

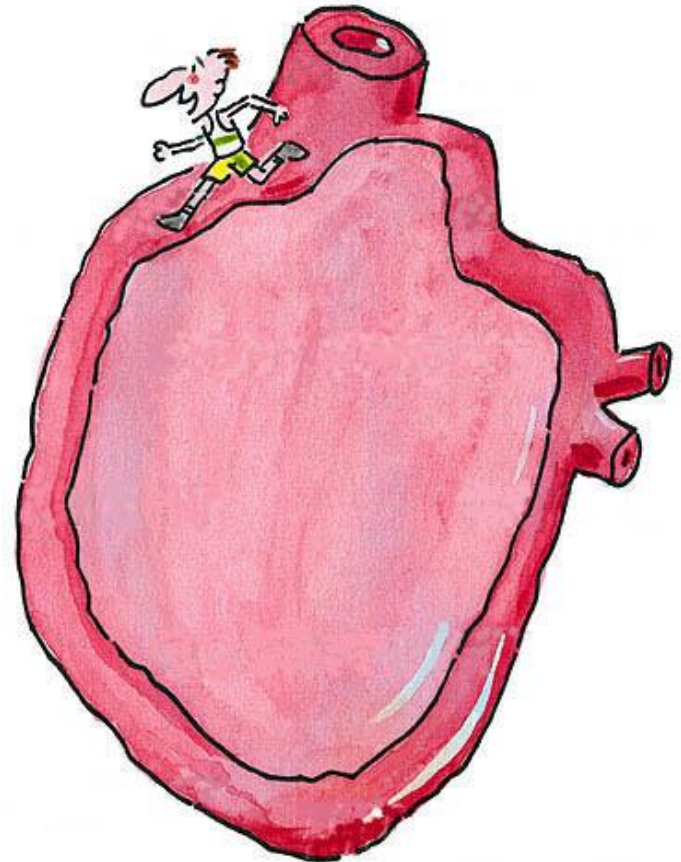
Ateroskleróza a ischemická choroba srdeční

Metabolismus myokardu

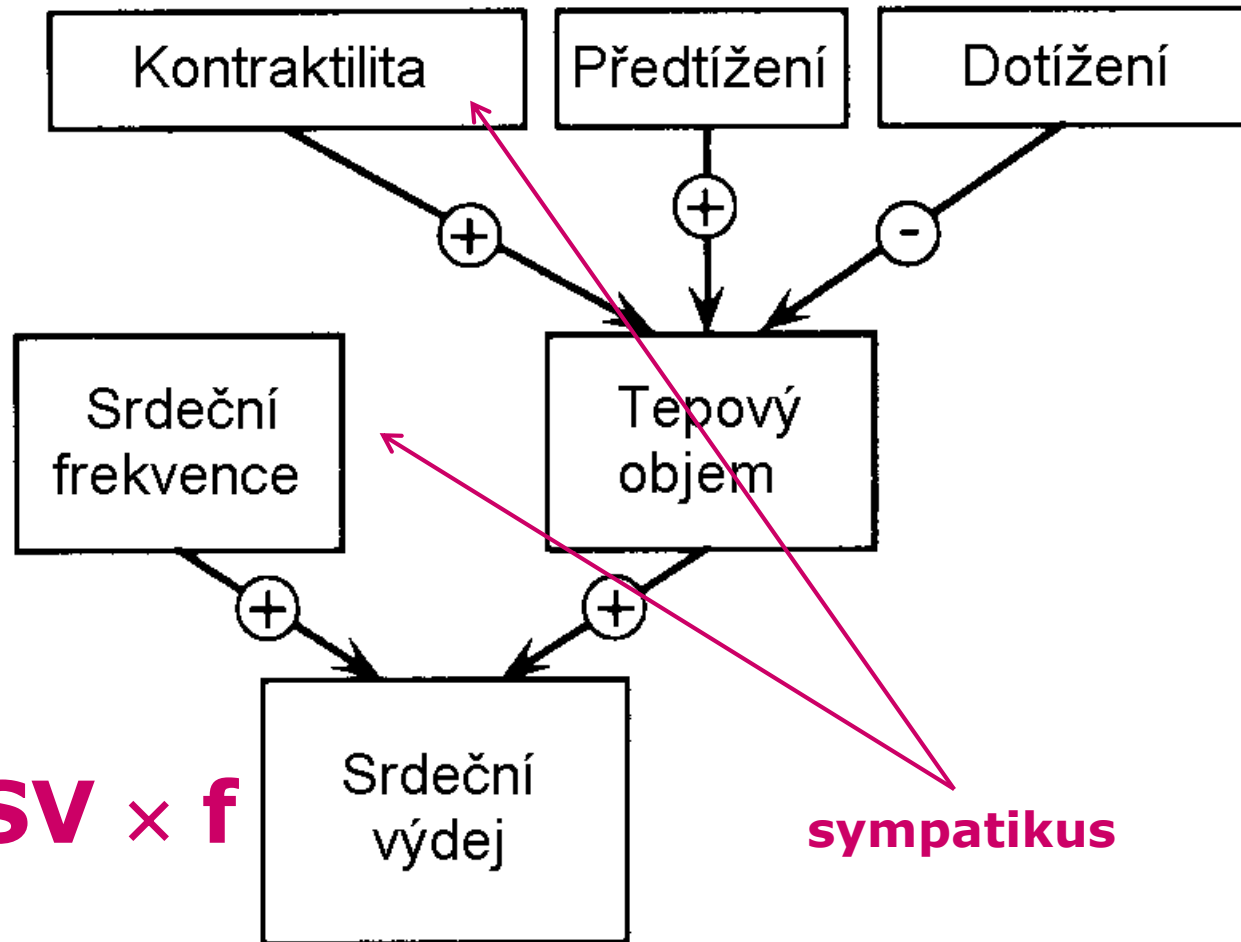
Koronární řečiště

Rizikové faktory a patogeneze AS

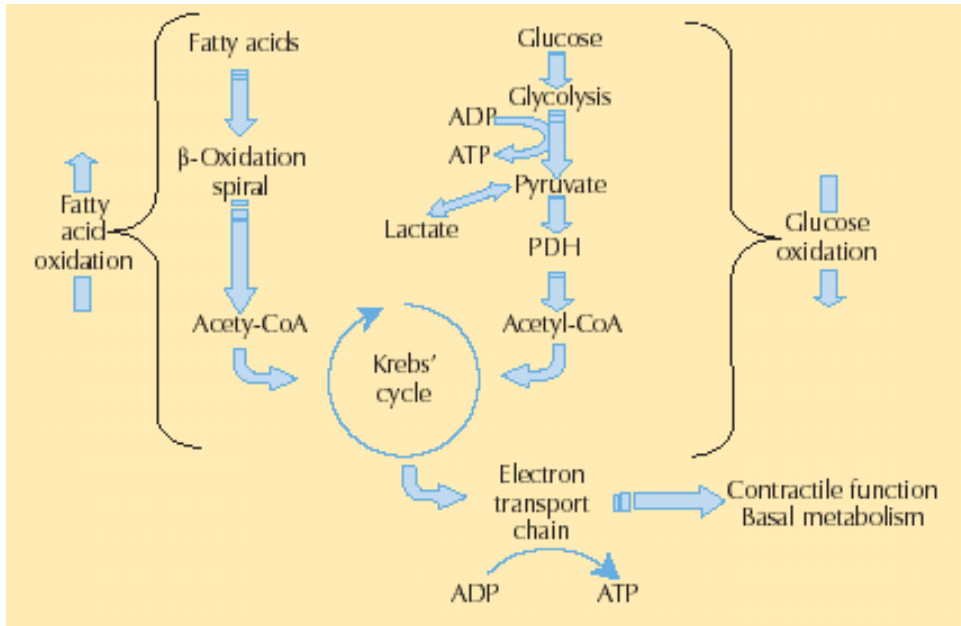
Klinické formy ICCHS



K tomu aby srdce dělalo co se po něm chce potřebuje energii !!!!



Metabolizmus myokardu



srdce je **pumpa**, která musí kontinuálně zajišťovat 2 procesy:

- **automacie** (tvorba akčního potenciálu)
- **kontrakce**

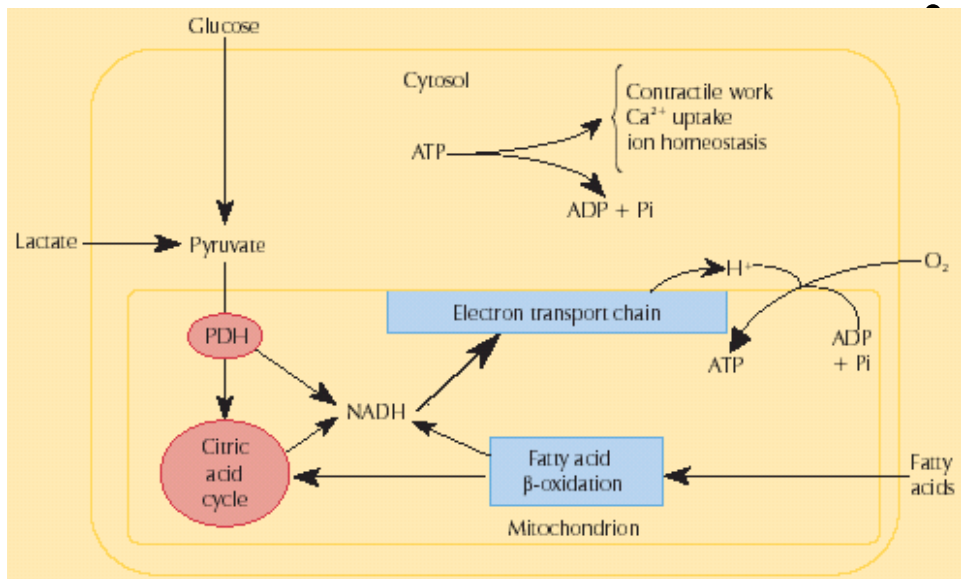
myokard má tudíž velmi vysoké nároky na dodávku **ATP**

- pro kontrakci
 - aktin/myosin – ATP
 - manipulace s Ca^{2+} (Ca^{2+} ATPáza)
- pro repolarizaci
 - Na^+/K^+ ATPáza

ATP je produkováno oxidací substrátů

- FFA
- glukóza (glykogen)
- ketolátky, AK, laktát

myokard tedy vyžaduje **značné množství O_2** a musí být tudíž dobře perfundován !!!



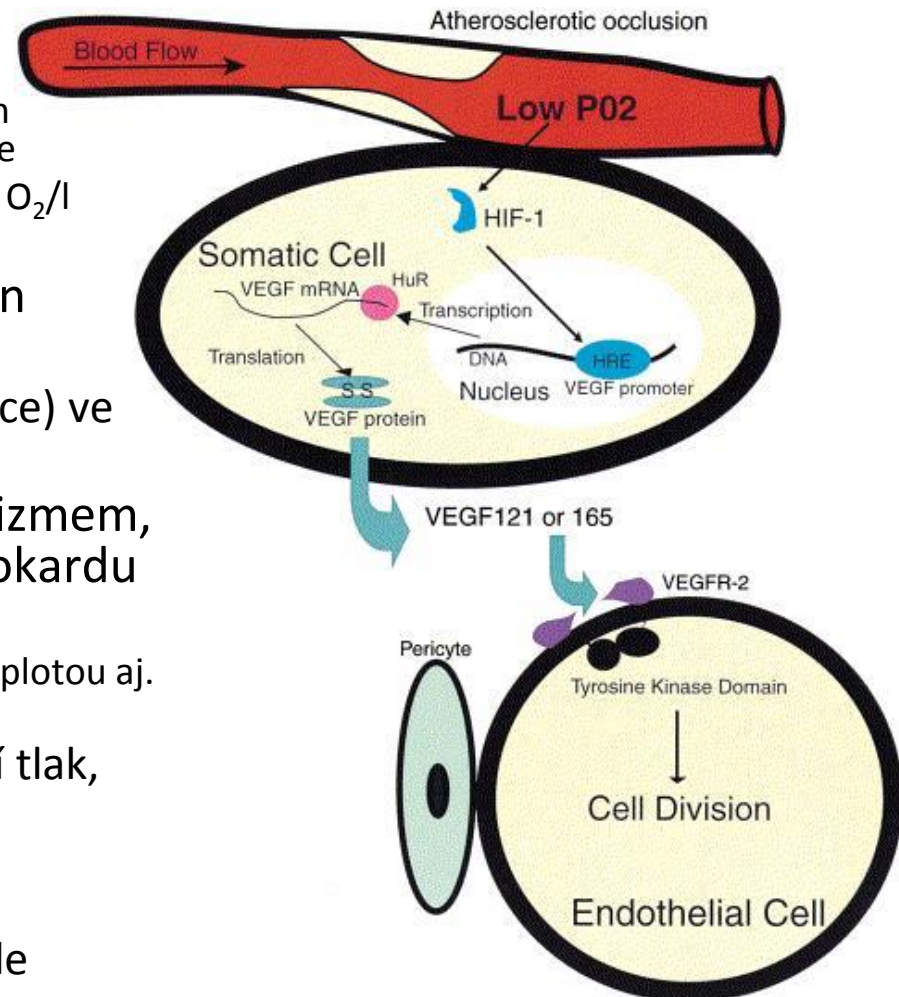
Extrakce O₂ různými tkáněmi /orgány

Tkáň / orgán	CaO ₂ - CvO ₂ (vol %)	% extrakce
srdce	10 - 12	65 - 70
kosterní sval (v klidu)	2 - 5	13 - 30
ledvina	2 - 3	13 - 20
střevo	4 - 6	25 - 40
kůže	1 - 2	7 - 13
celý organismus		20 - 30 %

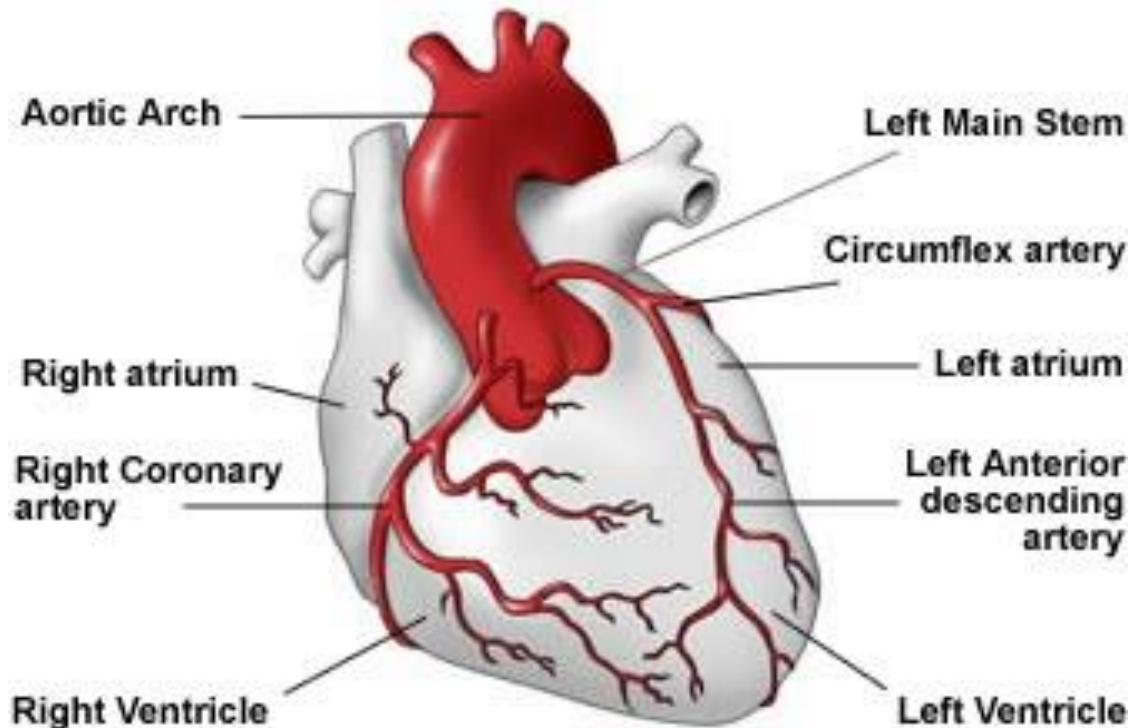
- teoreticky maximální množství kyslíku, které může být v dané tkáni extrahováno (CaO₂ - CvO₂) je asi 20 vol % (při CaO₂ = 200 ml O₂/l)
- ve skutečnosti je však maximální extrakce kyslíků asi 15 - 16 vol % vzhledem ke povaze disociační křivky hemoglobinu
- z tohoto pohledu již **zdravé srdce extrahuje už v klidu dvě třetiny veškerého fyziologicky dostupného kyslíku** (10 - 12%)
- při zátěži je nutno zvýšit průtok krve myokardem (**koronární rezerva**), zvýšení extrakce již není možné

Koronární průtok – kvantitativní aspekty

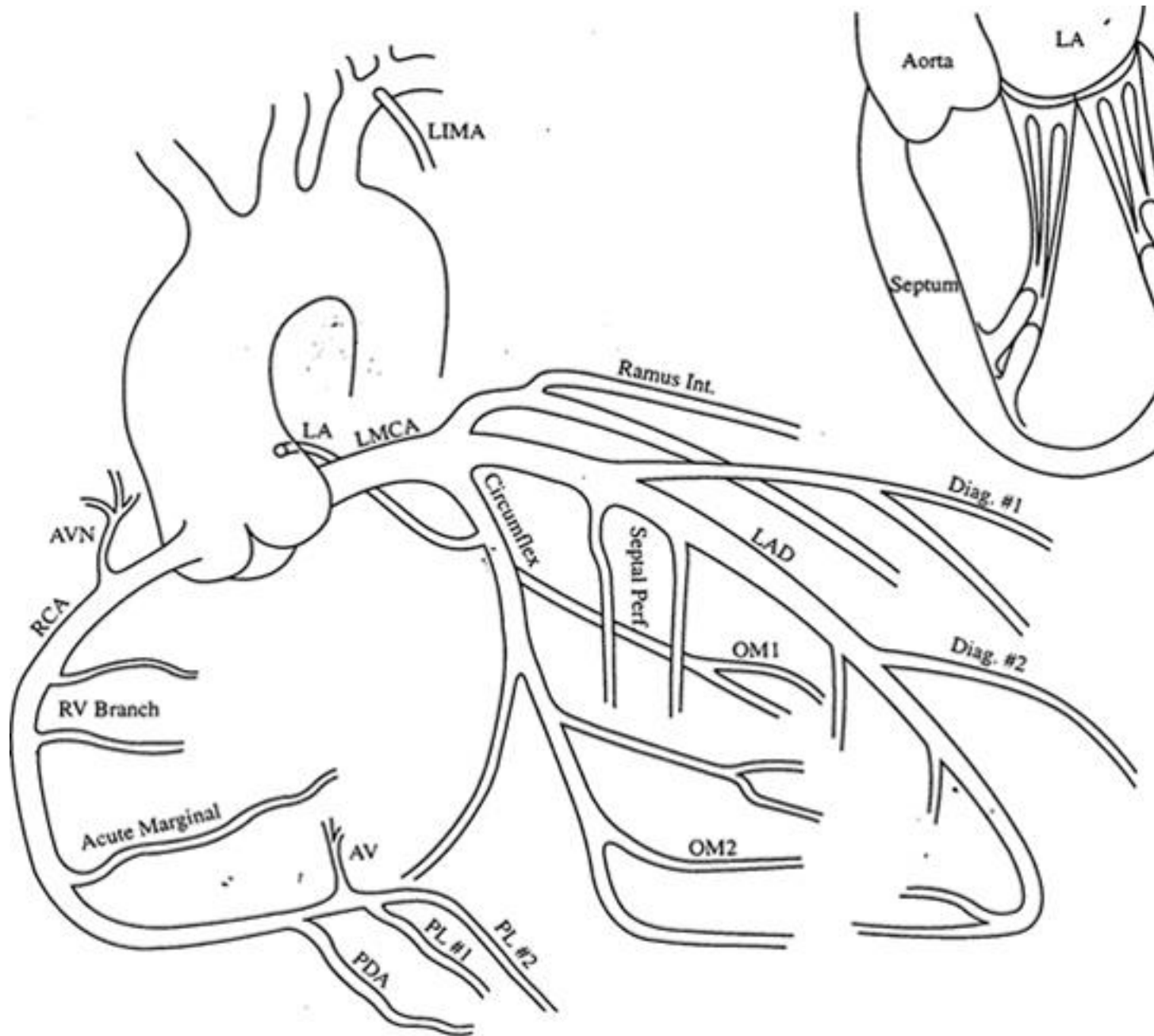
- množství kyslíku přiváděné koronární krví (VO_2):
~45 ml O_2 /min
 - $VO_2 = Q_m \times CaO_2$
 - průtok myokardem (Q_m) = 210 – 240 ml/min v klidu ale 1000 – 1200 ml/min během zátěže
 - koncentrace v arteriální krvi (CaO_2) = 200 ml O_2 /l
 - pro $PaO_2 = 13.3$ kPa a $c[Hb] = 150$ g/l
- spotřeba v klidovém stavu: ~30 ml O_2 /min (~65 - 70% dostupného O_2)
 - velmi vysoká extrakce O_2 (A - VO_2 difference) ve srovnání s jinými orgány
- při takovéto extrakci je jediným mechanismem, který dovede zvýšit přívod kyslíku do myokardu **zvýšení krevního přítoku**
 - zvýšení extrakce z hemoglobinu acidózou, teplotou aj. již není účinné
 - vzhledem k tomu, že aorta má konstantní tlak, tohoto lze docílit jedině **vazodilací v koronárním řečišti = koronární rezerva**
 - určitý stupeň neovaskularizace (HIF1 → angiogeneze) je rovněž možný, ale obvykle nestačí



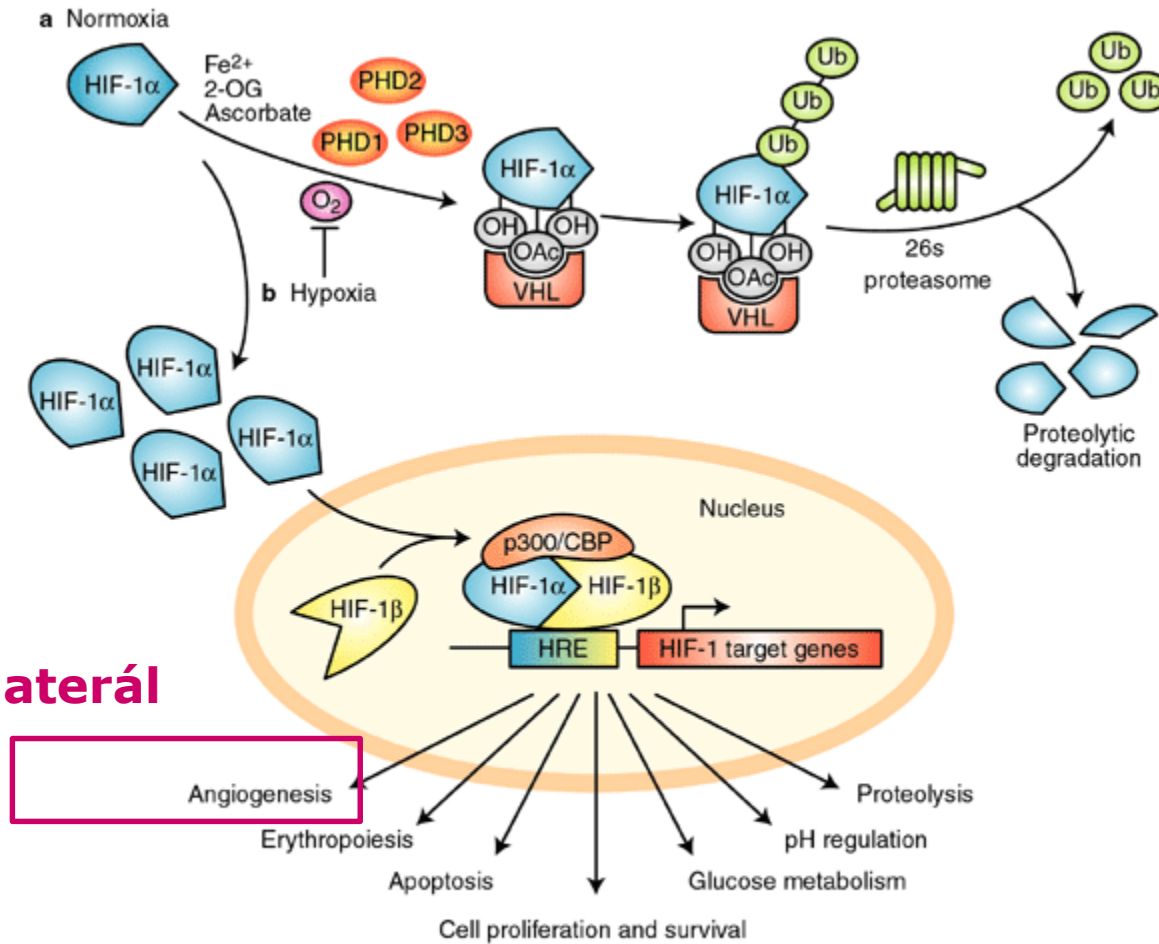
Krevní zásobení srdce



- dodávka O_2 je zajišťována cévním zásobením – **koronární (věnčité) arterie** – větve vzestupné aorty
 - (1) levá koronární arterie
 - (a) levá přední sestupná větev
 - přední část LK a PK a přední část septa
 - (b) ramus circumflexus
 - levá a zadní část LK
 - (2) pravá koronární arterie
 - zásobuje PK



Reakce buněk na hypoxii

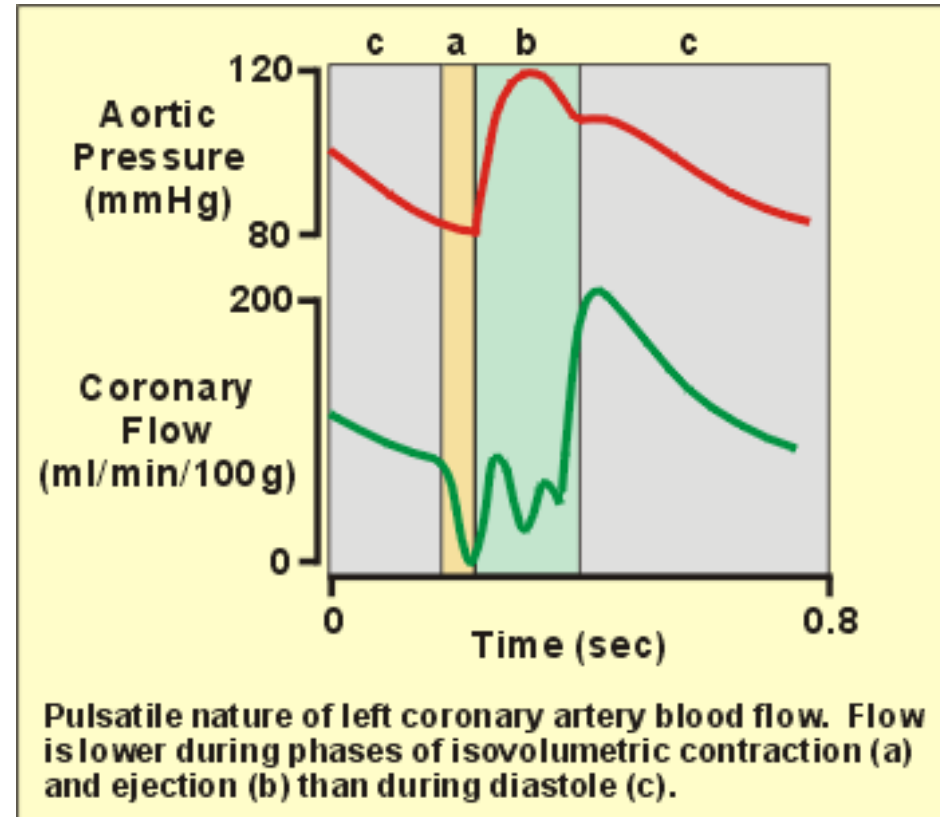


tvorba kolaterál

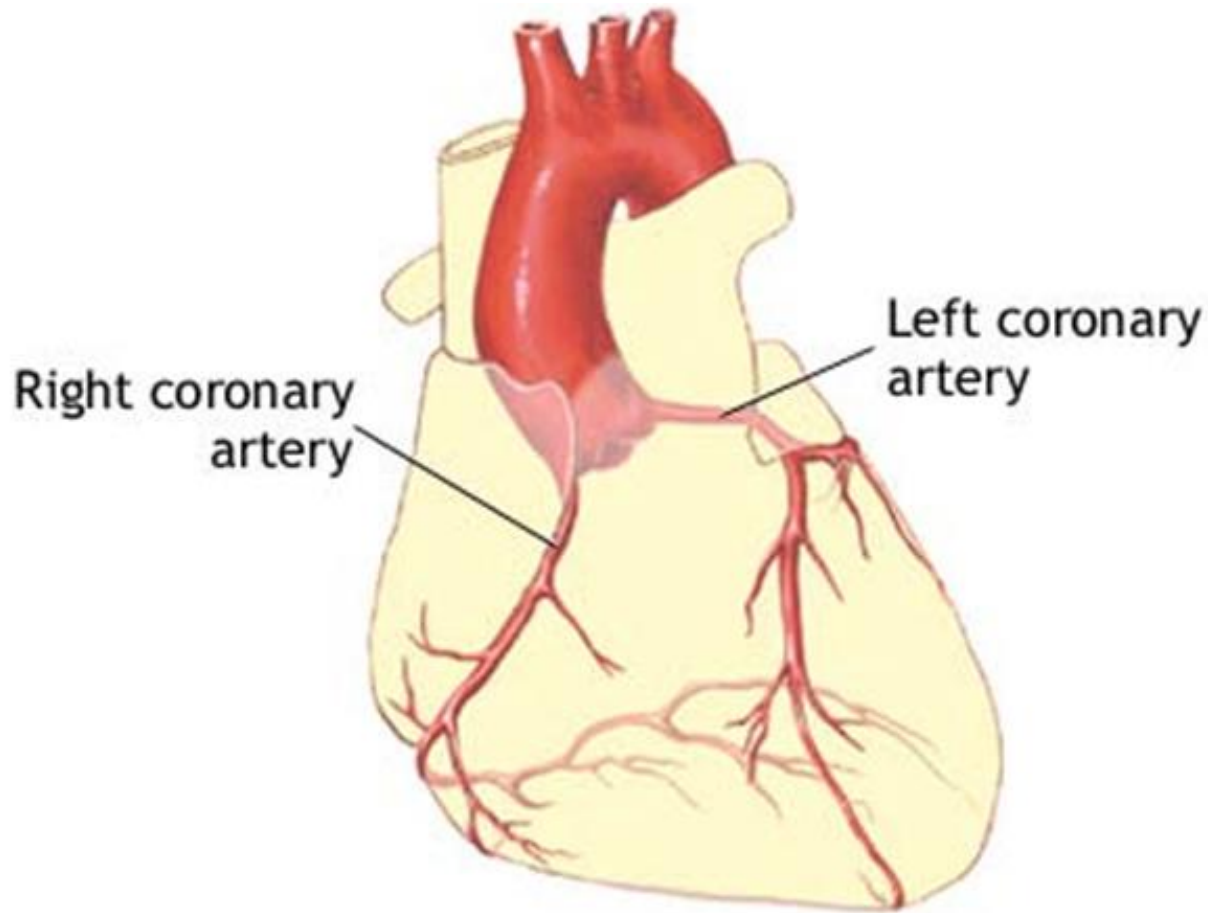
HIF-1 α regulation by proline hydroxylation

Koronární průtok – časové aspekty

- průtok je **omezen během systoly** protože:
 - (1) dochází k dočasné blokádě ústí koronárních tepen otevřenou aortální chlopní
 - (2) rychlý průtok během systoly “vysává” krev do hl. toku (tzv. “Venturiho efekt”)
 - (3) komprese cév během systolické kontrakce
- většina průtoku se realizuje během diastoly
 - **tachykardie** zkracuje diastolu a tím průtok
- koronární arterie procházejí myokardem ve směru od povrchu (epikardu) do nitra (k endokardu)
 - oblasti blíže **endokardu** jsou tudíž přirozeně více náchylné k ischemii, zejm. při
 - ↓ **perfuzního tlaku** (např. ateroskleróza)
 - nebo ↑ **intrakardiálního tlaku** (např. srdeční selhání)

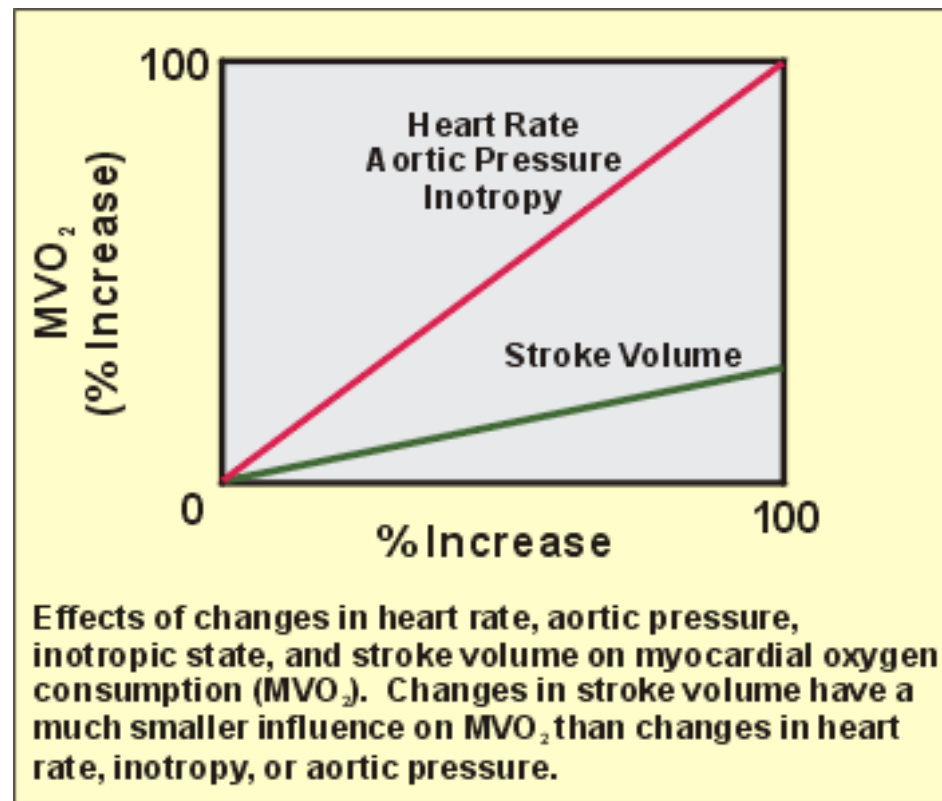


(Problematický) odstup koronárních tepen těsně za chlopní



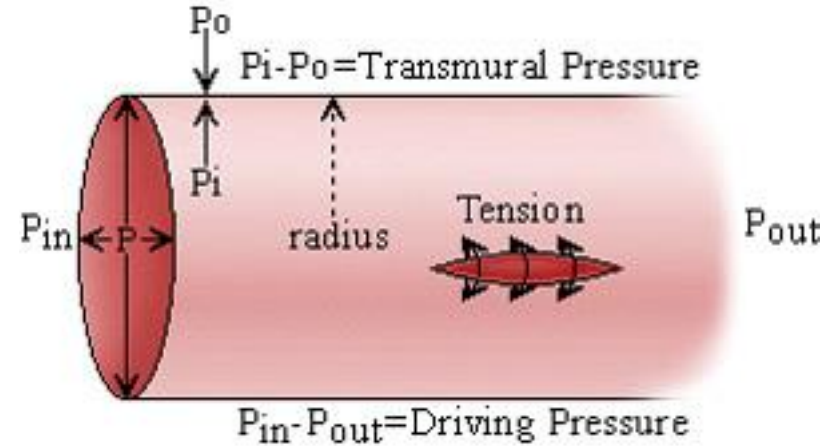
Faktory ovlivňující spotřebu O_2 myokardem

- (1) napětí ve stěně
 - to je důvodem proč spotřeba O_2 (MVO_2) roste při tlakovém nebo objemovém přetížení
 - ale rozdílně !! →
- (2) kontraktilita
 - efekt sympatiku zvyšuje MVO_2 , nevýhodné zejména u dlouhodobé hyperaktivity
- (3) srdeční frekvence
 - opět sympatikus, zvláště dlouhodobá aktivace
- (4) objem svaloviny myokardu
 - proto MVO_2 roste u srdeční hypertrofie, zvláště maladaptní
- hrubým odhadem energetických nároků srdce je **tension - time index (TTI)**



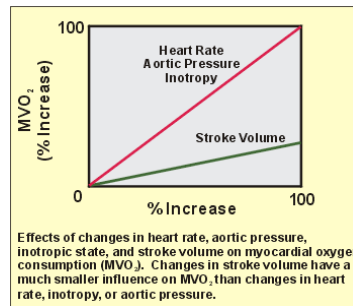
Napětí ve stěně x tlakové a objemové přetížení x spotřeba O₂

- **napětí ve stěně (σ)** = tenze generovaná myocyty, která má za výsledek určitý intraventrikulární tlak při daném průměru komory
- tlakové a volumové přetížení mají velmi rozdílný efekt na MVO₂
 - ↑ afterload = ↑ **tlak**
 - ↑ preload = ↑ **volum** (plnění ~ end-diastolický objem)

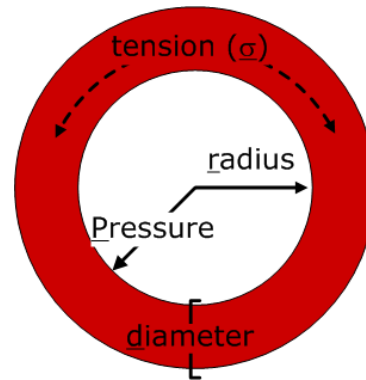


- $V = 4/3\pi \times r^3$
- $r = \sqrt[3]{V}$
- $\sigma = P \times \sqrt[3]{V} / d$

viz předchozí slide



- 100% zvýšení objemu komory (V) zvýší napětí ve stěně (σ) jen o 26%
- zatímco zvýšení tlaku v komoře (P) o 100% zvýší napětí ve stěně (σ) o 100%!



La Place law:

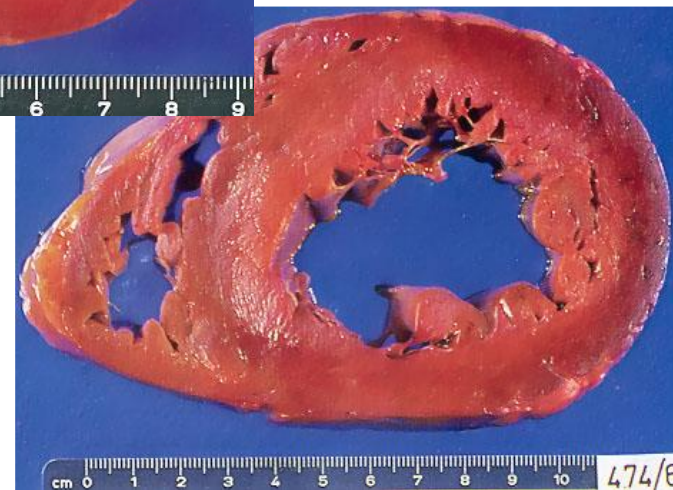
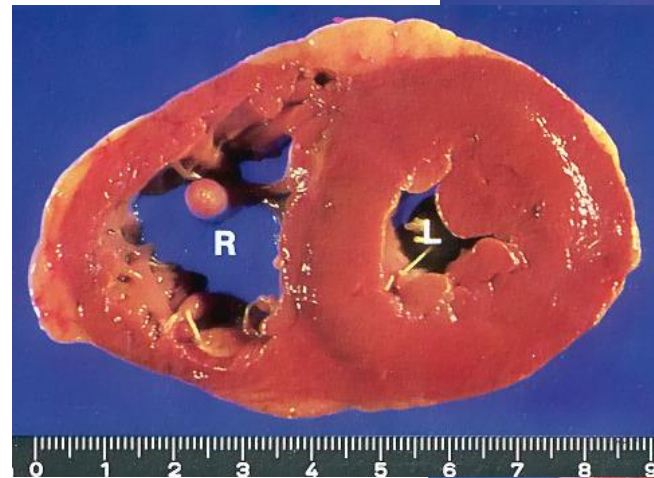
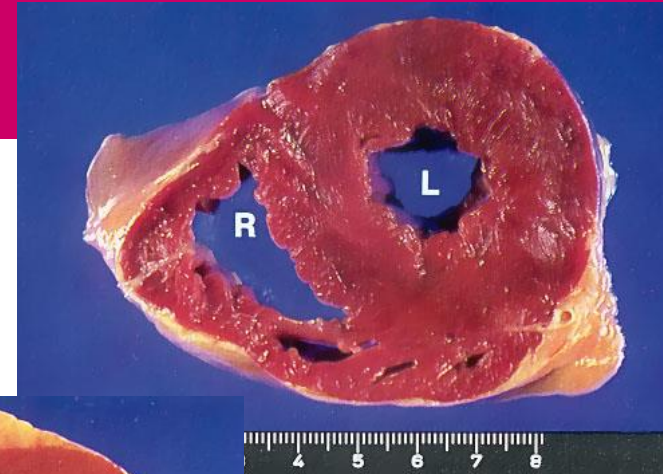
$$\sigma = P \times r / d$$

Proč hypertrofie nakonec nesnižuje spotřebu O_2 myokardem

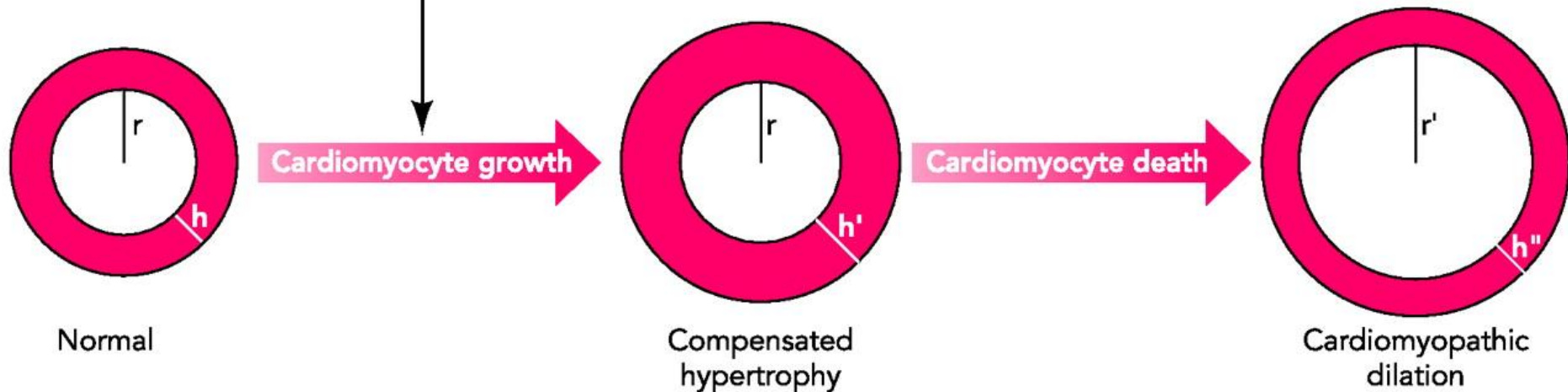
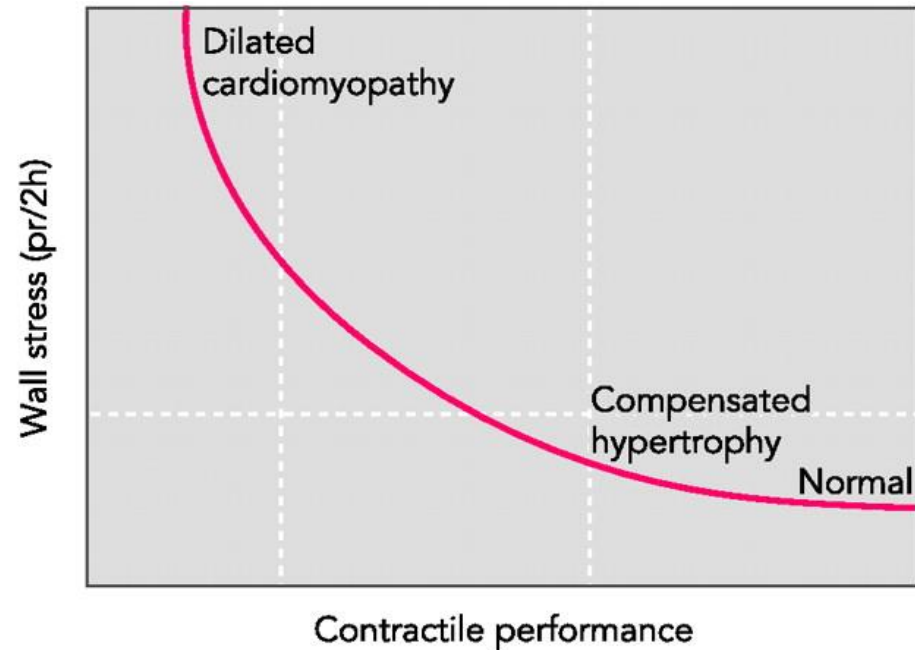
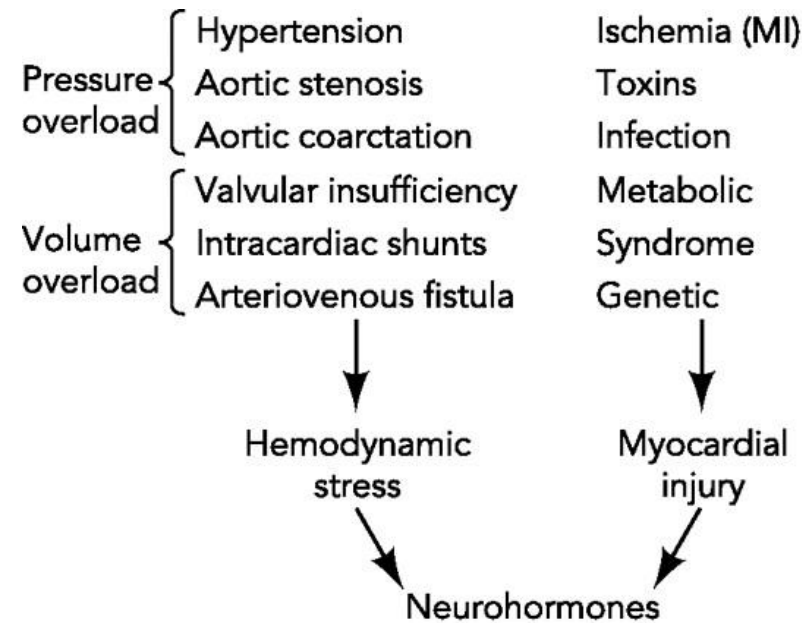
- hypertrofie (= \uparrow tloušťky stěny (d)) je kompenzační reakcí přetíženého myokardu (**tlakově** či **objemově**), která chce normalizovat napětí ve stěně (σ na gram svaloviny)

- $\sigma = P \times r / d$
- když napětí ve stěně (tj. potřeba generovat větší tlak bránící rozpětí svaloviny při přetížení) a tím i MVO_2 vzroste, hypertrofie iničiálně kompenzuje a snižuje MVO_2

- ale jak se dále celková masa myokardu zvětšuje, MVO_2 dále rovněž roste
 - hypertrofie není provázána adekvátním “zhuštěním” koronárního řečiště



Dynamika rozvoje hypertrofie

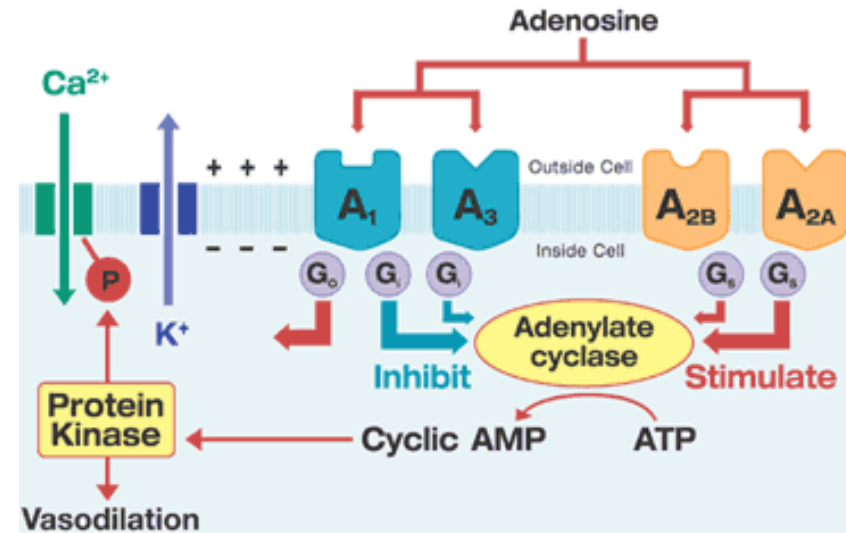


Koronární průtok - autoregulace

- autoregulace je těsně spojena se spotřebou kyslíku
 - mezi 60 až 200 mmHg perfúzního tlaku (tj. systémový tlak) zajišťuje normální koronární průtok za situace měnícího se aortálního tlaku
 - během zátěže lze dosáhnout maxima zvýšení průtoku (koronární rezerva)

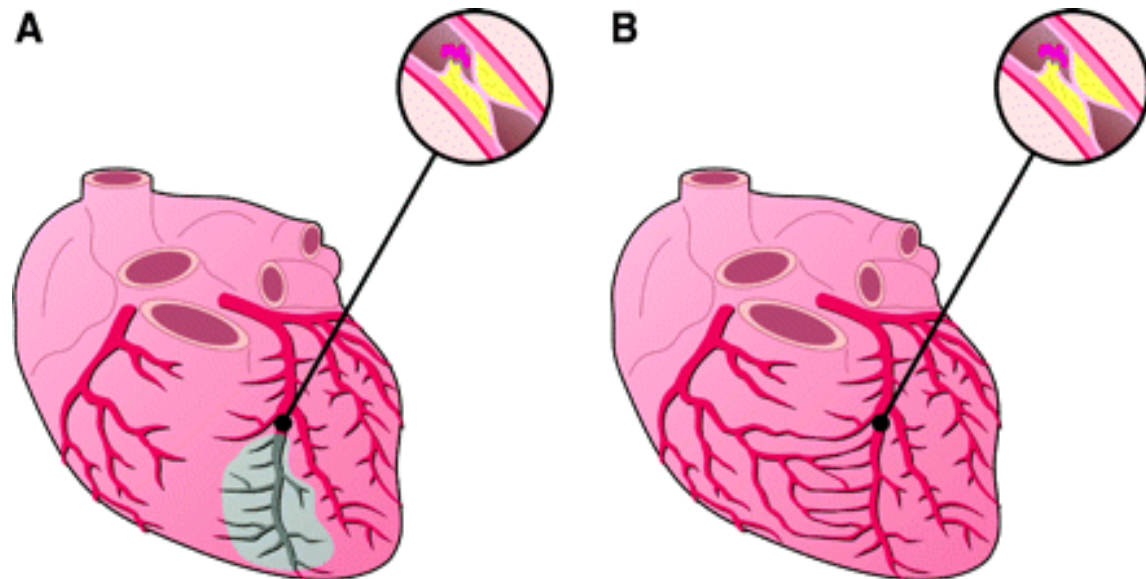
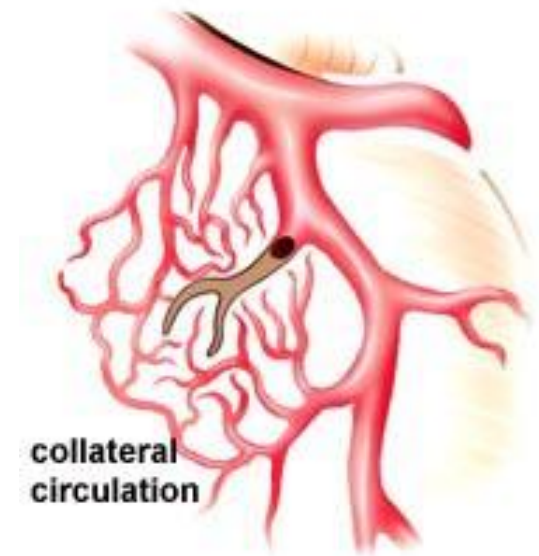
- mediátory:

- (1) **adenosin**
 - nejdůležitější mediátor aktivní hyperemie v srdci
 - metabolický “propojovač” mezi spotřebou kyslíku a koronárním průtokem = je tvořen z AMP účinkem 5'-nukleotidázy
 - AMP je produktem hydrolýzy intracelulárního ATP a ADP
- (2) **oxid dusnatý (NO)**
 - velmi důležitý regulátor koronárního průtoku, produkován endoteliálními bb. (syntézou oxidu dusnatého)
- (3) **sympatická aktivace**
 - aktivace **β 1-receptoru** (více než α 1-receptoru) vede ke koronární vazodilataci (ale také zvýšení frekvence a kontraktility)

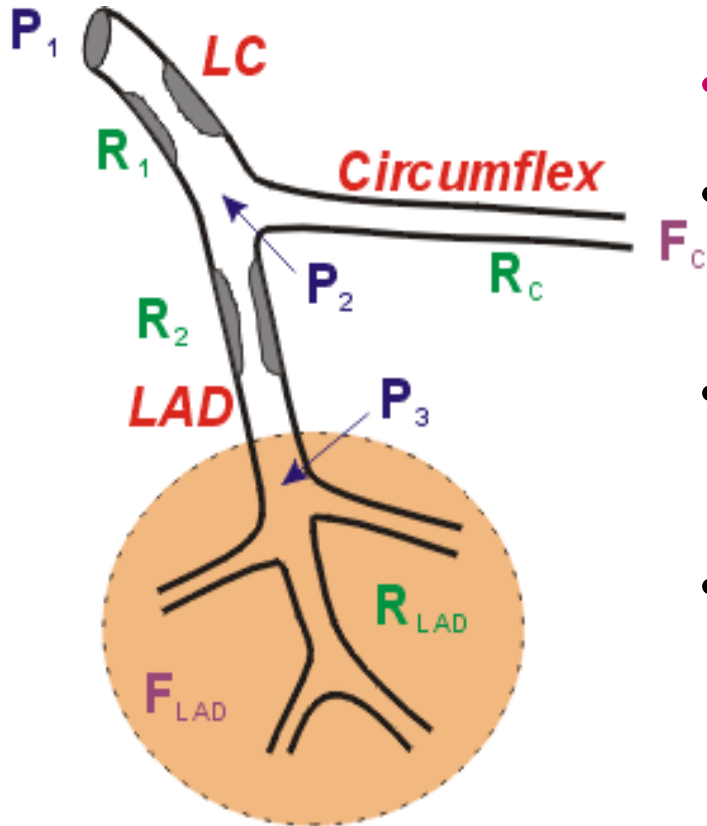


Koronární kolaterály & angiogeneze

- zvýšení krevního zásobení ischemického myokardu může být dosaženo
 - (1) využitím a přesměrováním stávajících kolaterál
 - zodpovídá za rozdílnou citlivost ke snížení koronární rezervy různá denzita preexistujících kolaterál u jednotlivců v populaci ?
 - (2) de novo angiogenezí
- angiogeneze = pučení kapilár, které vede k vytvoření nových cév, tj. odboček stávající vaskulatury
 - v důsledku hypoxie
 - cesta HIF-1/VEGF
- doprovodná angiogeneze bohužel selhává při hypertrofii myokardu
 - není úměrná nárůstu objemu kardiomyocytů a dalších struktur

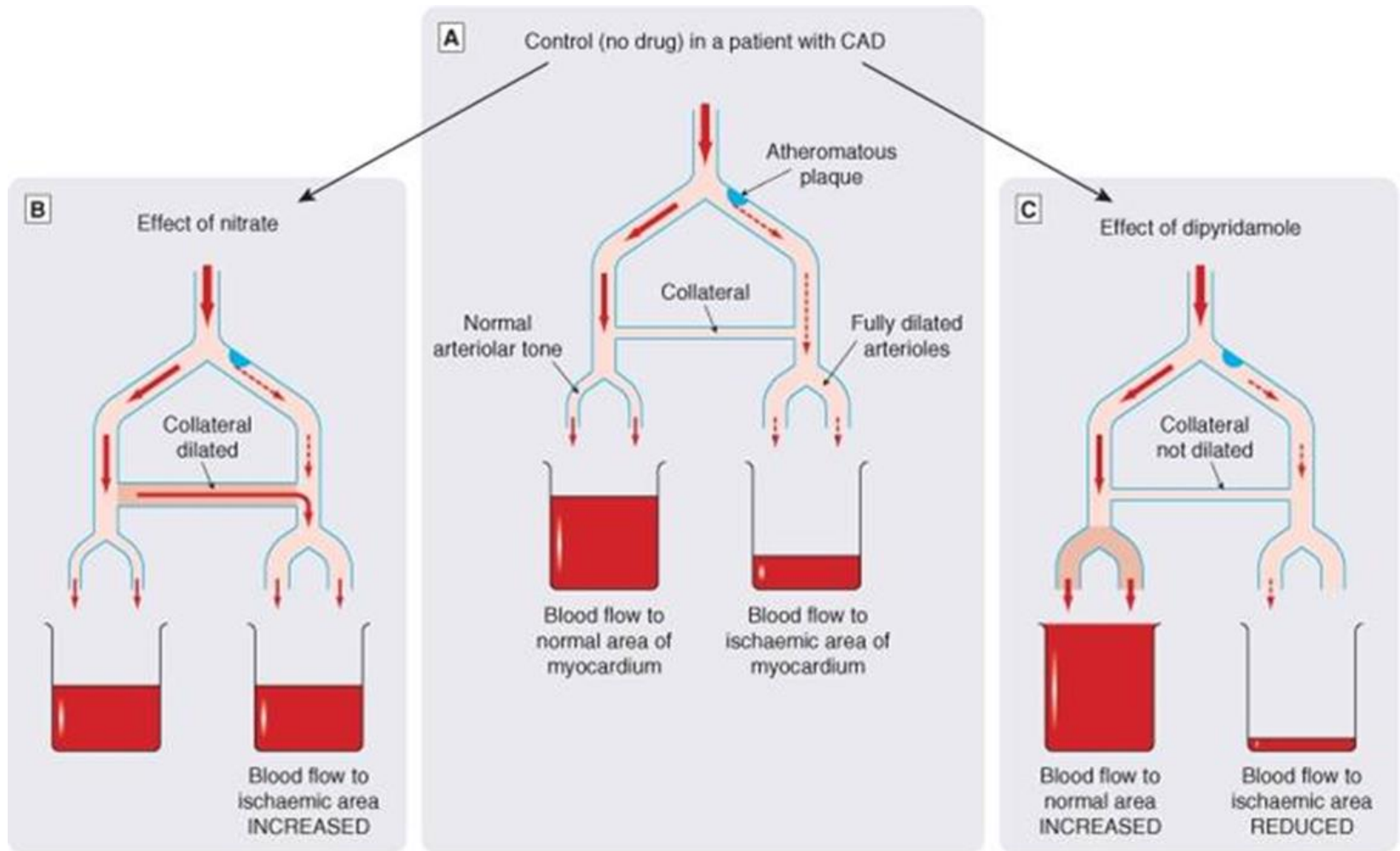


Důsledky O₂/ATP deplece



- **systolická dysfunkce** = ↓ kontraktility
 - ↓ EF (ejekční frakce), ↓ SV (stroke volume, tepový objem)
- **diastolická dysfunkce** = ↓ diastolické relaxace
 - ↑ EDP (end-diastolic pressure)
- v obou případech je důsledkem srdeční selhání, definované jako ↓ **CO** (cardiac output, **srdeční výdej**)
 - v nejtěžší možné formě = kardiogenní šok
- srdce musí zapojit kompenzační mechanismy, které vždy znamenají zvýšení nároků na dostupnost kyslíku
 - nutno zapojit mediátory zvyšující koronární průtok
- ale pozor! při autoregulačních a systémových reakcích vedoucích k vazodilataci je odezva vždy vydatnější ve zdravé/intaktní části koronárního řečiště - **vaskulární "steal"**
 - stenotické arterie nereagují na stimulaci a zdravé/reaktivní tedy "kradou" průtok již tak ischemickým oblastem
- akumulace K⁺, laktátu, serotoninu a ADP způsobuje **ischemickou bolest** (angina)
- v méně pokročilém stadiu se bolest objevuje pouze při zátěži, později rovněž v klidu

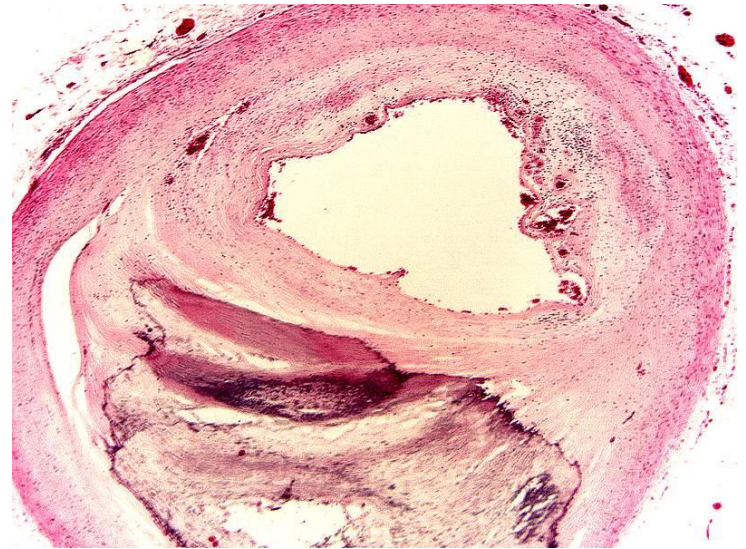
Nitráty napravují vaskulární „steal“ dilatací kolaterál



Příčiny myokardiální ischemie

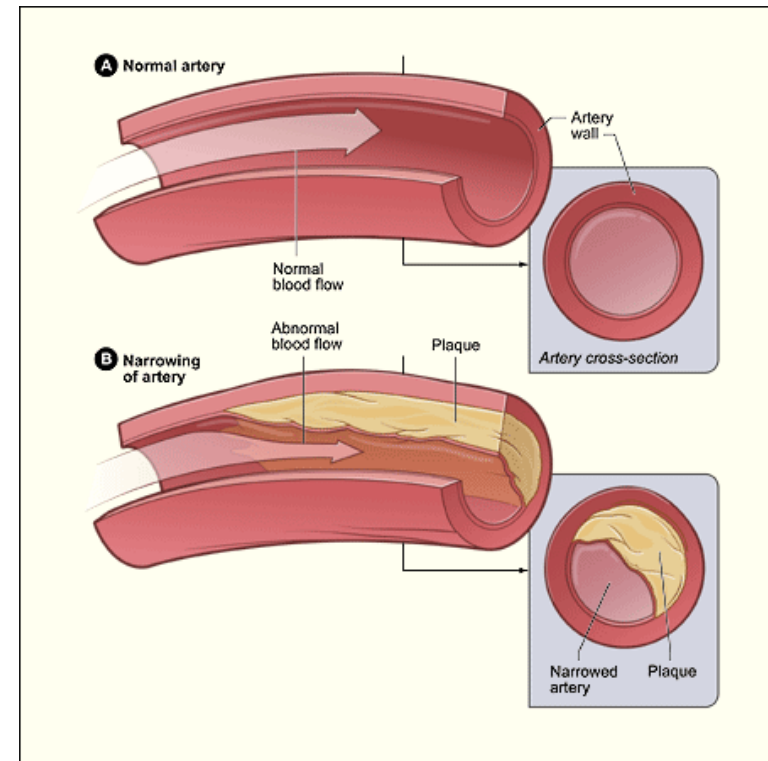
- myokardiální ischemie = nerovnováha mezi zásobením kyslíkem (a zásadními nutrienty) a nároky kladenými na myokard (zatížením)
- příčiny:
 - (1) redukce koronární perfúze v důsledku fixní mechanické obstrukce
 - (a) koronární ateroskleróza (s či bez nasedající trombotizace) = ischemická choroba srdeční (ICHS)
 - (b) trombembolismus (ze vzdáleného místa)
 - (2) dynamická obstrukce v důsledku vaskulárního spasmu
 - (3) “nemoc malých tepen”
 - diabetická mikroangiopatie
 - polyarteritis nodosa
 - systémový lupus erythematoses
 - (4) porucha oxygenace krve nebo porucha nosiče kyslíku
 - hypoxická či anemická hypoxie
 - (5) neúměrně zvýšená spotřeba kyslíku
 - ↑↑↑ CO (např. thyreotoxikóza)
 - hypertrofie myokardu jako následek objemového nebo tlakového přetížení
- (1) a (2) postihují větší arterie a větve (epikardiálně)
- (3) až (5) menší terminální větve a velmi často nasedají na předešlé dva procesy
- vůbec nejčastější příčinou srdeční ischemie je (1a) koronární ateroskleróza (AS)

Tepny postižené aterosklerózou (AS)



AS – základní fakta

- AS je nejčastějším typem arteriosklerózy
 - tj. jakékoliv snížení elasticity cévy, např. AS, kalcifikace medie aj.
- AS představuje degenerativní proces ve stěně cév (na začátku zejm. intima) **na podkladě chronického zánětu**
- je důsledkem **multifaktoriálního** působení endogenních faktorů (velmi často s určitou genetickou komponentou) a faktorů zevního prostředí
- teoreticky může postihnout jakoukoliv cévu, prakticky hlavně **arterie** (= arterioskleróza)
 - což podtrhuje velkou roli **krevního tlaku**
 - z arterií ale zase ne všechny, ale zejména ty **v predilekčních lokalizacích** (tj. bifurkace a nelaminární proudění)
 - např. koronární řečiště, mozková cirkulace, odstup a. renalis, truncus coeliacus, bifurkace tepen DKK
- v patogenezi se uplatňují zejm.
 - (1) modifikované lipoproteiny (LDL)
 - (2) makrofágy odvozené z monocytů
 - (3) normální bb. stěny cév
- morfologicky se rozlišuje několik **stádií** (resp. mikroskopických nálezů při rozvoji AS procesu):
 - (1) tukový proužek
 - (2) fibrózní plát
 - (3) komplikovaný plát



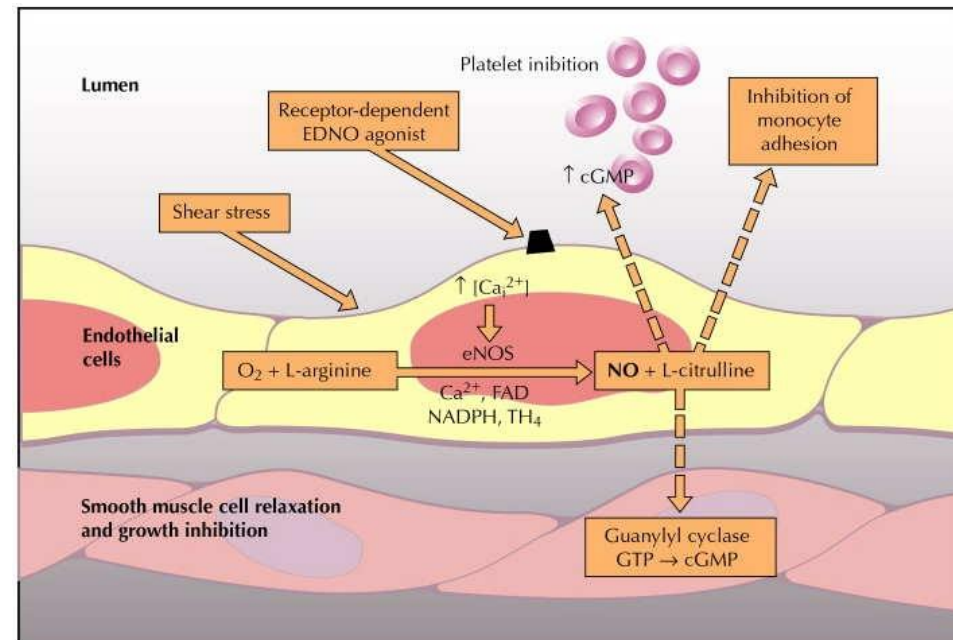
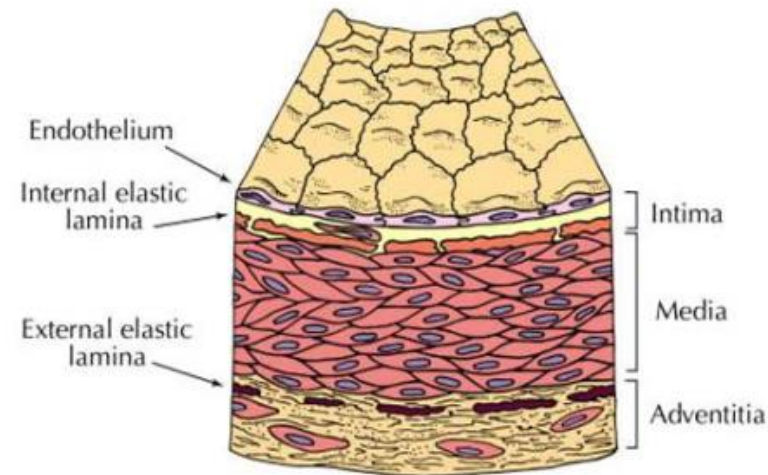
Rizika vs. kardiovaskulární mortalita

- identifikace rizikových faktorů AS pomocí **prospektivních** studií
 - **Framinghamská studie** – identifikace hl. KV rizikových faktorů: ↑ TK, ↑ cholesterol, ↑ triglyceridy, ↓ HDL, kouření, obezita, diabetes, fyzická inaktivita, ↑ věk, pohlaví (mužské) a psychosociální faktory
 - originální kohorta (od r. 1948)
 - » 5,209 osob (32 – 60 let) z Framingham, Massachusetts, USA
 - » detailní vyšetření každé 2 roky
 - II. kohorta (od r. 1971)
 - » 5,124 dospělých potomků
 - III. kohorta
 - » 3,500 dětí (vnuků původních participantů)
 - pozdní klin. manifestace dlouhodobě nekompensované hypertenze
 - IM, mozková mrtvice (→ ateroskleróza)
 - srdeční selhání (→ levostranná srd. hypertrofie)
 - selhání ledvin (→ hyperfiltrace, nefroskleróza)
 - retinopatie

Rizikové faktory rozvoje AS
Faktory s význ. podílem genetiky
↑ hladiny LDL a VLDL, ↓ hladiny HDL
↑ lipoprotein apo(a)
hypertenze
diabetes mellitus
mužské pohlaví
↑ hladina homocysteinu
↑ hladina hemostatických faktorů (např. fibrinogen, PAI, ..)
metabolický syndrom/inz. rezistence
obezita (resp. některé adipokiny, ...)
chronický zánět (CRP, cytokiny, ...)
Faktory zevního prostředí
kouření
fyzická inaktivita
vysoký příjem tuků v dietě
některé infekce

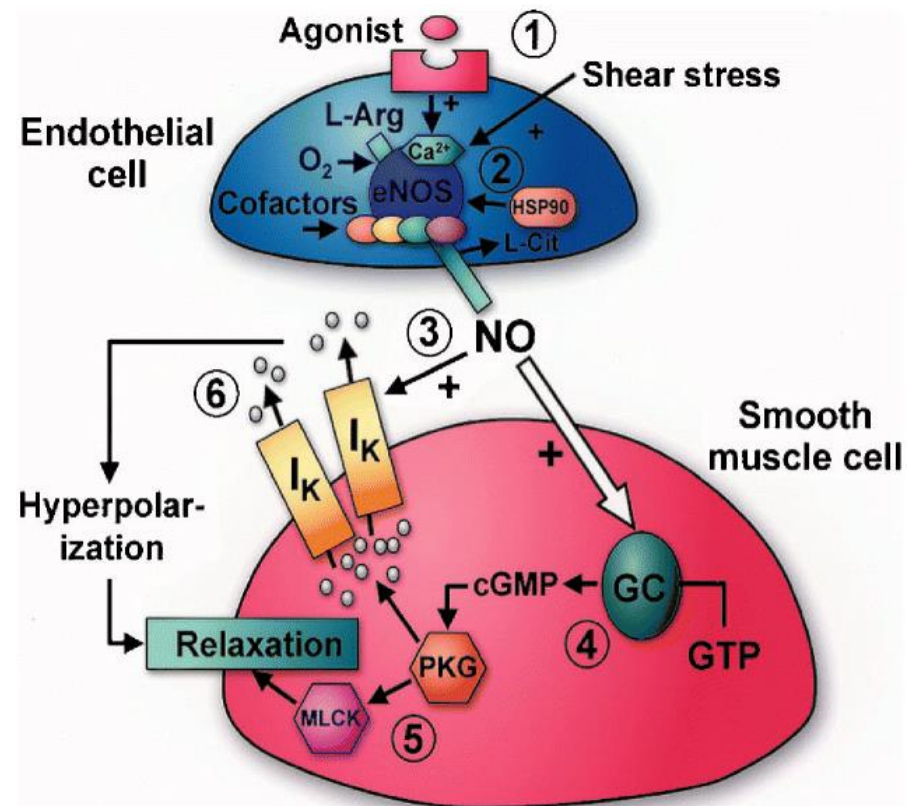
Funkce endotelových bb.

- (1) vazodilatace
 - hl. sval. bb. (SMC) medie cév – zvláště arteriol
 - pracují v těsném spojení s endoteliemi
 - účinkem hormonů, neurotransmiterů (**ACh**) nebo deformace endotelových bb. (**shear stress**) dochází k reakcím ovlivňujícím SMC prostřednictvím druhých posílů
 - fosfolipázy A2 (**PLA2**), která aktivuje cyklooxygenázu (**COX**) a prostacyclin syntázu (PCS) k produkci prostaglandinů (**PGI₂**). Ty snadno difundují k SMC
 - syntetáza oxidu dusnatého (L-argináza, **NOS**) produkuje vysoce difuzibilní plynný "neurotransmitter" **NO**, který účinkuje na SMC skrze G-proteinovou signalizaci a přímo přes iontové kanály
- (2) antiadhezivní /protizánětlivý účinek
 - fyziologický endotel netvoří VCAM, ICAM, selektiny, ...
- (3) antitrombotický, antiagregační a fibrinolytický účinek
 - heparansulfát
 - thrombomodulin
 - tPA

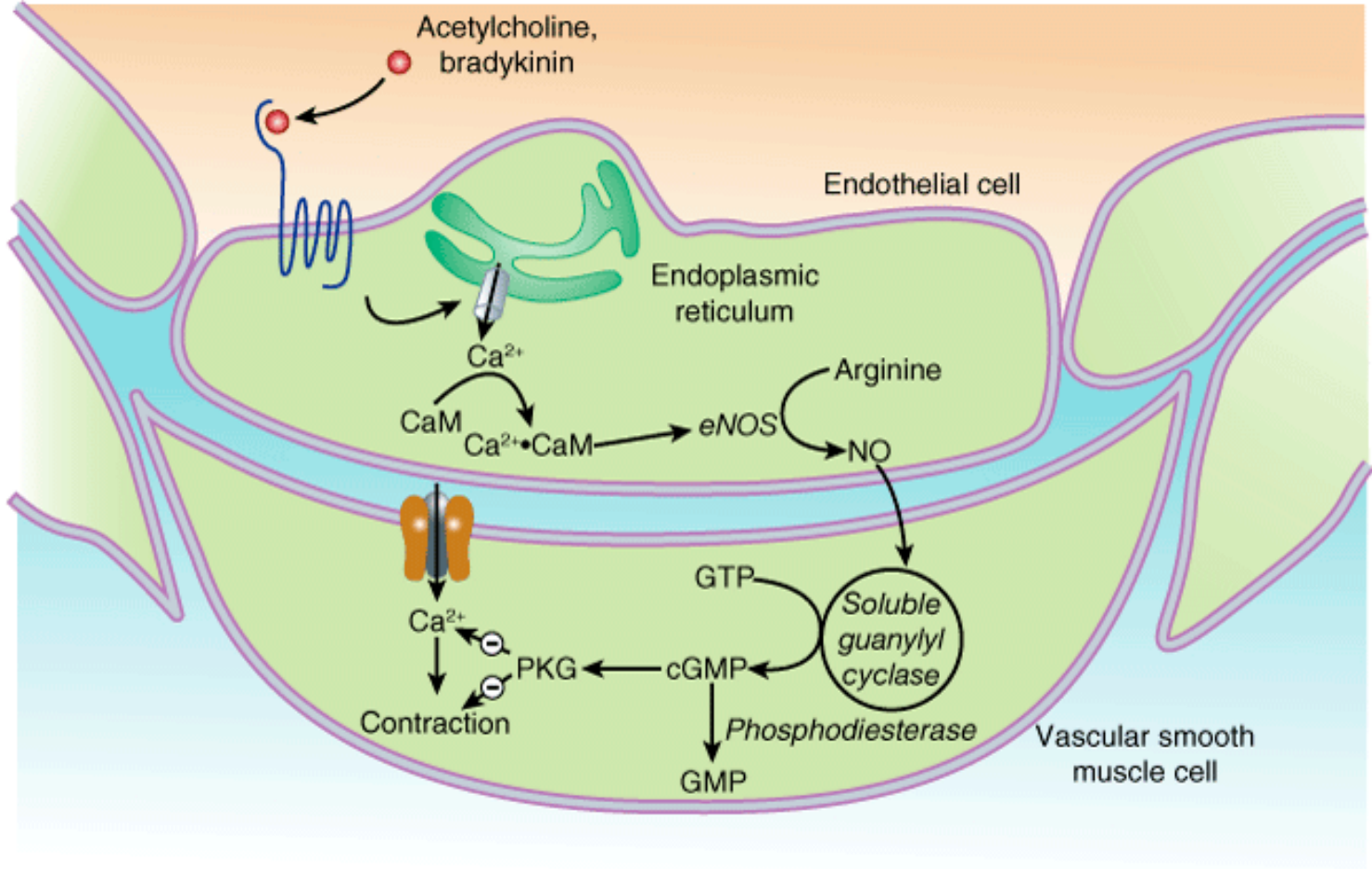


NO zprostředkovaná vazodilatace

Biosynthesis of the key endogenous vasodilator NO is principally performed by the calcium-dependent endothelial isoform of eNOS. This is triggered by the binding of agonists or by shear stress (1) and facilitated by a variety of cofactors and the molecular chaperone HSP90. The amino acid L-Arg is converted by eNOS into NO (2), with L-Cit as a byproduct. NO diffuses into adjacent smooth muscle cells (3) where it activates its effector enzyme, GC. GC (4) converts GTP into the second messenger cGMP, which activates PKG (5), leading to modulation of myosin light chain kinase and smooth muscle relaxation. PKG also modulates the activity of potassium channels (IK; 6), thereby increasing cell membrane hyperpolarization and causing relaxation. As shown, NO can also modulate potassium channels in a direct, cGMP-independent manner (Bolotina et al., 1994). NO, nitric oxide; eNOS, nitric oxide synthase; HSP90, heat-shock protein 90; L-Arg, L-arginine; L-Cit, L-citrulline; GC, guanylate cyclase; GTP, guanosine triphosphate; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; PKG, protein kinase G.



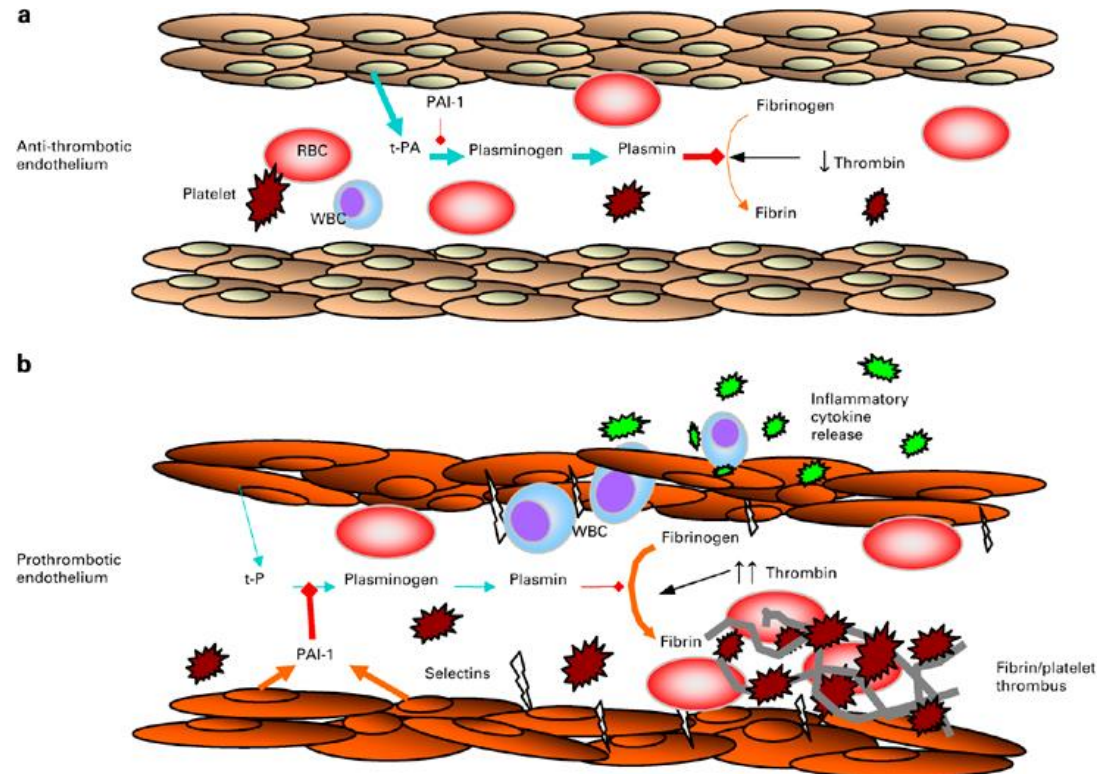
Působení agonistů na produkci NO



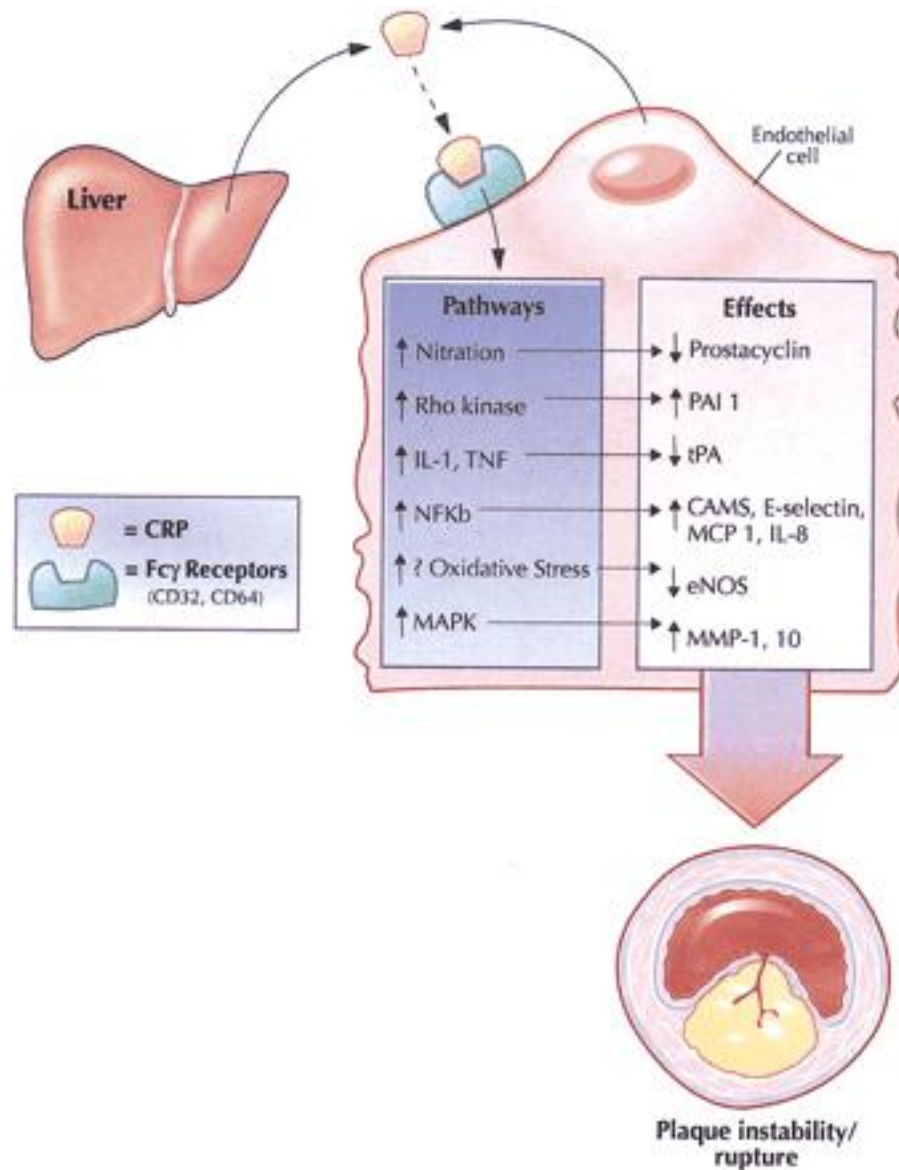
Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Endotelová (dys)funkce

- endotel má zásadní regulační vliv na funkci a morfologii cévy
- může být porušen mnoha různými mechanickými, chemickými i biologickými inzulty, zejm. v důsledku:
 - zvýšeného tlaku na cévní stěnu (hypertenze)
 - nepřiměřený mechanický shear stres (turbulentní proudění - bifurkace)
 - biochemických abnormalit
 - oxidativně a glukózou modifikované proteiny
 - např. LDL
 - zvýš. homocystein
 - oxidačního stresu
 - volné kyslíkové radikály tvořené při kouření či zánětu
 - zánětvých markerů
 - např. CRP
 - některých infekcí
 - Chlamydia pneumoniae
 - Helicobacter pylori
- endotelová dysfunkce je významný a iniciační proaterogenní faktor zvyšující
 - konstriční potenciál
 - adhezivitu a permeabilitu
 - protrombotický potenciál



Efekt zánětu na endotel

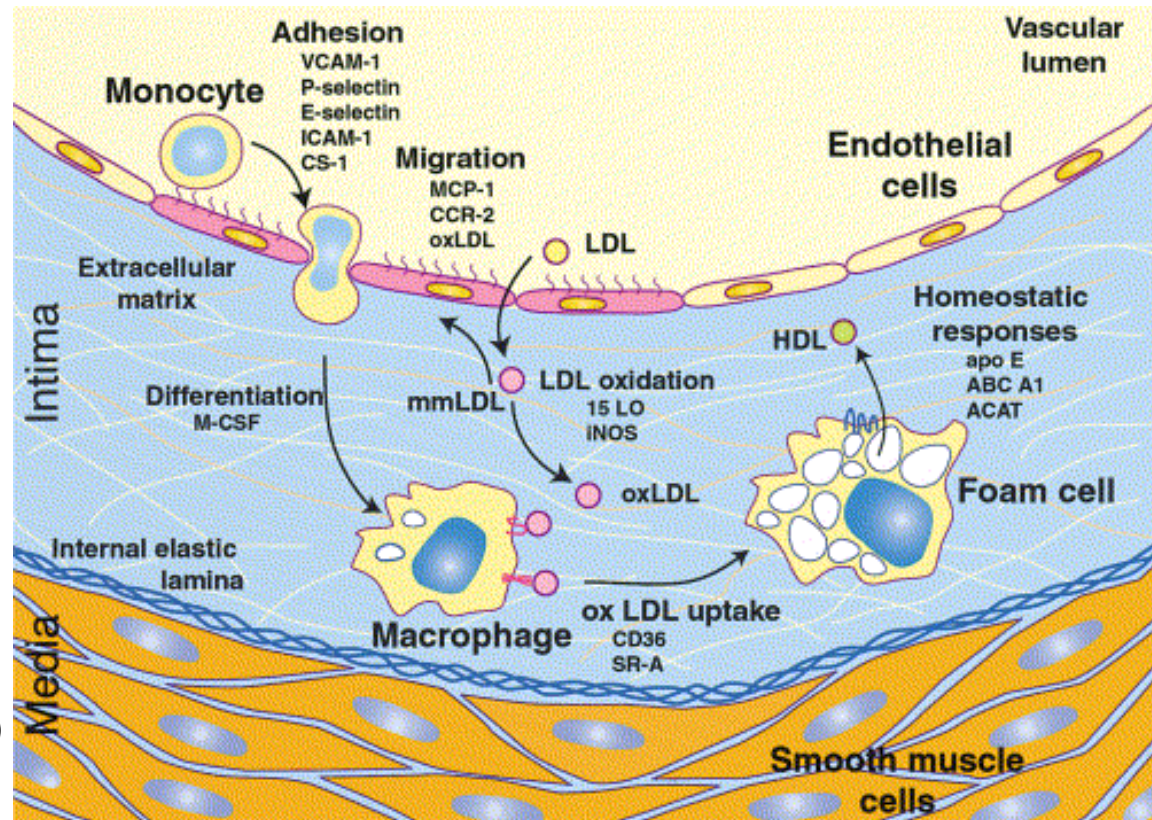


Endotel - shrnutí

Funkční	Dysfunkční
konstantní vazodilatace v důsledku mechanických stimulů (shear stress) a mediátorů (Ach, bradykinin) zprostředkovaná NO, PGI ₂ (popř. adenosinem)	větší citlivost k syst. a parakrinním vazokonstrikčním mediátorům (adrenalin, noradrenalin, AT II, serotonin) a aktivní tvorba vazokonstriktorů (ET-1)
antiadhezivní / protizánětlivý stav (NO, PGI ₂), inhibice exprese adhezivních proteinů	exprese adhezivních molekul (ICAM, VCAM, selektiny), produkce cytokinů (např. MCP-1) vedoucí k atrakci a migraci prozánětlivých buněk do subendoteliálního prostoru
stálý místní antikoagulační, (heparansulfát, trombomodulin) antiagregační resp. trombolytický stav (tPA)	protrombotický fenotyp (vWf, TF, PAI-1)

(1) iniciace AS - tvorba tuk. proužku

- LDL je oxidativně (a jinak) modifikován (v cirkulaci i v subendoteliálním prostoru) na zpočátku minimálně modifikované LDL (mmLDL) a poté extenzivně oxidované LDL (oxLDL)
- mmLDL a oxLDL působí cytotoxicky a prozánětlivě a zvyšují expresi adhezivních molekul na endotelu
 - VCAM, CAM, selektiny
- monocyty a T lymf. adherují k endotel. bb. a migrují do subendoteliálního prostoru, monocyty zde diferencují na makrofágy
 - neutrofilů, které jsou normálně hl. typem bb. v zánětl. lézích, zde chybí, což není doposud úplně vysvětleno
 - různé spektrum cytokinů? – exprese MCP-1 (monocyte chemotactic protein) endotelovými bb.
- makrofágy pohlcují oxLDL prostřednictvím tzv. scavengerových receptorů (SR-A a CD36) a vytváří tak **“pěnové” bb.**
- volný cholesterol z oxLDL v makrofázích je znovu esterifikován prostřednictvím ACAT-1 (acyl-CoA cholesterol acyltransferázy) a skladován spolu s lipidy, naopak, může být rovněž znovu převeden do solubilní formy pomocí hormon senzitivní lipázy, zabudován do membrány a exportován z buňky (pomocí transportéru ABCA1 a HDL)



Role makrofágů v iniciaci AS

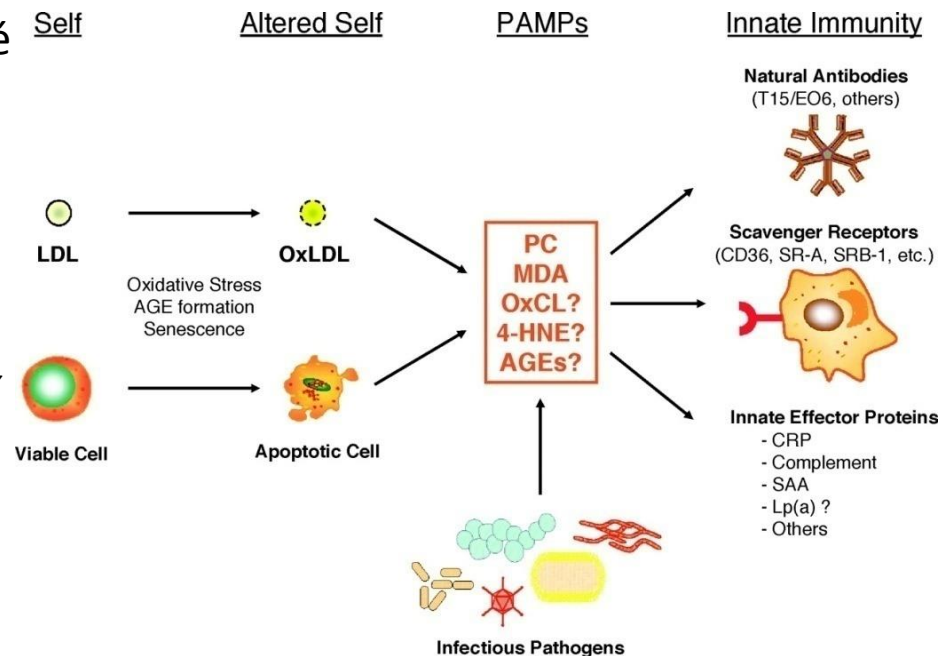
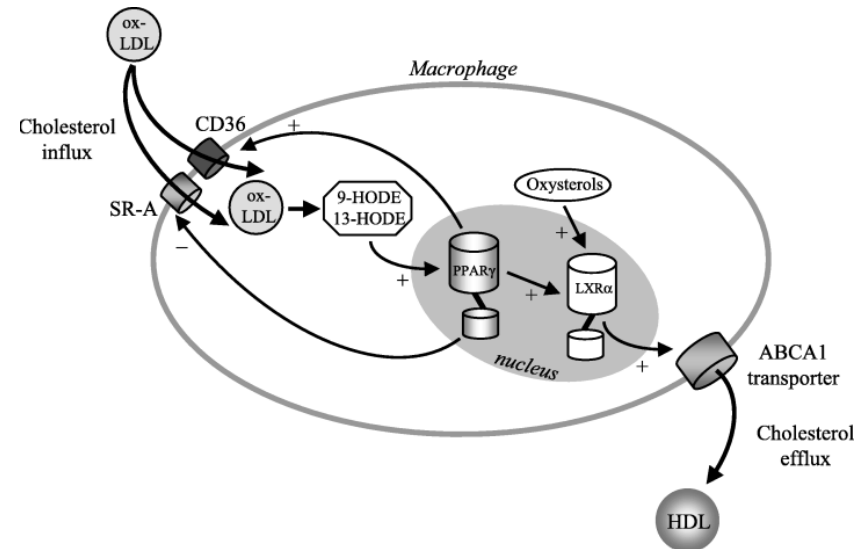
- scavengerové receptory makrofágů pro modifikované makromolekuly hrají fyziologicky důležitou roli při obraně buněk proti jejich cytotoxickému působení, ale zároveň to může být patogenní mechanismus za podmínek:

- vysoké hladiny CH
- vysoké intenzity jeho modifikace
 - oxidace, glykace
- poruše reverzního transportu CH
 - např. Tangierská choroba (mutace ABCA1)
- abnormální stimulace monocytů

- scavengerové receptory jsou součástí mechanismů nespecifické imunity - přirozené protilátky a některé receptory – které se vyselektovaly v průběhu evoluce na základě četnosti výskytu antigenů

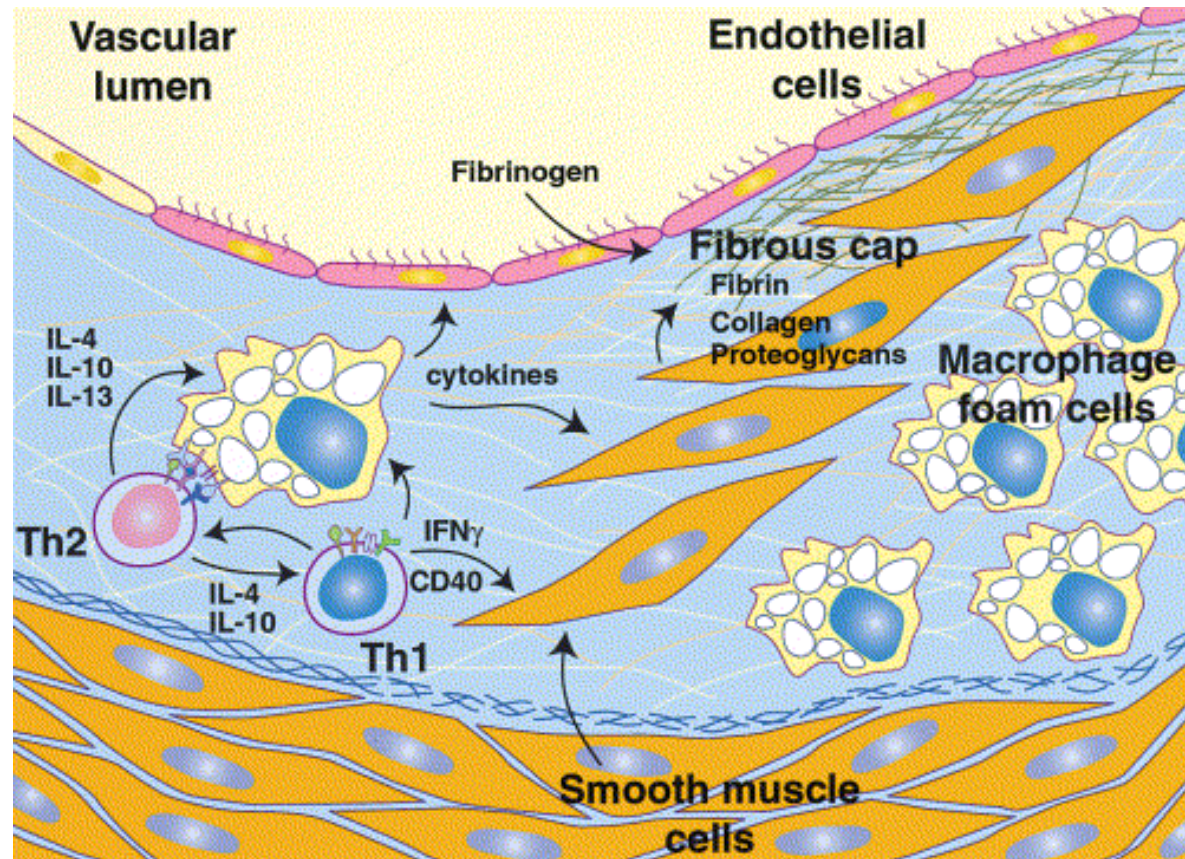
- (1) přirozené protilátky (nejč. IgM) proti některým epitopům
 - nejč. bakteriálních, tzv. pathogen- associated molecular patterns [PAMPs]
- (2) receptory, které se podle své funkce nazývají pattern-recognition receptors (PPRs)
 - např. SR-A, CD36, TLR (Toll-like receptor) aj.

- oxidované molekuly (t.j. konkrétní epitopy) mají velmi často charakter PAMP**



(2) progrese AS – tvorba plátu

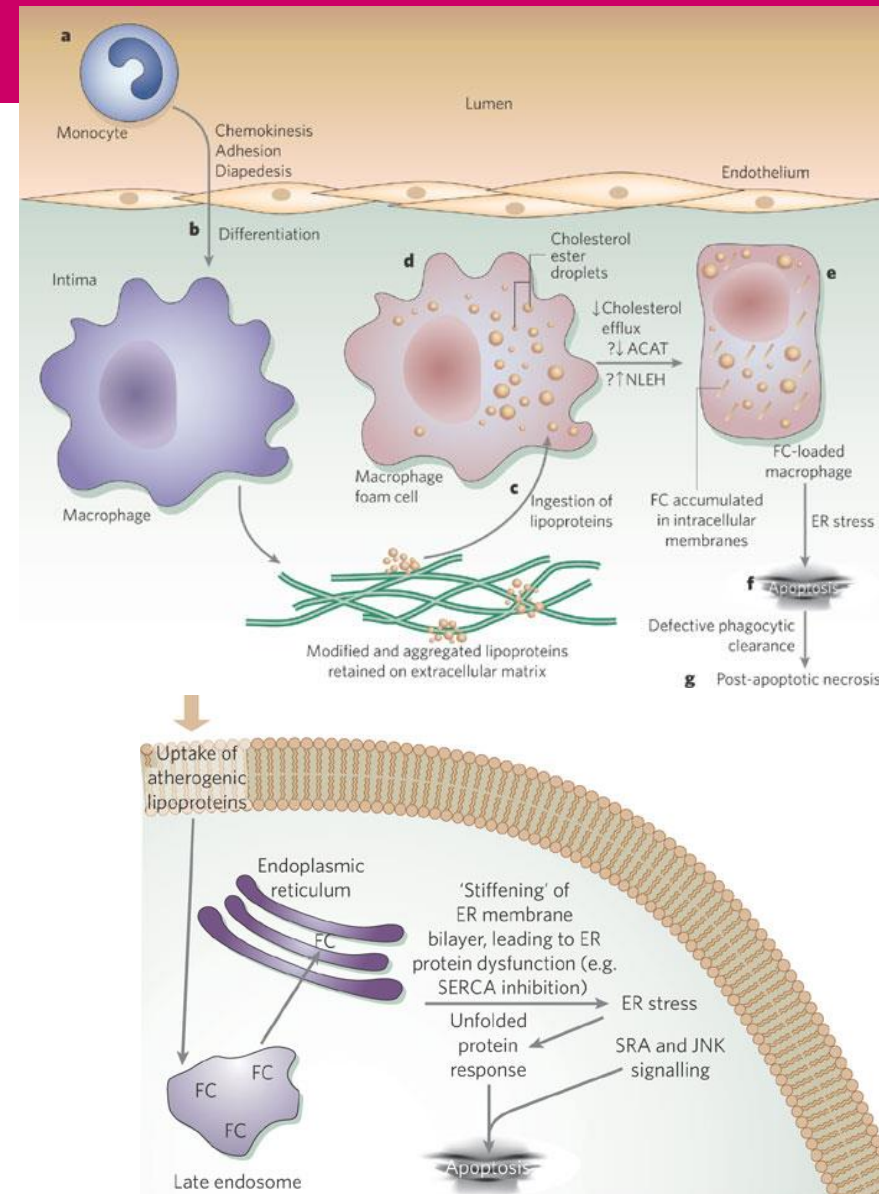
- imunologická interakce mezi makrofágy a T lymf. (Th1 a Th2 subpopulace) udržuje lokálně chron. zánět
 - produkce jak proaterogen. Th1 cytokinů (MCP-1, IL-6, TNF- α , ...) tak antiaterogen. Th2 (IL-4)
 - na konkrétním posunu rovnováhy se podílí mnohé faktory



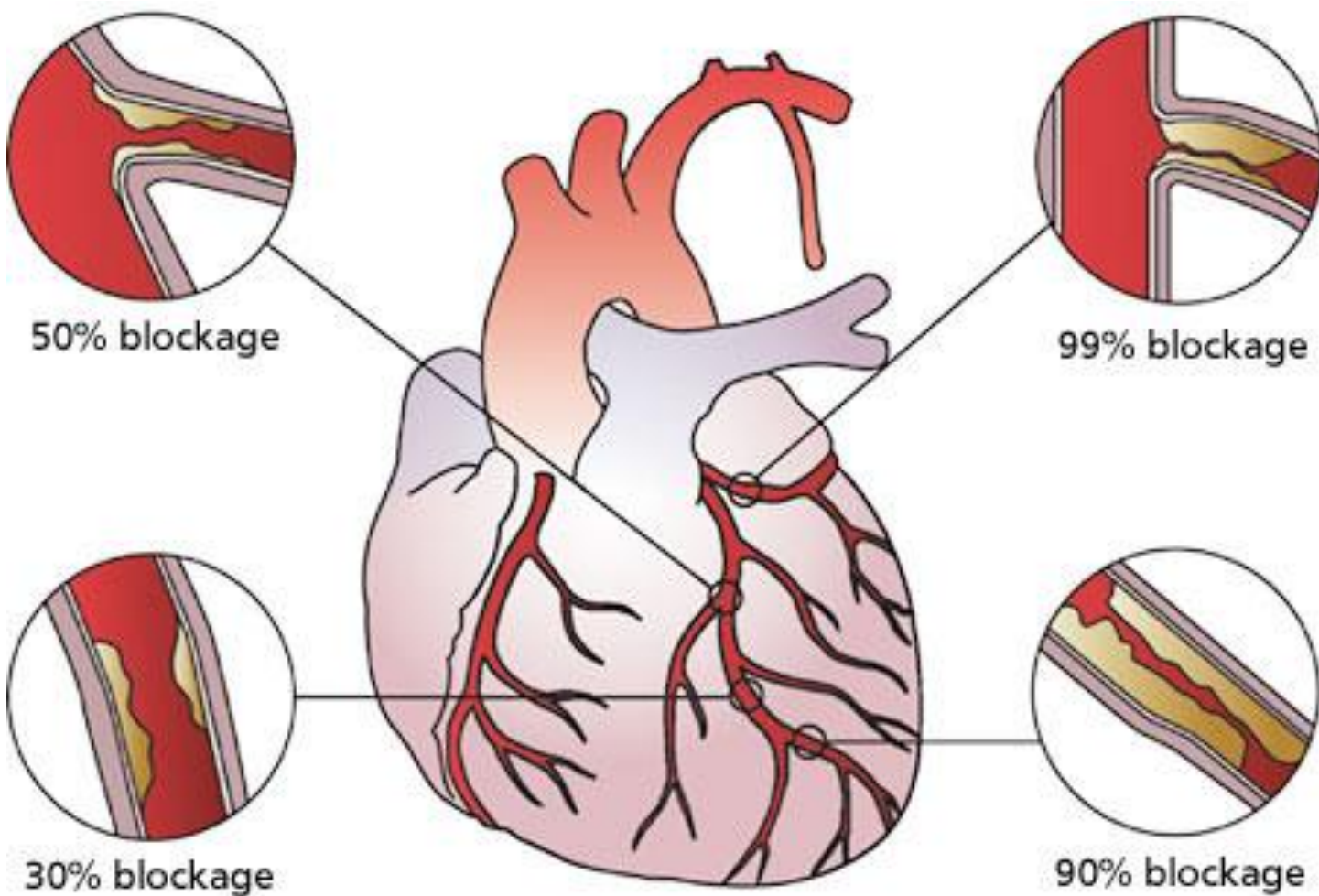
- makrofágy jako antigen prezentující bb. rovněž napomáhají aktivaci B lymf. a produkci autoprotilátek např. proti oxLDL → imunokomplexy → zánět
- cytokiny stimulují další bb., zejm. hladké svalové buňky medie k migraci do intimy, proliferaci (ztluštění stěny) a sekreci proteinů extracelulární matrix (kolagen) → vytvoření **fibrózního plátu**
- patologická kalcifikace ateroskleroticky změněné stěny cév není pasivní důsledek ukládání kalcia, ale je důsledkem změny genové exprese makrofágů (osteopontin)

Makrofágy u pokročilé AS – role při její progresi

- M v časně lézi
 - většina Ch ve formě **esterů** (enzym ACAT)
 - netrombogenní
 - HDL reverzní transport funguje
- M v pokročilé lézi
 - kumulace **volného Ch** (FCH)
 - vysoce trombogenní
 - FCH v membráně endoplasmatického retikula mění jeho permeabilitu a konc. Ca uvnitř → stres ER → **apoptóza makrofágů** → více volného extracelulárního Ch → zvýšení trombogenicity a prozánětlivosti atheromu
 - produkce MMPs

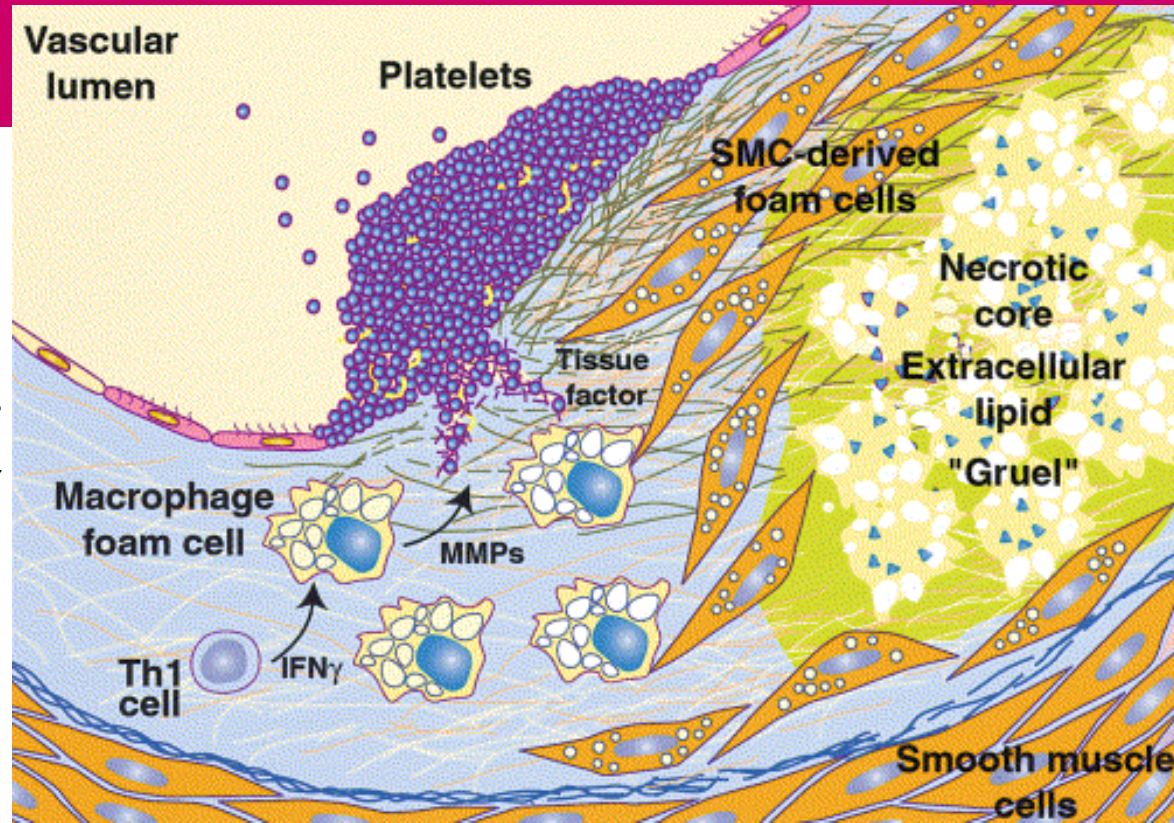


Teprve 50% a větší redukce lumen způsobuje hemodynamicky významnou stenózu

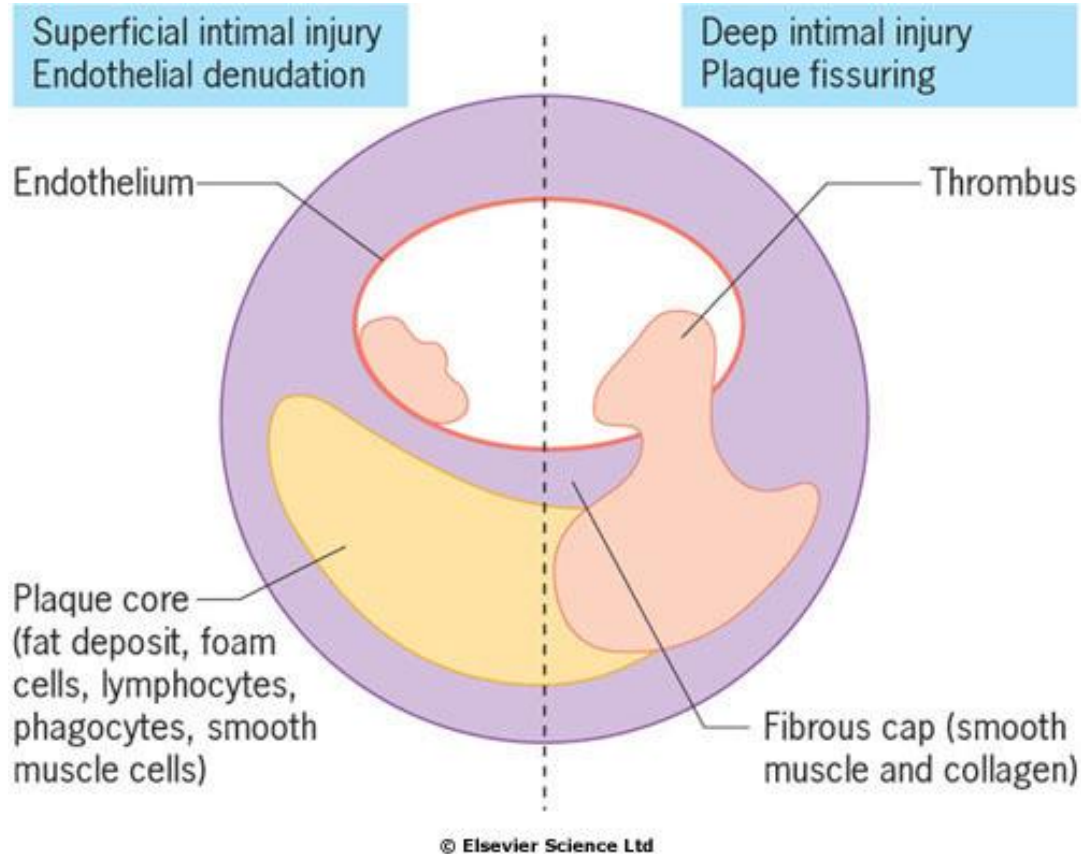


(3) komplikace – ruptura a trombóza plátu

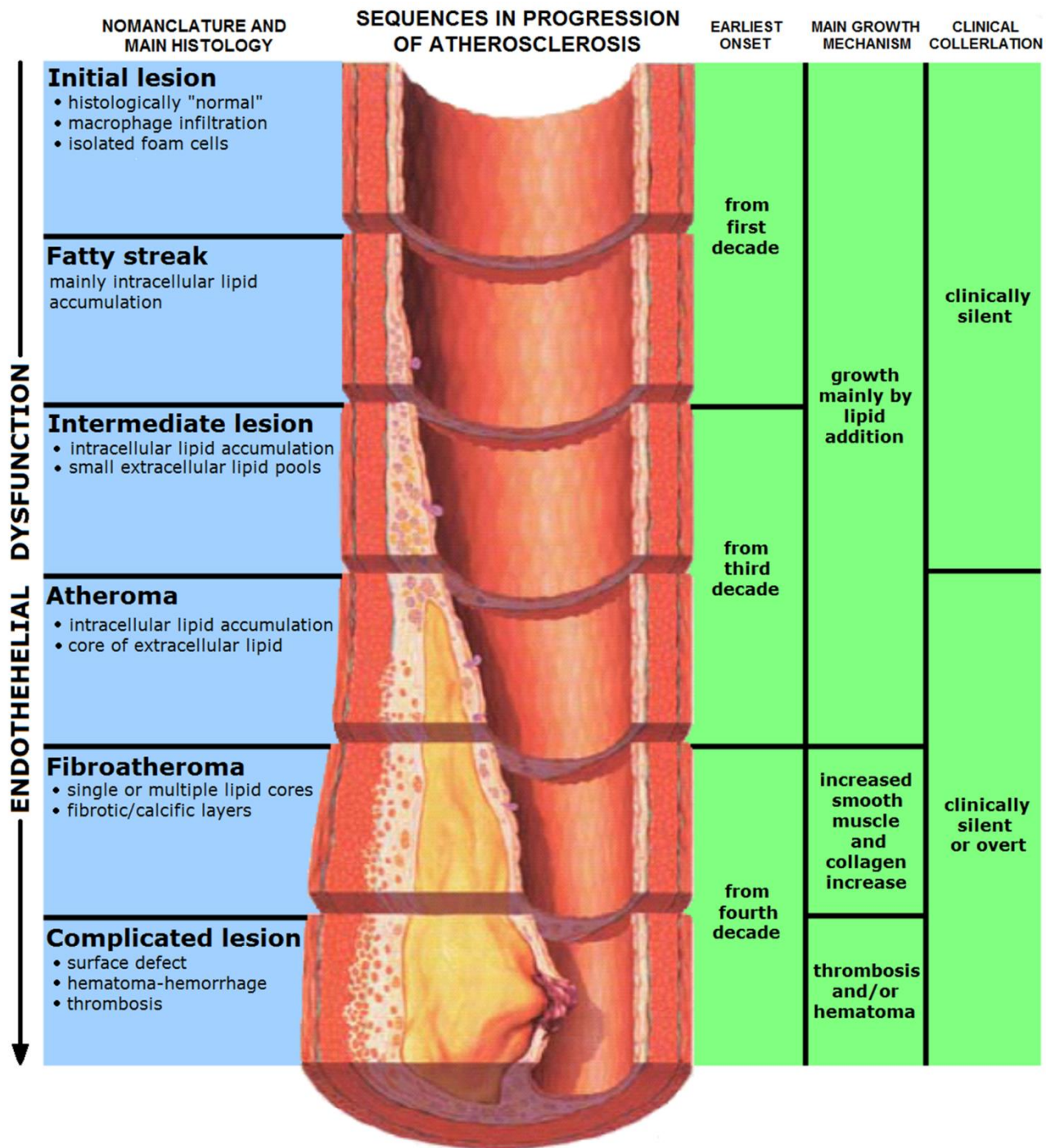
- plak může růst pozvolna a postupně obturovat lumen a nebo se stane ak. nestabilní trombotizací a ak. obstrukcí (tzv. “komplikovaný plát”)
- zánikem makrofágů a hlad. sval. bb. (nekróza a cytokiny indukovaná apoptóza) se vytváří nekrotické jádro plaku s akumulovaným cholesterolem
- stimulované a hypoxické makrofágy produkují proteolytické enzymy degradující složky extracelulární matrix (MMPs, matrix metaloproteinázy,,) které zodpovídají za oslabování fibrózního plaku
- **ruptura plaku** (nejč. excentrického a bohatého na cholesterol, ke které dojde v místě přechodu v normální stěny cévy) exponuje akumulované lipidy a tkáňový faktor destičkám a koagulačním faktorům a vede k **trombóze**
- velmi často se výše uvedené děje děledobějí, opakují se cykly ruptury, mikrotrombotizace, násl. fibrinolýzy a hojení → **“nestabilní plát”**



Trombóza AS plátu

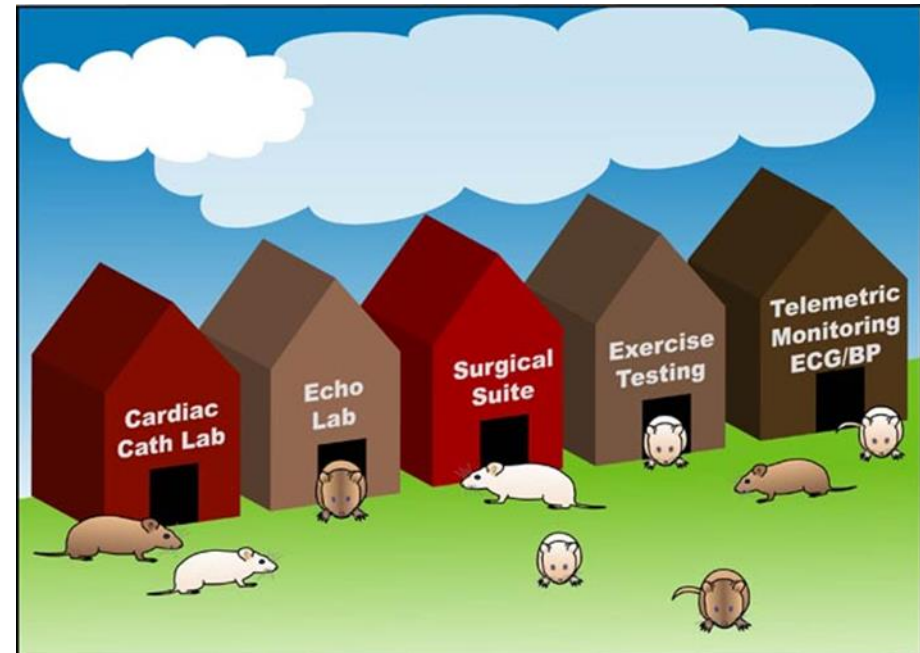


- dva různé mechanismy:
 - (1) povrchová **denudace endotelu** překrývajícího plátu
 - pokud je subendotelové pojivo odkryto, dochází k adhezi destiček a vzniku nástěnného trombu
 - (2) hluboká **fisura** pokročilého plátu s lipidovým jádrem
 - pokud dojde k natržení či prasknutí plátu, krev se dostane do kontaktu s trombogenním volným cholesterolem, navíc je uvolněn tkáňový faktor
 - trombus vznikající v ruptuře plátu zvětšuje jeho volum a uzavírá lumen cévy



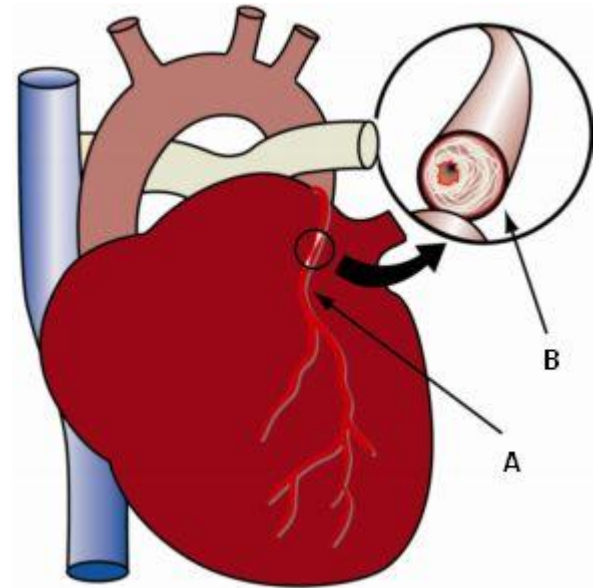
Zvířecí modely AS

- ve zvířecí říši téměř neexistuje ekvivalent humánní AS
 - hlodavci sice nejvíce studovaný model ale ne úplně podobný člověku
 - u větších zvířat (králík, prase) je vyvolání AS snazší
- exp. model AS
 - indukovaná
 - dietně + denudace endotelu + hypertenze
 - spontánní (knock-out)
 - ApoE -/- myš
 - LDL-R -/- myš
 - restenóza po angioplastice
- exp. model spontánního IM
 - indukovaný
 - ligace koronární tepny
 - spontánní
 - komb. apoE/LDL-R -/- + mentální stres + hypoxie



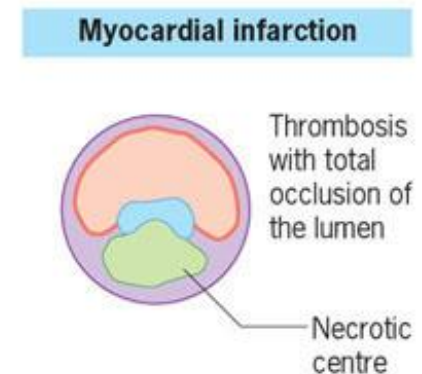
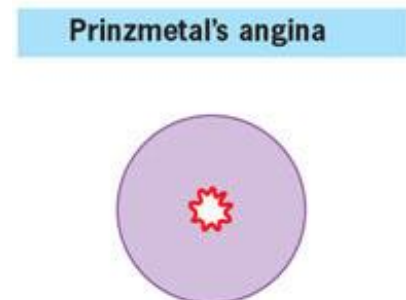
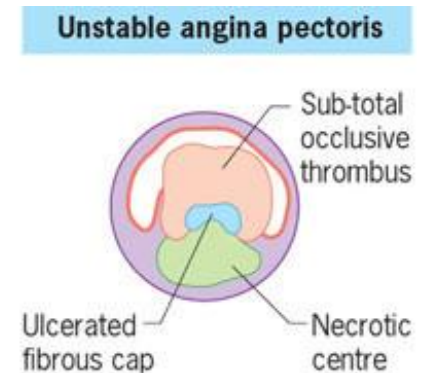
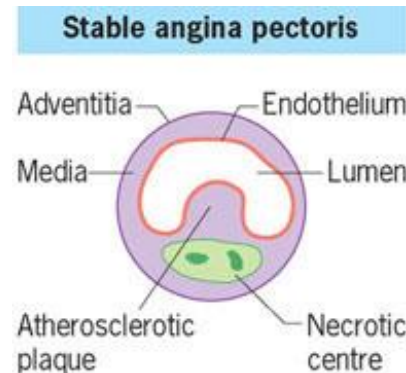
Klinická manifestace AS

- chronická ischemická choroba srdeční (ICHS)
 - stabilní angina pectoris
 - variantní/vazospastická angina
 - „němá“ myokardiální ischemie
 - u osob s neuropatií, často např. diabetici
- akutní koronární syndromy
 - nestabilní angina pectoris
 - infarkt myokardu
 - subendokardiální (bez elevace ST-segmentu, angl. non-STEMI)
 - transmurální (s elevací ST-segmentu, angl. STEMI)



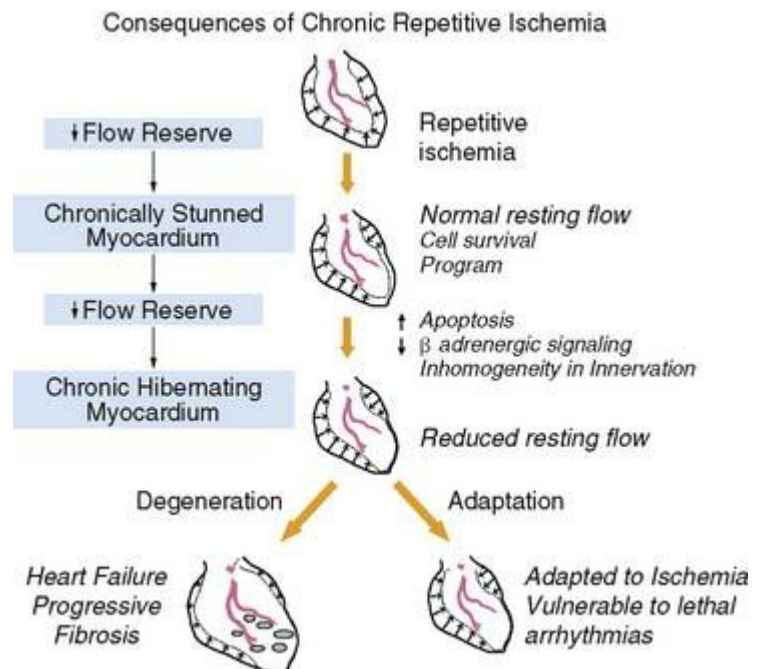
Angina pectoris - formy

- diagnóza je založena na anamnéze
 - bolest na hrudi (“svíravá”, “těžká”, ...)
 - typicky jde o bolest centrální/retrosternální, která může vyzařovat do čelisti nebo ramene
 - bolest může být doprovázena pocením, anxiozitou, pocitem dušnosti
- typy:
 - (1) stabilní
 - provokována fyzickou námahou, po jídle či v chladu
 - zhoršována rozčilením a vzrušením
 - bolest se dostavuje typicky při konstantním stupni námahy a mizí po zklidnění (tolerance zatížení závisí na rozsahu stenózy)
 - (2) nestabilní
 - angina, která se objevila nově (lido jednoho měsíce)
 - zhoršující se angina (před tím stabilní po nějakou dobu)
 - angina v klidu
 - (3) variantní (Prinzmetalova) angina
 - objevuje se bez provokace, typicky v klidu v noci, je následkem spazmu koronární arterie
 - častější u žen
 - (4) koronární syndrom X
 - anamnesticky angina + pozitivní zátěžový EKG test + angiograficky normální koronární arterie
 - heterogenní skupina (častěji u žen)
 - zpravidla v důsledku nemoci malých tepen (mikroangiopatie)



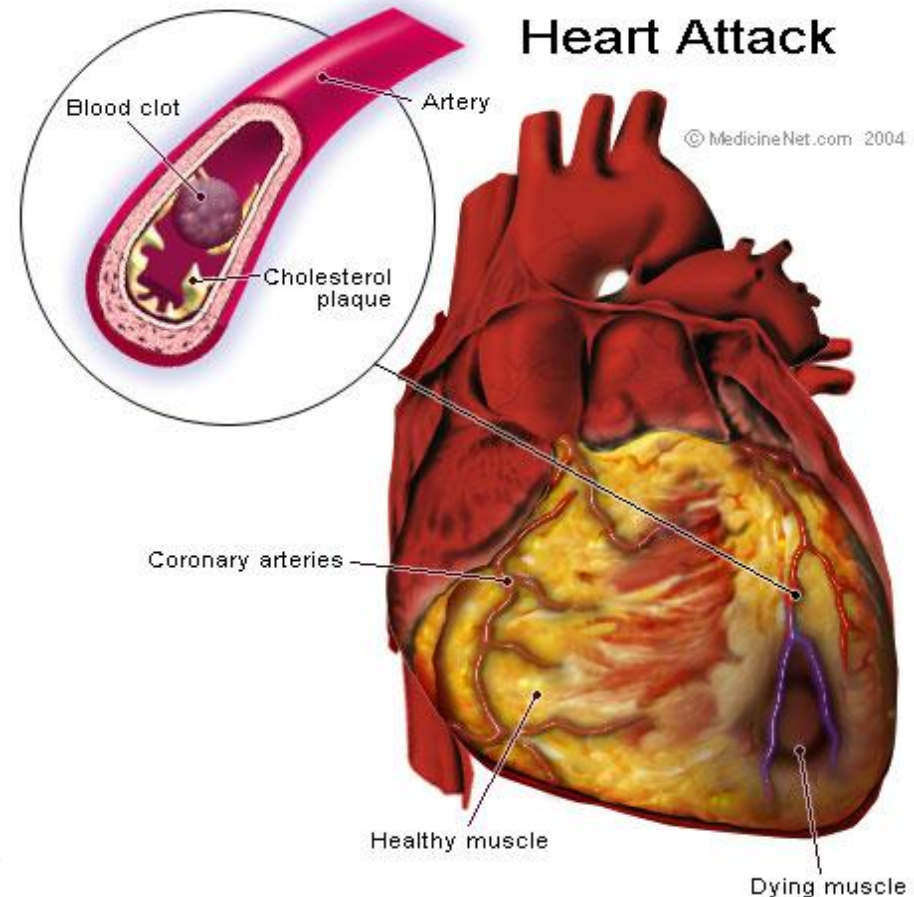
Důsledek ischemie myokardu pro jeho funkci

- funkční konsekvence repetitivní ischemie, tj. progresu stenózy s klesající koronární rezervou
 - (1) chronický preconditioning (proti infarktu)
 - (2) stunning (omráčení)
 - dočasná mechanická dysfunkce (= porucha kontraktility a diastolické relaxace) při návratu k normálnímu klidovému průtoku (reperfuze)
 - hypotetické mechanismy zahrnují expozici ROS, přetížení kalcíem, sníženou odpověď myofilament na kalcium a rozpojení excitace-kontrakce kvůli dysfunkci sarkoplasmatického retikula
 - snížení oxidativního metabolismu a zvýšená závislost na anaerobním metabolismu glukózy (↑ FDG uptake na PET)
 - stunning má i jiné příčiny než ischemie
 - (3) hibernující myokard
 - kontraktilní dysfunkce se sníženým klidovým průtokem
- toto vše může probíhat bez klin. symptomatologie ischemie
- další vývoj chronicky hibernujícího myokardu
 - adaptace – min. buněčná smrt a fibróza
 - degenerativní změny - progresivní fibróza a smrt myocytů (apoptóza)



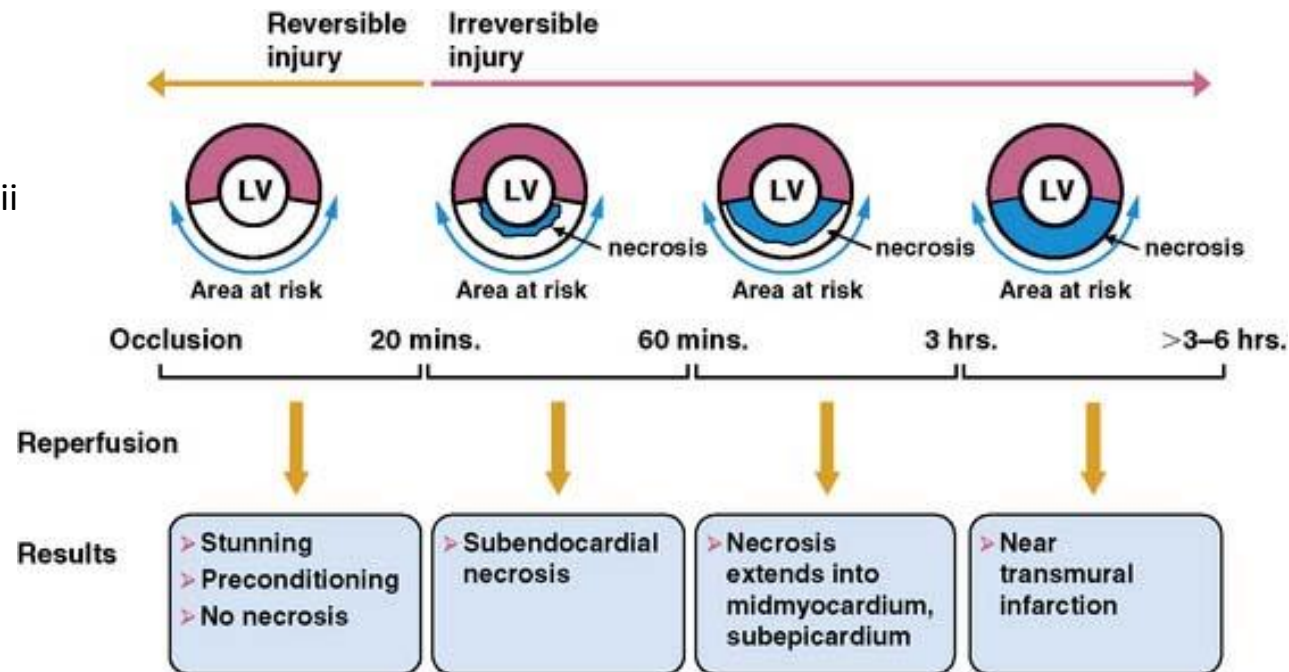
Infarkt myokardu (IM)

- důsledkem ruptury plátu s následnou trombotizací
 - okluzivní trombus je tvořen na destičky bohatým jádrem a ('white clot') a okolním fibrinovým trombem ('red' clot)
- průběh
 - ireverzibilní změny (nekróza) v myokardu se rozvíjejí po 20-40 min po kompletní okluzi arterie
 - v okolí kriticky ischemická ale stále viabilní tkáň → co nejrychlejší reperfuze
 - 6 hodin po začátku symptomů je postižený myokard oteklý a bledý
 - za 24 hodin je nekrotická tkáň temně rudá v důsledku hemoragie
 - během následujících několika týdnů se rozvíjí zánětlivá reakce a tvoří se jizva
 - pozdní remodelace
 - změny velikosti, tvaru a tloušťky myokardu jak v místě jizvy tak v okolí (kompenzatorní hypertrofie)



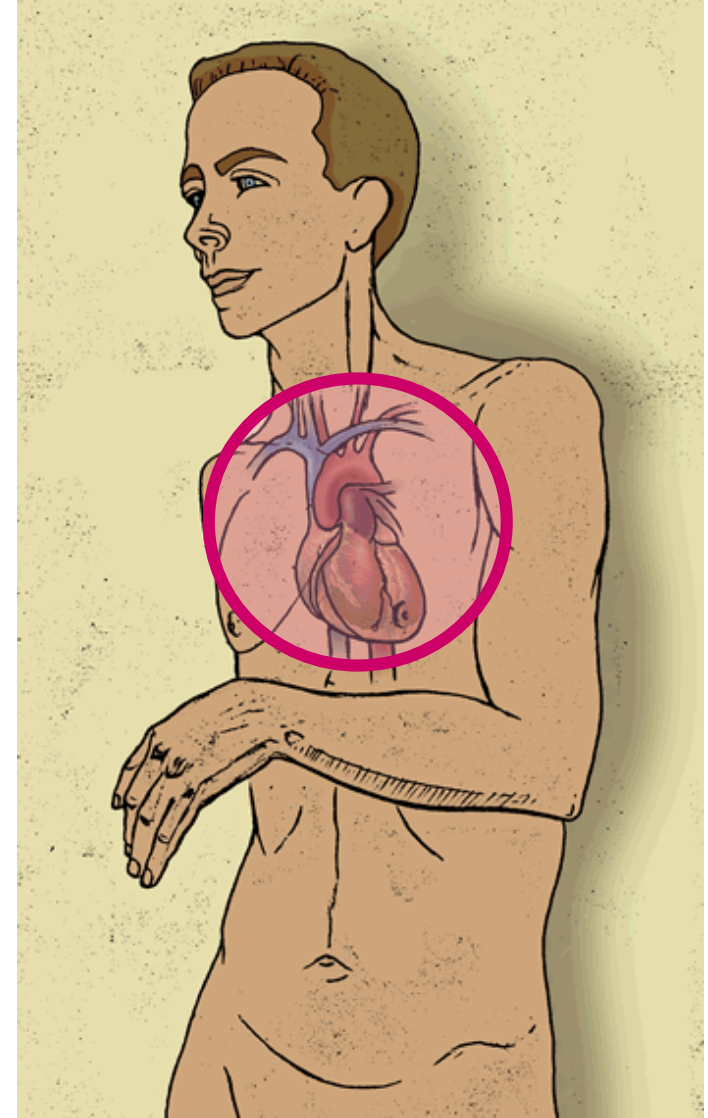
Časový rozvoj IM a jeho rozsah

- záleží na
 - lokálních faktorech (koronární rezerva, kolaterály apod.)
 - systemových faktorech ovlivňujících oxygenaci myokardu
 - snižující dodávku O₂
 - anemie
 - hypotenze
 - remodelace srdce
 - zvýšující spotřebu O₂
 - hypertenze
 - tachykardie
 - předchozí expozici ischemii (pre-conditioning)

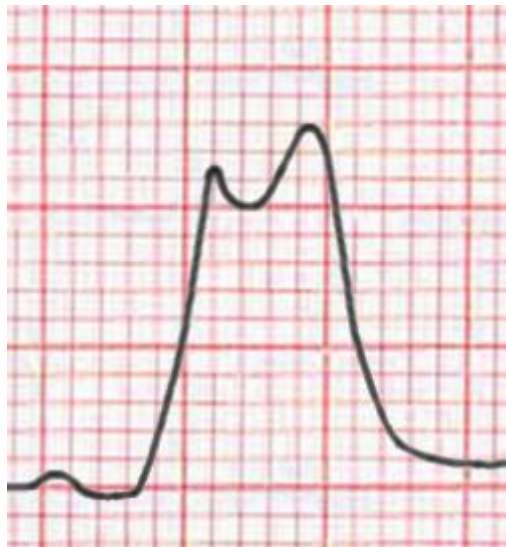
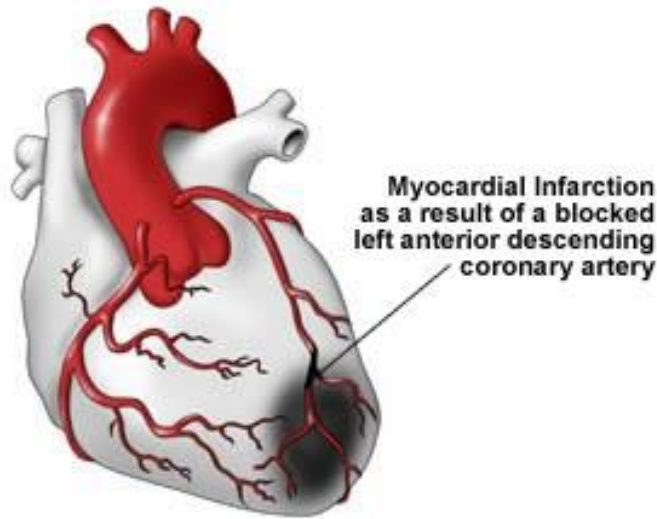


Klinické známky IM

- silná bolest na hrudi
 - nástup je obvykle náhlý, trvá v nezměněné intenzitě až několik hodin
 - ale až u 20% nemá IM bolestivý projev
 - tzv. 'němý' IM, často u diabetiků a starých lidí
- IM je často provázen pocením, dušností, nauseou, zvracením a neklidem
 - diferenciální diagnostika!
- častá sinusová tachycardie a přítomnost čtvrté ozvy
- subfebrilie (do 38°C) v důsledku nekrózy během prvních 5 dní jsou možné

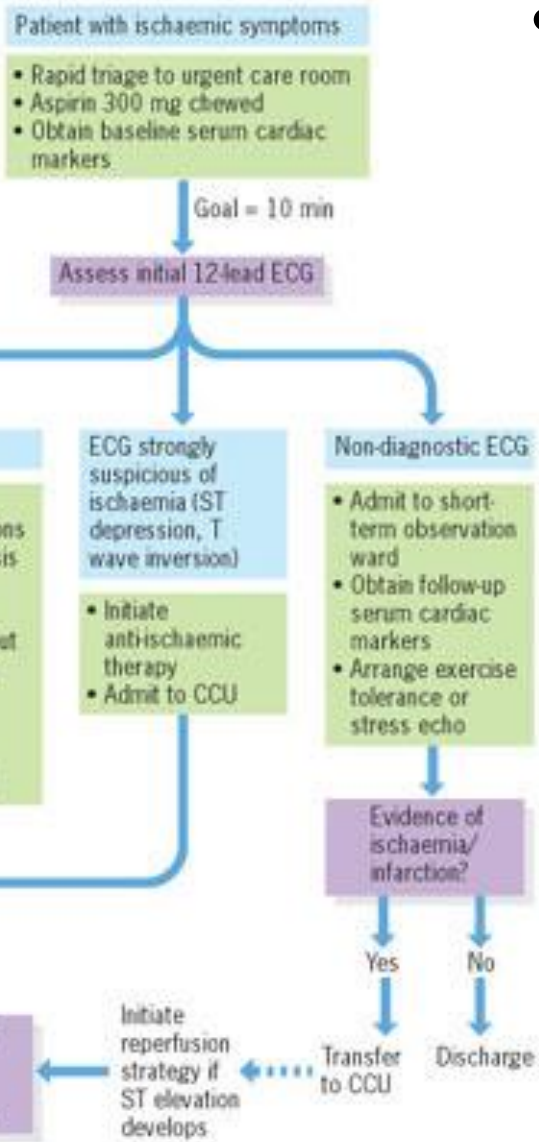


Lokalizace a rozsah IM



- větev/povodí koronární arterie
 - LCA
 - sestupná
 - r. circumflexus
 - RCA
- stenóza/okluze
 - epikardiální
 - subendokardiální

Diagnostika IM

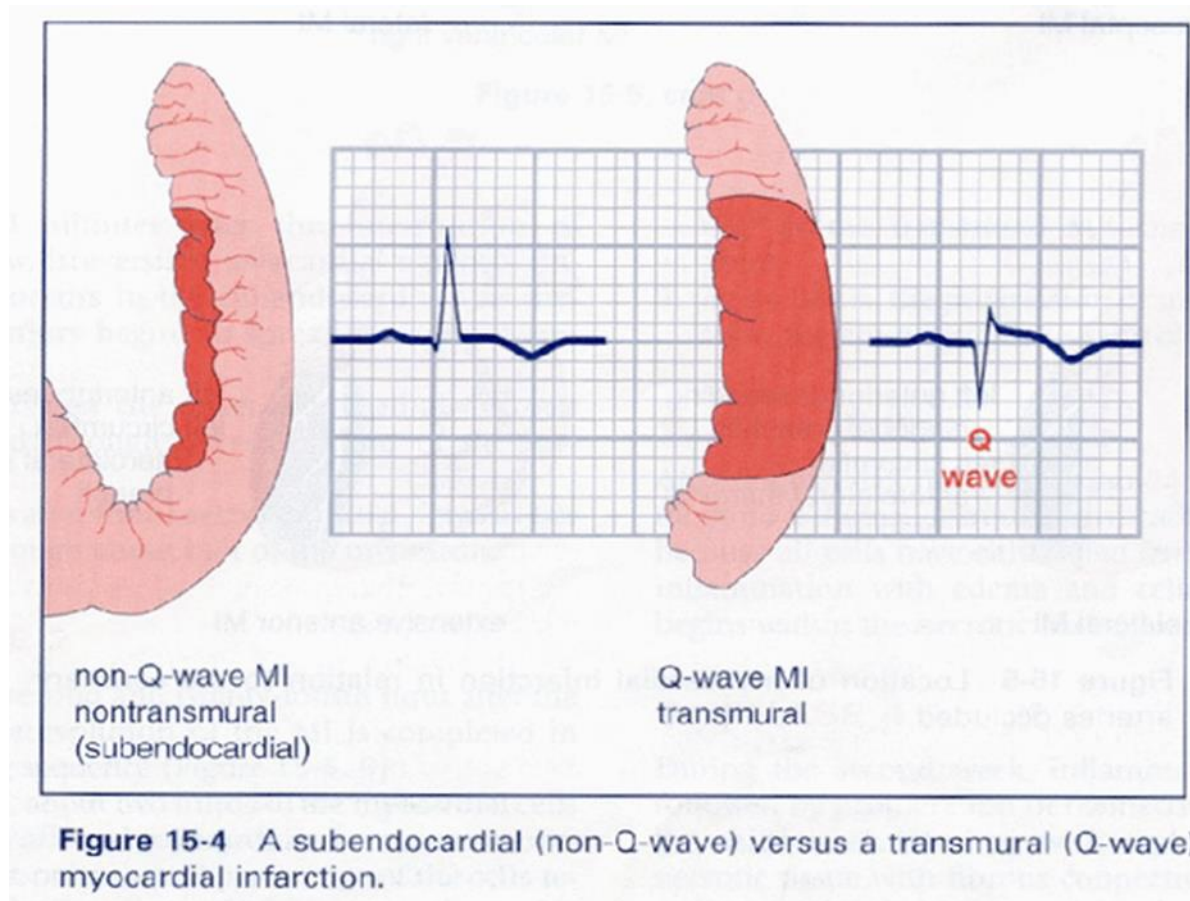


- alespoň dva z následujících příznaků:
 - anamnéza bolesti na hrudi
 - typické EKG známky v příslušných svodech
 - vzestup srdečních markerů
 - enzymy a strukturální proteiny

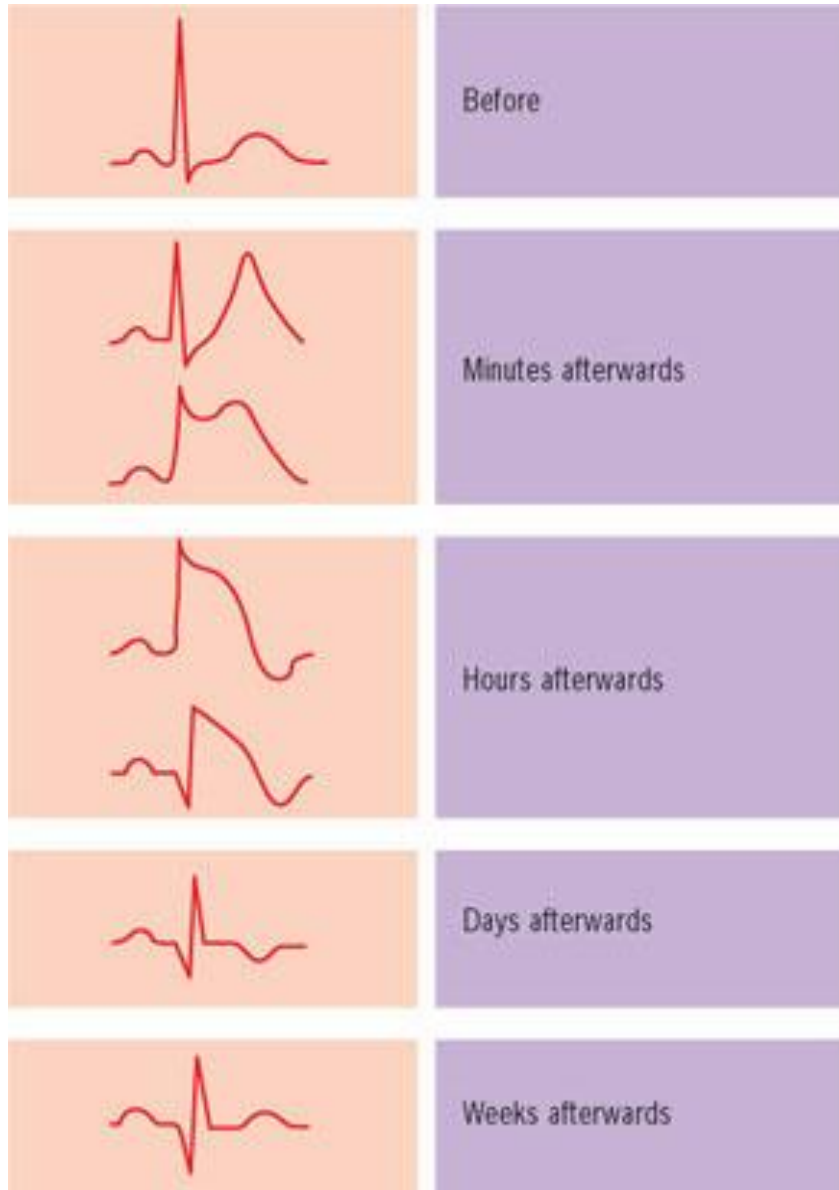
Typical ECG changes in myocardial infarction

Infarct site	Leads showing main changes
Anterior	
Small	V ₃ -V ₄
Extensive	V ₂ -V ₅
Anteroseptal	V ₁ -V ₃
Anterolateral	V ₄ -V ₆ , I, AVL
Lateral	I, II, AVL
Inferior	II, III, AVF
Posterior	V ₁ , V ₂ (reciprocal)
Subendocardial	Any lead
Right ventricle	VR ₄

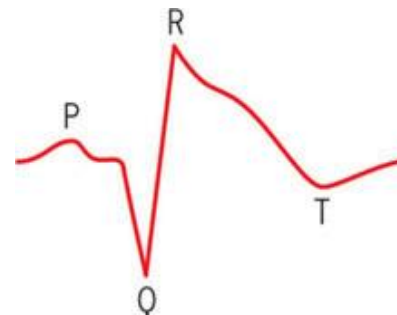
Rozdíl STEMI vs. non-STEMI



EKG známky během Q-IM (STEMI)

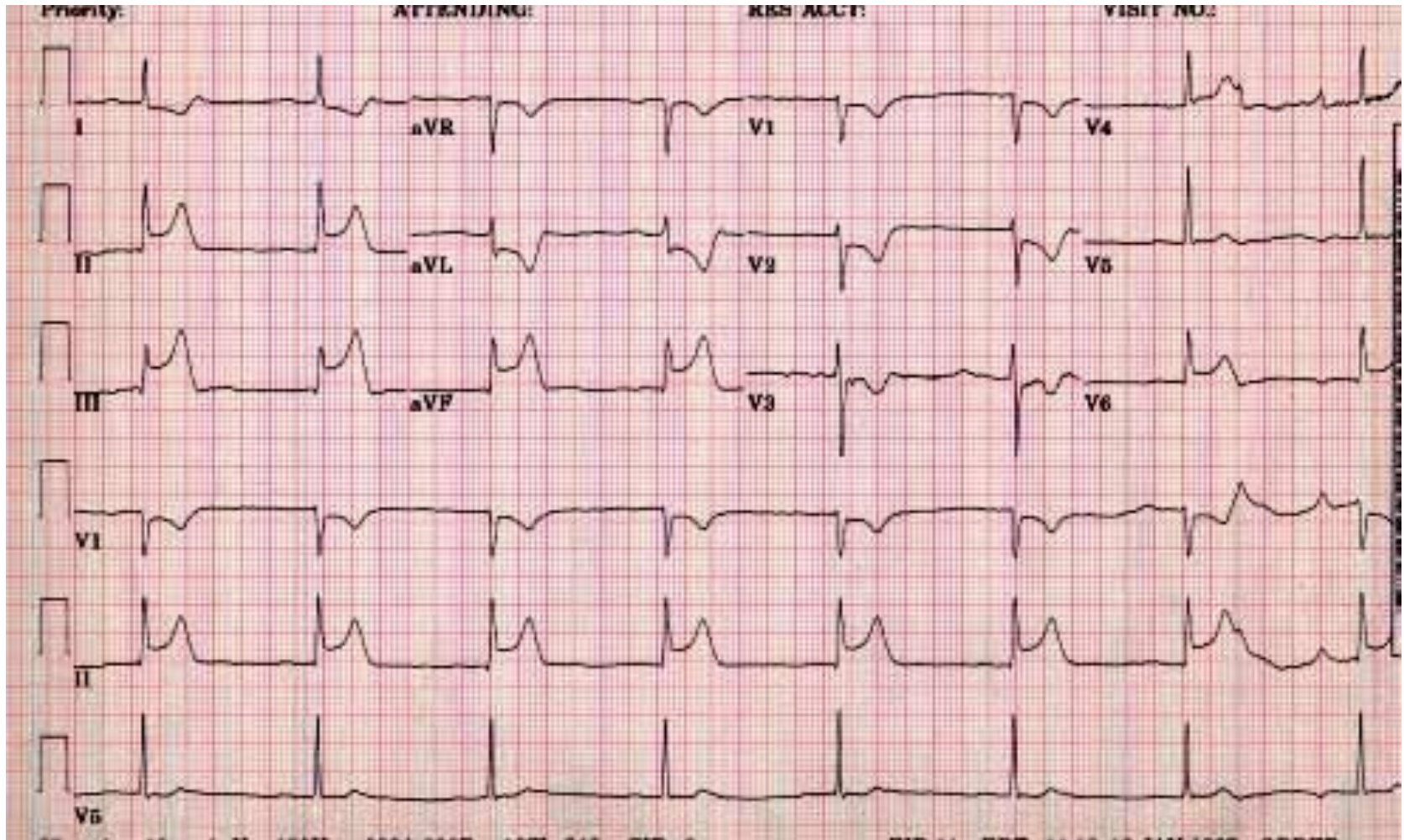


- prvních několik minut – hrotnaté T vlny
- během prvních hodin – elevace ST segmentu (Pardeho vlny)
- po několika prvních hodinách - inverze T vlny
- Během dnů po vzniku – pokles amplitudy R kmitu a vznik patologického Q kmitu
- po několika dnech – úprava ST segmentu
- po týdnech až měsících - T vlna se vrací k normálu
- patologický Q kmit zůstává
 - kritéria:



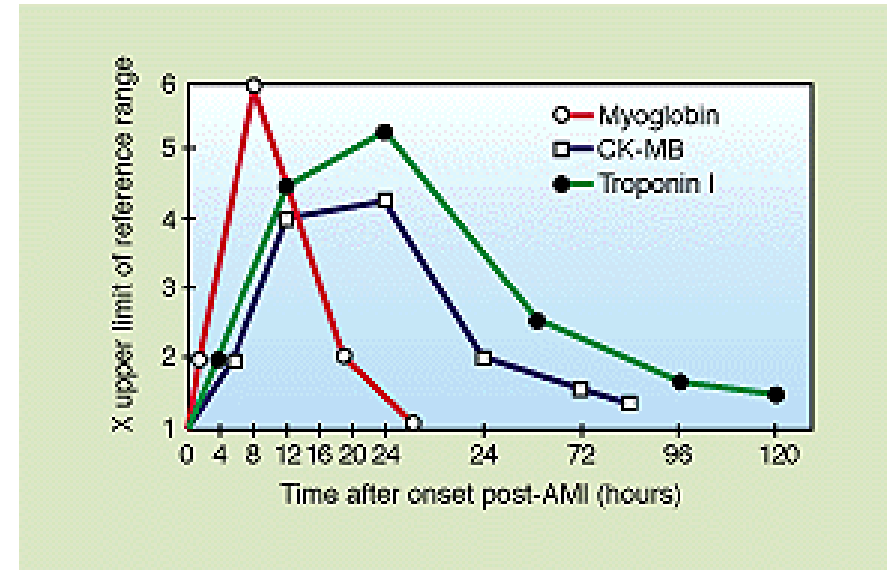
$Q \geq 1 \text{ mm wide (0.04 s)}$
and/or
 $Q \geq 2 \text{ mm deep (0.2 mV)}$

Reálné EKG u STEMI infarktu myokardu



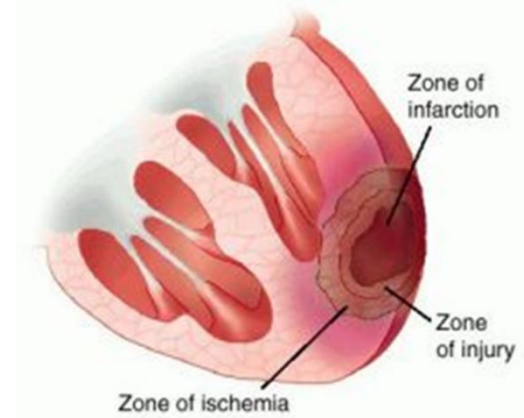
Srdeční markery akutního IM

- nekrotická srdeční tkáň uvolňuje intracel. enzymy a proteiny detekovatelné v séru:
 - CK - kreatinkináza
 - peak během 24 hod., zpravidla zpátky k normálu za 48 hod (je rovněž produkován kosterním svalem a mozgem)
 - srdečně-specifická izoforma (CK-MB) přesnější
 - zvýšení je rámcově proporční rozsahu infarktového ložiska
 - troponiny I a T
 - tvořeny 3 podjednotkami, troponin I (TnI), troponin T (TnT) a troponin C (TnC), každá podjednotka má jinou funkci v troponinovém komplexu
 - TnI inhibuje ATP-ázovou aktivitu komplexu aktin-myosin. cTnT a cTnI jsou specifické pro srdeční sval (jiné formy ve kosterním svalu)
 - mají vyšší senzitivitu a výrazně vyšší specificitu v diagnostice IM než CK-MB a LDH izoenzymy
 - cTnI může být detekován za 3–6 hod. po vypuknutí bolestí na hrudi, dosahuje peaku za 16–30 hod.
 - myoglobin
 - historicky také AST (aspartátaminotransferáza) a LDH (laktátdehydrogenáza)
 - AST a LDH jsou dnes zřídka užívány pro diagnostiku IM
 - LDH peak za 3-4 dny, zůstává zvýšen po cca 10 dní – může být tudíž užitečný pro pozdní potvrzení IM u pacientů s prolongovanou bolestí na hrudi nebo přicházejících pozdě



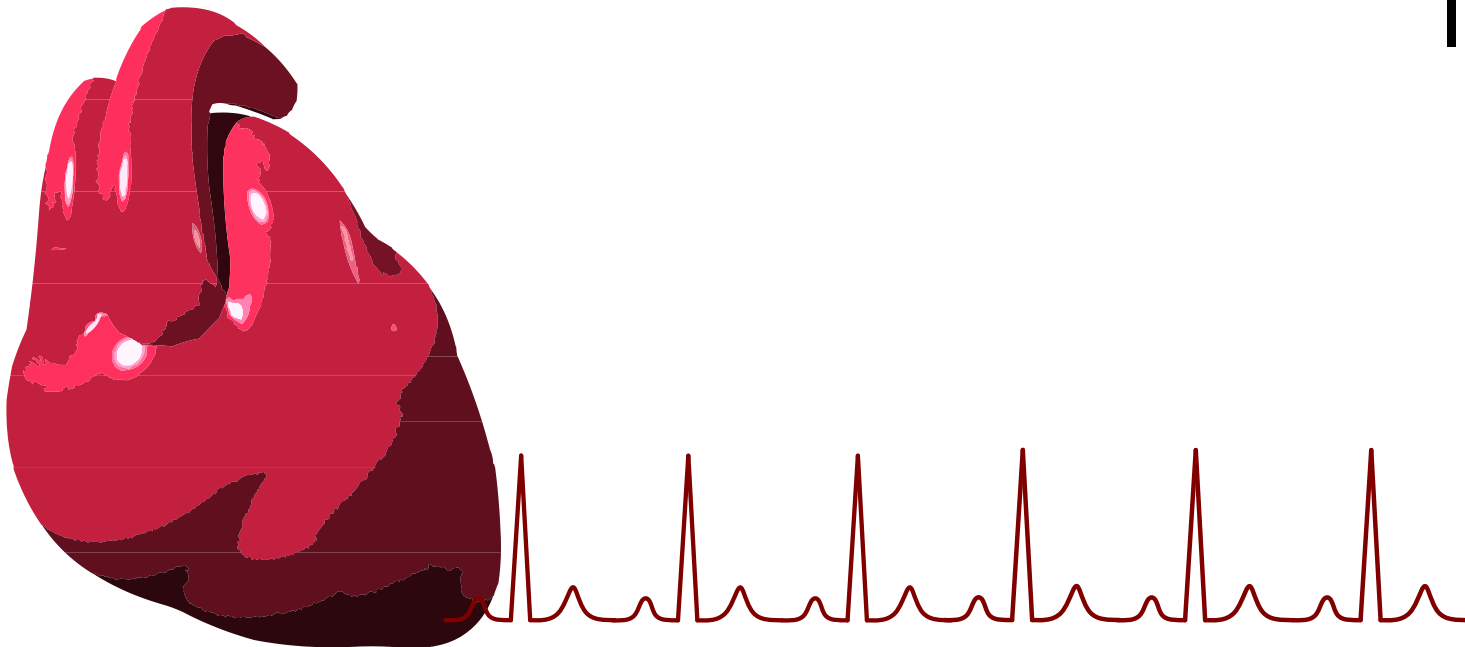
Komplikace IM

- časná fáze (dny po IM)
 - arytmie
 - ventrikulární extrasystoly
 - ventrikulární tachykardie (může progredovat fibrilace komor)
 - atriální fibrilace (u cca 10% pacientů s IM)
 - sinusová bradykardie (u infarktu spodní stěny)
 - uniklý rytmus např. idioventrikulární (široké QRS komplexy pravidelně 50-100/min) nebo junkční (úzké QRS komplexy)
 - sinusová tachykardie
 - AV nodální zpoždění (AV blokáda 1. stupně) nebo vyšší stupň
 - může se objevit u akutního IM, zvláště spodní stěny (pravá koronární arterie obvykle zásobuje SA a AV uzel)
 - akutní I přední stěny může zasáhnout zbytek převodního systému (blokáda Hissova svazku či Tawarových ramének)
 - rozvoj kompletní AV blokády znamená velký IM a špatnou prognózu
 - srdeční selhání resp. kardiogenní šok
 - perikarditida
- později
 - rekurentní infarkt
 - nestabilní angina
 - trombembolismus
 - mitrální regurgitace (ruptura papilárního svalu)
 - ruptura komorového septa nebo stěny
- pozdní komplikace
 - post-infarktový syndrom (Dresslerův syndrom)
 - chronická, v.s. autoimunitní perikarditida
 - aneurysma komory
 - závažné komorové arytmie ohrožují pacienta po IM kdykoliv!!!

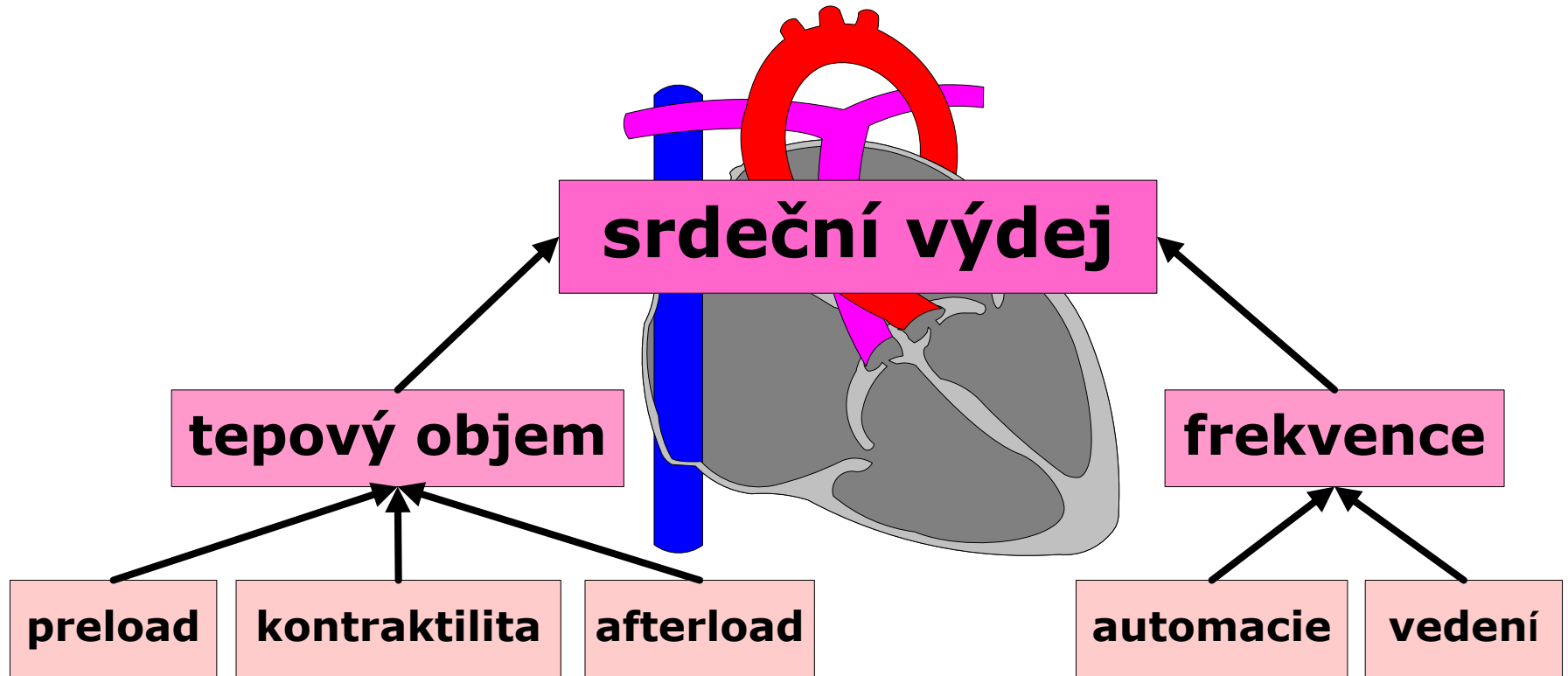


Elektro(pato)fyzilogie

Poruchy rytmu – zejm. v souvislosti s
ICHS



Srdeční výdej – $CO = SV \times f$

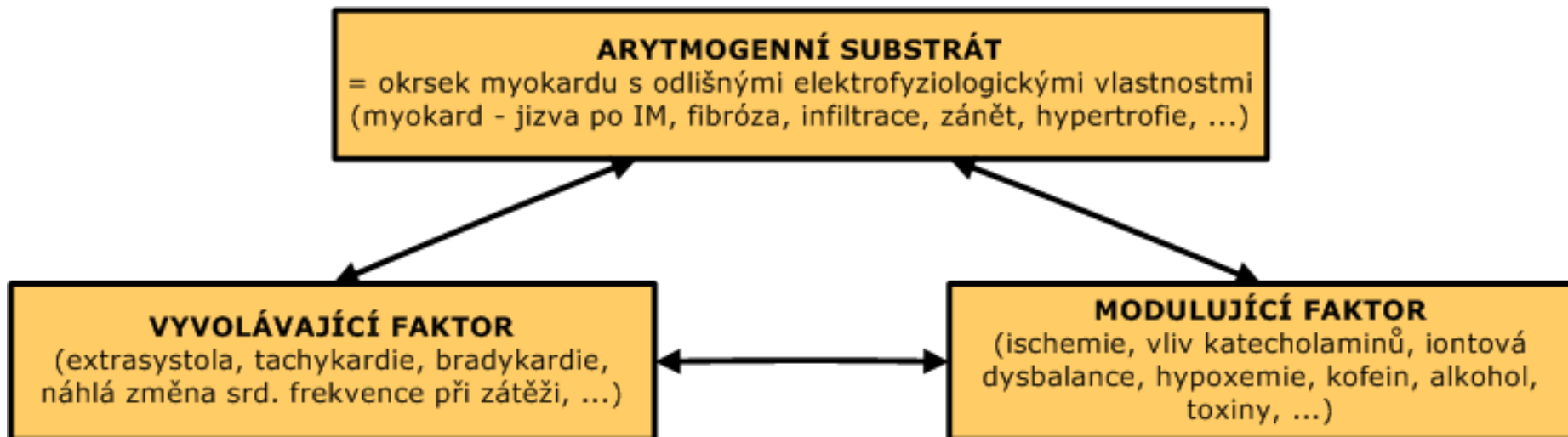


Arytmie

- poruchy normálního srdečního rytmu
- nejohroženější jsou pacienti s
 - **ischemickou chorobou srdeční (ICHS)**
 - zvláště po prodělaném IM
 - **srdečním selháním**
 - s nebo bez ICHS
 - **kardiomyopatiemi**
 - některými vzácnějšími **genetickými** syndromy
 - většinou v důsledku mutací iontových kanálů
 - syndrom dlouhého QT
 - progredující familiární A-V blok
 - idiopatická fibrilace komor (Brugadův syndrom)
 - arytmogenní dysplazie pravé komory

Obecná patofyziologie arytmií

- na vzniku arytmiie se uplatňuje trias
 - arytmogenní substrát
 - spouštěcí faktory
 - modulující faktory



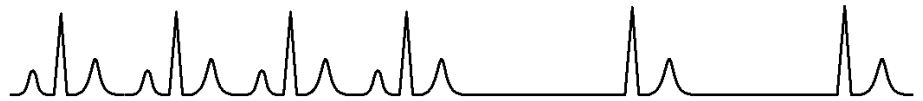
Klasifikace arytmií

- (1) podle důsledku
 - tachykardie (>100/min, pravidelná), tachyarytmie (nepravidelná)
 - bradykardie (<60/min, pravidelná), bradyarytmie (nepravidelná)
- (2) podle původu
 - supraventrikulární
 - ventrikulární
- (3) podle etiologie
 - kardiální
 - ischemie, remodelace při selhání a vadách (hypertrofie, dilatace), KMP
 - extrakardiální
 - elektrolytové dysbalance, hypoxie, poruchy ABR
- (4) podle patogeneze
 - poruchy tvorby vzruchu
 - homotopní
 - heterotopní (ektopie)
 - chaotické (flutter, fibrilace)
 - poruchy vedení
 - blokády
 - preexcitace

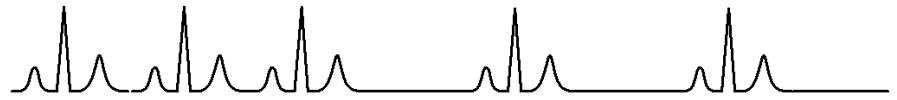
Poruchy tvorby vzruchu

- Homotopní automacie = v SA uzlu
 - fyziologická
 - sinusová tachy-/bradykardie jako následek aktivace autonomního nervového systému
 - bradykardie sportovců
 - respirační arytmie
 - patologická
 - sinus arrest
 - občasný výpadek následovaný uniklým stahem
 - syndrom nemocného SA uzlu (SSS)
 - záchvatovitá bradykardie event. střídaná paroxysmy tachykardie

A - sinus arrest následovaný uniklým stahem



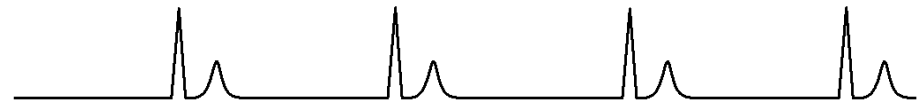
B - sick sinus syndrom



Poruchy tvorby vzruchu

- Heterotopní automacie = mimo SA uzel
 - zdrojem automacie je jiné místo převodního systému popř. kontraktilní myocyty
- pasivní = uniklý rytmus
 - nahrazuje chybějící činnost SA uzlu
 - při sinus arrest nebo poruchách AV vedení
 - vede k bradykardii
- aktivní
 - extrasystoly
 - spuštěná aktivita
 - viz dále

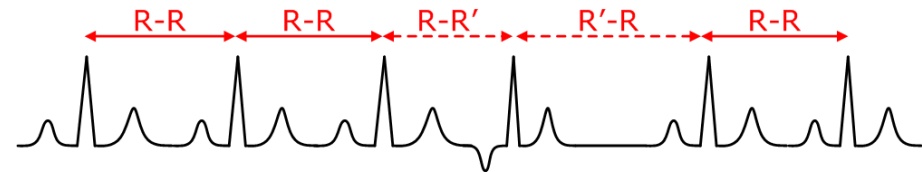
A - pasivní heterotopní (uniklý) rytmus



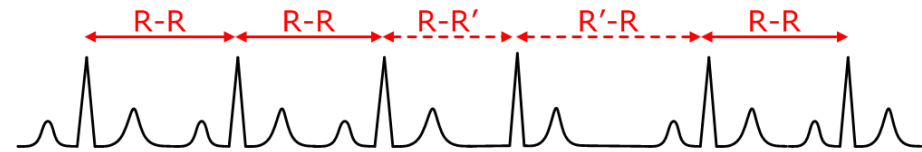
Extrasystoly

- Síňová
- Junkční
 - nemají vliv na hemodynamiku
 - neúplná kompenzační pauza
 - podkladem mikroentry
- Komorová
 - vznik distálně od Hissova svazku
 - monotopní vs. polytopní
 - úplná kompenzační pauza
 - podkladem mikroentry nebo “spuštěná aktivita”
 - často zahajuje komorovou tachykardii

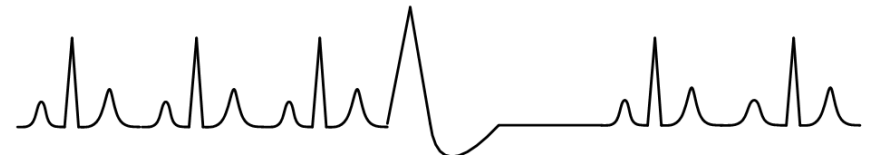
A - síňová extrasystola



B - junkční extrasystola



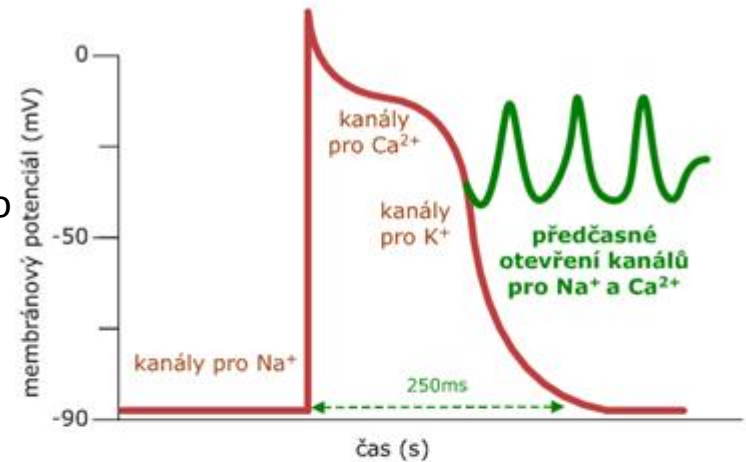
C - komorová extrasystola



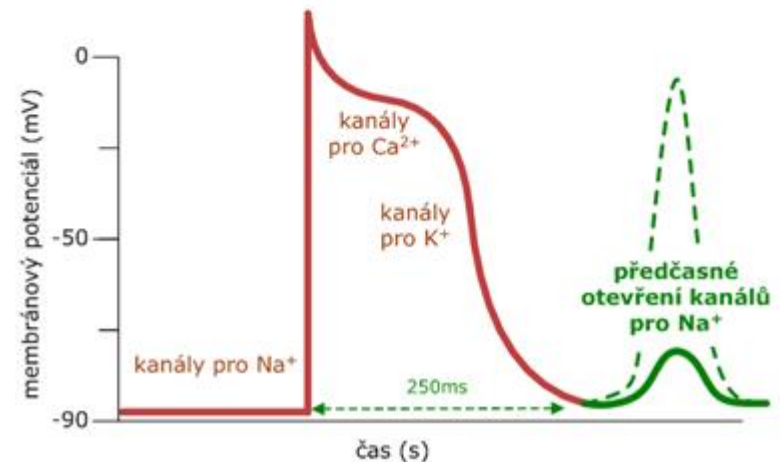
Spuštěná (triggered) aktivita

- Patologická spontánní periodická depolarizace části myokardu
 - bez impulsu z převodního systému
 - v důsledku nestability membránového potenciálu
 - vede k tachyarytmii v důsledku
 - časná následná depolarizace
 - projevem je komorová tachyarytmie
 - pozdní následná depolarizace
 - projevem je komorová extrasystola nebo tachyarytmie

A - časná následná depolarizace



B - pozdní následná depolarizace



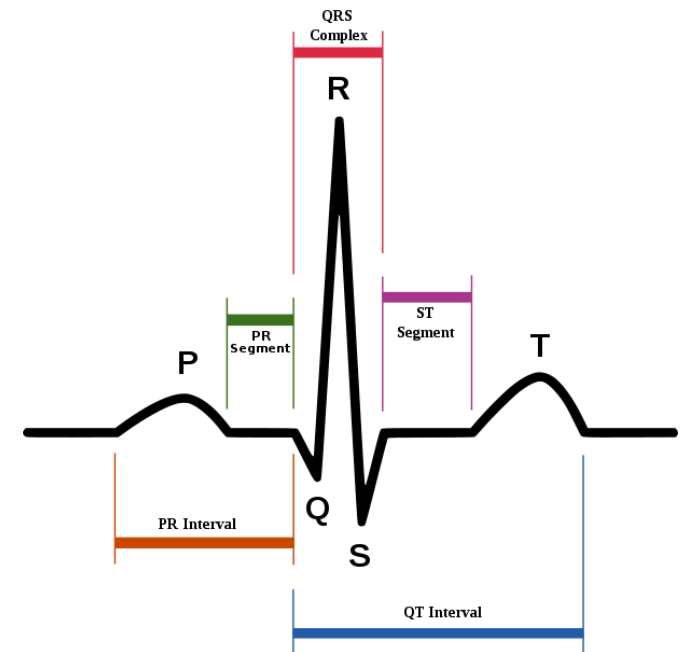
Syndrom dlouhého QT (LQTS)

- Porucha repolarizace – změna „refrakterity“ (tendence k násl. depolarizacím)
 - protrahovaný vtok Na^+ nebo Ca^{2+}
 - protrahovaný výtok K^+
- (1) dědičná forma (LQTS1 - 7)
 - mutace v Na^+ , K_v^+ a L- Ca^{2+} kanálech nebo ukotvujících proteinech (ankyrin B, caveolin, ..)
 - dědičnost AR nebo AD
 - Jervell/Lange-Nielsen sy
 - Romano-Ward sy
- (2) získaná forma
 - některé léky (antibiotika, antidepresiva, diuretika, statiny, ..)
 - genetická dispozice???

A - normální nález

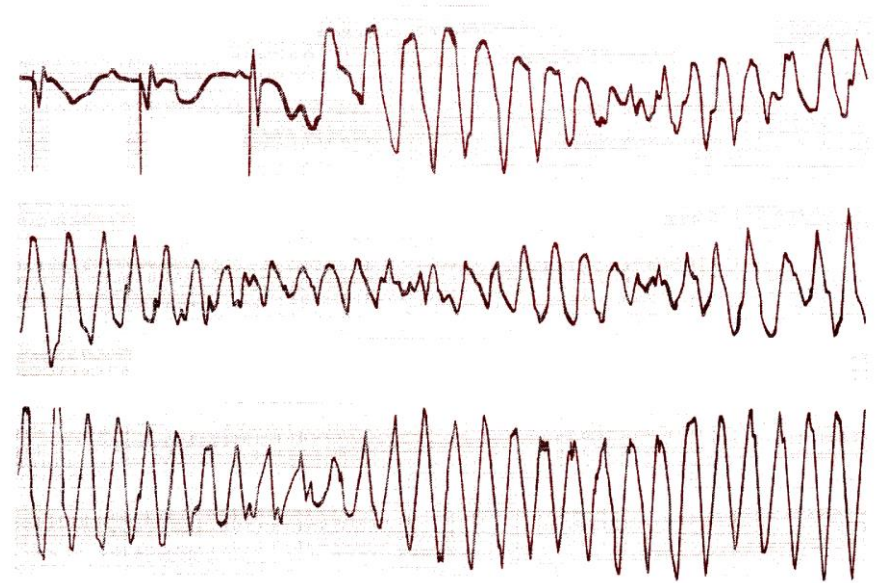


B - syndrom dlouhého QT

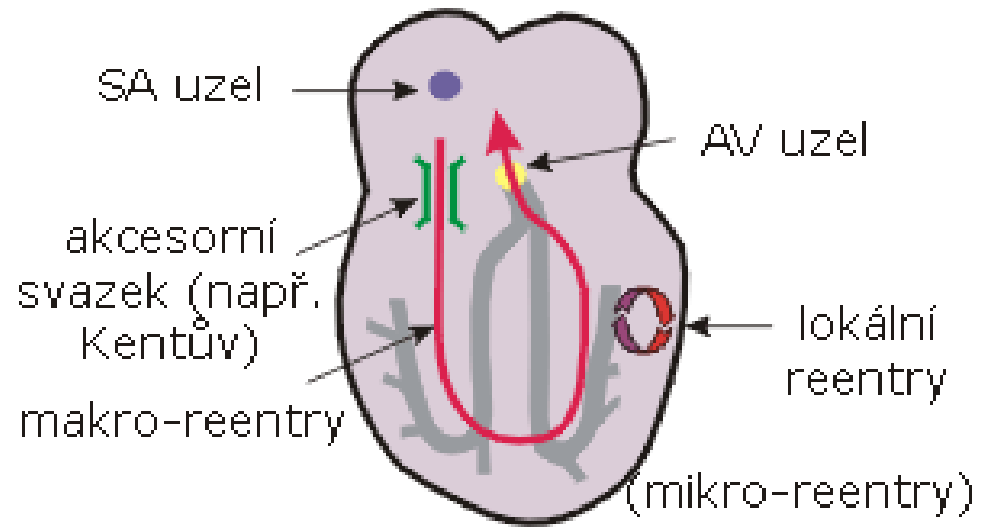
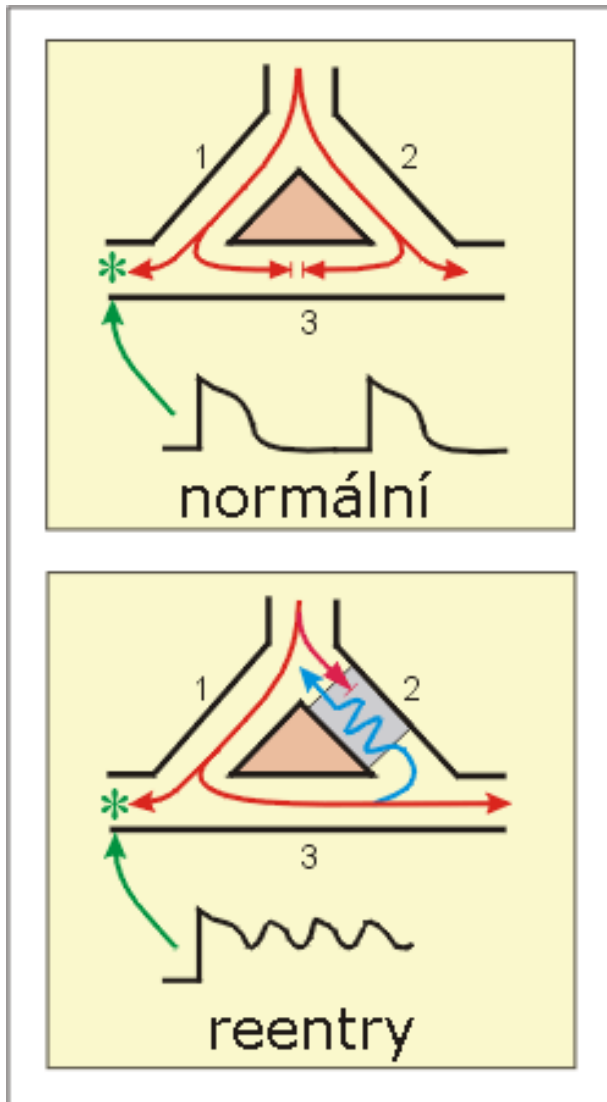


LQTS - důsledky

- Projevy
 - abnormalita EKG, synkopa,
 - křeče,
 - arytmie
 - polymorfní ventrikulární tachykardie typu “torsades de points”),
 - náhlá smrt

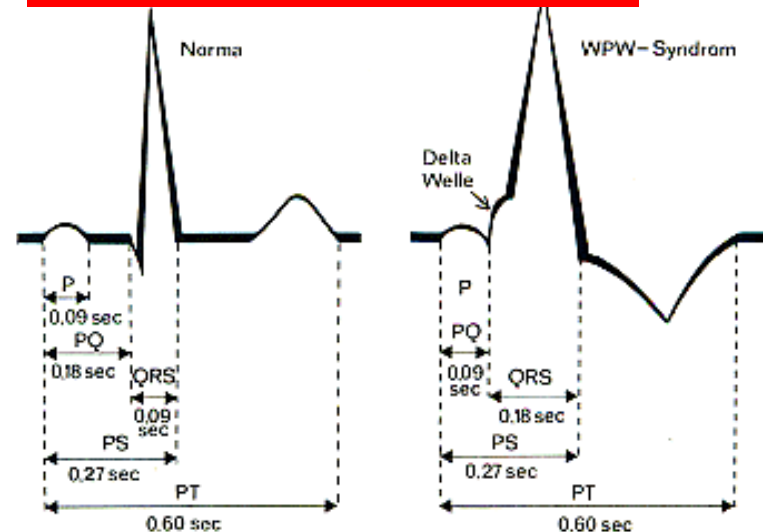
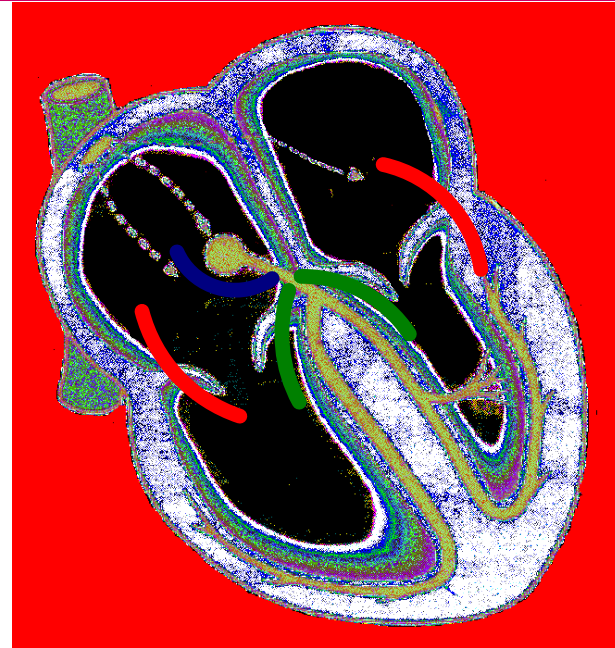


Re-entry fenomén

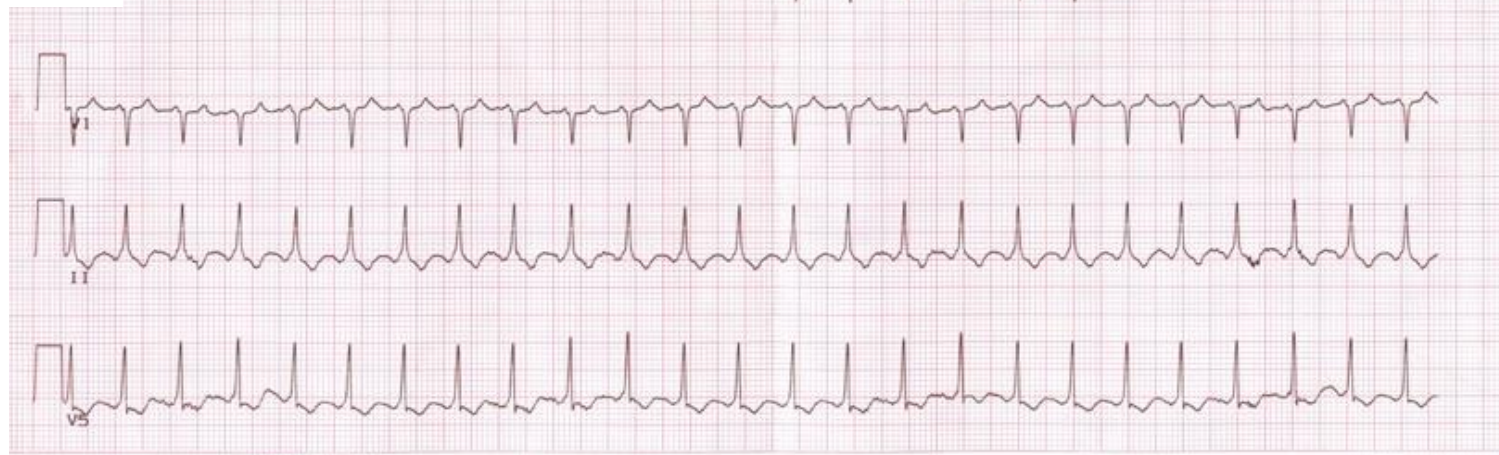
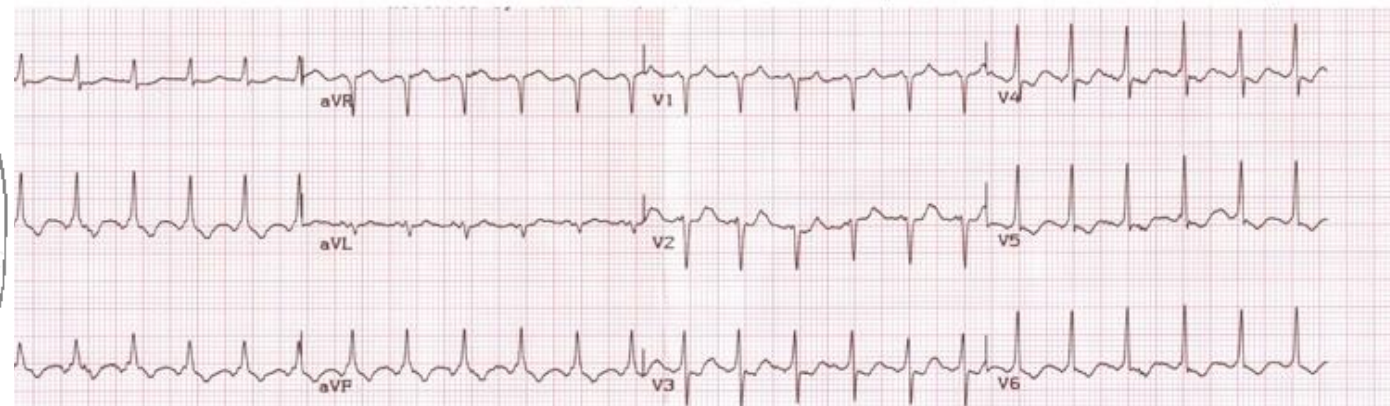
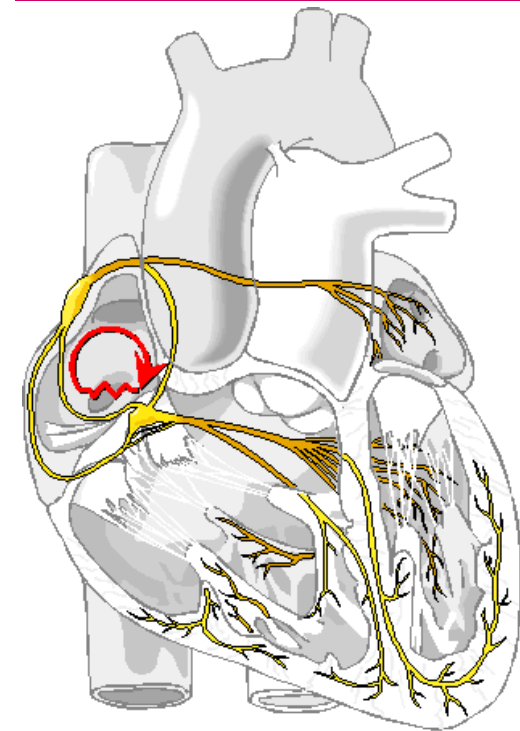


Poruchy vedení vzruchu

- Šíření vzruchu přídatným svazkem = preexitace
 - akcesorní svazky
 - Kent ■, James ■, Mahaim ■
 - zrychlení AV převodu (zkrácený PQ interval)
 - popř. roztažení QRS (δ -vlna)
- konstantní anomálie EKG
 - Wolf-Parkinson-White syndrom (WPW) - Kent ■
 - Lown-Gannong-Levine (LGL) - James ■
- reentrantní SVT tachykardie
 - síňová, junkční, atrioventrikulární

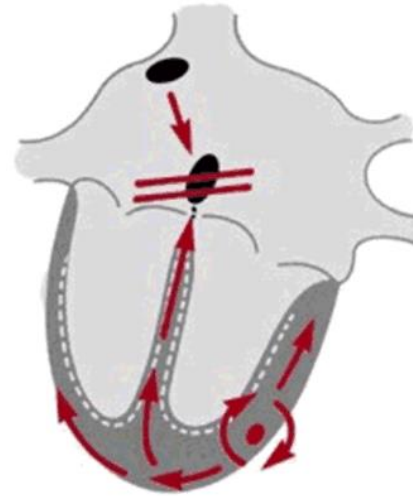


Supraventrikulární tachykardie



Komorová tachykardie

- podle typu
 - monomorfní
 - polymorfní
 - cyklická změna el. osy (torsades de pointes)
- podle trvání
 - nesetřvalá (< 30s a spontánní ukončení)
 - setřvalá
- podle důsledku
 - asystolie
 - s dostatečným CO



normální sinusový rytmus



komorová tachykardie



Poruchy vedení vzruchu

- Blokády
 - SA blokáda
 - 1. – 3. st
 - projevy
 - nic
 - bradykardie, bradyarytmie
 - AV blokáda
 - 1. – 3. st.
 - projevy
 - nic (1. st.)
 - bradykardie, bradyarytmie
 - blokáda Tawarova raménka
 - projevy
 - nic

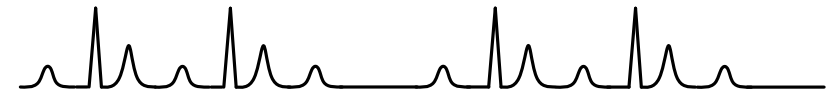
AV blok 1. st.



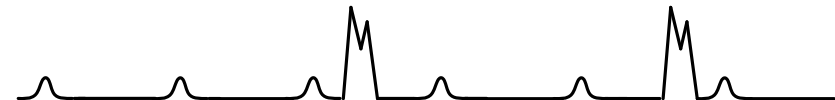
AV blok 2. st. - typ Wenkebach



AV blok 2. st. - typ Mobitz



AV blok 3. st.



Fibrilace a flutter síní

- depolarizace bez zjevného pacemakeru
 - u fibrilace chaoticky se šířící
- negeneruje žádné tlaky
- vyvolávající faktory:
 - dilatace síně, hypoxie, $[K^+]$, $[Ca^{2+}]$, $[H^+]$
- trvání
 - paroxysmální
 - persistentní
 - permanentí
- Síňová fibrilace
 - fibrilační vlnky (350-600/min)
 - \downarrow CO ~20%
 - frekvence nepravidelná normální nebo tachyarytmie
 - podkladem nejč. dilatace síní, komplikací trombotizace
- Síňový flutter
 - f síní 250–350-min, pravidelná, konstantní převod x:1
 - podkladem reentry nebo časná násl. depolarizace

A - fibrilace síní



B - flutter síní



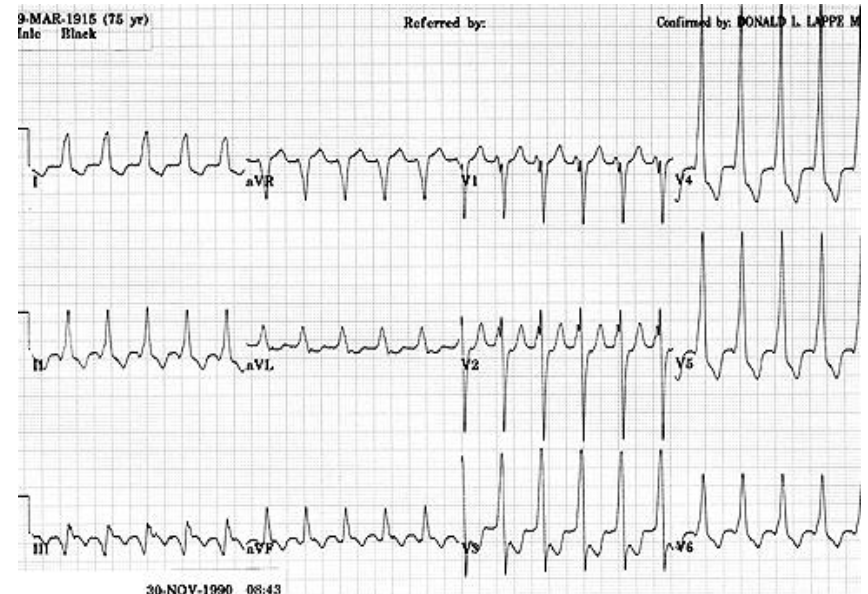
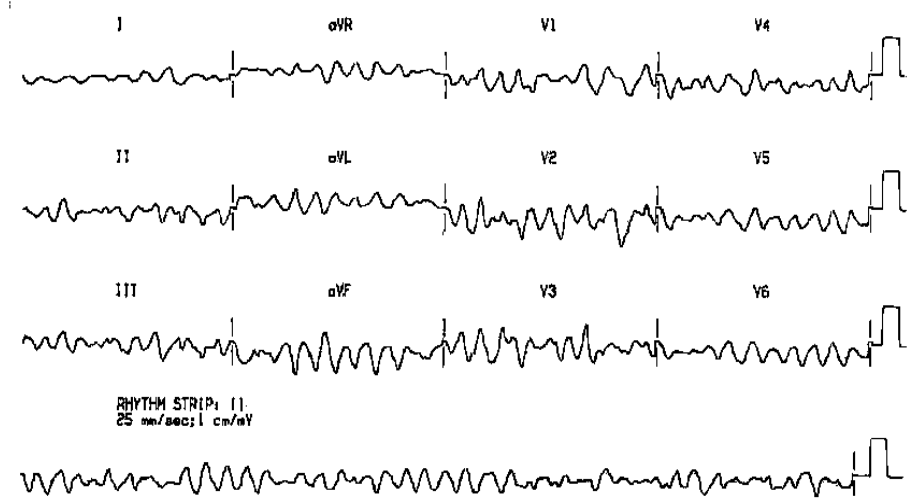
Fibrilace a flutter komor

- Fibrilace

- vlnky >300/min
- navazuje na komorovou extrasystolu, tachykardii nebo flutter
- fatální pokud nepřerušena
 - ztráta vědomí (10 s), smrt mozku (4 – 5 min)

- Flutter

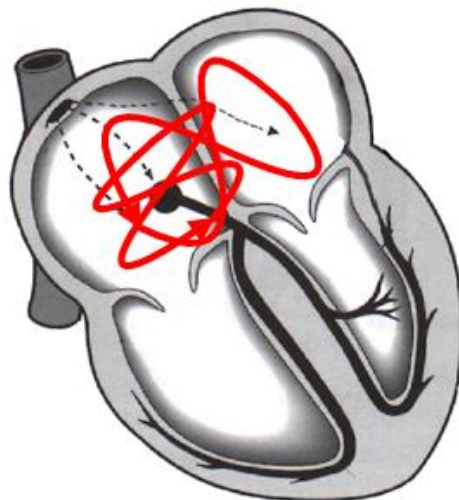
- vlnky 250-300/min
- ↓CO (diastolické plnění) !!



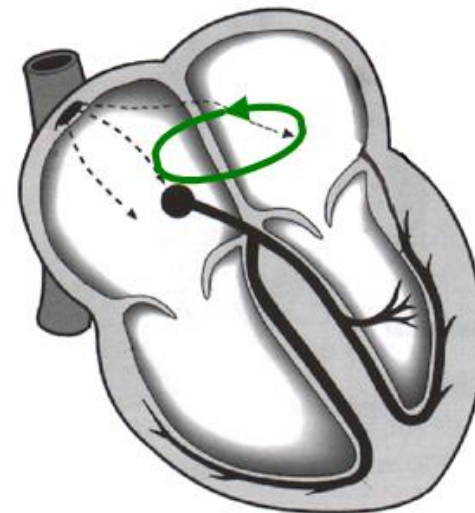
Poruchy rytmu v důsledku MIKRO-REENTRY



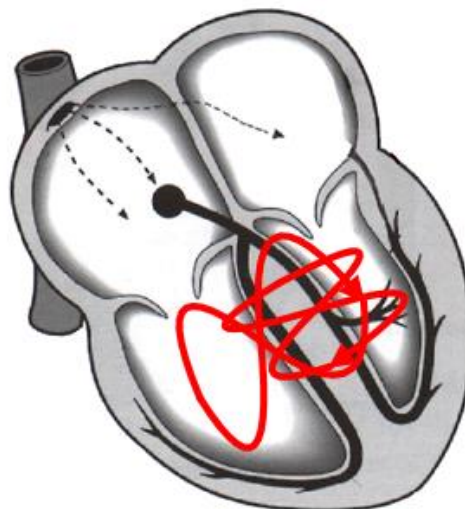
fibrilace síní



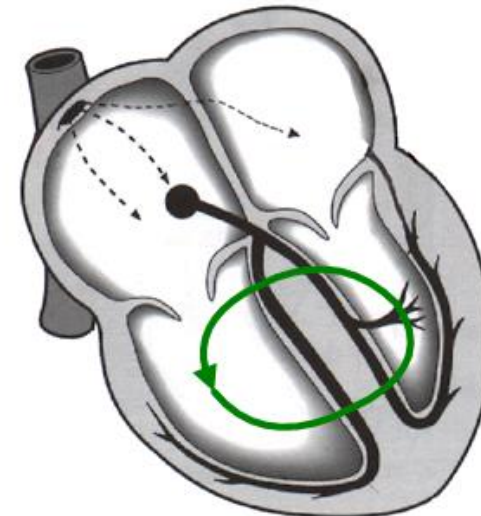
flutter síní



fibrilace komor



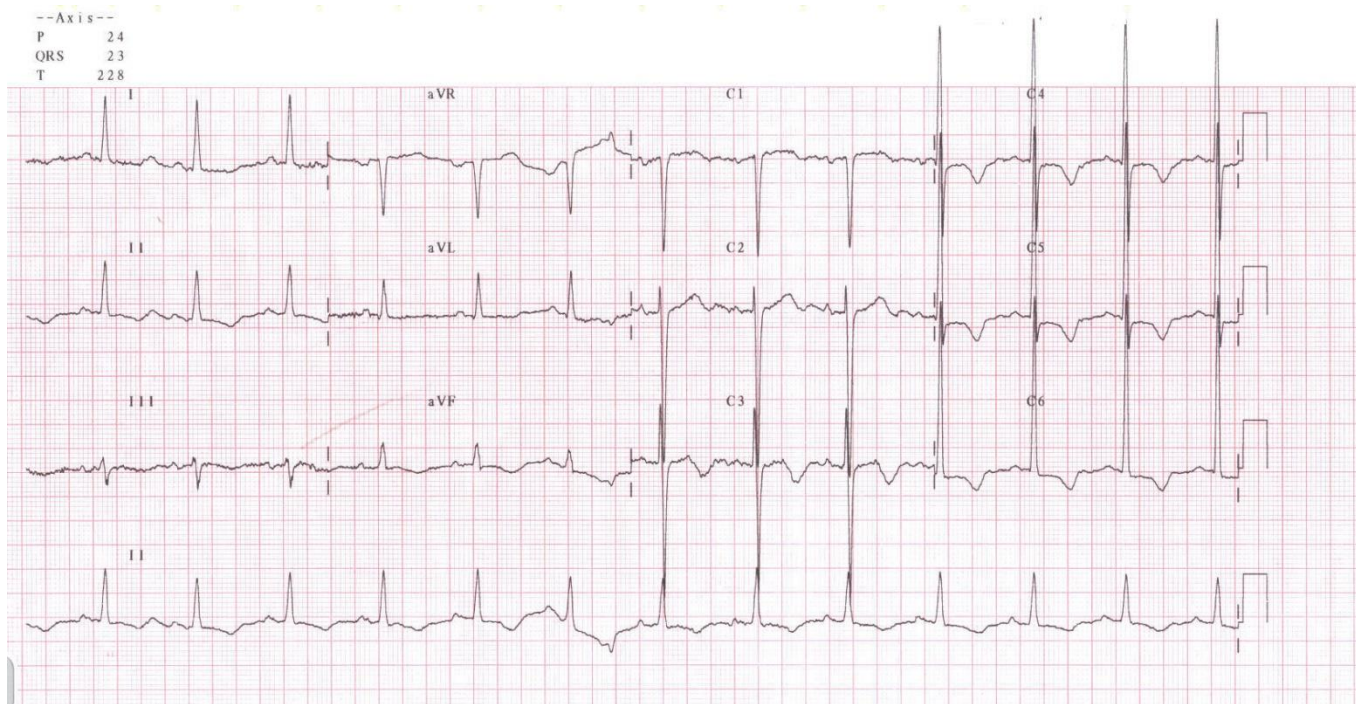
flutter komor



Projevy a důsledky arytmií

- Benigní
- Manifestní
 - hemodynamicky významné
 - vliv na srdeční výdej!!!
 - riziko náhlé smrti
- Subjektivní
 - palpitace
 - vynechání tepu
 - dyspnoe
 - únava
- Objektivní
 - nepravidelný tep
 - synkopa
 - příznaky srd. selhání
 - zástava

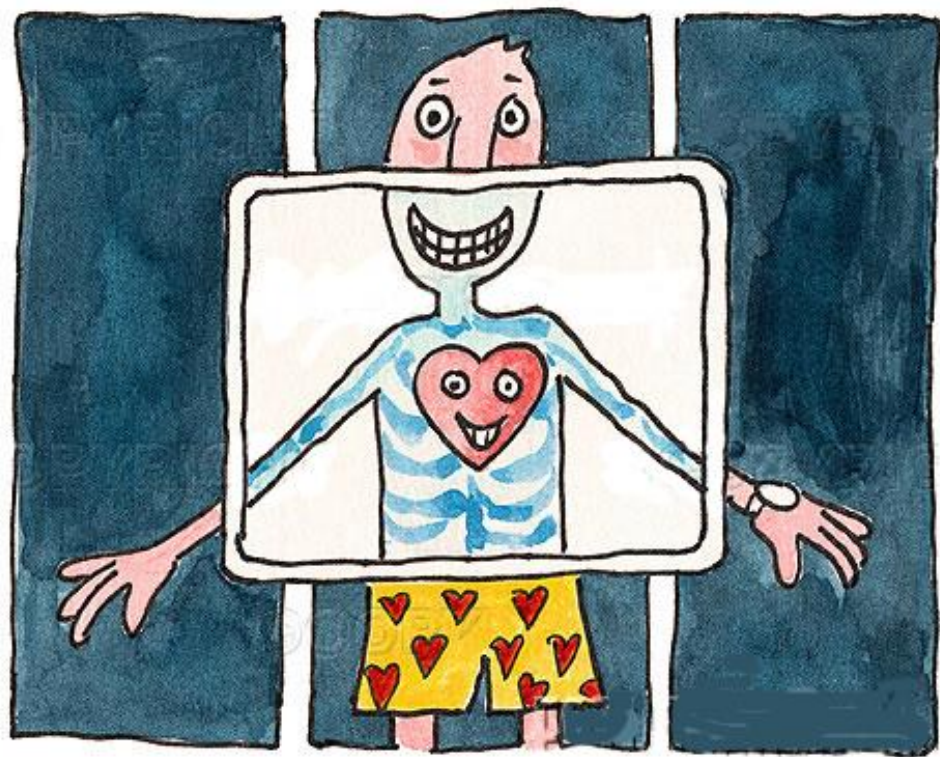
Nejčastější arytmie vůbec



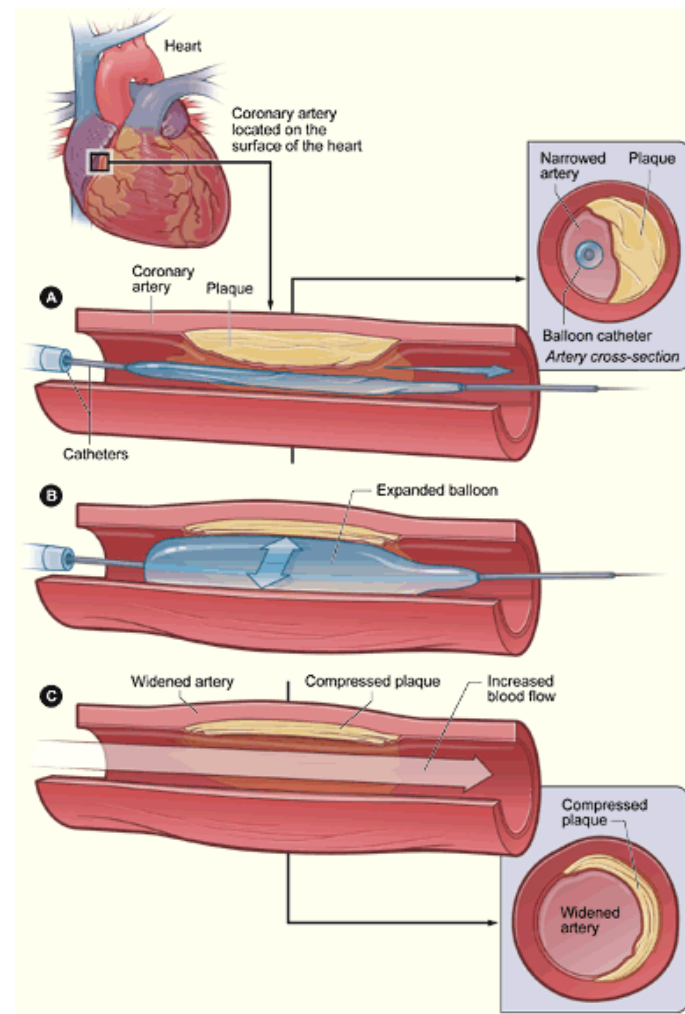
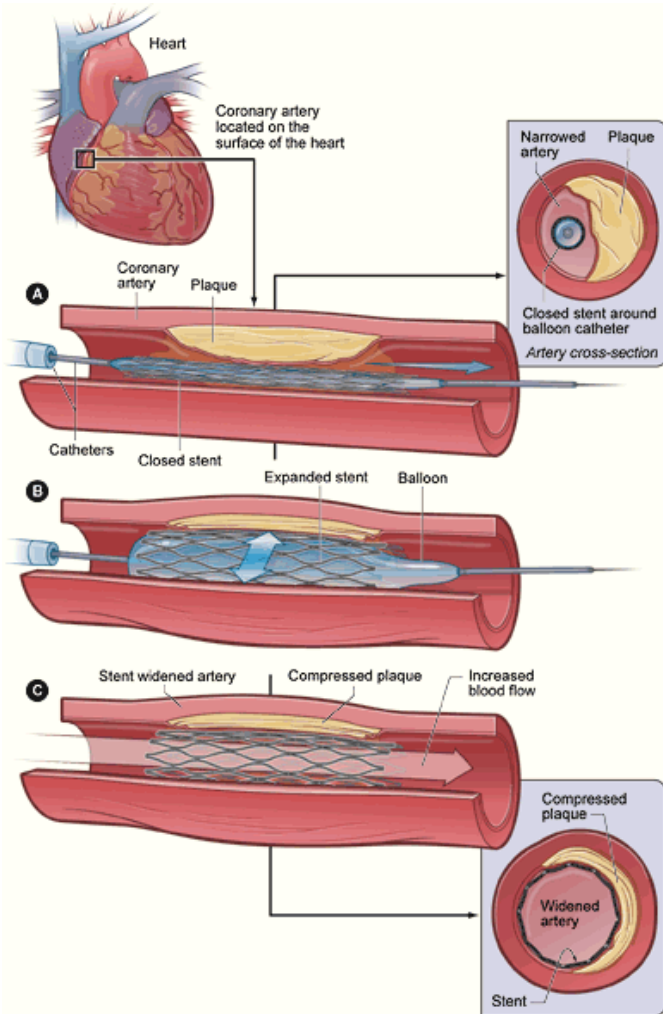
- fibrilace síní
 - při ICHS, chlop. vadě – mitrální stenóze, dilatační kardiomyopatii, hypertrofii myokardu, idiopatická
 - je rizikem cévní mozkové příhody (trombus)

Shrnutí důsledků arytmií

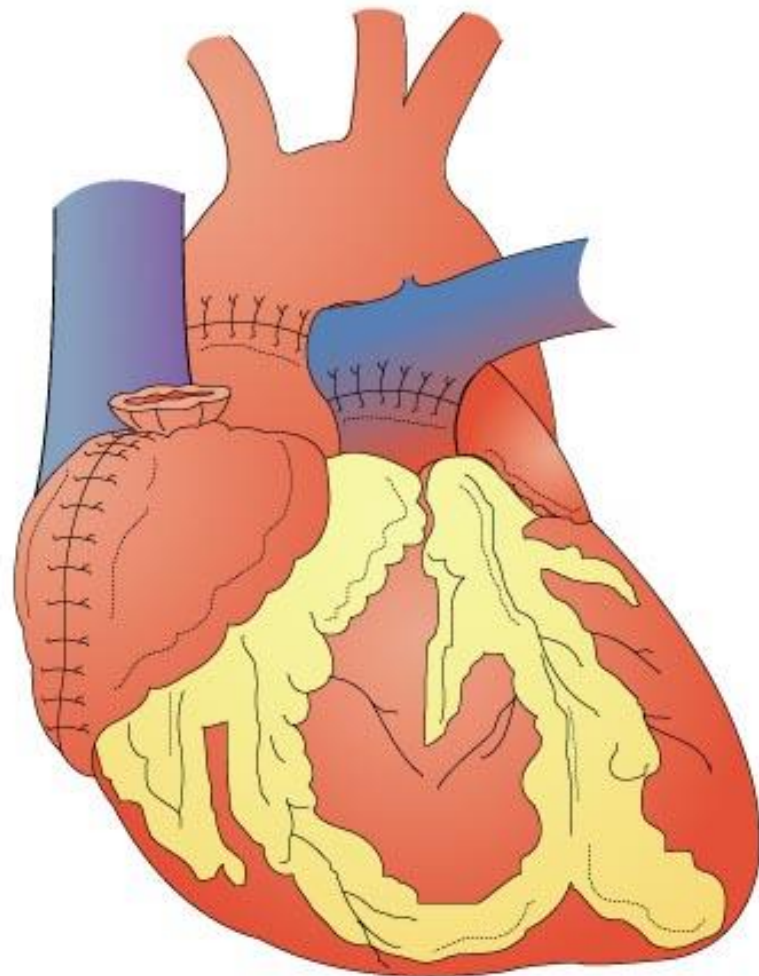
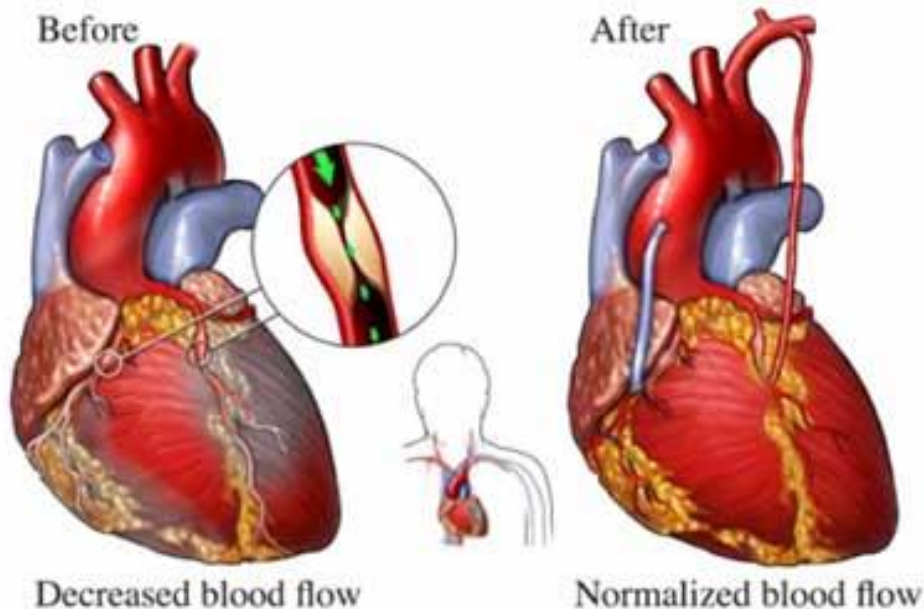
původ	tachyarytmie	bradyarytmie
SA uzel	sin. tachykardie	sin. bradykardie
síň	extrasystoly, flutter, fibrilace, paroxysmální a neparoxysmální SVT	syndrom nemocného sinu, uniklé rytmy
AV junkce	paroxysmální SVT	blokády 2. a 3. st.
komory	extrasystoly, tachykardie, (vč. "torsade de pointes"), flutter, fibrilace	



Akutní intervence – stenting & angioplastika (PTCA)



Následné intervence – by-pass & transplantace





TOO BAD DESMOND HAD NEVER LEARNED TO RECOGNIZE THE EARLY WARNING SIGNS OF A HEART ATTACK.