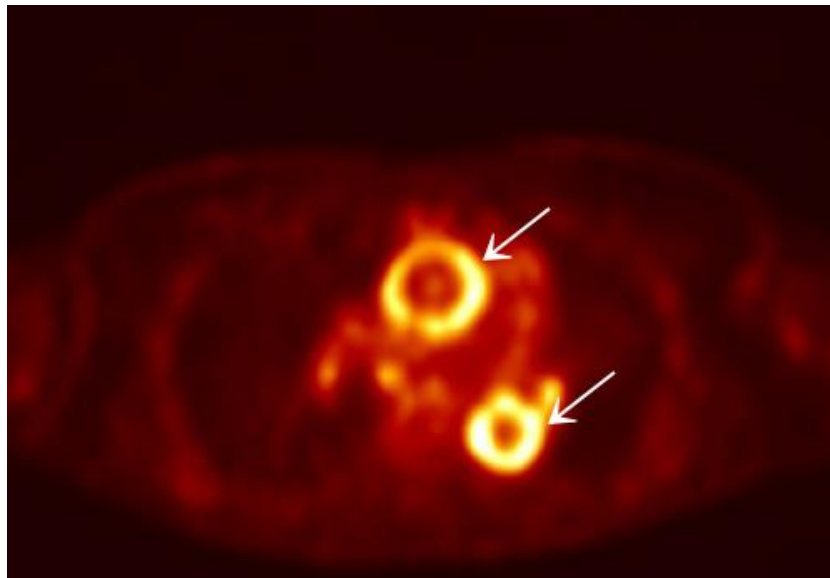


Obr. 7.3: Angio CT aorty 3D rekonstrukce (vlastní fotodokumentace)

Hlavní nevýhodou CT vyšetření je relativně vysoká radiační expozice, která má potenciální karcinogenní a teratogenní účinky. Riziko spojené s radiací je nejvyšší u dětí a mladých pacientů, ale nad 30 let věku výrazně klesá. Dalším rizikem je kontrastní látkou indukovaná nefropatie, která však může být snížena nižší dávkou kontrastního média a dostatečnou hydratací pacienta [84]. Zejména u mladých pacientů s Marfanovým syndromem není CT vyšetření doporučováno pro rutinní sledování, ale pouze pro přesnou diagnostiku komplikací.

Pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie – Fluorodeoxyglukózy (FDG-PET/CT)

Podle některých studií je pozitronová emisní tomografie (PET) ve spojení s morfologickým CT vyšetřením schopna diagnostikovat zvýšenou aktivitu zánětlivých procesů ve stěně aorty pomocí (FDG) (Obr. 8). Toto by mohlo představovat novou diagnostickou metodu, která by mohla odhalit nestabilitu aortální stěny a predikovat riziko akutní disekce a ruptury [87] [88].



Obr. 8: FDG-PET/CT – aorty (vlastní fotodokumentace)

Magnetická rezonance (MR)

Magnetická rezonance poskytuje přesné výsledky při měření všech rozměrů hrudní aorty. Navíc umožňuje funkční vyšetření, které posuzuje kinetiku celého srdce a přítomnost chlopenních vad (obr. 9) [89]. Jednou z hlavních výhod je, že nemá radiální expozici. Nicméně, MR vyšetření je často obtížněji dostupné než CT a vyšetření na přístroji trvá déle. Provedení MR vyžaduje silné magnetické pole, což znamená, že u nemocných s některými MRI-nekompatibilními stimulátory, implantovaným chirurgickým kovovým materiálem a podobně je toto vyšetření kontraindikováno. Také u pacientů s pokročilou formou renálního selhání může být vyšetření kontraindikováno kvůli riziku nefrogenní fibrózy, která je spojena s infúzí kontrastního gadolinia.



Obr. 9: MR – srdce dilatace kořene aorty u pacienta s Marfanovým syndromem

Echokardiografie

Transtorakální echokardiografie je neinvazivní technikou, umožňující zobrazení kořene aorty, ascendentní aorty, aortální chlopně, transjugulárně dostupného aortálního oblouku a dále funkční vyšetření levé a pravé komory (Obr. 10). Pro účely posouzení rozměrů vzestupné aorty je optimální kolmá parasternální osa. Průměr aorty je měřen ve čtyřech rovinách: anulus, úroveň Valsalvových sinů, sino-tubulární junkce a ascendentní aorta (optimálně měřené na počátku QRS komplexu). Kalipery by měly být umístěny na zevní plochu měřené struktury („leading-to-leading edge“) [90]. Měření je získáno z dvourozměrných zobrazení. M-mód techniky mohou výsledky podhodnocovat díky systolicko-diastolickým exkurzím srdce.

I přesto, že transtorakálně není možno díky anatomické stavbě hrudníku dokonale zobrazit distální segmenty ascendentní ani descendentní aorty, pro screeningové účely je díky své neinvazivitě optimální. Některé studie prokázaly, že transtorakální echokardiografie může plně zastoupit jícnové vyšetření při sledování pacientů s dilatací aorty. Obě modalitty mají podobnou přesnost výsledků a velmi malou variabilitu mezi vyšetřujícími [88].

I když jícnová echokardiografie poskytuje lepší zobrazení celé hrudní aorty, pro pravidelné sledování a diagnostiku se pro svoji semi-invazivitu a možné komplikace standardně nepoužívá.



Obr. 10: ECHO srdce – vyobrazení vzestupné aorty (vlastní fotodokumentace)

Současné limitace jednotlivých zobrazovacích technik

Při hodnocení aneuryzmat a rozhodování o dalším postupu léčby je důležitá dynamika změny a dilatace v jednotlivých měřených segmentech aorty. Je třeba mít na paměti, že přesnost detekovaných rozměrů je omezena v rozmezí přibližně ± 3 mm kvůli variabilitě parametrů při jednotlivých vyšetřeních, jako jsou poloha pacienta, úhel aorty při postupné dilataci, umístění kaliperů, neoptimální synchronizace s EKG atd. Zároveň neexistuje přesný konsensus ohledně toho, zda měřit pouze vnitřní náplň aorty nebo zahrnout obě aortální stěny (umístění kaliperů).

Na nekontrastním CT je snazší změřit celý průměr aorty, protože není přítomna kontrastní látka, zatímco při použití kontrastu je jednodušší umístit kalipery na okraj kontrastu. Axiální řezy CT mohou mít nižší rozlišovací schopnost v oblasti mezi aortální chlopní a koronárními tepnami. V některých případech je obtížné určit, zda je rovina axiálního řezu umístěna nad nebo pod nativní aortální chlopní. Poloha aorty se během průběhu onemocnění často mění, nejen kvůli dilataci, ale také kvůli elongaci. Moderní CT přístroje umožňují 3D rekonstrukce nejen v axiální rovině, ale také v sagitální a koronární rovině. Nicméně rozlišení a přesnost neaxiálních rekonstrukcí jsou často nedostatečné pro přesné zhodnocení tvaru a rozměrů aorty v jednotlivých rovinách.

Transtorakální echokardiografie je někdy omezena fyziologií pacienta a polohou sondy, což může omezit optimální kolmou projekci a zobrazení aorty. Zatímco je schopna dobře zobrazit úroveň sinotubulární junkce, zobrazení samotné ascendentní aorty je limitované. Jícnová echokardiografie obecně poskytuje přesnější zobrazení struktur ascendentní i descendentní aorty, ale je invazivnější. Dynamika změn je důležitým faktorem při plánování profylaktické operativní léčby. Optimálně by měl stejný vyšetřující porovnávat jednotlivá zobrazení v časových intervalech. Je také důležité vždy porovnávat s prvním vyšetřením, abychom vyloučili riziko přehlédnutí zjevné dilatace vzhledem k pomalému růstu hrudních aortálních aneuryzmat [91].

3.9 Farmakologická léčba pacientů s aneuryzmatem aorty

Arteriální hypertenze je dobře známým rizikovým faktorem pro vznik a rozvoj aneuryzmat ascendentní aorty [92]. Pro snížení systolického tlaku a zpomalení rychlosti

expanze aneuryzmatu se často používají beta-blokátory. Tyto léky mají prokázaný přínos při léčbě arteriální hypertenze a mohou zpomalovat progresi dilatace aorty, zejména u pacientů s Marfanovým syndromem [93]. Je však důležité si uvědomit, že účinnost beta-blokátorů u ostatních pacientů s aneuryzmaty může být sporná. Dlouhodobé užívání těchto léků může mít nežádoucí účinky, zejména u pacientů s dědičnými formami aneuryzmat, u kterých se mohou beta-blokátory používat již od dětství [94].

Je zajímavé, že byla zaznamenána zvýšená úmrtnost u pacientů léčených beta-blokátory pro aneuryzma břišní aorty [95]. Přesný důvod tohoto jevu však zatím není zcela jasný. Beta-blokátory také mohou snižovat elasticitu již poškozené cévní stěny u aneuryzmat [96]. V současné době se beta-blokátory stále používají u pacientů s Marfanovým syndromem a dalšími geneticky podmíněnými vadami, které mohou vést k vzniku aneuryzmat a disekcí (například Loeysův syndrom), aby se oddálil vznik akutní disekce. U pacientů s normálním krevním tlakem a dilatací aorty, nebo u pacientů s bikuspidální aortální chlopní, se beta-blokátory obvykle nedoporučují.

Blokátory kalciového kanálu se obvykle používají ve spojení s beta-blokátory při léčbě arteriální hypertenze, ale jejich vliv na redukcí progresu aneuryzmat aorty nebyl prokázán [97].

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), jako například kaptopril, enalapril a lisinopril, se podle některých experimentálních studií [98] ukázaly jako vhodná prevence vzniku aneuryzmatu. U pacientů s Marfanovým syndromem bylo zjištěno, že ACE inhibitory snižují rychlost expanze aneuryzmatu a zároveň zvyšují distenzibilitu aorty. Tento příznivý efekt je přisuzován blokaci angiotensinu II, který podporuje apoptózu buněk hladké svaloviny cévní stěny [92]. ACE inhibitory jsou také spojeny s menším výskytem nežádoucích účinků ve srovnání s beta-blokátory.

Zatímco se současná farmakologická léčba zaměřuje na snížení hemodynamického stresu na stěnu aorty, existuje také diskuze o potenciálním účinku některých léčiv na podporu buněčných mechanismů souvisejících s mechanickou integritou a homeostázou cévní stěny. Tyto léky jsou zaměřeny na degenerativní procesy, zánětlivou reakci, aktivitu cytokinů a ztrátu buněk hladké svaloviny. Mezi tyto léky patří například antihyperlipidemika, protizánětlivé léky, imunosupresiva, deriváty tetracyklinu a antagonisté TGF- β . Statiny jsou obvykle indikovány u pacientů s aneuryzmatem aorty pro prevenci aterosklerózy v koronárním řečišti. Dalším přínosem statinů může být jejich účinek na inhibici metaloproteináz (MMP)

a degenerativní procesy v cévní stěně. Blokováním MMP-9 snižují aktivaci proteolýzy a degeneraci hladkých svalových buněk cévní stěny.

V některých experimentálních studiích statiny snižovaly hladinu MMP-9 až o 50 % a zpomalovaly progresi růstu břišních aneurysmat [99]. Nicméně kvůli potenciálním nežádoucím účinkům, jako je rabdomyolýza, myalgie a porucha jaterních funkcí, nejsou statiny v současnosti doporučovány pro léčbu aneurysmat.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), jako například indometacin, ve výzkumných studiích blokuje vznik aneurysmatu prostřednictvím několika mechanismů. Patří sem inhibice cyklooxygenázy-2 (COX-2), snížení hladiny prostaglandinu E2 (PGE-2), interleukinu-6 (IL-6) a MMP-9. Použitím indometacinu byla zachována elastinová vlákna v experimentálních modelech aorty [100].

Imunosupresiva mají vzhledem k zánětlivému charakteru degenerace cévní stěny vliv na regulaci těchto procesů. Glukokortikoidy dle výzkumných studií snižují zánětlivé procesy v cévní stěně a přispívají k udržení pružnosti elastických vláken. Především snižují aktivitu metaloproteináz, jako je MMP-9. Je však třeba poznamenat, že i u pacientů léčených glukokortikoidy dlouhodobě pro systémová onemocnění, jako jsou lupus erythematosus nebo sarkoidóza, se mohou vyskytovat břišní aneurysmata.

Deriváty tetracyklinů, například doxycyklin, mají kromě svých antimikrobiálních účinků také vliv na inhibici metaloproteináz v cévní stěně. Přesný mechanismus tohoto účinku však není zcela znám [101]. Použití doxycyklinu snižuje aktivitu MMP-9 u pacientů s břišním aneurysmatem a také zpomaluje progresi jejich dilatace [102].

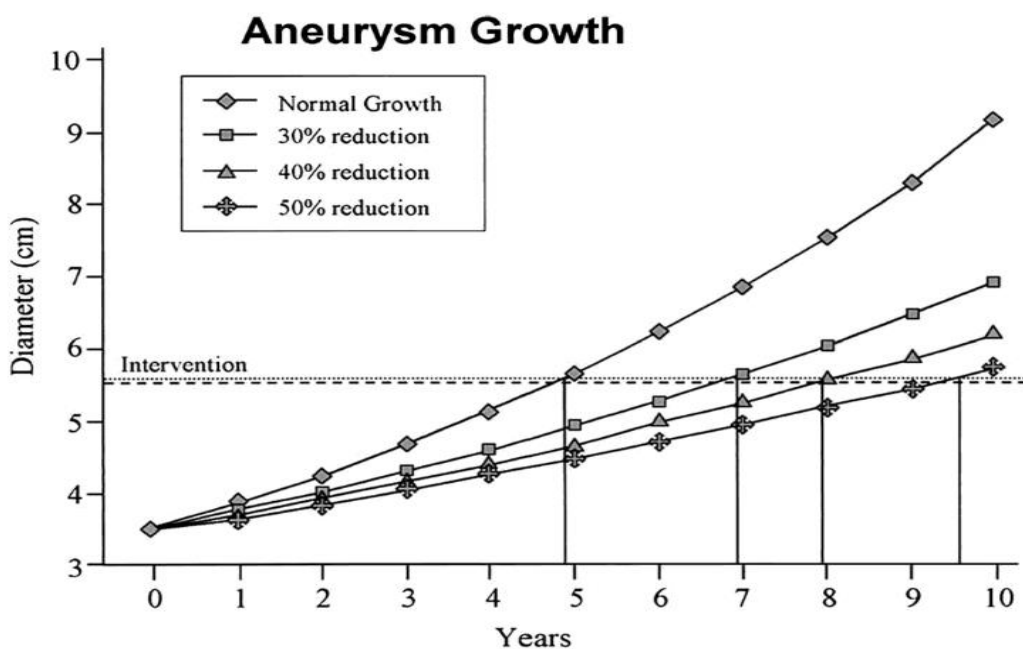
V experimentálních studiích bylo prokázáno, že antagonisté receptoru I angiotensinu II inhibují vznik aneurysmat u myších modelů Marfanova syndromu [103]. Předpokládá se, že tento účinek je spojen s inhibicí faktoru růstového transformujícího růstového faktoru β (TGF- β), což přispívá k udržování homeostázy cévní stěny.

Některé prospektivní studie na malých skupinách pacientů s Marfanovým syndromem také prokázaly snížení progresie dilatace aorty při užívání sartanů [104]. V současnosti se provádějí studie na větších populacích pacientů s Marfanovým syndromem a mutacemi v genu FBN-1, které mají za cíl statisticky prokázat účinnost Losartanu při dilataci ascendentní aorty [105].

V současné době je kombinace beta-blokátorů a sartanů pravděpodobně nejúčinnější prevencí, která zpomaluje dilataci aorty a snižuje riziko disekce a úmrtnosti u pacientů s Marfanovým syndromem. Výsledky probíhajících studií by měly dále potvrdit vliv těchto léků na riziko disekce aorty a úmrtnosti u těchto pacientů.

S ohledem na etiologické faktory aneurysmat aorty je pravděpodobné, že budoucí farmakologická léčba bude cílena přímo na tyto faktory. Například u pacientů s vysokou hladinou TGF- β může být efektivní léčba ACEi, zatímco pacienti s vysokou hladinou metaloproteináz by mohli nejvíce profitovat z užívání doxycyklinu. Pacienti s mutací v genu FBN-1 v současnosti využívají kombinaci beta-blokátorů a sartanu.

Budoucí farmakologická léčba aneurysmat aorty by měla být individuálně zaměřena na základě specifických patologických mutací u jednotlivých pacientů. Identifikace těchto mutací by umožnila přesněji určit vhodný farmakoterapeutický přístup. Významným cílem farmakoterapie je také zpomalení progresu dilatace aorty. To je obzvláště důležité pro pacienty s vysokým rizikem a kumulativními komorbiditami, u kterých není vhodná profylaktická chirurgická léčba. Farmakologická intervence, která by ovlivnila a zpomalila růst aneurysmatu, by těmto pacientům poskytla možnost kontroly stavu a oddálení potřeby chirurgického zákroku (Obr. 11). Je třeba zdůraznit, že individuální přístup a rozhodnutí o farmakoterapii by měly být vždy prováděny ve spolupráci mezi pacientem a lékařem, s přihlédnutím k celkovému zdravotnímu stavu pacienta a specifickým klinickým faktorům.



Obr. 11: Redukce rychlosti růstu aneuryzmatu a doba indikované intervence:
Upraveno dle Prall *et al.* [106].

3.10 Chirurgická léčba aneuryzmatu ascendentní aorty

Dilatace aorty je termín používaný pro označení rozšíření cévní stěny. Aneuryzma je specifickým typem dilatace aorty, kdy v určitém úseku dojde k významnému rozšíření jejího průměru ve srovnání se zdravým úsekem aorty. Toto rozšíření často znamená oslabení cévní stěny a zvýšené riziko komplikací, jako je ruptura nebo disekce aorty. Hodnocení velikosti aneuryzmatu a rozhodnutí o chirurgickém zákroku závisí na jeho průměru a dalších klinických faktorech.

Současná doporučení Americké asociace kardiotorakální chirurgie (AATS) a Evropské asociace kardiotorakální chirurgie (EACTS) [7, 8] se v zásadě shodují v tom, že hlavním kritériem pro elektivní chirurgickou resekcí aneuryzmatu hrudní aorty je velikost průměru aorty (Tab. 1). Významným omezením těchto doporučení je, že rozměr byl stanoven na základě měření průměru po disekci, který je obvykle větší než velikost průměru před disekcí [9]. Pro nesyndromická asymptomatická aneuryzmatická

onemocnění aorty je průměr ascendentní aorty $\geq 5,5$ cm indikací pro elektivní náhradu ascendentní aorty [7, 10].

Existují kritéria, která naznačují nutnost agresivnějšího přístupu, jako je chirurgické odstranění aneuryzmatu ascendentní aorty o průměru menším než 5,5 cm v případě rychlého růstu aneuryzmatu nebo symptomatického aneuryzmatického onemocnění [7, 10]. Existují také výjimky z tohoto pravidla v případě současné srdeční operace z jiného důvodu, jako je ischemická choroba srdce nebo onemocnění chlopní. V těchto situacích by měla být provedena, pokud průměr ascendentní aorty přesahuje 4,5 cm [7, 10]. EACTS také uznávají nižší hranici 5,0 cm u pacientů s rizikovými faktory, jako je rodinná anamnéza, hypertenze, koarktace aorty, některé komorbidity a typ operace (doporučení třídy IIb) [10].

Pro genetické syndromy spojené s aneuryzmatickým onemocněním, jako je Marfanův, Loeys-Dietzův, Ehlers-Danlosův a Turnerův syndrom, je rozmezí k chirurgické resekci 4,0 až 5,0 cm [7, 10]. V případě aortopatie související s bikuspidální aortální chlopní (BAV), AATS doporučuje resekci při 4-5 cm, EACTS při 5,5 cm u pacientů s BAV a aneuryzmatem ascendentní aorty, s výjimkou případů, kdy je operační riziko nízké nebo jsou přítomny rizikové faktory. V takovém případě se doporučuje resekce při 5,0 cm [7, 10].

Tab. 1: Porovnání současných doporučení AATS a EACTS pro elektivní chirurgickou léčbu aneuryzmat ascendentní aorty

	EACTS	AATS
Rok vydání:	2021	2010
Nesyndromická, asymptomatická, trikuspidální aortální chlopeň	5,5 cm	5,5 cm
Rychlost růstu aneuryzmatu	0,3 cm/rok, 5 cm	>0,5 cm/rok, <5,5 cm
Současná srdeční operace (koronární/valvulární)	4,5 cm	4,5 cm
Rizikové faktory ^a	5,0 cm	5,0 cm
Marfanův syndrom	5,0 cm	5,0 cm
Marfanův syndrom s rizikovými faktory ^b	4,5 cm	<5,0 cm
Ženy s Marfanovým syndromem uvažující o těhotenství/těhotné	4,5 cm	4,0 cm
Těhotné ženy	4,5 cm	4,5 cm
Loeys-Dietzův syndrom	4,2 cm	4,2 cm
Ostatní elastopatie (např. Ehlers-Danlosův syndrom, Turnerův syndrom)	<5,0 cm	4-5 cm
Bikuspidální aortální chlopeň	5,5 cm	4-5 cm
Bikuspidální chlopeň s rizikovými faktory ^c	5,0 cm	4-5 cm

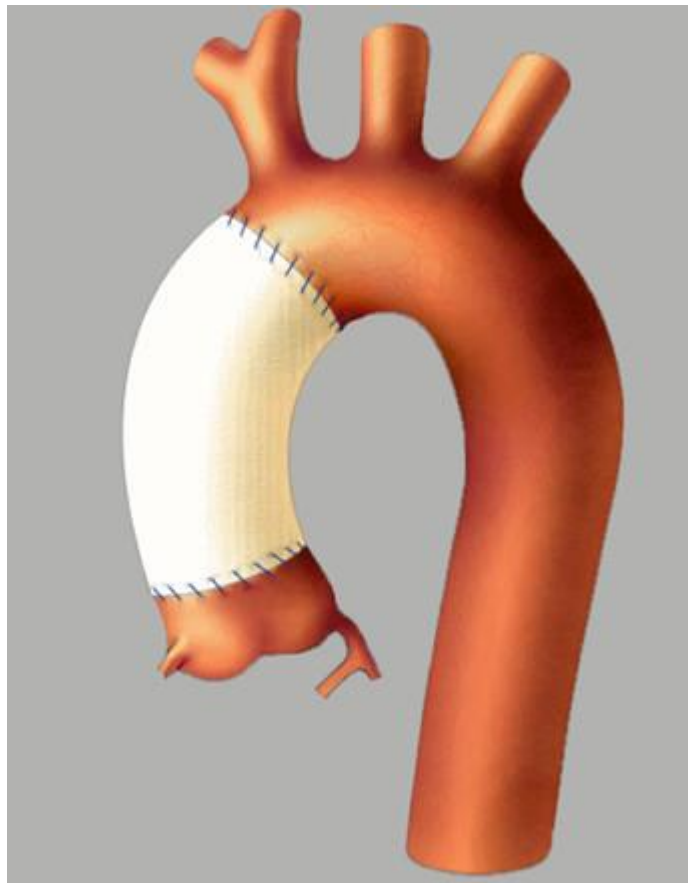
a: koarktace aorty, systémová hypertenze, disekce aorty v rodinné anamnéze nebo zvětšení průměru aorty >3 mm/rok, komorbidity u starších osob.

b: Rychlý růst >0,3/0,5 cm/rok, disekce aorty v rodinné anamnéze a závažná aortální/mitrální regurgitace.

c: koarktace aorty, systémová hypertenze, disekce v rodinné anamnéze nebo nárůst průměru aorty >3 mm/rok

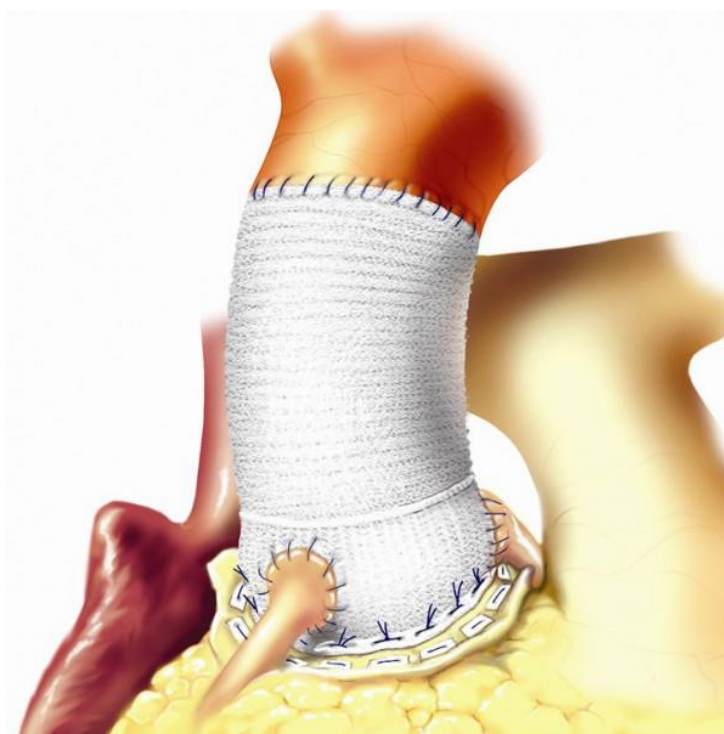
Jedinou možností prevence komplikací aneuryzmatu aorty je profylaktická operace, náhrada ascendentní aorty. Rozsah a typ chirurgického zákroku závisí na lokalizaci a rozsahu aneurymatické dilatace, stavu aortálního kořene a aortální chlopně, věku pacienta a přítomnosti genetické mutace.

V případech, kdy není kořen aorty dilatován, je indikována **suprakoronární náhrada ascendentní aorty (Obr. 12)**.



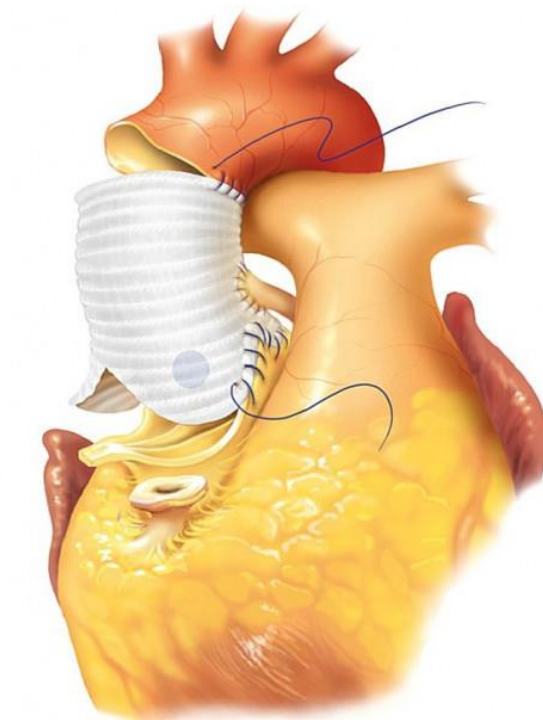
Obr. 12: Náhrada vzestupné aorty cévní protézou (převzato se svolením autora ilustrace prof. Žáčka)

Pokud je zjištěna dilatace kořene a Valsalvových sinů, je doporučena chirurgická náhrada kořene aorty s použitím cévního konduitu a mechanickou nebo biologickou protézou, přičemž dochází také k reimplantaci koronárních tepen (tzv. **Bentallova operace**) (Obr. 13).

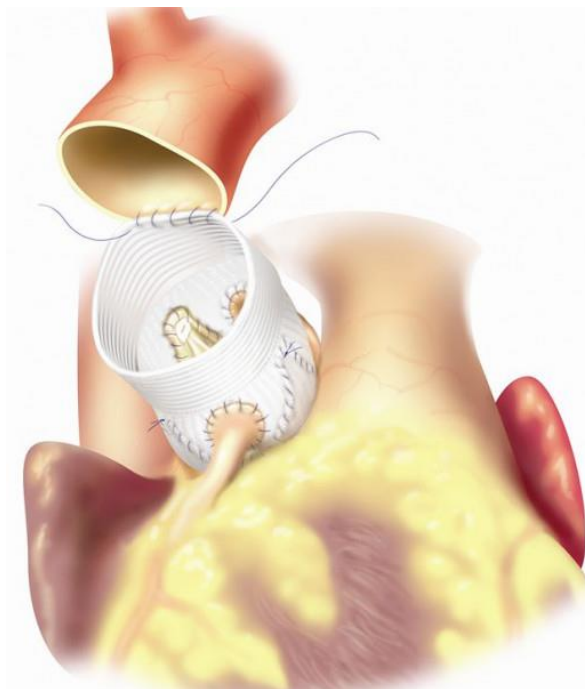


Obr.13: Operace dle Bentalla (převzato se svolením autora ilustrace prof. Žáčka)

Pokud jsou cípy aortální chlopně bez zjevné patologie, zvolí se tzv. záchovná operace. Existuje několik přístupů k rekonstrukci kořene aorty, *remodelace dle Yacouba* (Obr. 14) a *reimplantace dle Davida* (Obr. 15), které se často upravují a modifikují. U mladých pacientů s postižením cípů aortální chlopně může alternativou k Bentallově operaci být operace dle *Rosse* [8, 107]. Mortalita a morbidita při elektivních chirurgických zákrocích je obecně menší než 5 %. Nicméně pooperační průběh může být komplikován cévní mozkovou příhodou, infarktem myokardu, krvácením vyžadujícím revizi nebo jinými komplikacemi.



Obr. 14: Záchovná operace aortální chlopně remodelace dle Yacouba (převzato se svolením autora ilustrace prof. Žáčka)



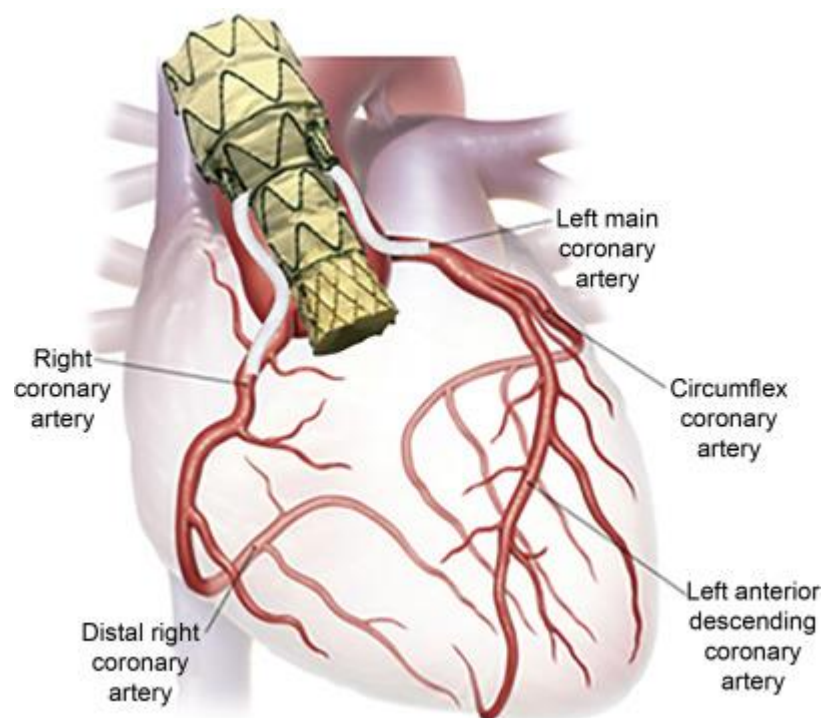
Obr. 15: Záchovná operace aortální chlopně reimplantace dle Davida (převzato se svolením autora ilustrace prof. Žáčka)

Při výběru typu operace se zohledňuje řada faktorů. Nové studie naznačují nižší riziko morbidity a mortality jak v raném, tak v pozdním pooperačním období u záchovných operací, zejména u pacientů s vysokým rizikem reoperace z důvodu aortální regurgitace po selhání plastiky aortální chlopně [108-110]. U pacientů s Marfanovým syndromem není jednoznačná indikace pro záchovné operace, protože existuje riziko ztráty dlouhodobé funkčnosti původní chlopně v důsledku vrozené poruchy pojivové tkáně. Někteří autoři také uvádějí, že reimplantace má lepší dlouhodobé výsledky než remodelace u pacientů s genetickými syndromy [111].

3.11 Endovaskulární léčba aneuryzmatu ascendentní aorty (EVAR – Endovascular Aneurysm Repair)

Zlatým standardem léčby aneuryzmatu vzestupné aorty a aortálního oblouku je otevřená kardiochirurgická operace. EVAR je alternativní metodou u pacientů, kde riziko otevřené operace je příliš vysoké [112, 113]. Ve srovnání s descendentní aortou existuje několik anatomických struktur, které je nutno zohlednit při EVAR: ústí koronárních tepen, diskrepance průměry ascendentní aorty a aortálních sinusů, angulace oblouku aorty. Technologie tzv. rozvětvených a fenestrovaných stentgraftů může brzy poskytnout kompletní endovaskulární řešení, které odstraní nutnost otevřené operace aortálního oblouku. V současné době ale neexistují žádné komerčně dostupné endografty, které by bylo možné klinicky použít pro výkony na ve vzestupné aortě [114].

Endovaskulární léčba se úspěšně přesunula z břišní aorty do blízkosti proximální sestupné aorty a dále. Je jen otázkou času, kdy se endovaskulární léčba stane rutinní praxí i u onemocnění vzestupné aorty. Koncepce jediného endovaskulárního konduitu nesoucího chlopeň je již realitou, tzv. endobentalova protéza (obr.16) [115].



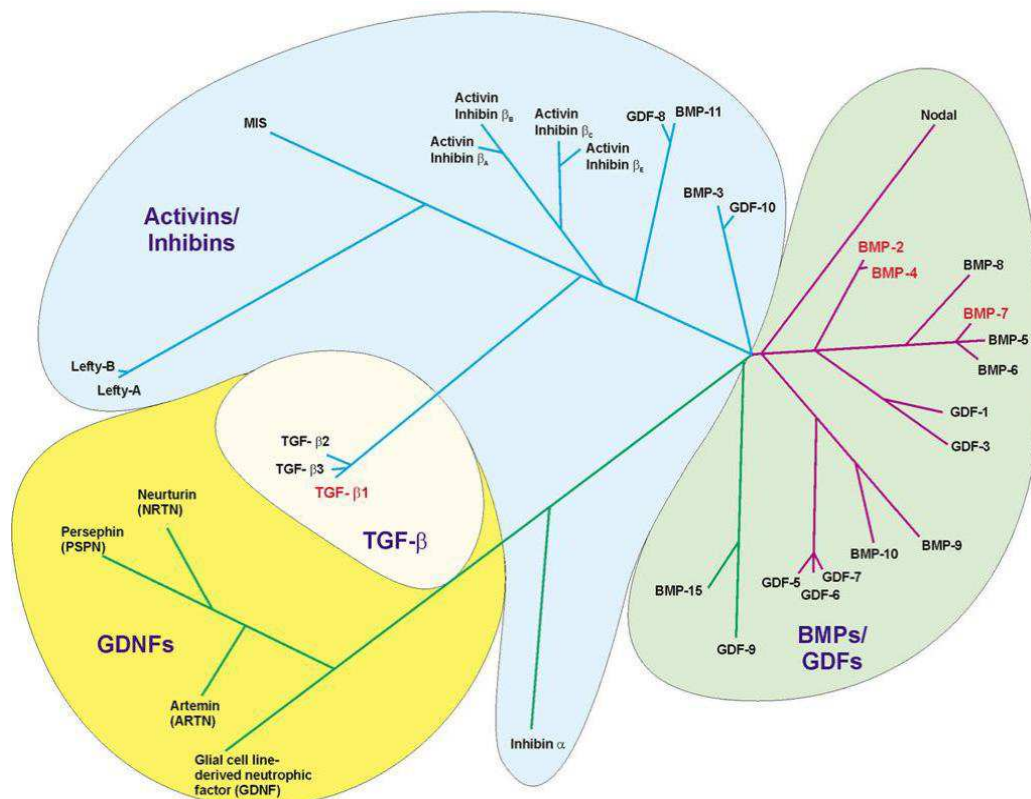
Obr. 16: Koncepcie endobentalové protézy

Upraveno dle Filipe Gaia *et al.* [115]

4. Transformační růstový faktor $\beta 1$

Transformační růstový faktor (TGF – transforming growth factor) představuje různorodou skupinu růstových faktorů, které inhibují buněčnou proliferaci. Jsou to negativní regulátory buněčné transkripce [116]. TGF se dělí na dvě hlavní podrodiny: TGF- α a TGF- β (Obr. 17). Cytokiny TGF- α jsou produkované makrofágy, mozkovými buňkami a keratinocyty. Ovlivňují růst a vývoj epitelu a některé z nich mohou při nadměrné expresi stimulovat vznik nádorů [116].

U savců se TGF- β podrodina skládá ze tří izoform: TGF- $\beta 1$, TGF- $\beta 2$ a TGF- $\beta 3$ [39]. Tyto růstové faktory ovlivňují regeneraci tkání, buněčnou diferenciaci, embryogenezi a regulaci imunitního systému. Receptory TGF- β jsou typicky serin-threonin kinázy. Zvýšená exprese TGF- β přispívá k rozvoji některých nádorových onemocnění a může vést k vzniku Marfanova syndromu. Zvláště TGF- $\beta 1$ hraje klíčovou roli ve vývoji a fyziologických i patologických procesech vaskulárního systému [39].



Obr. 17: Nadrodina TGF- β

Upraveno dle Bobik *et al.* [116]

Nadrodinu transkripčních faktorů TGF- β lze podle rozdílné struktury rozdělit na několik skupin: TGF- β , aktiviny a inhibiny, BMPs (kostní morfogenetické proteiny), GDFs (růstové a diferenciační faktory) a vzdáleněji příbuznou skupinou jsou peptidy GDNF (*glial-cell line derived neurotrophic factor*). Přesné přiřazení k jedné z těchto podskupin je však nejednoznačné a poněkud nepravidelné [116].

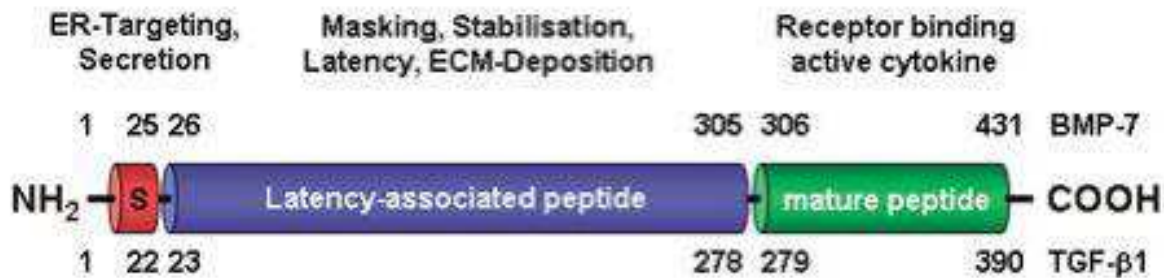
4.1 Struktura

Transformační růstové faktory β pod rodiny mají velmi podobnou peptidovou strukturu. TGF- β 1, TGF- β 2 a TGF- β 3 jsou kódovány jako rozsáhlé proteinové prekurzory. TGF- β 1 obsahuje 390 aminokyselin, zatímco TGF- β 2 a TGF- β 3 mají 412 aminokyselin (Obr. 13). Tyto proteiny mají N-terminální konec, který je složen z 20-30 aminokyselin nezbytných pro jejich sekreci z buňky. Tento N-terminální region se nazývá LAP (*latency associated peptide*). Na C-terminálním konci je přítomný region dlouhý 112-114 aminokyselin, který se nazývá C-terminální region [117].

Biologicky aktivní molekula TGF- β vzniká uvolněním z pro-regionu prostřednictvím proteolytického štěpení [117]. Zralý TGF- β protein vytváří dimer a aktivní molekulu o hmotnosti 25 kDa s mnoha zachovanými strukturálními motivy. TGF- β obsahuje 9 cysteinových zbytků, které jsou typické pro rodinu proteinů TGF- β . Uvnitř molekuly tvoří cysteinové jádro osm disulfidických můstků, což je charakteristická struktura pro nadrodinu TGF- β . Devátý cysteinový zbytek vytváří disulfidický můstek s devátým cysteinem jiné molekuly TGF- β , čímž se tvoří dimerická struktura (Obr. 18) [117].

Mnoho konzervovaných struktur v TGF- β přispívá k jeho sekundární struktuře díky hydrofobním interakcím. Nejvíce odlišná oblast molekuly TGF- β je mezi pátou a šestou cysteinovou doménou, která je vystavena na povrchu molekuly a interaguje s receptorovou vazbou specifickou pro TGF- β [117].

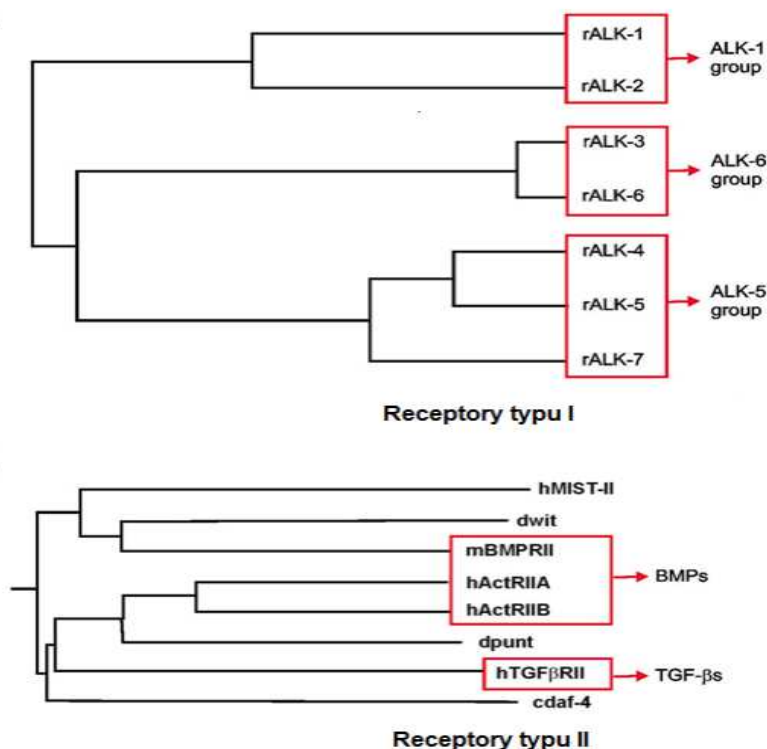
Nadrodina transkripčních faktorů TGF- β se dělí na několik skupin na základě strukturálních motivů. Některé důležité cytokiny pro regulaci fibrogenese zahrnují TGF- β 1, BMP-7, BMP-2 a BMP-4 [118].



Obr. 18: Struktura TGF-β: Strukturální rysy BMP-7 a TGF-β: BMP-7 a TGF-β1 mají totožnou strukturu typickou pro členy nadrodiny TGF-β. N-terminální vedoucí sekvence (červeně) je nezbytná pro nasměrování peptidu do endoplazmatického retikula a následně pro buněčnou sekreci. LAP (latency – associated peptide – modře) je nezbytný pro zakrytí, stabilizaci a uložení extracelulární matrix. Zralý (biologicky aktivní) peptid (zeleně) je lokalizován na C konci prepropeptidu.

Upraveno dle Weiskirchen *et al.* [118].

TGF-β receptory můžeme rozčlenit na dvě skupiny – typ I a typ II (Obr. 19). Receptory typu I lze rozdělit do 3 podskupin: ALK-1 (obsahuje receptory ALK-1 a ALK-2), ALK-6 (obsahuje ALK-3 a ALK-6) a ALK-5 (obsahuje ALK-4, ALK-5 a ALK-7). Skupina receptorů typu II zahrnuje BMPRII, ActRIIA a ActRIIB, které jsou specifické pro BMPs, zatímco TGF-βRII je specifický pro TGF-β.



Obr.19: TGF- β receptory typu I a II

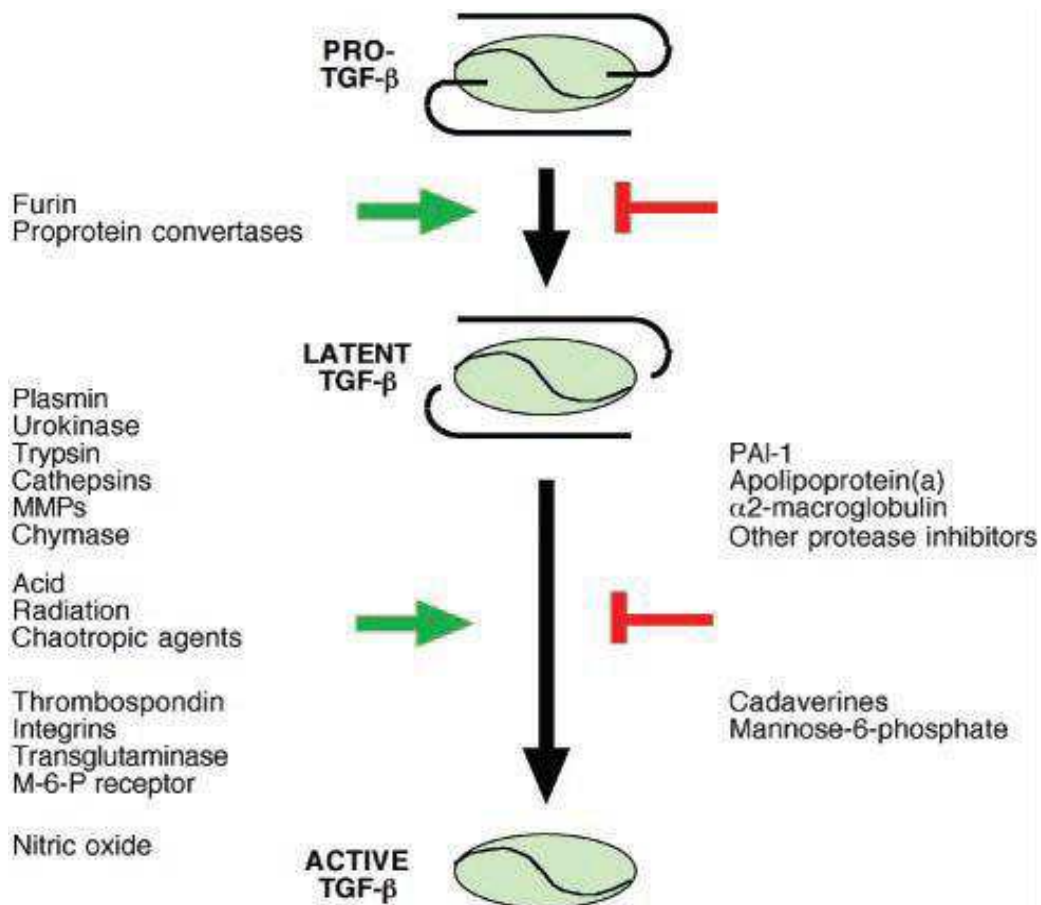
Upraveno dle Weiskirchen *et al.* [118].

Členové nadrodiny TGF- β jsou syntetizováni jako preproteiny, které dimerizují a ztrácejí svou signální sekvenci během procesu sekrece. Vzniklý pro-proteinový dimer musí projít aktivací, která probíhá ve dvou fázích (Obr. 20) [118].

V prvním kroku dochází k odštěpení polypeptidového segmentu mezi pro-peptidem LAP (latency associated peptide) a zralým dimerem TGF- β . LAP dimer a biologicky aktivní TGF- β dimer zůstávají propojeny nekovalentní vazbou, vytvářejíce latentní formu TGF- β s biologickou aktivitou [119].

Ve druhém kroku dochází k oddělení LAP od zralého TGF- β dimeru, čímž je uvolněn pro interakce se signálními receptory. Přesný mechanismus tohoto druhého kroku není zcela objasněn, ale ví se, že zahrnuje proteázy, fyzikálně-chemické mediátory a interakce s dalšími

proteiny. Byly popsány i inhibitory tohoto aktivačního procesu. Je pravděpodobné, že LAP funguje jako senzor latentního TGF- β komplexu, který vyhodnocuje aktuální hladinu TGF- β a okolní faktory a určuje, jaká část zralého TGF- β se má uvolnit. Třetí složka komplexu, která slouží jako detektor a reguluje distribuci komplexu v tkáních, zatím není úplně známa [118, 119].



Obr. 20: Aktivace TGF- β

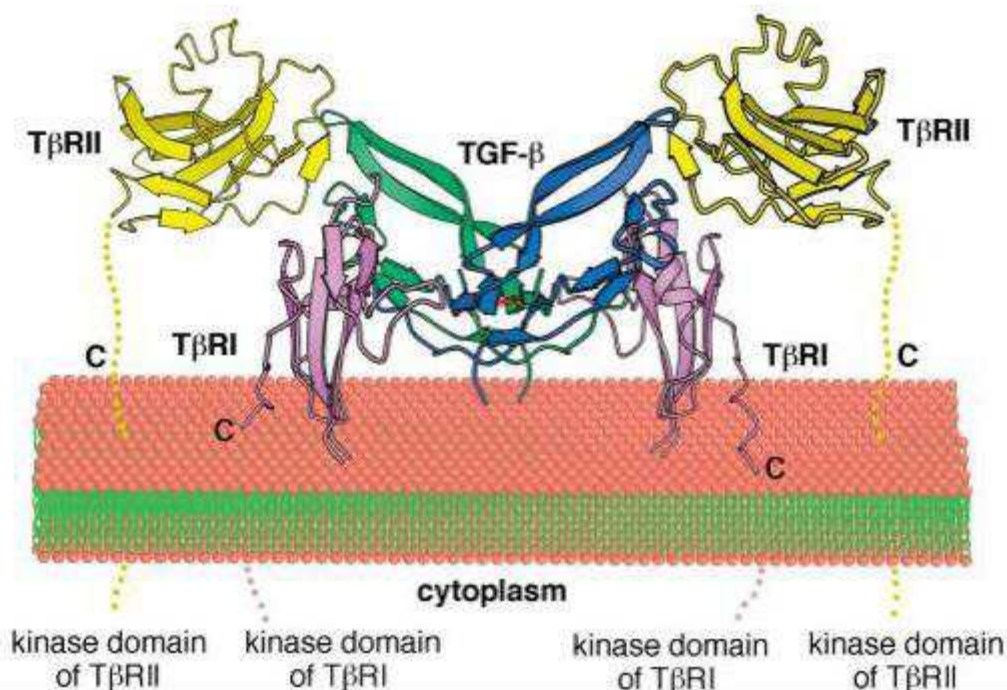
Upraveno dle Grainger *et al.* [119]

4.2 Funkce TGF- β

Transformující růstový faktor beta (TGF- β) hraje klíčovou roli v regulaci mnoha buněčných funkcí, včetně růstu, diferenciaci, apoptózy, adheze a motility. Váže se na receptory typu II a I (například ALK5 nebo ALK1) na povrchu buněk. Receptorové serin/threonin kinázy fosforylují proteiny Smad, které vytvářejí heteromerní komplexy se Smad4 po aktivaci a putují do buněčného jádra. Zde fungují jako transkripční faktory, regulují transkripci cílových genů a ovlivňují buněčné procesy. TGF- β má také důležitou roli jako imunomodulátor a reguluje protizáněvové působení [119].

To je zvláště významné v ochraně proti rozvoji cévních onemocnění, jako je ateroskleróza. TGF- β silně potlačuje funkce buněk endotelu a hladkých svalových buněk, a také ovlivňuje makrofágy a leukocyty. TGF- β je znám jako silný protizáněvový faktor s protektivní rolí v aterogenezi. Endoglin působí jako antagonistický faktor, který snižuje inhibiční účinky TGF- β a přispívá k proliferaci, migraci a tvorbě endoteliálních buněk v kapilárách, což jsou klíčové procesy angiogeneze. Endoglin je převážně exprimován v angiogenních endoteliálních buňkách a jeho nadměrná exprese je spojena s tumorogenezi. Expresí endoglinu se ovlivňuje TGF- β závislá odpověď buněčné proliferace a exprese PAI-1 (inhibitor plasminogenu typu 1) [120].

U savců jsou známy tři izoformy TGF- β : TGF- β 1, TGF- β 2 a TGF- β 3. TGF- β je sekretován ve formě latentního komplexu. Předtím než se může vázat na své specifické receptory (typ I a II serin/threonin kinázové receptory), musí být aktivován proteázami nebo trombospondinem. Přenos signálu TGF- β do buněčného jádra zprostředkovávají receptory T β RII a dvě různé formy receptoru T β RI (ALK-1 a ALK5). ALK-1 je omezen na endotel a ALK5 je široce rozšířen. Po vázání ligandu a aktivaci receptorů typu I se signály přenášejí do jádra prostřednictvím intracelulárních efektorů známých jako Smad. Aktivace ALK1 vede k fosforylaci Smad1, Smad5 a Smad8, zatímco aktivace ALK5 vede k fosforylaci Smad2 a Smad3 (Obr. 21) [120].



Obr. 21: Strukturní model kompletního extracelulárního receptorového komplexu TGF- β : Strukturní model kompletního extracelulárního receptorového komplexu TGF - β . Tato modelová struktura se nachází podél plazmatické membrány. C-terminální konce vstupují do plazmatické membrány

Upraveno dle Tedgui *et al.* [121].

4.3 Role TGF v rozvoji a vzniku aneuryzmatu hrudní aorty

Genová mutace receptoru pro TGF- β vedoucí k Marfanovu syndromu

Marfanův syndrom je vzácné dědičné onemocnění pojivových tkání, které je součástí skupiny onemocnění nazývané fibrilinoopatie. Je způsoben mutacemi v genu FBN-1, který kóduje syntézu fibrilinu, strukturálního proteinu složky pojivového matrixu. Tento gen se nachází na chromozomu 15 a bylo popsáno více než 150 mutací tohoto genu. Pacienti s Marfanovým syndromem mají charakteristické znaky, včetně nadměrného vzrůstu, arachnodaktýlie (dlouhé a tenké prsty), poškození vaziva oční čočky a srdečních komplikací.

Mezi srdeční komplikace patří narušení stěn krevních cév, disekce aorty a různé poruchy funkce srdečních chlopní. Chybná syntéza fibrilinu I, důležité složky elastických vláken, je výchozím defektem Marfanova syndromu [122].

Bylo zjištěno, že antagonismus TGF- β může ovlivnit fenotyp Marfanova syndromu. Symptomy syndromu jsou spojeny se sníženou sekvestrací TGF- β fibrilinem, ačkoli mechanismus onemocnění je převážně spojen s poruchou pojiva [122].

Marfanův syndrom má dvě hlavní molekulární příčiny spojené s mutacemi genů, které způsobují dvě různé formy tohoto syndromu. Nejčastější forma, nazývaná typ I Marfanova syndromu (MS), je způsobena mutacemi genu FBN1, který kóduje fibrilin 1. Gen FBN1 se nachází na chromozomu 15q21.1. Fibrilin 1 je glykoprotein spojující se s dalšími proteiny ve vlákněch specifického tvaru v extracelulárním matrixu. Tato vlákna fibrilinu vytvářejí spoje, ve kterých se ukládá tropoelastin a zraje do elastinu. Mutace v genu FBN1 vedou ke snížené pružnosti a pevnosti vaziva, zejména elastického [122].

Druhá forma Marfanova syndromu, nazývaná typ II, je způsobena mutacemi genu TGFBR2, který kóduje membránový receptor pro TGF- β , serin/threonin kinázu. Gen TGFBR2 se nachází na chromozomu 3p22. Mutace v tomto genu byly poprvé popsány v roce 2004. Byla identifikována bodová mutace na pozici 1524, která způsobuje chybný sestřih. Následně byly popsány další tři „missense“ mutace v genu TGFBR2 spojené s Marfanovým syndromem. Klinické projevy mutací receptoru TGF- β naznačují důležitou roli TGF- β ve vývoji pojiva. Celkově lze říci, že Marfanův syndrom je způsoben mutacemi genů, které kódují fibrilin 1 (typ I) nebo receptor pro TGF- β (typ II), což vede ke snížené pružnosti a pevnosti vaziva, zejména elastického [122].

V roce 2009 byla publikována studie v časopise Circulation, která zkoumala účinek losartanu na aktivaci TGF- β . Losartan je lék, který blokuje aktivaci TGF- β . Studie prokázala, že použití losartanu samotného nebo ve spojení s β -blokátory snižuje změny rozměru aortálního kořene ve srovnání s použitím pouze β -blokátorů [123]. Tyto výsledky naznačují, že dysregulace TGF- β , který je autokrinním a parakrinním růstovým faktorem a je zapojený v mnoha biologických procesech, přispívá k multisystémové patologii Marfanova syndromu. Koncentrace TGF- β poklesla jak po podávání jednotlivých léků, tak po jejich kombinaci [123].

Výzkum ukázal, že nadměrná aktivita proteinu TGF- β přispívá k mnoha příznakům Marfanova syndromu. Experimenty na myších s Marfanovým syndromem prokázaly, že

svalová tkáň těchto myší obsahovala jizevnatou tkáň mezi oslabenými svalovými vlákny, která projevovovala známky nadměrné aktivity proteinu TGF- β . Na základě těchto zjištění bylo navrženo, že blokáda aktivity TGF- β by mohla obnovit normální strukturu a funkci svalů [123].

Další studie provedená na univerzitě Johns Hopkins se zaměřila na vliv proteinu TGF- β na oslabení svalové architektury. Bylo prokázáno, že normální svalová tkáň má schopnost se sama opravit pomocí kmenových buněk. Nicméně v průběhu studie bylo zjištěno, že nadměrná aktivita proteinu TGF- β blokuje regeneraci svalové tkáně [124].

Význam TGF- β 1 a endoglinu v aterogenezi

TGF- β 1 hraje významnou roli v rozvoji, fyziologii a patologii cévního systému. Je klíčovým faktorem při vývoji cév, aterogenezi, neointimální proliferaci a remodelaci cév. Je exprimován v endoteliálních a hladkosvalových buňkách a má důležitou úlohu v cévním systému [121]. Přesto, že je TGF- β hojně produkován v aterosklerotických lézích, jeho přesný vliv na vývoj a progresi aterosklerózy zůstává nejasný. Výzkum a experimentální studie se zabývají rolí protizánětlivého cytokinu TGF- β v ateroskleróze již více než 10 let.

Na začátku 90. let byla formulována tzv. protektivní cytokinová hypotéza, která tvrdí, že TGF- β hraje důležitou roli při udržování normální cévní struktury a narušení tohoto ochranného efektu TGF- β na cévní stěnu přispívá k vývoji aterosklerózy. Tato hypotéza byla tehdy obtížně přijatelná, protože bylo o vlivu TGF- β na vývoj a progresi aterosklerózy známo velmi málo. Naopak, bylo známo, že TGF- β omezuje tvorbu neointimy tím, že ovlivňuje regeneraci cévního endotelu a podporuje fibrotizaci [116].

TGF- β má vliv na rozvoj a progresi aterosklerózy, remodelaci extracelulárního matrixu a proliferaci hladkosvalových buněk. Jeho fibrotické vlastnosti ovlivňují obsah kolagenu v aterosklerotických lézích a stabilitu ateromového plátu [125].

Role TGF- β v aterogenezi je stále kontroverzní. Jeho fibrogenní vlastnosti a schopnost podporovat neointimální tvorbu naznačují proaterogenní funkci. Nicméně, stále více studií naznačuje spíše protektivní roli TGF- β v ateroskleróze. Experimentální studie na myších modelech aterosklerózy ukázaly, že inhibice TGF- β vede k nárůstu a progresi ateromu a ke změně směrem k nestabilnímu plaku. TGF- β ovlivňuje různé typy buněk, včetně buněk endotelu, buněk hladkého svalstva, makrofágů a T-lymfocytů, a prostřednictvím

imunomodulace vykazuje silné protizáněťové účinky. Nicméně nedávné studie naznačují, že TGF- β brání tvorbě lipidových lézí, alespoň na myších modelech aterosklerózy [119].

TGF- β 1 – zánět, imunomodulace a ovlivnění aterosklerózy

Zánět hraje klíčovou roli v procesech vedoucích k erozi a ruptuře aterosklerotického plátu. V lidských aterosklerotických plátech byla prokázána přítomnost TGF- β [126].

Experimentální studie provedené na myších s „knockout“ genem pro TGF- β ukázaly, že TGF- β má výrazný protizáněťový účinek. Deficience TGF- β vede k nitroděložnímu úmrtí plodu způsobenému nadměrnou extravazací leukocytů ve většině orgánových systémů na myším modelu. Nahromadění leukocytů, zejména makrofágů a T-lymfocytů, je charakteristické pro změnu normální cévní stěny na aterosklerotickou lézi. Snížená aktivita TGF- β v cévní stěně může vést k akumulaci leukocytů a současně zvýšení proliferace hladkosvalových buněk, migrace a dediferenciace. Bylo zjištěno, že TGF- β má řadu protektivních účinků, včetně potlačení prozánětlivé adheze molekul exprimovaných cévním endotelem, snížení tvorby pěnových buněk a inhibice kultivace makrofágů [119].

Studie z laboratoře Flavella *et al.* potvrdila, že T-lymfocyty jsou hlavním cílem TGF- β . Použitím transgenní techniky byly selektivně zničeny TGF- β receptory na T-buňkách, což vedlo ke generalizovanému zánětu s nárůstem aktivace T-buněk a produkce protilátek (IgG závislých na T-lymfocytech). Regulace T-lymfocytů je klíčová pro inhibici aterosklerózy, spíše než metabolické a fibrogenní účinky TGF- β . Byly porovnávány dva modely – CD4dnTGF β RII a hyperlipidemické *apoe*^{-/-} myši. Hyperaktivní T-lymfocyty v modelu CD4dnTGF β RII vedly k nejrychlejší progresi aterosklerózy zaznamenané v experimentálních studiích na zvířecím modelu [127]. Ve věku 12 týdnů byly pozorovány rozsáhlé aterosklerotické léze v aortě, které byly vyplněny pěnovými buňkami, makrofágy a T-buňkami. Tyto léze byly pětinasobně větší než u *apoe*^{-/-} myši stejného stáří. Cévní stěna artérie produkovala vysoké množství prozánětlivých cytokinů a dalších zánětlivých mediátorů. TGF- β potlačuje vývoj aterosklerózy a prozánětlivé T-efektorové buňky jsou jeho hlavním cílem. Předpokládá se, že TGF- β je v ateromech produkován různými typy buněk, včetně makrofágů, endoteliálních a hladkosvalových buněk, trombocytů a podtypů T-lymfocytů nazývaných regulatorní T-lymfocyty (Treg). Imunosupresivní cytokiny, jako jsou TGF- β a IL-10, zprostředkovávají funkci Treg buněk *in vivo* [127].

Naopak, stimulace Treg buněk může vést k produkci TGF- β nebo IL-10. Treg buňky potlačují vývoj aterosklerózy prostřednictvím buněčné signalizace TGF- β na efektorové T-buňky [127].

Vliv TGF- β 1 na vývoj kardiovaskulárního systému a stimulaci hypertenze

Kardiovaskulární systém se vyvíjí již v embryonálním stádiu a zahrnuje dva důležité procesy – vaskulogenezi a angiogenezi. Vaskulogeneze je proces vývoje primárních cév z angiogenních buněk, které ještě nemají vyvinutou cévní stěnu. Jedná se o nejranější fázi vývoje krevních cév, při které dochází k vytváření a spojování krevních ostrůvků. Angiogeneze je následující fázi, při které vznikají nové endoteliální buňky, obvykle proliferací stávajících buněk endotelu, a nové cévy vznikají z existujících cév. Angiogeneze zahrnuje přestavbu původního kapilárního pletiva a diferenciaci arterií a žil [127].

TGF- β 1 sehrává velmi důležitou roli ve vývoji, fyziologii a patologii cévního systému. Isoforma TGF- β 1 je zásadní pro vznik a rozvoj cévního systému, aterogenezi, neointimální proliferaci a přestavbu cév. TGF- β 1 je produkován endoteliálními buňkami a buňkami hladkého svalstva [128].

Několik studií naznačuje, že nadměrná exprese TGF- β 1 může ovlivnit vývoj arteriální hypertenze a související komplikace. Určité polymorfismy v genu pro TGF- β 1 jsou spojovány s arteriální hypertenzí. Například polymorfismus argininu 25 je spojen s nadměrnou produkcí TGF- β 1 a vyšším systolickým tlakem. Obézní pacienti, stejně jako lidé s renálním selháním nebo jiným závažným postižením orgánů, často vykazují zvýšené hladiny cirkulujícího TGF- β 1. TGF- β 1 může ovlivňovat a zvyšovat krevní tlak dvěma způsoby – změnou hladiny vazoaktivních mediátorů a/nebo přestavbou architektury cévní stěny a zvýšením periferní rezistence. TGF- β 1 potlačuje produkci oxidu dusnatého (NO) a stimuluje expresi endotelínu-1, který je vazokonstriktorem produkovaným endotelem [128].

TGF- β 1 také stimuluje uvolňování reninu z glomerulárních buněk, což zvyšuje krevní tlak prostřednictvím angiotensinu II. Strukturální a funkční změny v arteriích způsobené chronickou esenciální hypertenzí odpovídají kardiovaskulární morbiditě a mortalitě. TGF- β 1 podporuje ukládání extracelulárního matrixu v cévách, což nepříznivě ovlivňuje jejich pružnost a poddajnost [128].

U pacientů s esenciální hypertenzí je často pozorována nadměrná produkce proteinu TGF- β 1 a zvýšené hladiny TGF- β 1 mRNA. Nadměrná produkce TGF- β 1 při arteriální hypertenzi může být způsobena různými faktory, včetně zvýšené hladiny angiotensinu II, zvýšeného systolického tlaku, zvýšeného střížného napětí v cévách a různých genetických polymorfismů. Například polymorfismus Arg25 v genu pro TGF- β 1 je spojován s vyšším krevním tlakem. Vyšší plazmatické koncentrace TGF- β 1 byly pozorovány u pacientů s arteriální hypertenzí, mikroalbuminurií a hypertrofií levé srdeční komory. Antagonisté receptoru AT1R a inhibitory ACE významně snižují plazmatické hladiny TGF- β 1 u těchto pacientů [128].

TGF- β 1 prokazatelně snižuje velikost mozkového infarktu v králičím modelu tromboembolické mrtvice. Nicméně mechanismus, kterým TGF- β 1 ovlivňuje tento ochranný účinek, je stále nejasný a nesouvisí s účinkem na krevní průtok v mozku [129].

5. Cíle disertační práce

1. Porovnat závažnost histopatologických změn ve stěně ascendentní aorty u pacientů s BAV a TAV.
2. Zjistit míru korelace mezi histologickými změnami ve stěně ascendentní aorty u pacientů s BAV a TAV a průměrem aorty.
3. Zjistit míru korelace mezi histologickými změnami ve stěně ascendentní aorty u pacientů s BAV a TAV a věkem pacienta.
4. Porovnat sérovou koncentraci TGF- β 1 u pacientů s trikuspidální a bikuspidální aortální chlopní a pacientů s normální nebo dilatovanou ascendentní aortou.
5. Zjistit míru korelace mezi sérovou koncentrací TGF- β 1 a průměrem stěny aorty.
6. Zjistit míru korelace mezi sérovou koncentrací TGF- β 1 a histopatologickými změnami ve stěně aorty.

6. Histopatologické změny ascendentní aorty u pacientů s aortopatií – BAV versus TAV fenotyp

6.1 Soubor a metodika

6.1.1 Soubor

Jednalo se o retrospektivní studii, do které bylo zařazeno celkem 458 pacientů, kteří podstoupili buď elektivní náhradu ascendentní aorty pro DAA nebo urgentní operaci pro aortální disekci. Izolovaně, nebo s výkonem na aortální chlopni (náhrada nebo záchovná operace aortální chlopně) v období mezi květnem 2007 a zářím 2019.

Ze studie byli vyřazeni pacienti se známou poruchou pojivové tkáně (např. Marfanův syndrom), s anamnézou předchozí operace srdce (reoperace) nebo pacienti s unikuspídní aortální chlopní (UAV).

Po použití vylučovacích kritérií bylo k analýze zahrnuto celkem 376 pacientů, kteří byli následně rozděleni do 2 souborů: BAV (209 pacientů - 55,6 %) a TAV (167 pacientů - 44,4 %).

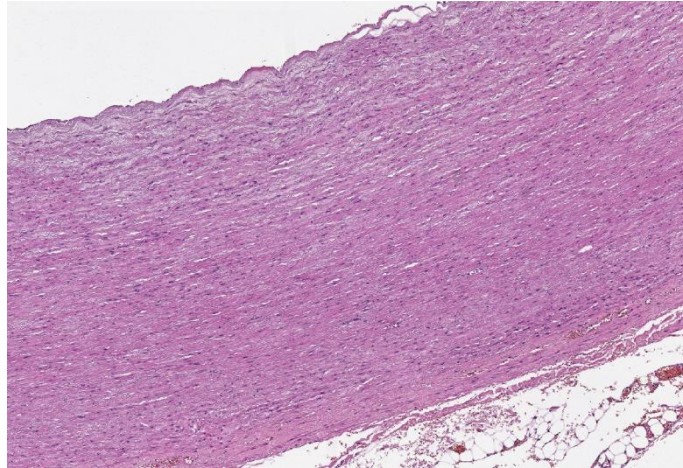
Demografické údaje pacientů a perioperační údaje byli získány z klinických záznamů a retrospektivně zhodnoceny.

Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Hradci Králové dne 11. dubna 2017 (201705 S13P). Informovaný souhlas pacienta se zařazením do studie nebyl nutný vzhledem retrospektivnímu charakteru analýzy. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s operací.

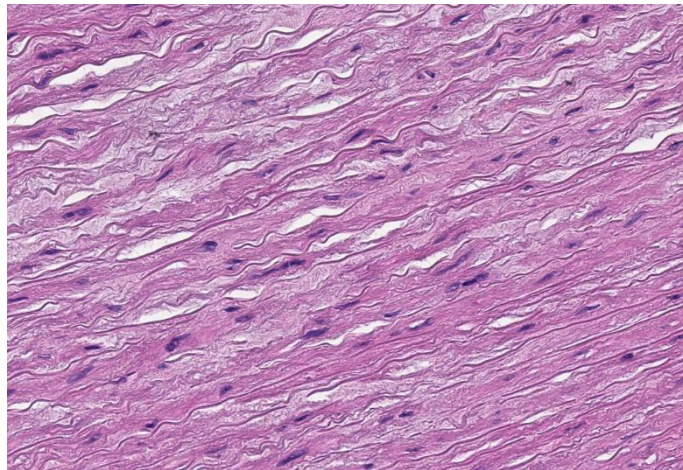
6.1.2 Histologická analýza

Vzorky aortální stěny byly odebrány z resekovaných aort 376 pacientů. Bylo vyšetřeno nejméně šest vzorků z celého obvodu aorty po fixaci formalinem. Dle potřeby byly vzorky odvápněny, poté zality do parafínu a nakrájeny na mikrotomu. Morfologie stěny aorty byla hodnocena barvením hematoxylin-eosinem (HE) a speciálním barvením elastických a kolagenních vláken (van Gieson-elastika) (Obr. 22, 23, 24). Vzorky vyšetřil a

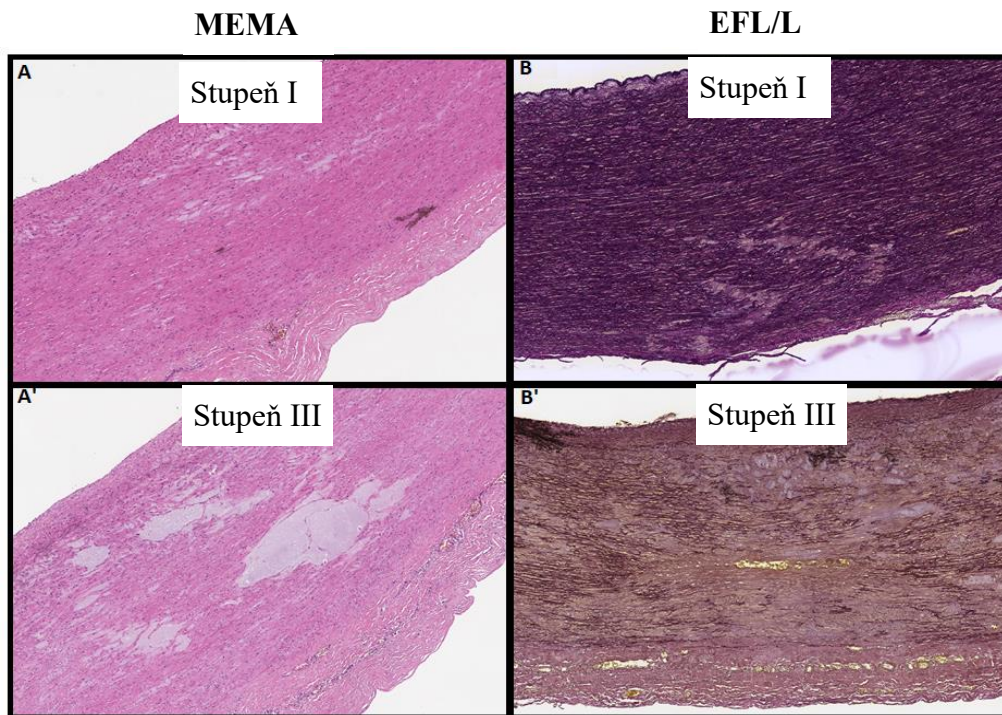
semikvantitativně vyhodnotil klinický patolog. Histologické hodnocení vzorků vycházelo z doporučených postupů pro hodnocení patologických nálezů v aortě [130].



Obr. 22: Histopatologické vyšetření stěny ascendentní aorty – normální aorta Příčný histologický řez ascendentní aortou obarvený hematoxylinem-eosinem



Obr. 23: Histopatologické vyšetření stěny ascendentní aorty – normální aorta zvětšení 100x. příčný histologický řez ascendentní aortou obarvený hematoxylinem-eosinem



Obr. 24: Histopatologické vyšetření stěny ascendentní aorty – stupně degenerace

Příčný histologický řez ascendentní aortou obarvený hematoxylinem-eosinem a Elastica van Gieson (A) Barvení hematoxylin-eosinem (HE) akumulace mukoidních extracelulárních substancí (MEMA), stupeň I a (A') akumulace mukoidních extracelulárních substancí stupeň III. (B) Barvení elastických a kolagenních vláken (van Gieson-elastika) fragmentace a ztráta elastických vláken (EFF/L), stupeň I a fragmentace a (B') ztráta elastických vláken (EFF/L), stupeň III

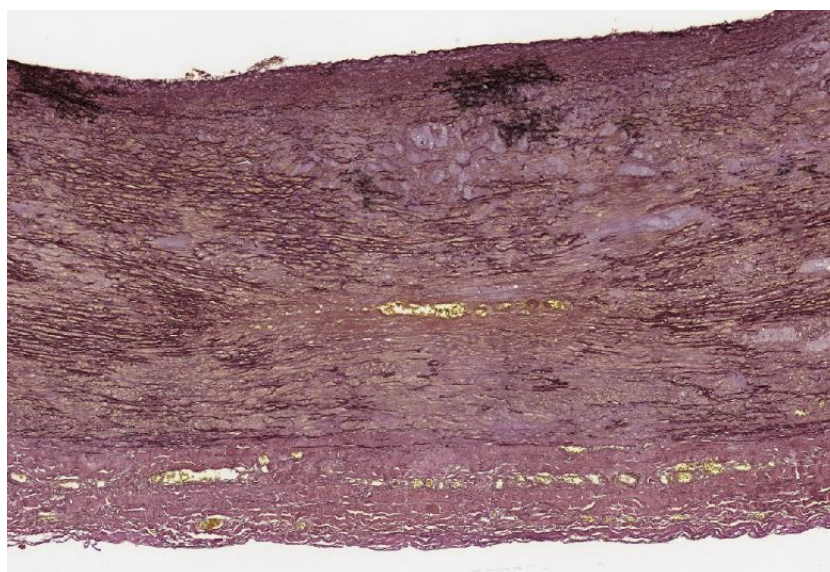
Hodnocené parametry v rámci mediální degenerace zahrnovaly:

1. fragmentaci a ztrátu elastických vláken (EFF/L), stupeň 0–III; (Obr. 25)
2. akumulaci mukoidních extracelulárních substancí (MEMA), stupeň 0–III; (Obr. 26)
3. ztrátu jader hladkosvalových buněk/laminární mediální kolaps (SMCNL/LMC), stupeň 0–III; (Obr. 27)
4. mediální fibrózu (MF), stupeň 0–III. (Obr. 28)

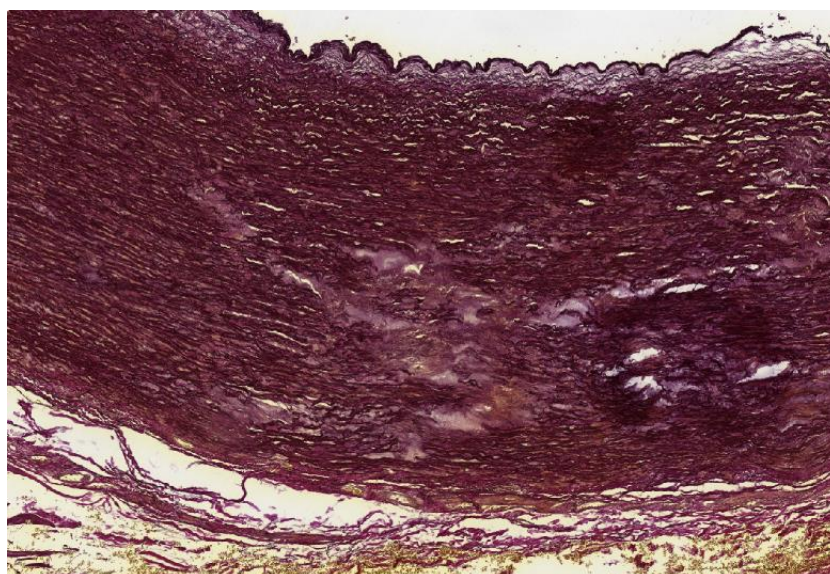
Bylo použito semikvantitativní hodnocení, kdy stupeň 0 znamená normální nález (bez postižení), stupně I, II a III pak lehké, střední a těžké postižení.

Výsledná histopatologická diagnóza byla stanovena jako mediální degenerace se zastoupením jejích jednotlivých složek (EFF/L + MEMA + SMCNL/LMC + MF), aterosklerózy, chronické aortitidy (včetně případů IgG4 aortitidy) a normální aorty.

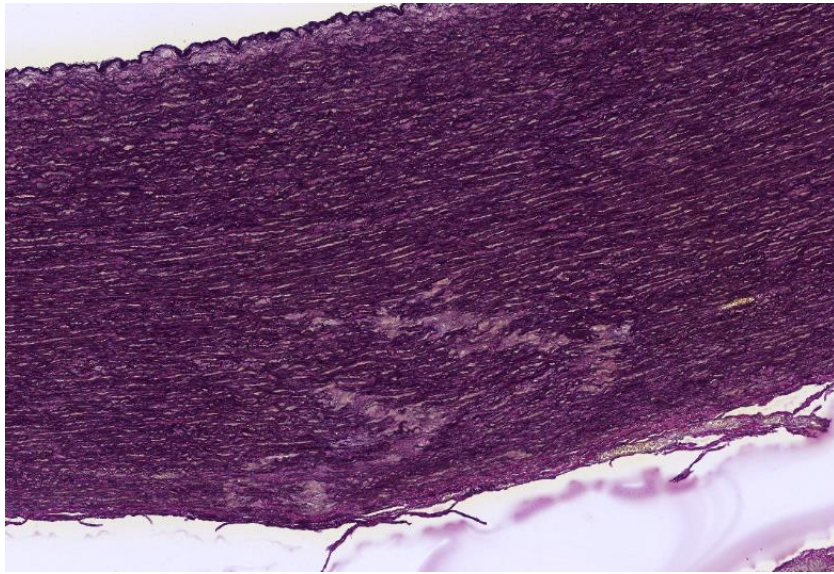
Stupeň I (a)



Stupeň II (b)

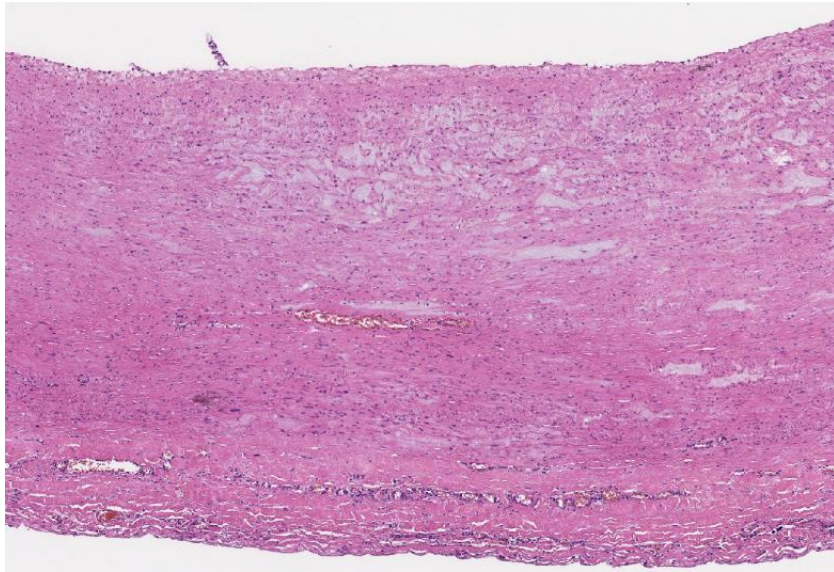


Stupeň III (c)

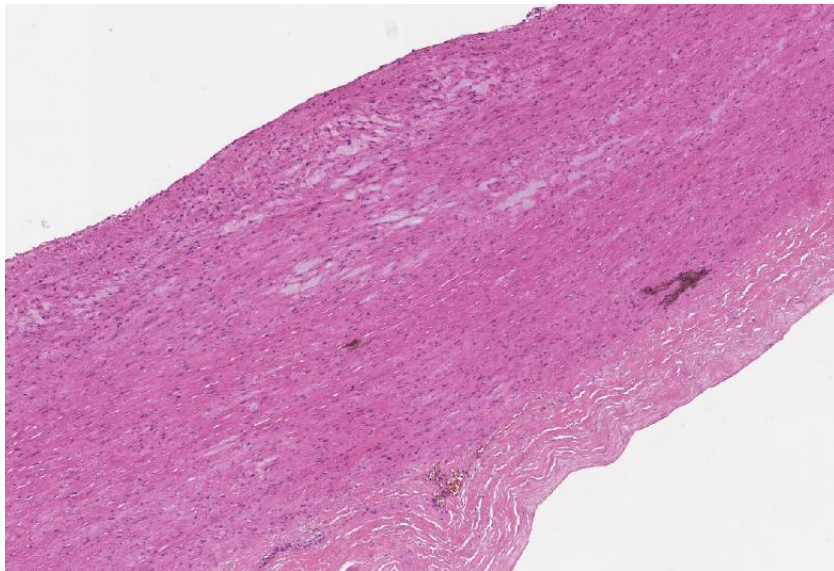


Obr. 25 (a, b, c): Histopatologické vyšetření stěny ascendentní aorty – fragmentace a ztrátou elastických vláken (EFF/L), stupeň I-III Příčný histologický řez ascendentní aortou s obarvením elastických a kolagenních vláken (van Gieson-elastika)

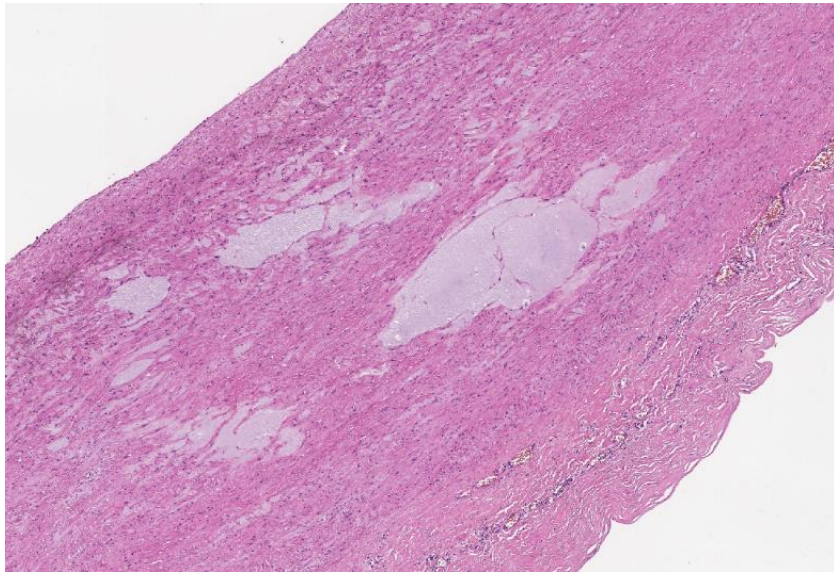
Stupeň I (a)



Stupeň II (b)

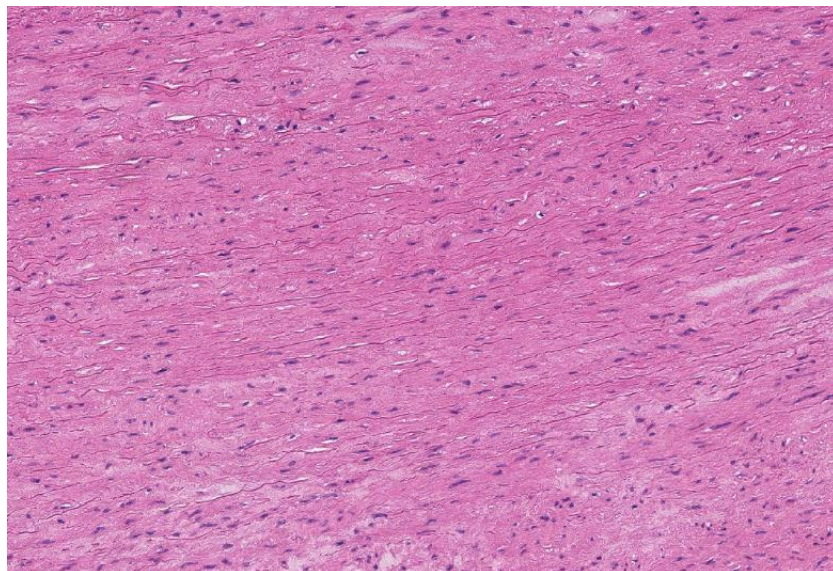


Stupeň III (c)

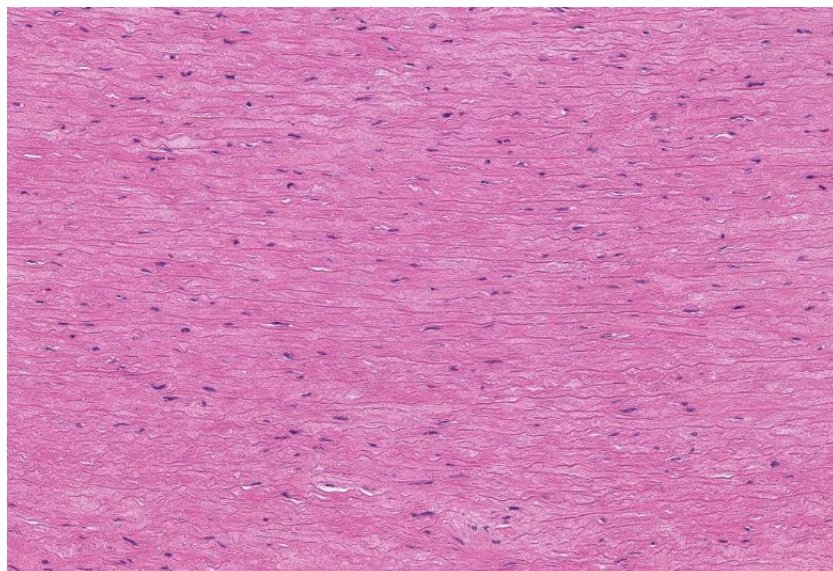


Obr. 26 (a, b, c): Histopatologické vyšetření stěny ascendentní aorty – akumulace mukoidních extracelulárních substancí (MEMA) stupeň I-III Příčný histologický řez ascendentní aortou obarvený hematoxylinem-eosinem

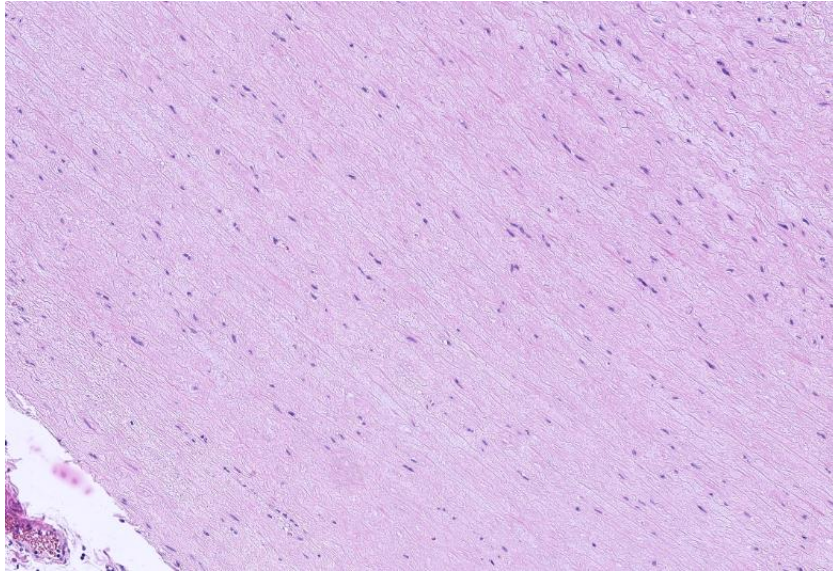
Stupeň I (a)



Stupeň II (b)

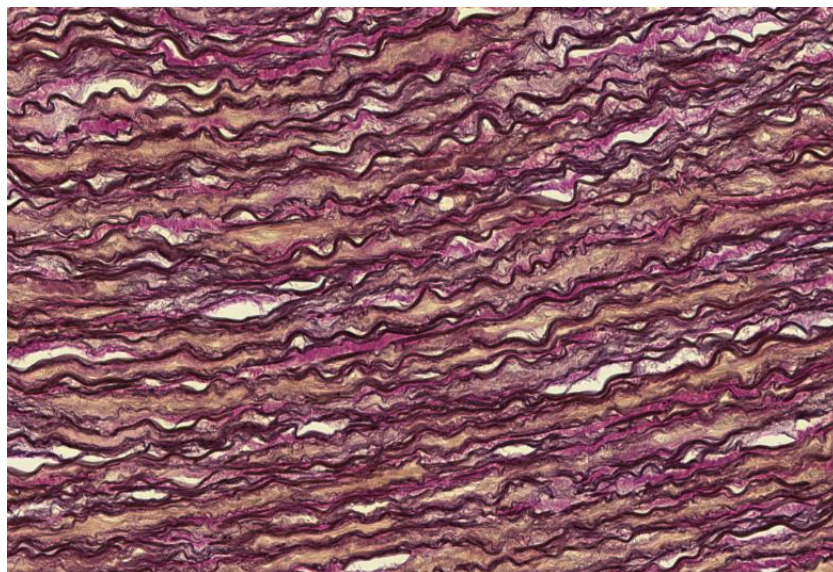


Stupeň III (c)

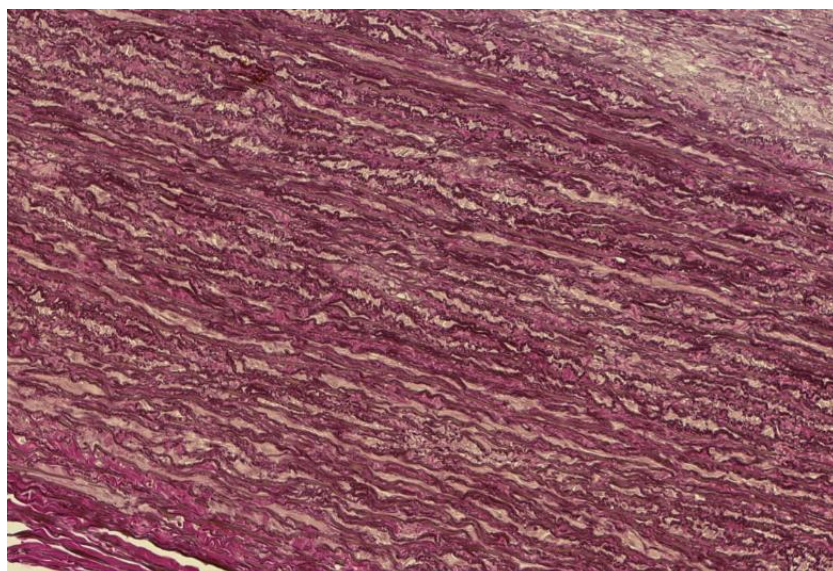


Obr. 27 (a, b, c): Histopatologické vyšetření stěny ascendentní aorty – ztráta jader hladkosvalových buněk/laminární mediální kolaps (SMCNL/LMC), stupeň I-III Příčný histologický řez ascendentní aortou obarvený hematoxylinem-eosinem

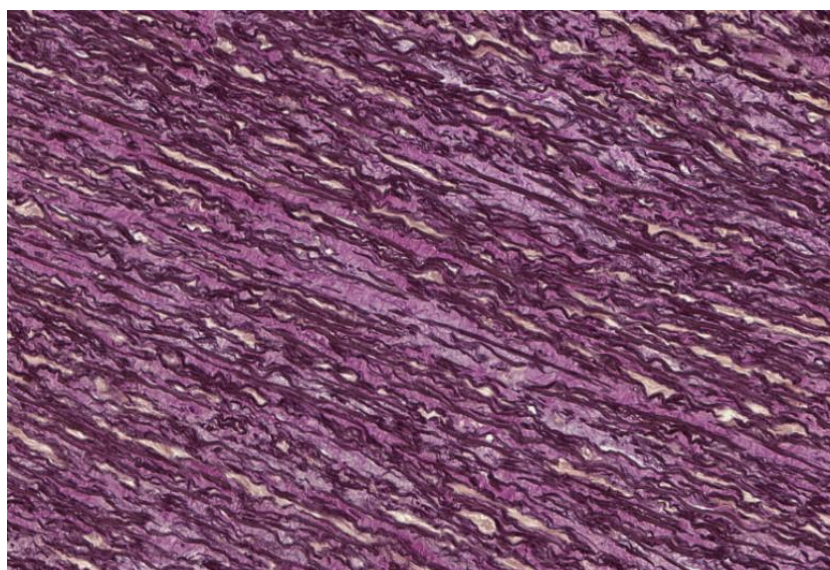
Stupeň I (a)



Stupeň II (b)



Stupeň III (c)



Obr. 28 (a,b,c): Histopatologické vyšetření stěny ascendentní aorty – fibróza médiie stupeň I-III Příčný histologický řez ascendentní aortou s obarvením elastických a kolagenních vláken (van Gieson-elastika)

6.1.3 Statistická analýza

Získaná data jsou uvedena buď jako kategoriální, nebo spojité proměnné. První z nich je zobrazena jako četnost a procento, zatímco druhá je vyjádřena jako průměr \pm směrodatná odchylka (minimální a maximální hodnota). Jakýkoli rozdíl mezi skupinami byl stanoven pomocí Pearsonova χ^2 testu nebo Fisherova exaktního testu pro kategoriální proměnné a Mannova-Whitneyho U-testu, resp. Kolmogorov-Smirnovova testu pro spojité proměnné. Byla použita Bonferroniho korekce pro chyby prvního druhu. Korelace mezi histologickými abnormalitami a průměrem aorty byly stanoveny pomocí Spearmanova korelačního koeficientu, zatímco korelace mezi věkem a histologickými abnormalitami byla stanovena pomocí korelační analýzy. Pro statistické analýzy byl použit software NCSS 11 2016. Statistická významnost byla považována za dosaženou při hodnotě $\alpha < 0,05$. Analýzu dat

provedla RNDr. Eva Čermáková z Oddělení výpočetní techniky Lékařské Fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy.

6.2 Výsledky

Tabulka 2 shrnuje základní demografické charakteristiky obou podsouborů. Kromě věku pacientů jsme nezjistili žádné statisticky významné rozdíly v demografii pacientů BAV a TAV ($P < 0,01$). Pacienti s BAV byli v průměru o 6 let mladší, než pacienti s TAV. U TAV pacientů byl zjištěn vyšší výskyt arteriální hypertenze (81,4 % vs. 67,0 %; $P < 0,05$). Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v pohlaví pacientů v obou souborech.

Co se týče klinických parametrů jsme zjistili statisticky významně větší průměr aortálního kořene a sinotubulární junkce u pacientů s TAV ($P < 0,001$). Tito pacienti měli častěji aortální regurgitaci ($P < 0,001$). Na druhou stranu pacienti s BAV měli častější výskyt aortální stenózy nebo kombinovanou aortální vadu ($P < 0,001$).

Histologická analýza odhalila vyšší stupeň EFF/I a MEMA u pacientů s TAV ve srovnání s BAV pacienty ($P < 0,001$). Statisticky významný rozdíl byl ve výskytu ztráty jader hladkosvalových buněk/laminárního mediálního kolapsu, který byl častější u pacientů s TAV ($P < 0,01$). Pokud jde o mediální fibrózu, nebyl mezi skupinami statisticky významný rozdíl (Tab. 3).

Nálezů v histologických vzorcích byly v obou souborech odlišné. Výskyt MD a aortitidy (imunoglobulin G4) byly v statisticky významně vyšší ve skupině TAV ($P < 0,001$). Celkový výskyt aterosklerózy byl v obou skupinách podobný. Vzorky aortální stěny od pacientů s BAV měly neočekávaně statisticky významně vyšší výskyt nálezů bez histopatologických abnormalit ($P < 0,001$) (Tab. 4).

Dále jsme zjistili pouze slabou korelaci mezi průměrem aorty a histologickými abnormalitami ve všech zvažovaných proměnných (Tab. 5). Pokud jde o průměr aorty, zjistili jsme statisticky významnou korelaci pro EFF/I ($P = 0,003$) a MEMA ($P = 0,003$) pouze u pacientů s BAV. Tabulka 6 ukazuje výsledky slabé korelace podle Spearmana mezi věkem a histologickými abnormalitami.

Tab. 2: Demografická a klinická charakteristika souborů (BAV versus TAV)

	BAV (n = 209) (56 %)	TAV (n = 167) (44 %)	P – hodnota
Věk (rok), ± SD (min–max)	56 ± 13 (18–80)	62 ± 11 (22–83)	<0,01
Muž, n (%)	153 (73,2)	115 (68,9)	N
Arteriální hypertenze, n (%)	140 (67,0)	136 (81,4)	<0,05
Dyslipidémie, n (%)	76 (36,4)	64 (38,3)	N
Diabetes mellitus, n (%)	26 (12,4)	24 (14,4)	N
Kuřák, n (%)	58 (27,8)	40 (24,0)	N
Funkční onemocnění, n (%)			
- bez významné vady	11 (5,3)	25 (15,0)	<0,001
- aortální stenóza	66 (31,6)	9 (5,4)	
- aortální insuficience	93 (44,5)	123 (73,6)	
- Kombinovaná aortální vada	39 (18,6)	10 (6,0)	
Průměr aorty (mm), ± SD (min–max)	50 ± 7,2 (34–83)	51 ± 10 (30–92)	N
Průměr anulu (mm), ± SD (min–max)	26 ± 3 (20–37)	25 ± 3 (19–37)	N
Průměr sinusu (mm), ± SD (min–max)	43 ± 7 (28–69)	48 ± 9 (27–75)	<0,001
Průměr STJ (mm), ± SD (min–max)	37 ± 6 (23–55)	42 ± 7 (29–67)	<0,001
Disekce aorty, n (%)	10 (4,8)	58 (34,7)	<0,001

BAV - Bikuspidální aortální chlopeň, max - maximální hodnota, min - minimální hodnota, N – Nevýznamné, SD - směrodatná odchylka, STJ - sinotubulární junkce, TAV - Trikuspidální aortální chlopeň

Tab. 3: Histologická charakteristika souborů (BAV versus TAV)

	BAV (n = 209) (56 %)	TAV (n = 167) (44 %)	P – hodnota
EFF/L			<0,001
0	174	79	
1 nízké	6	11	
2 střední	5	8	
3 vysoké	24	69	
MEMA			<0,001
0	145	88	
1 nízké	7	9	
2 střední	30	8	
3 vysoké	27	62	
SMCNL/LMC			<0,01
0	203	140	
1 nízké	5	18	
2 střední	0	3	
3 vysoké	1	6	
MF			N
0	187	147	
1 nízké	0	0	

2 střední	0	0	
3 vysoké	22	20	

BAV - bikuspidální aortální chlopeň, EFF/L - fragmentace a ztráta elastických vláken, MEMA - akumulace mukoidní extracelulárních substancí, MF - mediální fibróza, N – nevýznamné, SMCNL/LMC - ztráta jader hladkosvalových buněk/laminární mediální kolaps, TAV - trikuspidální aortální chlopeň, 0 - normální nález

Tab. 4: Histologická charakteristika souborů (BAV versus TAV)

	BAV (n = 209) (56 %)	TAV (n = 167) (44 %)	P – hodnota
MD, n (%)	31 (14,8)	57 (34,1)	<0,001
MF, n (%)	22 (10,5)	20 (12,0)	N
IgG4 aortitida, n (%)	0 (0)	18 (10,8)	<0,001
Ateroskleróza, n (%)	1 (0,5)	4 (2,4)	N
Bez histopatologických nálezů, n (%)	155 (74,2)	68 (40,7)	<0,001

BAV - bikuspidální aortální chlopeň, IgG - imunoglobulin G, MD - mediální degenerace, MF - mediální fibróza, N – nevýznamné, TAV - trikuspidální aortální chlopeň.

Tab. 5: Spearmanova korelace histologických abnormalit a průměru ascendentní aorty (BAV versus TAV):

Histologická abnormalita	BAV (n = 209) (56 %)		TAV (n = 167) (44 %)	
	Spearman	P – hodnota	Spearman	P – hodnota
EFF/L	0,1232	0,003	0,1940	0,04
MEMA	0,1414	0,003	0,1184	0,20
SMCNL/LMC	0,0025	0,62	0,2675	<0,001
MF	0,1203	0,23	0,0365	0,23

BAV - bikuspidální aortální chlopeň, EFF/L - fragmentace a ztráta elastických vláken; MEMA - akumulace mukoidní extracelulárních substancí, MF - mediální fibróza; N – nevýznamné, SMCNL/LMC - ztráta jader hladkosvalových buněk/laminární mediální kolaps, TAV - trikuspidální aortální chlopeň

Tab. 6: Spearmanova korelace histologických abnormalit a věku (BAV versus TAV)

Histologická abnormalita	BAV (n = 209) (56 %)		TAV (n = 167) (44 %)	
	Spearman	P – hodnota	Spearman	P – hodnota
EFF/L	-0,0716	0,33	-0,0867	0,26
MEMA	-0,1728	0,15	-0,0901	0,17
SMCNL/LMC	0,0977	0,18	0,2165	0,01
MF	0,0419	0,48	-0,0198	0,68

BAV - bikuspidální aortální chlopeň, EFF/L - fragmentace a ztráta elastických vláken, MEMA - akumulace mukoidní extracelulárních substancí, MF - mediální fibróza, N – nevýznamné, SMCNL/LMC - ztráta jader hladkosvalových buněk/laminární mediální kolaps, TAV - trikuspidální aortální chlopeň

6.3 Diskuse

Chirurgická léčba pacientů s bikuspidální aortální chlopní (BAV) a dilatací ascendentní aorty zůstává kontroverzní. V tomto ohledu EACTS doporučují u pacientů s BAV resekci kořene aorty nebo ascendentní části aorty, pokud je její průměr >45 mm. Naproti tomu je tento postup u pacientů s TAV doporučován pouze v případě, že průměr aorty je >55 mm [9].

Nedávné klinické důkazy však nepodporují takový agresivní přístup u pacientů s BAV. Klinické zdůvodnění přístupu k aortopatii BAV je většinou založen na pitevních studiích [130], které naznačují horší přežití po náhradě aortální chlopně u pacientů s BAV [131] a pokračující zvětšování ascendentní aorty po aortální náhradě [132].

BAV však nemůže být sama o sobě platným argumentem pro nižší hranici průměru aorty pro chirurgickou resekci, protože BAV je spojena s dilatací, která by mohla vést k disekci. Další studie také naznačují méně maligní průběh u pacientů s BAV [13]. Klinická doporučení tedy nejsou založena na histologickém nálezu ascendentní aorty u BAV ani TAV.

Výsledky naší studie naznačují, že histologické abnormality ve stěně aorty u pacientů s (BAV) nejsou horší než u pacientů s (TAV). Naopak, výsledky ukazují, že histologické změny u pacientů s BAV jsou méně závažné, než u pacientů s TAV.

Vzorky odebrané od jedinců s TAV vykazovaly horší histologické změny ve třech ze čtyř hodnocených histologických proměnných. Navíc, při detailnějším rozdělení histopatologických jednotek, se tato kontroverze prohlubuje, protože pozorovaný trend naznačuje závažnější onemocnění u pacientů s TAV (například cystickou mediální nekrózu).

Toto zjištění je v souladu se studií publikovanou Heng *et al.* [133], kteří také pozorovali nižší výskyt histopatologických abnormalit ve vzorcích aorty u pacientů s BAV ve srovnání s pacienty s TAV. Obdobné výsledky publikoval Bechtel *et al.* [134]. Výskyt histologických abnormalit ve spojení s dilatací aorty je logickým předpokladem. Dilatace aorty by měla být považována za strukturální poruchu, která zatím nemá fatální následky. Z toho plyne neobvyklé zjištění, že alespoň určitý stupeň dilatace je normální v přítomnosti BAV, ale nikdy ne u TAV. Toto by mohlo vysvětlit závažnost histologických abnormalit pozorovaných u pacientů s TAV ve srovnání s pacienty s BAV v naší studii.

To však může být v rozporu s nálezy jiných studií, stejně jako našim zjištěním, která prokázalo slabou korelaci mezi průměrem aorty a histologickými abnormalitami.

Našli jsme také slabou korelaci mezi věkem a výskytem histologických abnormalit, což je v souladu se studií, kterou publikovali Okamoto *et al.* [135], kteří shodně zjistili na věku závislou změnu v histologických parametrech elastických vlastností aortální stěny, i když bez významných rozdílů mezi pacienty s TAV a BAV.

Navzdory limitacím naší studie se domníváme, že tato zjištění pozitivně přispívají k diskusi o indikaci a načasování vlastního chirurgického zákroku při dilataci aorty spojené s BAV. Naše data naznačují, že by měl být zvažován konzervativnější přístup k aortě s BAV. Dřívější studie naznačovaly maligní chování u aorty s BAV, zatímco nedávné studie naznačují spíše benigní průběh.

7. Sérové koncentrace TGF- β 1 u pacientů s nesyndromickou dilatací ascendentní aorty

7.1 Soubor a metodika

7.1.1 Soubor

Do prospektivní studie, bylo zařazeno 50 pacientů, kteří podstoupili operaci na Kardiochirurgické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové (FNHK). 30 pacientů s aneuryzmatem ascendentní aorty a 20 pacientů s izolovanou stenózou či insuficiencí na aortální chlopni v letech 2017–2020. Tabulka 7 uvádí demografickou a klinickou charakteristiku souborů.

Dva soubory pacientů (dilatace ascendentní aorty (DAA) ($n = 30$) vs. nedilatovanou ascendentní aortou (NDAA) ($n = 20$) byly dále rozděleny do čtyř podskupin na základě morfologie aortální chlopně a průměru aorty: 16 pacientů mělo dilatovanou aortu a bikuspidální aortální chlopeň (DAABAV); 14 mělo dilatovanou aortu a trikuspidální aortální chlopeň (DAATAV); 15 mělo nedilatovanou aortu a bikuspidální aortální chlopeň (NDAA-BAV); a 5 mělo nedilatovanou aortu a trikuspidální chlopeň (NDAA-TAV).

Kontrolní soubor (CG) (n = 40) byl vybrán ze zdravých dobrovolníků z řad zaměstnanců FNHK. Vzorke krve byly odebrané 50 pacientům před operací a také kontrolní skupině. Ze studie byly vyloučeny osoby s vrozenými aortopatiemi, syndromatické dilatace aorty a s endokarditidou.

Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Hradci Králové (201706 S13P). Před operací každý pacient podepsal informovaný souhlas. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s operací.

Tab. 7: Demografická a klinická charakteristika souborů podle velikosti aorty a v kontrolním souboru

	DAA	NDAA	CG	P
	N=30	N=20	N=40	
Věk (rok), n (%)	48,5 (37,8–57,3)	46 (40,5–48,5)	39,5 (32,3–45,5)	<0,05
Pohlaví (žena), n (%)	3 (10)	5 (25)	19 (47,5)	<0,01
Index tělesné hmotnosti (BMI), ± SD (min–max)	28,8 (25,8–30,9)	28,9 (24,4–31,0)	24,9 (23,9–27,1)	<0,001
Arteriální hypertenze, n (%)	13 (43,3)	4 (20)	0 (0)	<0,001
Ischemická choroba srdeční, n (%)	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)	N
Diabetes mellitus, n (%)	1 (3,3)	1 (5)	0 (0)	N
Dyslipidémie, n (%)	8 (26,7)	2 (10)	0 (0)	<0,001
Kreatinin (μmol/l), ± SD (min–max)	85 (75–96)	81,5 (70,5–97,5)	79,5 (65,5–93,8)	N

CRP (mg/l), ± SD (min–max)	1,75 (0,78–2,4)	1,2 (0,65–2,08)	0,75 (0,3–2,05)	N
Leukocyty 10*9/l, ± SD (min–max)	7,11 (6,2–8,05)	6,4 (5,16–7,38)	6,71 (5,44–7,61)	N
Aortální anulus (mm), ± SD (min–max)	27,5 (25,0–30,0)	26 (23,0–30,0)	20 (0–21,8)	<0,001
Aortální sinus (mm), ± SD (min–max)	50 (43,8–57,3)	40 (34,5–43,0)	33,5 (30,0–35,0)	<0,001
Ascendentní aorta (mm), ± SD (min–max)	51 (46,8–57,0)	39,5 (35,8–44,5)	30 (27,3–33,8)	<0,001
BAV, n (%)	16 (53,3)	15 (75)	0 (0)	<0,001
- Aortální stenóza, n (%)	2 (6,7)	4 (20)	0 (0)	<0,01
- Aortální insuficience, n (%)	12 (40)	9 (45)	0 (0)	<0,001
- Kombinovaná aortální vada, n (%)	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	N
TAV, n (%)	14 (46,7)	5 (15)	40 (100)	<0,001
- Aortální stenóza, n (%)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	N
- Aortální insuficience, n (%)	13 (43,3)	2 (10)	2 (5)	<0,001
- Kombinovaná aortální vada, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

BAV - bikuspidální aortální chlopeč, CG - kontrolní soubor; DAA - dilatovaná ascendentní aorta; NDAA - nedilatovaná ascendentní aorta, TAV - trikuspidální aortální chlopeč.

7.1.2 Histologická analýza

Vzorky aortální stěny byly odebrány z resekovaných aort 30 pacientů. Bylo vyšetřeno nejméně šest vzorků z celého obvodu aorty po fixaci formalinem; dle potřeby byly vzorky odvápněny, poté zality do parafínu a nakrájeny na mikrotomu. Morfologie stěny aorty byla hodnocena v barvení hematoxylin-eosin (HE) a speciálním barvením elastických a kolagenních vláken (van Gieson-elastika). Vzorky vyšetřil a semikvantitativně vyhodnotil klinický patolog. Histologické hodnocení vzorků vycházelo z doporučených postupů pro hodnocení patologických nálezů v aortě [130].

Hodnocené parametry v rámci mediální degenerace zahrnovaly fragmentaci a ztrátu elastických vláken (EFF/L), stupeň 0–III; akumulaci mukoidních extracelulárních substancí (MEMA), stupeň 0–III; ztrátu jader hladkosvalových buněk/laminární mediální kolaps (SMCNL/LMC), stupeň 0–III; mediální fibrózu (MF), stupeň 0–III. Jednalo se o semikvantitativní hodnocení, kdy stupeň 0 znamená normální nález (bez postižení), stupně I, II a III pak lehké, střední a těžké postižení.

Výsledná histopatologická diagnóza byla stanovena jako mediální degenerace se zastoupením jejích složek (EFF/L + MEMA + SMCNL/LMC + MF), aterosklerózy, chronické aortitidy (včetně případů IgG4 aortitidy) a normální aorty.

7.1.3 Kvantitativní stanovení TGF- β 1

Sérové koncentrace TGF- β 1 byly stanoveny pomocí soupravy TGF- β 1 ELISA (R&D Systems, Minneapolis, USA). Toto vyšetření využívá principu „ELISA“ (enzyme-linked immuno sorbent assay).

Odběr krve byl proveden do standardní odběrové nádoby (SSTII BD Vacutainer) a po centrifugaci (15 minut při 1 000xg) byly vzorky krve uskladněny při teplotě -70 °C. Vzorky séra, kontroly a kalibrátory byly měřeny v duplikátech podle pokynů výrobce. Standardní

metodický postup umožňuje aktivaci latentní formy TGF- β 1 (LAP). Stanovení TGF- β 1 ve všech vzorcích bylo provedeno po aktivaci LAP a výsledky TGF- β 1 zahrnují formu aktivní i latentní. Monoklonální protilátka specifická pro TGF- β 1 je imobilizována na povrchu jamek mikrotitračních destiček. Standardy, kontroly a vzorky pacientů ve dvojím vyhotovení se pipetují do jamek a veškerý TGF- β 1 přítomný ve vzorku se váže s imobilizovanou protilátkou na povrchu jamky.

Po odplavení nenavázaných látek se do jamek přidá enzymaticky vázaná polyklonální protilátka specifická pro TGF- β 1. Protilátka s enzymovými vazbami v sendvičové struktuře s TGF- β 1 je imobilizována během první inkubace. Následuje další promytí, aby se odstranila všechna nevázaná činidla. Poté se do jamek přidá substrátový roztok. Barva, která se začne objevovat, koreluje s množstvím TGF- β 1 vázaného v počátečním kroku. Nakonec se vývoj barev zastaví a intenzita barvy se změří fotometricky. Koncentrace TGF- β 1 byla odečtena při 450 nm (Elisa Reader Power Wave XS BIOTEK, Německo).

7.2 Výsledky

Tabulka 7 shrnuje demografické a klinické charakteristiky souborů DAA versus NDAA. Kromě statisticky vyššího výskytu arteriální hypertenze a dyslipidémie ve skupině DAA ($P < 0,001$) jsme nenalezli žádné statisticky významné rozdíly v demografických parametrech mezi oběma soubory (DAA versus NDAA).

Z hlediska klinických parametrů jsme zjistili statisticky významné rozdíly mezi soubory DAA a NDAA ve frekvenci bikuspidální aortální chlopně. Kontrolní soubor ($n = 40$) zahrnoval 19 žen a 21 mužů s mediánem věku 39,5 let, z nichž žádný neměl onemocnění aortální chlopně nebo ascendentní dilataci aorty.

Hodnoty TGF- β 1 ve třech analyzovaných souborech jsou uvedeny v tabulce 8. Průměrná koncentrace TGF- β 1 byla: DAA 32,5 (28,37–40,03) ng/ml; NDAA 27,68 (25,46–38,24) ng/ml; kontrolní soubor 63,92 (50,49–77,22) ng/ml.

Zjistili jsme statisticky významný dvojnásobný pokles hladin TGF- β 1 ve vzorcích krve pacientů s dilatací aorty ve srovnání s kontrolním souborem (32,5 vs. 63,92; $P < 0,001$), stejně

jako statisticky významný 2,3násobný pokles u pacientů s nedilatovanou aortou (27,68 vs. 63,92; P <0,001).

Mezi soubory DAA a NDAA nebyl žádný statisticky významný rozdíl v hladinách TGF- β 1 (32,5 vs. 27,68; P <0,365) (Tab. 8). Při porovnání fenotypu aortální chlopně, BAV a TAV, bylo zjištěno, že koncentrace TGF- β 1 jsou opět statisticky významně odlišné mezi BAV skupinou a kontrolním souborem (P <0,001) a TAV souborem a kontrolním souborem (P <0,001). Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi pacienty s BAV a TAV nezávisle na dilataci.

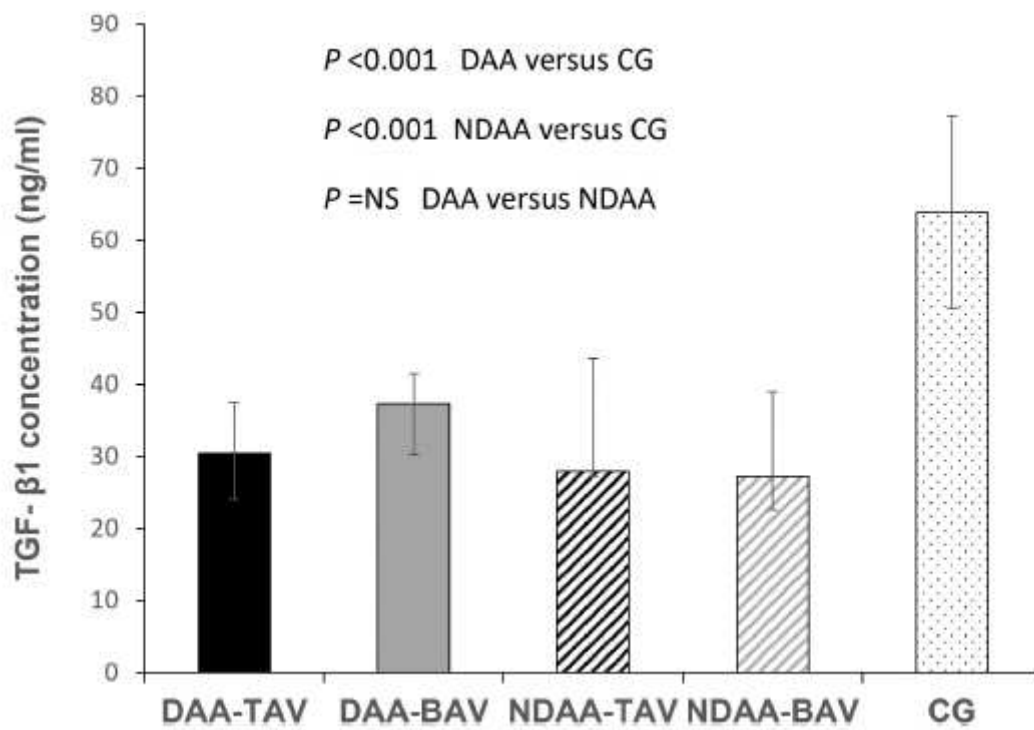
Při rozdělení do podskupin na základě fenotypu aortální chlopně a velikosti ascendentní aorty, nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v hladinách TGF- β 1 mezi DAA-TAV a DAA-BAV [30,39 (24,1–37,44) vs. 37,35 (30,27–41,5); P = 0,19], ani mezi NDAA-TAV a NDAA-BAV [27,94 (27,19–43,66) vs. 27,22 (22,57–39,03); P = 0,337] (Obr. 29).

Při srovnání pacientů s BAV a velikosti ascendentní aorty také nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi DAA-BAV a NDAA-BAV [37,35 (30,27–41,5) vs. 27,22 (22,57–39,03); P = 0,26].

Tab. 8: Sérová koncentrace TGF- β 1 v souborech DAA versus NDAA a v kontrolním souboru

	DAA	NDAA	CG	P
	N=30	N=20	N=40	
TGF- β 1 (ng/ml),	32,50 (28,37–40,03)	27,68 (25,46–38,24)	63,92 (50,49–77,22)	<0,001

CG - kontrolní skupina; DAA - dilatovaná ascendentní aorta; NDAA - nedilatované ascendentní aorta, koncentrace jsou uvedeny jako medián (IQR).



Obr. 29: Sérové koncentrace TGF-β1 u pacientů s dilatovanou a nedilatovanou aortou podle kuspidity aortální chlopně

BAV - bikuspidální aortální chlopeň, CG - kontrolní soubor; DAA - dilatovaná ascendentní aorta; NDAA - nedilatovaná ascendentní aorta, TAV - trikuspidální aortální chlopeň.

Zjistili jsme, že korelace mezi hladinou TGF-β1 a věkem nebo průměrem ascendentní aorty, stejně jako velikostí anulu a sinusu, je pro všechny studované proměnné slabá (Tab. 9).

Nebyla zjištěna statisticky významná korelace mezi hladinami TGF-β1 a stupněm histopatologických abnormalit ascendentní aorty (Tab. 10).

Tab. 9: Spearmanova korelační analýza sérové koncentrace TGF- β 1 vs. věk a rozměr aorty podle dilatace aorty

	DAA+NDAA		DAA	
	N=50	Spearman P-hodnota	N=30	Spearman P-hodnota
Věk	- 0,737	0,653	- 0,194	0.328
Aortální anulus	- 0,107	0,443	- 0,0159	0.674
Aortální sinus	- 0,0111	0,934	- 0,101	0.782
Ascendentní aorta	0,218	0,484	- 0,169	0.933

	NDAA		CG	
	N=20	Spearman P-hodnota	N=40	Spearman P-hodnota
Věk	0,0849	0,653	0,227	0,244
Aortální anulus	- 0,106	0,374	- 0,0634	0,309
Aortální sinus	- 0,111	0,673	0,261	0,101
Ascendentní aorta	0,126	0,36	0,383	0,0738

CG - kontrolní soubor, DAA - dilatovaná ascendentní aorta, NDAA - nedilatovaná ascendentní aorta.

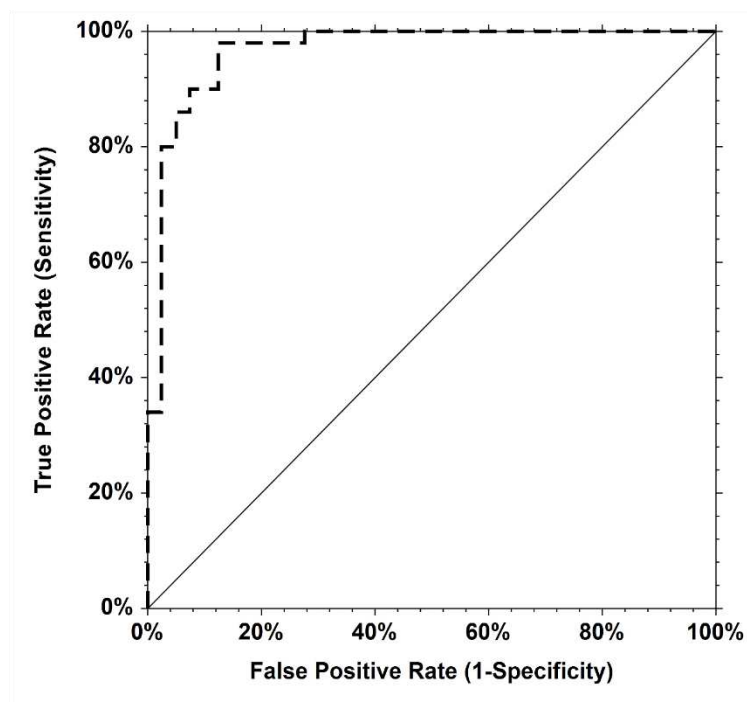
Tab. 10: Sérové koncentrace TGF- β 1 dle histopatologického nálezu

	N	TGF- β 1	P-hodnota
EFF/L			0,593
0	16	30,7 (29,25–40,05)	
1 nízké	0	žádné	
2 střední	2	29,16 (13,6–44,72)	
3 vysoké	12	31,29 (27,49–39,11)	
MEMA			0,603
0	11	36,67 (28,86–41,98)	
1 nízké	4	24,06 (14,5–41,27)	
2 střední	1	40,03	
3 vysoké	14	31,36 (28,67–38,13)	
SMCNL/LMC			0,705
0	21	32,27 (26,09–42)	
1 nízké	2	34,01 (30,91–37,11)	
2 střední	1	40,03	
3 vysoké	6	31,71 (25,86–38,13)	
MF			0,887
0	19	36,67 (26,9–41,98)	
1 nízké	2	36,47 (30,91–42,03)	
2 střední	4	27,76 (15,25–32,45)	
3 vysoké	5	32,74 (29,66–38,68)	

EFF/L - fragmentace a ztráta elastických vláken, MEMA - akumulace mukoidní extracelulární substance, MF - Mediální fibróza, SMCNL/LMC - Ztráta buněčných jader hladkého svalstva/laminární mediální kolaps, koncentrace jsou vyjádřeny jako medián (IQR).

ROC křivka - grafické vyjádření umožňující posoudit vypovídací schopnost diagnostického testu v závislosti na jeho senzitivitě a specifitě.

Plocha pod ROC křivkou (AUC) pro koncentraci TGF- β 1 jako prediktor aortální valvulopatie-aortopatie byla 0,967. Standardní chyba AUC byla 0,018 a 95% interval spolehlivosti byl 0,901–0,989. Mezní bod (cut-off) byl stanoven na hodnotě 48,72 ng/ml, s citlivostí 0,980 a specifitou 0,875. Tento mezní bod umožňuje rozlišení přítomnosti nebo nepřítomnosti uvedeného onemocnění s vysokou citlivostí a specifitou (Obr. 30).



Obr. 30: ROC křivka TGF- β 1:

Plocha pod křivkou = 0.9670 pro predikci aortální valvulopatie-aortopatie.

ROC - Receiver Operating Characteristic curve

7.3 Diskuse

Guidelines the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) doporučují resekci kořene aorty nebo ascendentní aorty, pokud průměr přesahuje 45 mm [10] (Vahanian et al., 2022) u pacientů s bikuspidální aortální chlopň (10). U pacientů s BAV a s rizikovými faktory, bez nutnosti operace chlopně, doporučují operační řešení při průměru aorty ≥ 50 mm. U všech pacientů se doporučuje operace při průměru aorty ≥ 55 mm. Klinické zdůvodnění tohoto přístupu k aortopatii je primárně založeno na pitevních studiích [130]. V současnosti se stále hledají plazmatické biomarkery s dostatečnou diagnostickou přesností, které by mohly sloužit jako screeningový nástroj pro pacienty s dilatací ascendentní aorty. Tyto biomarkery by umožnily detekci onemocnění v rané fázi, kdy pacienti často nevykazují žádné příznaky, a předešly by potenciálně fatálním komplikacím. Zatím však nebyl identifikován žádný biomarker, který by splňoval tyto požadavky [136, 137].

Bylo zkoumáno několik potenciálních biomarkerů souvisejících s aortopatií. Zánět hraje důležitou roli ve vývoji aneuryzmatu aorty, a proto byly zkoumány chemokiny uvolňované imunitními buňkami, jako IL-1 β , IL-6, IFN- γ a TNF- α . Tyto cytokiny byly zjištěny ve zvýšené koncentraci v periferní krvi pacientů s aneuryzmatem aorty [138-140]. Další potenciální biomarkery zahrnují zvýšené hladiny d-dimerů a hypersenzitivního CRP u pacientů s disekcí aorty. Nicméně, jejich role v screeningu hrudního aneuryzmatu je stále nejasná [141].

Cirkulující mikroRNA se také staly předmětem zájmu jako potenciální biomarkery v mnoha patologických stavech, včetně aneuryzmatu aorty. Byla prokázána jejich úloha v regulaci tvorby aneuryzmatu. Nicméně, zatím neexistuje žádný klinický průlom v jejich využití [142, 143]. Další potenciální biomarkery zahrnují plazmatické metaloproteinázy, produkty pokročilé glykace a další molekuly [136]. Zatím však žádná z těchto látek nemůže být použita v klinické praxi k detekci aneuryzmatu aorty nebo k předpovědi jeho budoucího vývoje. Výzkum v oblasti biomarkerů pro aortopatii a vývoj aneuryzmatu aorty stále pokračuje s cílem najít vhodné biomarkery s dostatečnou diagnostickou přesností.

Několik studií zjistilo, že signální dráha TGF- β 1 je důležitá pro vývoj aneuryzmat břišní a hrudní aorty [136, 137, 144-146]. Tyto nálezy u pacientů s poruchami pojivové tkáně byly publikovány [147]. Hilebrand *et al.* detekovali zvýšené sérové hladiny TGF- β 1 v celém spektru

genetických aortálních syndromů [146]. Později Matt *et al.* zjistili významné změny v koncentraci cirkulujícího TGF- β 1 u pacientů s Marfanovým syndromem ve srovnání s kontrolním souborem [124].

V naší studii jsme se zaměřili na hladiny TGF- β 1 v krevní plazmě u pacientů s nesyndromovou dilatací aorty s TAV nebo BAV a u pacientů s nedilatovanou ascendentní aortou a v kontrolním souboru. Zjistili jsme, že hladiny TGF- β 1 v plazmě se statisticky významně liší u pacientů s dilatovanou aortou nebo onemocněním aortální chlopně (valvulopatie) a zdravé populace. Naproti tomu nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi hladinami TGF- β 1 podle fenotypu aortální chlopně (BAV vs. TAV). Podobné změny v koncentraci TGF- β 1 séra publikoval Forte *et al.* ve studii aortopatie u pacientů s BAV (18). Pozorovali pokles plazmatických hladin u pacientů s BAV ve srovnání s kontrolním souborem. Navíc poměr TGF- β 1/endoglin koreluje s progresí dilatace aorty u pacientů se stenotickou BAV a naznačuje, že by mohl být markerem pro stratifikaci rizika.

Sepetiene *et al.* zjistili významný vztah mezi koncentrací TGF- β 1 a dilatací ascendentní aorty (DAA), ale mechanismus příčiny a následku nebyl stanoven [148]. Ve srovnání s naší studií však byli do studie zařazeni pacienti s akutní disekcí aorty a koncentrace TGF- β 1 v této podskupině se nejvíce lišily od kontrolního souboru. Na rozdíl od studie Rueda-Martínez *et al.* jsme v naší studii zjistili statisticky významné dvojnásobné snížení hladin TGF- β 1 v krvi pacientů s dilatací aorty ve srovnání s kontrolním souborem [147]. Ačkoli jsme zjistili statisticky významně odlišné hodnoty TGF- β 1 mezi DAA a NDAA ve srovnání s kontrolním souborem, nenalezli jsme korelaci mezi koncentracemi TGF- β 1 a velikostí dilatace ascendentní aorty. Také nebyla zjištěna statisticky významná korelace hladin TGF- β 1 a stupně různých histopatologických změn.

Důležitým zjištěním z publikovaných dat jsou nekonzistentní koncentrace TGF- β 1 mezi jednotlivými studiemi. Je třeba poznamenat, že jsme v naší studii změřili sníženou hladinu plazmatické koncentrace TGF- β 1 v souboru pacientů ve srovnání s kontrolním souborem v důsledku procesu aktivace TGF- β 1.

V naší studii byla při analýze vzorků také aktivována latentní forma (LAP) TGF- β 1. Celkové koncentrace TGF- β 1 zahrnovaly jak aktivní, tak latentní formu TGF- β 1, což vysvětluje rozdíl ve srovnání s výsledky, které publikoval Sapetiene *et al.* [148] a Rueda-Martínez *et al.* [149], ale jsou v souladu se studií publikovanou Fortem *et al.* [136]. Naše

výsledky jsou ve srovnání s předchozími studii kontroverzní, protože naše data ukazují nižší hladiny TGF- β 1 u pacientů s onemocněním aorty. Předpokládáme, že by to mohlo být způsobeno naší metodou měření jak aktivní, tak latentní formy TGF- β 1, o které se domníváme, že je vyčerpána během reparativního nebo zánětlivého procesu v tkáni postižené aorty. Rozdíly v koncentraci TGF- β 1 mezi studii ilustrují význam použitých zkušebních metod a měly by být vždy vzaty v úvahu při porovnávání výsledků z různých studií.

Podobné koncentrace u pacientů s DAA a NDAA lze připsat aortální chlopni a ascendentní aortě vyvíjející se z buněk neurální lišty během embryonálního vývoje [150-153]. Hladiny TGF- β 1 byly nižší ve skupině s ektázií koronárních tepen než v kontrolním souboru, podle Sera *et al.* [154]. To nám poskytlo další informace naznačující možné podobnosti anatomických struktur ascendentní aorty.

Naše zjištění i publikovaná data naznačují, že koncentrace TGF- β 1 se významně mění nejen u pacientů se syndromovým aneuryzmatem hrudní aorty, ale také u nesyndromové dilatace aorty, stejně jako u pacientů s patologií aortální chlopně. Plazmatické hladiny TGF- β 1 nekorelovaly se velikostí rozměru dilatace ascendentní aorty ani s histopatologickými změnami aortální stěny. TGF- β 1 tak nemohl být použit jako přímý diagnostický indikátor dilatace izolované aortální stěny.

Limitace

Hlavním omezením této studie je malý počet pacientů v souborech, především pak v jednotlivých podskupinách. Kromě toho nebyly v této studii použity jiné analytické techniky, konkrétně genetický screening, imunohistochemie a kvantitativní fluorescenční mikroskopie.

Shrnutí a závěr

Údaje, které jsme získali jsou v souladu s jinými nedávnými studii, které naznačují méně závažný průběh dilatované aorty u pacientů s BAV. Zdá se, že dilatovaná aorta u pacientů s BAV nemusí nutně znamenat aortopatii. Výsledky naší studie dokazují vyšší výskyt histologických abnormalit u jedinců s TAV ve srovnání s pacienty s BAV. K vysvětlení a potvrzení těchto výsledků je zapotřebí dalších studií.

Výsledky naší studie poskytují další důkaz, že hladiny TGF- β 1 v plazmě jsou významně odlišné u nesyndromových pacientů s dilatací aorty ve srovnání s kontrolní skupinou. Významné rozdíly v koncentracích TGF- β 1 souvisejí také s těžkou aortální valvulopatií bez nutnosti prokázané dilatace aorty. Koncentrace TGF- β 1 neměla žádnou souvislost s histopatologickými změnami ani průměrem aorty. Mechanismus příčiny a následku musí být ještě stanoven. TGF- β 1 je sice citlivý na změny ve stěně aorty a chlopně, ale není dostatečně specifický.

8. Závěr

1. Porovnat závažnost histopatologických změn ve stěně ascendentní aorty u pacientů s BAV a TAV.

Naše výsledky naznačují, že pacienti s TAV mají větší stupeň histologických změn ve stěně aorty, a to ve 3 ze 4 hodnocených proměnných.

2. Zjistit míru korelace mezi histologickými změnami ve stěně ascendentní aorty u pacientů s BAV a TAV a průměrem aorty.

V naší studii jsme zjistili slabou korelaci mezi průměrem aorty a histologickými abnormalitami ve všech zvažovaných proměnných u pacientů s BAV a TAV.

3. Zjistit míru korelace mezi histologickými změnami ve stěně ascendentní aorty u pacientů s BAV a TAV a věkem pacienta.

V naší studii jsme zjistili slabou korelaci podle Spearmana mezi věkem a histologickými abnormalitami ve stěně ascendentní aorty u pacientů s BAV a TAV.

4. Porovnat koncentrace TGF- β 1 koncentrace u pacientů s trikuspidální a bikuspidální aortální chlopní a pacientů s normální nebo dilatovanou ascendentní aortou.

Zjistili jsme statisticky významně rozdílné koncentrace TGF- β 1 v plazmě u nesyndromových pacientů s dilatací aorty ve srovnání s kontrolním souborem. Statisticky významné rozdíly v koncentracích TGF- β 1 souvisejí také s těžkou aortální valvulopatií bez nutnosti prokázané dilatace aorty

5. Zjistit míru korelace mezi koncentracemi TGF- β 1 a průměrem stěny aorty.

Můžeme konstatovat, že koncentrace TGF- β 1 neměla statisticky významnou korelaci s průměrem aorty.

6. Zjistit míru korelace mezi koncentracemi TGF- β 1 a histopatologickými změnami ve stěně aorty.

Můžeme konstatovat, že koncentrace TGF- β 1 neměla statisticky významnou korelaci s histopatologickými změnami aorty.

9 Literatura

1. Ferrara, A., et al., *Human dilated ascending aorta: Mechanical characterization via uniaxial tensile tests*. J Mech Behav Biomed Mater, 2016. **53**: p. 257-271.
2. Meszaros, I., et al., *Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection*. Chest, 2000. **117**(5): p. 1271-8.
3. Albornoz, G., et al., *Familial thoracic aortic aneurysms and dissections--incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns*. Ann Thorac Surg, 2006. **82**(4): p. 1400-5.
4. Agozzino, L., et al., *Ascending aorta dilatation in aortic valve disease: morphological analysis of medial changes*. Heart Vessels, 2006. **21**(4): p. 213-20.
5. Dietz, H.C., et al., *Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene*. Nature, 1991. **352**(6333): p. 337-9.
6. Yuan, S.M. and H. Jing, *Cystic medial necrosis: pathological findings and clinical implications*. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2011. **26**(1): p. 107-15.
7. Loeys, B.L., et al., *Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor*. N Engl J Med, 2006. **355**(8): p. 788-98.
8. David, T.E., et al., *Long-term results of aortic valve-sparing operations for aortic root aneurysm*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **132**(2): p. 347-54.
9. Erbel, R., et al., *2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2014. **35**(41): p. 2873-926.
10. Vahanian, A., et al., *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. Eur Heart J, 2022. **43**(7): p. 561-632.
11. Pape, L.A., et al., *Aortic diameter \geq 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)*. Circulation, 2007. **116**(10): p. 1120-7.
12. Sheikh, A.S., K. Ali, and S. Mazhar, *Acute aortic syndrome*. Circulation, 2013. **128**(10): p. 1122-7.

13. Humphrey, J.D., et al., *Role of mechanotransduction in vascular biology: focus on thoracic aortic aneurysms and dissections*. *Circ Res*, 2015. **116**(8): p. 1448-61.
14. Jana, S., et al., *Extracellular matrix, regional heterogeneity of the aorta, and aortic aneurysm*. *Exp Mol Med*, 2019. **51**(12): p. 1-15.
15. Cebull, H.L., V.L. Rayz, and C.J. Goergen, *Recent Advances in Biomechanical Characterization of Thoracic Aortic Aneurysms*. *Front Cardiovasc Med*, 2020. **7**: p. 75.
16. Hallmann, R., et al., *Expression and function of laminins in the embryonic and mature vasculature*. *Physiol Rev*, 2005. **85**(3): p. 979-1000.
17. Godwin, A.R.F., et al., *The role of fibrillin and microfibril binding proteins in elastin and elastic fibre assembly*. *Matrix Biol*, 2019. **84**: p. 17-30.
18. Sawada, H., et al., *Smooth Muscle Cells Derived From Second Heart Field and Cardiac Neural Crest Reside in Spatially Distinct Domains in the Media of the Ascending Aorta-Brief Report*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017. **37**(9): p. 1722-1726.
19. Isselbacher, E.M., *Thoracic and abdominal aortic aneurysms*. *Circulation*, 2005. **111**(6): p. 816-28.
20. Cocciolone, A.J., et al., *Elastin, arterial mechanics, and cardiovascular disease*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018. **315**(2): p. H189-H205.
21. Tonar, Z., et al., *Vasa vasorum in the tunica media and tunica adventitia of the porcine aorta*. *Ann Anat*, 2016. **205**: p. 22-36.
22. Federspiel, J.M., et al., *The vasa vasorum reach deep into the human thoracic aorta*. *Ann Anat*, 2019. **225**: p. 54-56.
23. Gasser, T.C., R.W. Ogden, and G.A. Holzapfel, *Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations*. *J R Soc Interface*, 2006. **3**(6): p. 15-35.
24. Karimi, A. and D.M. Milewicz, *Structure of the Elastin-Contractile Units in the Thoracic Aorta and How Genes That Cause Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections Disrupt This Structure*. *Can J Cardiol*, 2016. **32**(1): p. 26-34.
25. Leloup, A.J.A., et al., *Vascular smooth muscle cell contraction and relaxation in the isolated aorta: a critical regulator of large artery compliance*. *Physiol Rep*, 2019. **7**(4): p. e13934.
26. Shen, M., et al., *Divergent roles of matrix metalloproteinase 2 in pathogenesis of thoracic aortic aneurysm*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015. **35**(4): p. 888-98.

27. King, V.L., et al., *Interferon-gamma and the interferon-inducible chemokine CXCL10 protect against aneurysm formation and rupture*. *Circulation*, 2009. **119**(3): p. 426-35.
28. Angelov, S.N., et al., *TGF-beta (Transforming Growth Factor-beta) Signaling Protects the Thoracic and Abdominal Aorta From Angiotensin II-Induced Pathology by Distinct Mechanisms*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017. **37**(11): p. 2102-2113.
29. Suwanabol, P.A., et al., *Transforming growth factor-beta increases vascular smooth muscle cell proliferation through the Smad3 and extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinases pathways*. *J Vasc Surg*, 2012. **56**(2): p. 446-54.
30. Elefteriades, J.A., *Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy's playbook*. *World J Surg*, 2008. **32**(3): p. 366-74.
31. Iddawela, S., A. Ravendren, and A. Harky, *Bio-chemo-mechanics of the thoracic aorta*. *Vasc Biol*, 2021. **3**(1): p. R25-R33.
32. Mattson, J.M., R. Turcotte, and Y. Zhang, *Glycosaminoglycans contribute to extracellular matrix fiber recruitment and arterial wall mechanics*. *Biomech Model Mechanobiol*, 2017. **16**(1): p. 213-225.
33. Weisbecker, H., et al., *The role of elastin and collagen in the softening behavior of the human thoracic aortic media*. *J Biomech*, 2013. **46**(11): p. 1859-65.
34. Iliopoulos, D.C., et al., *Regional and directional variations in the mechanical properties of ascending thoracic aortic aneurysms*. *Med Eng Phys*, 2009. **31**(1): p. 1-9.
35. Sokolis, D.P., et al., *Biomechanical response of ascending thoracic aortic aneurysms: association with structural remodelling*. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 2012. **15**(3): p. 231-48.
36. Shah, S.B., et al., *Prefailure and failure mechanics of the porcine ascending thoracic aorta: experiments and a multiscale model*. *J Biomech Eng*, 2014. **136**(2): p. 021028.
37. Babu, A.R., A.G. Byju, and N. Gundiah, *Biomechanical Properties of Human Ascending Thoracic Aortic Dissections*. *J Biomech Eng*, 2015. **137**(8): p. 081013.
38. Witzenburg, C.M., et al., *Failure of the Porcine Ascending Aorta: Multidirectional Experiments and a Unifying Microstructural Model*. *J Biomech Eng*, 2017. **139**(3): p. 0310051-03100514.
39. Chung, J., et al., *Energy loss, a novel biomechanical parameter, correlates with aortic aneurysm size and histopathologic findings*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014. **148**(3): p. 1082-8; discussion 1088-9.

40. Kim, J., et al., *Crosslinked elastic fibers are necessary for low energy loss in the ascending aorta*. J Biomech, 2017. **61**: p. 199-207.
41. Bellini, C., et al., *A hidden structural vulnerability in the thrombospondin-2 deficient aorta increases the propensity to intramural delamination*. J Mech Behav Biomed Mater, 2017. **71**: p. 397-406.
42. Back, M., et al., *Biomechanical factors in the biology of aortic wall and aortic valve diseases*. Cardiovasc Res, 2013. **99**(2): p. 232-41.
43. Yap, C.H., et al., *The congenital bicuspid aortic valve can experience high-frequency unsteady shear stresses on its leaflet surface*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012. **303**(6): p. H721-31.
44. Salameh, M.J., J.H. Black, 3rd, and E.V. Ratchford, *Thoracic aortic aneurysm*. Vasc Med, 2018. **23**(6): p. 573-578.
45. Elefteriades, J.A., et al., *The aortic wall: four questions and insights*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **145**(3 Suppl): p. S130-4.
46. Ziganshin, B.A. and J.A. Elefteriades, *Treatment of Thoracic Aortic Aneurysm: Role of Earlier Intervention*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **27**(2): p. 135-43.
47. Cheung, K., et al., *Thoracic Aortic Aneurysm Growth: Role of Sex and Aneurysm Etiology*. J Am Heart Assoc, 2017. **6**(2).
48. Elefteriades, J.A. and E.A. Farkas, *Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(9): p. 841-57.
49. Elefteriades, J.A. and B.A. Ziganshin, *Paradigm for Detecting Silent Thoracic Aneurysm Disease*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2016. **28**(4): p. 776-782.
50. Kuzmik, G.A., A.X. Sang, and J.A. Elefteriades, *Natural history of thoracic aortic aneurysms*. J Vasc Surg, 2012. **56**(2): p. 565-71.
51. Guo, D., et al., *Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: genetic heterogeneity with a major locus mapping to 5q13-14*. Circulation, 2001. **103**(20): p. 2461-8.
52. Jeremy, R.W., et al., *Relation between age, arterial distensibility, and aortic dilatation in the Marfan syndrome*. Am J Cardiol, 1994. **74**(4): p. 369-73.
53. Coady, M.A., et al., *Familial patterns of thoracic aortic aneurysms*. Arch Surg, 1999. **134**(4): p. 361-7.
54. Nkomo, V.T., et al., *Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(2): p. 351-6.

55. Rosenfeld, R.G., *Hypertension, aortic dilatation and aortic dissection in Turner syndrome: a potentially lethal triad*. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. **54**(2): p. 155-6.
56. Procter, C.D. and L.H. Hollier, *Takayasu's arteritis and temporal arteritis*. Ann Vasc Surg, 1992. **6**(2): p. 195-8.
57. Nuenninghoff, D.M., et al., *Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(12): p. 3522-31.
58. Simkin, P.A., *Acetabular osteitis in ankylosing spondylitis: does fibrillin figure in its pathogenesis?* J Rheumatol, 2001. **28**(12): p. 2663-6.
59. Demers, P., et al., *Chronic traumatic aneurysms of the descending thoracic aorta: mid-term results of endovascular repair using first and second-generation stent-grafts*. Eur J Cardiothorac Surg, 2004. **25**(3): p. 394-400.
60. Faggion Vinholo, T., et al., *Nonsyndromic Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections- Is Screening Possible?* Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2019. **31**(4): p. 628-634.
61. Ostberg, N.P., et al., *The Genetics of Thoracic Aortic Aneurysms and Dissection: A Clinical Perspective*. Biomolecules, 2020. **10**(2).
62. Guo, D.C., et al., *Heritable Thoracic Aortic Disease Genes in Sporadic Aortic Dissection*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(21): p. 2728-2730.
63. McNally, E.M., J.R. Golbus, and M.J. Puckelwartz, *Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy*. J Clin Invest, 2013. **123**(1): p. 19-26.
64. Yamashiro, Y., et al., *Abnormal mechanosensing and cofilin activation promote the progression of ascending aortic aneurysms in mice*. Sci Signal, 2015. **8**(399): p. ra105.
65. Atkins, S.K., et al., *Bicuspid aortic valve hemodynamics induces abnormal medial remodeling in the convexity of porcine ascending aortas*. Biomech Model Mechanobiol, 2014. **13**(6): p. 1209-25.
66. Bersi, M.R., et al., *Differential cell-matrix mechanoadaptations and inflammation drive regional propensities to aortic fibrosis, aneurysm or dissection in hypertension*. J R Soc Interface, 2017. **14**(136).
67. Mackie, S.L., et al., *Should I send my patient with previous giant cell arteritis for imaging of the thoracic aorta? A systematic literature review and meta-analysis*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(1): p. 143-8.

68. Ziganshin, B.A., et al., *Routine Genetic Testing for Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection in a Clinical Setting*. Ann Thorac Surg, 2015. **100**(5): p. 1604-11.
69. Hannuksela, M., et al., *Screening for Familial Thoracic Aortic Aneurysms with Aortic Imaging Does Not Detect All Potential Carriers of the Disease*. Aorta (Stamford), 2015. **3**(1): p. 1-8.
70. Shinohara, T., et al., *Soluble elastin fragments in serum are elevated in acute aortic dissection*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(10): p. 1839-44.
71. Schmoker, J.D., et al., *Matrix metalloproteinase and tissue inhibitor expression in atherosclerotic and nonatherosclerotic thoracic aortic aneurysms*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(1): p. 155-61.
72. Boyum, J., et al., *Matrix metalloproteinase activity in thoracic aortic aneurysms associated with bicuspid and tricuspid aortic valves*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **127**(3): p. 686-91.
73. Didangelos, A., et al., *Proteomics characterization of extracellular space components in the human aorta*. Mol Cell Proteomics, 2010. **9**(9): p. 2048-62.
74. Monaco, M., et al., *Response of plasma matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases to stent-graft surgery for descending thoracic aortic aneurysms*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **134**(4): p. 925-31.
75. Li, Y., et al., *The prominent expression of plasma matrix metalloproteinase-8 in acute thoracic aortic dissection*. J Surg Res, 2010. **163**(2): p. e99-104.
76. Lesauskaite, V., et al., *Smooth muscle cells of the media in the dilatative pathology of ascending thoracic aorta: morphology, immunoreactivity for osteopontin, matrix metalloproteinases, and their inhibitors*. Hum Pathol, 2001. **32**(9): p. 1003-11.
77. Gao, H., M.C. Steffen, and K.S. Ramos, *Osteopontin regulates alpha-smooth muscle actin and calponin in vascular smooth muscle cells*. Cell Biol Int, 2012. **36**(2): p. 155-61.
78. Yuan, S.M., et al., *Osteopontin expression and its possible functions in the aortic disorders and coronary artery disease*. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2011. **26**(2): p. 173-82.
79. Fan, F., et al., *Osteopontin in the Pathogenesis of Aortic Dissection by the Enhancement of MMP Expressions*. Int Heart J, 2019. **60**(2): p. 429-435.

80. Suzuki, T., et al., *Diagnostic implications of elevated levels of smooth-muscle myosin heavy-chain protein in acute aortic dissection. The smooth muscle myosin heavy chain study.* Ann Intern Med, 2000. **133**(7): p. 537-41.
81. Suzuki, T., et al., *Preliminary experience with the smooth muscle troponin-like protein, calponin, as a novel biomarker for diagnosing acute aortic dissection.* Eur Heart J, 2008. **29**(11): p. 1439-45.
82. Wang, Y., et al., *Gene expression signature in peripheral blood detects thoracic aortic aneurysm.* PLoS One, 2007. **2**(10): p. e1050.
83. Liao, M., et al., *A microRNA profile comparison between thoracic aortic dissection and normal thoracic aorta indicates the potential role of microRNAs in contributing to thoracic aortic dissection pathogenesis.* J Vasc Surg, 2011. **53**(5): p. 1341-1349 e3.
84. Brenner, D.J. and E.J. Hall, *Computed tomography--an increasing source of radiation exposure.* N Engl J Med, 2007. **357**(22): p. 2277-84.
85. Napoli, A., et al., *64-MDCT imaging of the coronary arteries and systemic arterial vascular tree in a single examination: optimisation of the scan protocol and contrast-agent administration.* Radiol Med, 2008. **113**(6): p. 799-816.
86. Poullis, M.P., et al., *Ascending aortic curvature as an independent risk factor for type A dissection, and ascending aortic aneurysm formation: a mathematical model.* Eur J Cardiothorac Surg, 2008. **33**(6): p. 995-1001.
87. Reeps, C., et al., *Increased 18F-fluorodeoxyglucose uptake in abdominal aortic aneurysms in positron emission/computed tomography is associated with inflammation, aortic wall instability, and acute symptoms.* J Vasc Surg, 2008. **48**(2): p. 417-23; discussion 424.
88. Truijers, M., et al., *In vivo imaging of abdominal aortic aneurysms: increased FDG uptake suggests inflammation in the aneurysm wall.* J Endovasc Ther, 2008. **15**(4): p. 462-7.
89. De Paepe, A., et al., *Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome.* Am J Med Genet, 1996. **62**(4): p. 417-26.
90. Son, J.Y., et al., *Measurement of the ascending aorta diameter in patients with severe bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis using dual-source computed tomography coronary angiography.* Int J Cardiovasc Imaging, 2011. **27 Suppl 1**: p. 61-71.
91. Elefteriades, J.A., J.A. Rizzo, and M.A. Coady, *Thoracic aorta.* Radiology, 1999. **211**(3): p. 889.

92. Yetman, A.T., R.A. Bornemeier, and B.W. McCrindle, *Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the Marfan syndrome*. *Am J Cardiol*, 2005. **95**(9): p. 1125-7.
93. Shores, J., et al., *Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome*. *N Engl J Med*, 1994. **330**(19): p. 1335-41.
94. Feldman, M., M. Shah, and J.A. Elefteriades, *Medical management of acute type A aortic dissection*. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. **15**(5): p. 286-93.
95. Lindholt, J.S., et al., *Impaired results of a randomised double blinded clinical trial of propranolol versus placebo on the expansion rate of small abdominal aortic aneurysms*. *Int Angiol*, 1999. **18**(1): p. 52-7.
96. Haouzi, A., et al., *Heterogeneous aortic response to acute beta-adrenergic blockade in Marfan syndrome*. *Am Heart J*, 1997. **133**(1): p. 60-3.
97. Fuster, V. and P. Andrews, *Medical treatment of the aorta. I*. *Cardiol Clin*, 1999. **17**(4): p. 697-715, viii.
98. Liao, S., et al., *Suppression of experimental abdominal aortic aneurysms in the rat by treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors*. *J Vasc Surg*, 2001. **33**(5): p. 1057-64.
99. Kalyanasundaram, A., et al., *Simvastatin suppresses experimental aortic aneurysm expansion*. *J Vasc Surg*, 2006. **43**(1): p. 117-24.
100. Holmes, D.R., et al., *Indomethacin prevents elastase-induced abdominal aortic aneurysms in the rat*. *J Surg Res*, 1996. **63**(1): p. 305-9.
101. Boyle, J.R., et al., *Doxycycline inhibits elastin degradation and reduces metalloproteinase activity in a model of aneurysmal disease*. *J Vasc Surg*, 1998. **27**(2): p. 354-61.
102. Pyo, R., et al., *Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms*. *J Clin Invest*, 2000. **105**(11): p. 1641-9.
103. Brooke, B.S., et al., *Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(26): p. 2787-95.
104. Chiu, H.H., et al., *Losartan added to beta-blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study*. *Mayo Clin Proc*, 2013. **88**(3): p. 271-6.

105. Detaint, D., et al., *Rationale and design of a randomized clinical trial (Marfan Sartan) of angiotensin II receptor blocker therapy versus placebo in individuals with Marfan syndrome*. Arch Cardiovasc Dis, 2010. **103**(5): p. 317-25.
106. Prall, A.K., et al., *Doxycycline in patients with abdominal aortic aneurysms and in mice: comparison of serum levels and effect on aneurysm growth in mice*. J Vasc Surg, 2002. **35**(5): p. 923-9.
107. Bechtel, J.F., et al., *[Reconstructive surgery of the aortic valve: the Ross, David, and Yacoub procedures]*. Herz, 2006. **31**(5): p. 413-22.
108. Zehr, K.J., et al., *Surgery for aneurysms of the aortic root: a 30-year experience*. Circulation, 2004. **110**(11): p. 1364-71.
109. Karck, M., et al., *Aortic root surgery in Marfan syndrome: Comparison of aortic valve-sparing reimplantation versus composite grafting*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **127**(2): p. 391-8.
110. Kallenbach, K., et al., *Decade of aortic valve sparing reimplantation: are we pushing the limits too far?* Circulation, 2005. **112**(9 Suppl): p. I253-9.
111. Benedetto, U., et al., *Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Heart, 2011. **97**(12): p. 955-8.
112. Roselli, E.E., et al., *Endovascular stent grafting for ascending aorta repair in high-risk patients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **149**(1): p. 144-51.
113. Vallabhajosyula, P., et al., *Endovascular repair of the ascending aorta in patients at high risk for open repair*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **149**(2 Suppl): p. S144-50.
114. Tsilimparis, N., et al., *International experience with endovascular therapy of the ascending aorta with a dedicated endograft*. J Vasc Surg, 2016. **63**(6): p. 1476-82.
115. Felipe Gaia, D., et al., *First-in-Human Endo-Bentall Procedure for Simultaneous Treatment of the Ascending Aorta and Aortic Valve*. JACC Case Rep, 2020. **2**(3): p. 480-485.
116. Bobik, A., *Transforming growth factor-betas and vascular disorders*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006. **26**(8): p. 1712-20.
117. Davignon, J. and P. Ganz, *Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis*. Circulation, 2004. **109**(23 Suppl 1): p. III27-32.
118. Weiskirchen, R., et al., *BMP-7 as antagonist of organ fibrosis*. Front Biosci (Landmark Ed), 2009. **14**(13): p. 4992-5012.

119. Grainger, D.J., *Transforming growth factor beta and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. **24**(3): p. 399-404.
120. Knight, P.G. and C. Glister, *TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development*. *Reproduction*, 2006. **132**(2): p. 191-206.
121. Tedgui, A. and Z. Mallat, *Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways*. *Physiol Rev*, 2006. **86**(2): p. 515-81.
122. Robinson, P.N. and M. Godfrey, *The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies*. *J Med Genet*, 2000. **37**(1): p. 9-25.
123. Gougos, A. and M. Letarte, *Identification of a human endothelial cell antigen with monoclonal antibody 44G4 produced against a pre-B leukemic cell line*. *J Immunol*, 1988. **141**(6): p. 1925-33.
124. Matt, P., et al., *Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome*. *Circulation*, 2009. **120**(6): p. 526-32.
125. Mallat, Z., et al., *Inhibition of transforming growth factor-beta signaling accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice*. *Circ Res*, 2001. **89**(10): p. 930-4.
126. Cipollone, F., et al., *Increased expression of transforming growth factor-beta1 as a stabilizing factor in human atherosclerotic plaques*. *Stroke*, 2004. **35**(10): p. 2253-7.
127. Hansson, G.K., *Atherosclerosis--an immune disease: The Anitschkov Lecture 2007*. *Atherosclerosis*, 2009. **202**(1): p. 2-10.
128. Lijnen, P.J., V.V. Petrov, and R.H. Fagard, *Association between transforming growth factor-beta and hypertension*. *Am J Hypertens*, 2003. **16**(7): p. 604-11.
129. Gross, C.E., et al., *Transforming growth factor-beta 1 reduces infarct size after experimental cerebral ischemia in a rabbit model*. *Stroke*, 1993. **24**(4): p. 558-62.
130. Larson, E.W. and W.D. Edwards, *Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases*. *Am J Cardiol*, 1984. **53**(6): p. 849-55.
131. Russo, C.F., et al., *Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long-term results*. *Ann Thorac Surg*, 2002. **74**(5): p. S1773-6; discussion S1792-9.
132. Borger, M.A., et al., *Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease?* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004. **128**(5): p. 677-83.

133. Heng, E., et al., *Comparative Histology of Aortic Dilatation Associated With Bileaflet Versus Trileaflet Aortic Valves*. *Ann Thorac Surg*, 2015. **100**(6): p. 2095-101; discussion 2101.
134. Matthias Bechtel, J.F., et al., *Histopathological grading of ascending aortic aneurysm: comparison of patients with bicuspid versus tricuspid aortic valve*. *J Heart Valve Dis*, 2003. **12**(1): p. 54-9; discussion 59-61.
135. Okamoto, R.J., et al., *Mechanical properties of dilated human ascending aorta*. *Ann Biomed Eng*, 2002. **30**(5): p. 624-35.
136. Forte, A., et al., *A Possible Early Biomarker for Bicuspid Aortopathy: Circulating Transforming Growth Factor beta-1 to Soluble Endoglin Ratio*. *Circ Res*, 2017. **120**(11): p. 1800-1811.
137. Gomez, D., et al., *Syndromic and non-syndromic aneurysms of the human ascending aorta share activation of the Smad2 pathway*. *J Pathol*, 2009. **218**(1): p. 131-42.
138. Skotsimara, G., et al., *Aortic Wall Inflammation in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysms*. *Inflammation*, 2022. **45**(3): p. 965-976.
139. Juvonen, J., et al., *Elevated circulating levels of inflammatory cytokines in patients with abdominal aortic aneurysm*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997. **17**(11): p. 2843-7.
140. Batra, R., et al., *IL-1beta (Interleukin-1beta) and TNF-alpha (Tumor Necrosis Factor-alpha) Impact Abdominal Aortic Aneurysm Formation by Differential Effects on Macrophage Polarization*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018. **38**(2): p. 457-463.
141. Yuan, S.M., et al., *Elevated plasma D-dimer and hypersensitive C-reactive protein levels may indicate aortic disorders*. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2011. **26**(4): p. 573-81.
142. Ikonomidis, J.S., et al., *Plasma biomarkers for distinguishing etiologic subtypes of thoracic aortic aneurysm disease*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013. **145**(5): p. 1326-33.
143. Siasos, G., et al., *MicroRNAs in cardiovascular disease*. *Hellenic J Cardiol*, 2020. **61**(3): p. 165-173.
144. Gillis, E., L. Van Laer, and B.L. Loeys, *Genetics of thoracic aortic aneurysm: at the crossroad of transforming growth factor-beta signaling and vascular smooth muscle cell contractility*. *Circ Res*, 2013. **113**(3): p. 327-40.
145. Gomez, D., et al., *Modifications of chromatin dynamics control Smad2 pathway activation in aneurysmal smooth muscle cells*. *Circ Res*, 2013. **113**(7): p. 881-90.
146. Hillebrand, M., et al., *Total serum transforming growth factor-beta1 is elevated in the entire spectrum of genetic aortic syndromes*. *Clin Cardiol*, 2014. **37**(11): p. 672-9.

147. Wheeler, J.B., J.S. Ikonomidis, and J.A. Jones, *Connective Tissue Disorders and Cardiovascular Complications: The Indomitable Role of Transforming Growth Factor-beta Signaling*. Adv Exp Med Biol, 2021. **1348**: p. 161-184.
148. Sepetiene, R., et al., *Blood Plasma TGF- beta1 Concentration in Sporadic Dilatative Pathology of Ascending Aorta: More Questions than Answers*. PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0129353.
149. Rueda-Martinez, C., et al., *Increased blood levels of transforming growth factor beta in patients with aortic dilatation*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017. **25**(4): p. 571-574.
150. Ausoni, S. and S. Sartore, *Cell lineages and tissue boundaries in cardiac arterial and venous poles: developmental patterns, animal models, and implications for congenital vascular diseases*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001. **21**(3): p. 312-20.
151. Kappetein, A.P., et al., *The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991. **102**(6): p. 830-6.
152. Kirby, M.L. and K.L. Waldo, *Role of neural crest in congenital heart disease*. Circulation, 1990. **82**(2): p. 332-40.
153. Morrison-Graham, K., et al., *A PDGF receptor mutation in the mouse (Patch) perturbs the development of a non-neuronal subset of neural crest-derived cells*. Development, 1992. **115**(1): p. 133-42.
154. Ser, O.S., et al., *The comparison of serum TGF-beta levels and associated polymorphisms in patients with coronary artery ectasia and normal coronary artery*. Egypt Heart J, 2021. **73**(1): p. 32.