

Srdeční selhání

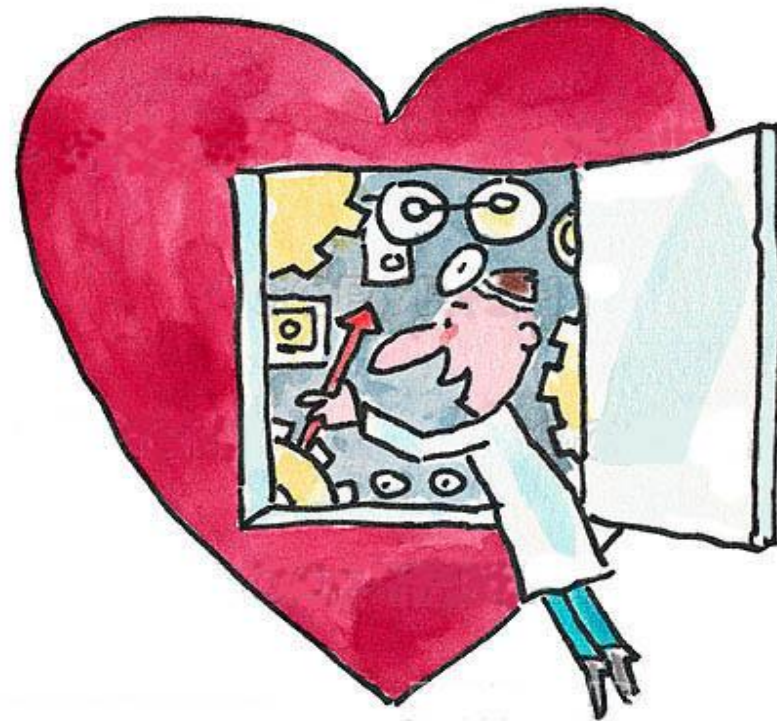
Srdeční výdej jako základní parametr srdeční funkce

Systolická a diastolická dysfunkce

Remodelace srdce

Etiopatogeneze srd. selhání

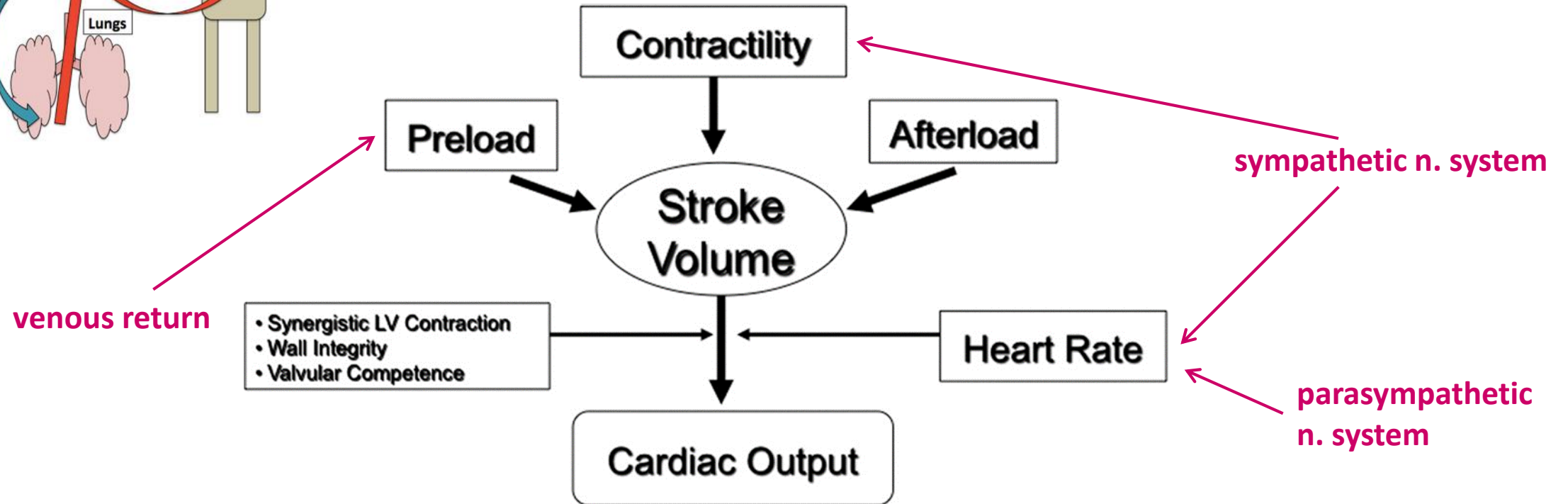
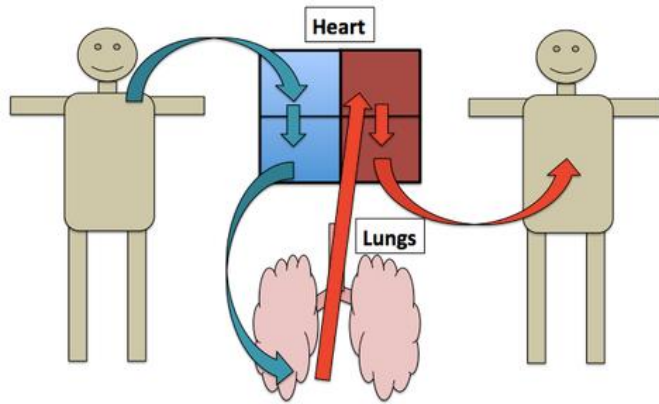
SS jako syndromu a důsledky



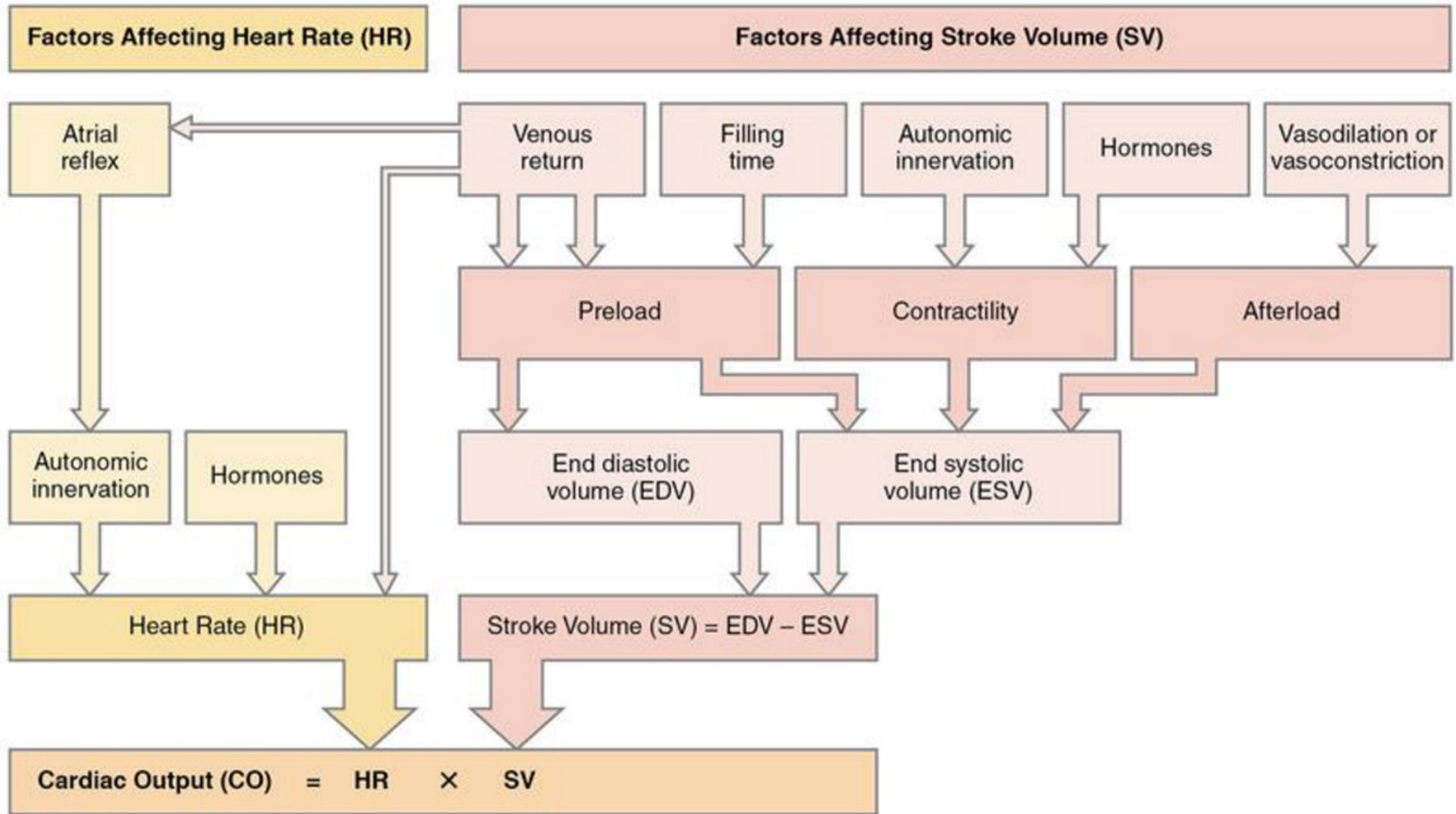
Heart failure syndrome (HFS)

- a **systemic illness** affecting several organs, creating high morbidity and mortality rates due to
 - the heart's **inability to deliver adequate oxygenated blood and metabolites to the body** to meet end-organ metabolic needs and oxygenation at rest or during exercise
 - and to **accommodate venous return**
 - typically due to the left ventricular pump dysfunction (= pokles srdečního výdeje) and related clinical symptoms (dyspnea, fatigue, exercise intolerance, metabolic disturbances etc.) including signs of volume overload (pulmonary crackles, peripheral edema, etc.)
- ↓ CO u HF při normálních plnicích tlacích vs. ↓ CO u hypovolemického či distribučního šoku, kdy je problém mimo srdce (nedostatečný návrat)
- HFS develops due to any structural and/or functional cardiac abnormalities
 - the pathophysiologic state perpetuates the progression of the failure, regardless of the precipitating event via several compensatory mechanisms (circulus viciosus)
 - (A) nemoci srdce = dysfunkce myokardu (tj. jakékoliv onemocnění srdce, které změní kontraktilitu, preload či afterload)
 - systolická dysfunkce = poruchy kontraktility
 - ischemická choroba srdeční, myokarditis, alkoholismus, drogy, toxiny, dilatační kardiomyopatie
 - zbylé kardiomyocyty se snaží kompenzovat ztrátu funkce a jsou časem postiženy
 - při ztrátě >40% funkčního parenchymu se rozvíjí kardiogenní šok
 - diastolická dysfunkce = nižší poddajnost (↓ preload)
 - fibrotizace myokardu po infarktu, ischemie, restriktivní kardiomyopatie, amyloidóza
 - externí – konstriktivní perikarditida, srd. tamponáda
 - tlakové či objemové přetížení
 - chlopenní a jiné srdeční vady (stenózy a regurgitace)
 - myocarditis (zánět srdečního svalu)
 - (B) nemoci mimosrdeční (↑ afterload)
 - systémová hypertenze
 - plicní hypertenze
- classification of LHF is dependent on whether the left ventricular ejection fraction (LVEF) is reduced or preserved
- acute event or acute refractory form of chronic HF can be fatal, whereas chronic prognosis is characterized by **terminal congestive heart failure symptoms**

Heart needs a lot of energy to continually perform as a pump



$$\mathbf{CO} \text{ (4–6 L/min)} = \mathbf{SV} \text{ (usually 1mL/kg, i.e. approx. 60–100mL)} \times \mathbf{f}$$



Functional classification and disease progression

NYHA classification

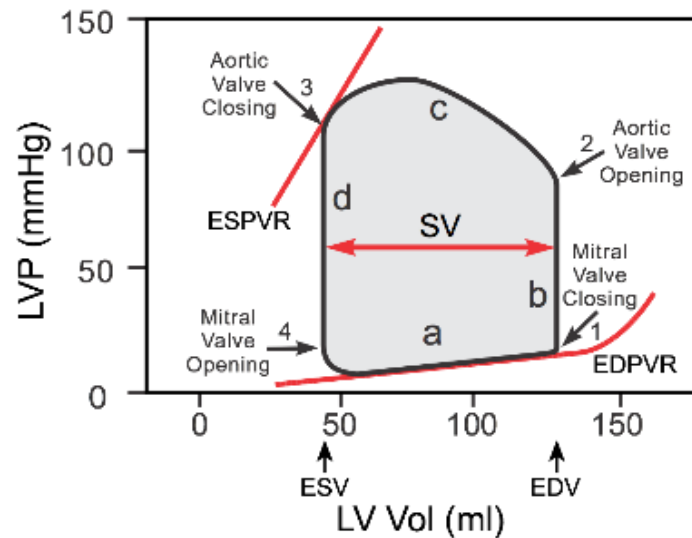
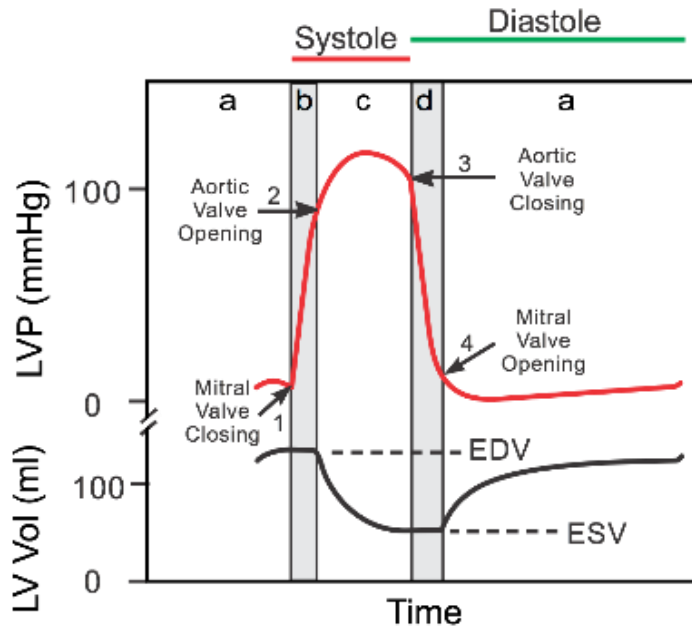
Class	Symptoms
Class I	No symptoms with ordinary activity
Class II	Slight limitation of physical activity
	Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, dyspnea, or angina
Class III	Marked limitation of physical activity
	Comfortable at rest, but less than ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, dyspnea, or angina
Class IV	Unable to carry out any physical activity without discomfort
	Symptoms of cardiac insufficiency may be present even at rest

ACC/AHA classifications

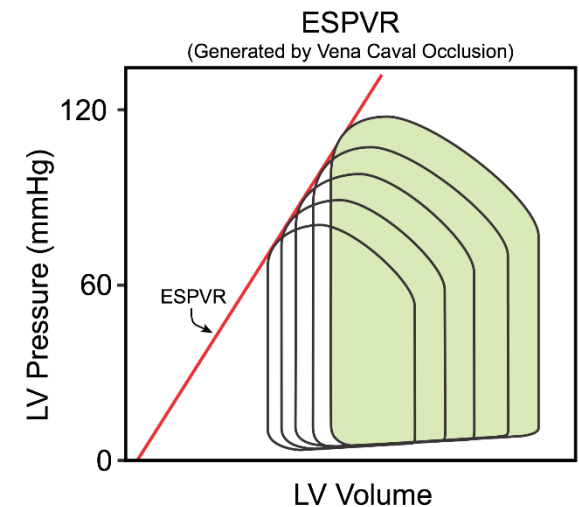
Stage	Disease
Stage A	Patient at high risk for developing HF with no structural disorder of the heart
Stage B	Patient with structural disorder of the heart without symptoms of HF
Stage C	Patient with past or current symptoms of HF associated with underlying structural heart disease
Stage D	Patient with end-stage disease who requires specialized treatment strategies



Mechanical work of the heart

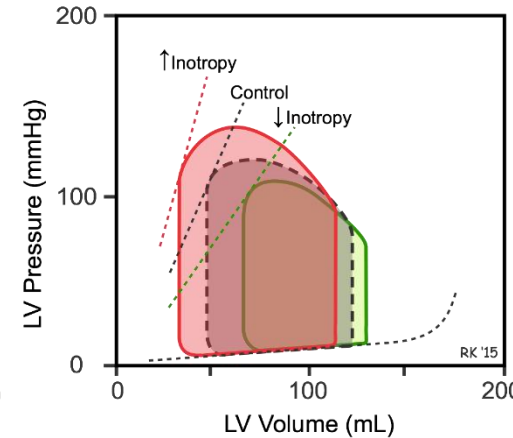
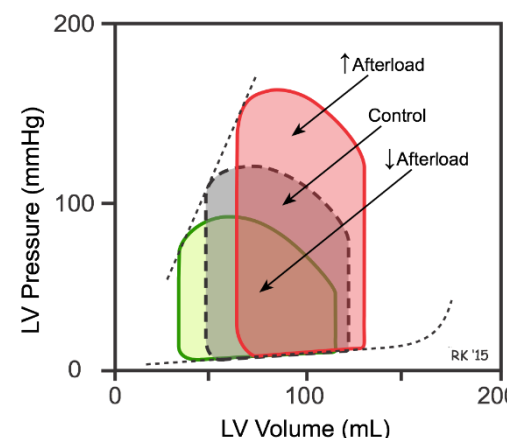
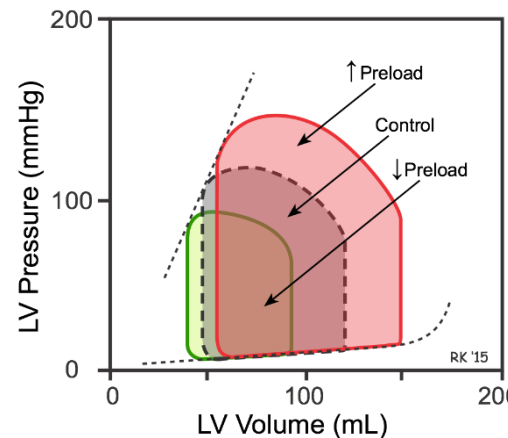
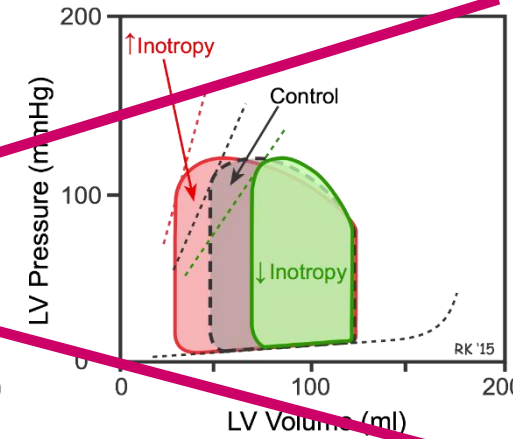
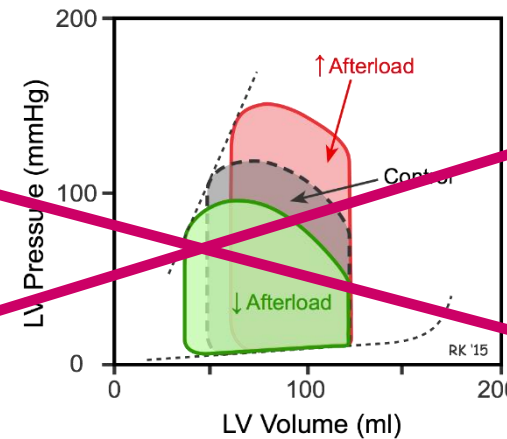
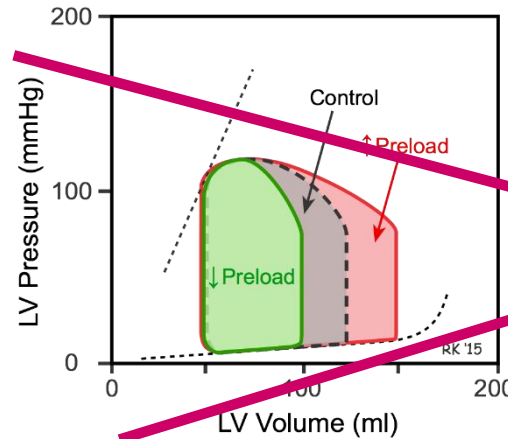


- Ventricular filling occurs along the end-diastolic pressure-volume relationship (EDPVR), or passive filling curve for the ventricle. The slope of the EDPVR is the reciprocal of ventricular **compliance**
- The area within the loop is the ventricular stroke **work**
- The maximal pressure that can be developed by the ventricle at any given left ventricular volume is defined by the end-systolic pressure-volume relationship (ESPVR), which represents the **inotropic state** of the ventricle

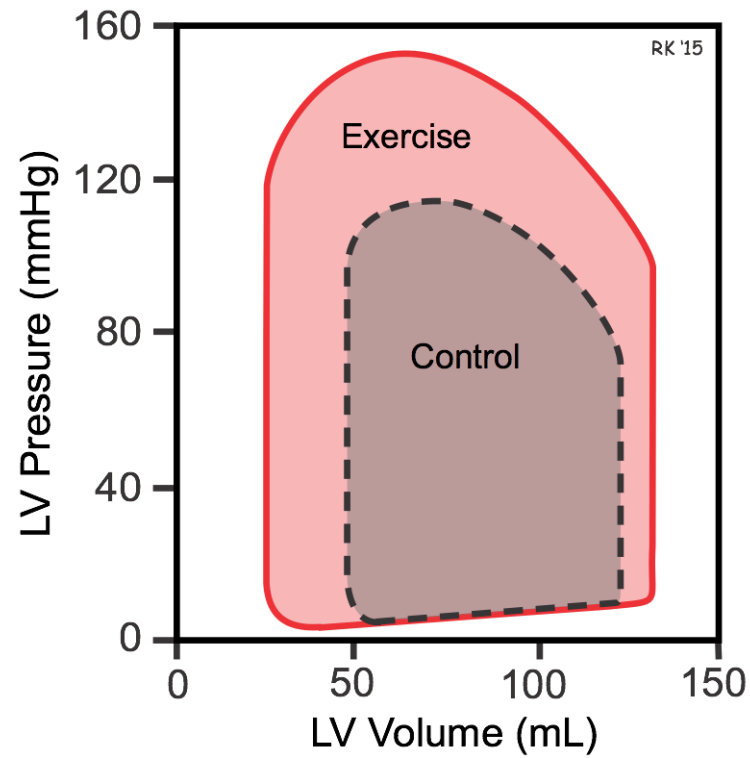


Changes in ventricular function in response to changes of preload, afterload and inotropy

- If effects considered separately
- These ventricular changes can be complex because preload, afterload and inotropy are **interdependent variables**
 - when one variable is changed (by disease), the other variables change in response
- interactions between preload and afterload at constant inotropy
- secondary changes of preload by changes in afterload
- change in inotropy affects both preload and afterload

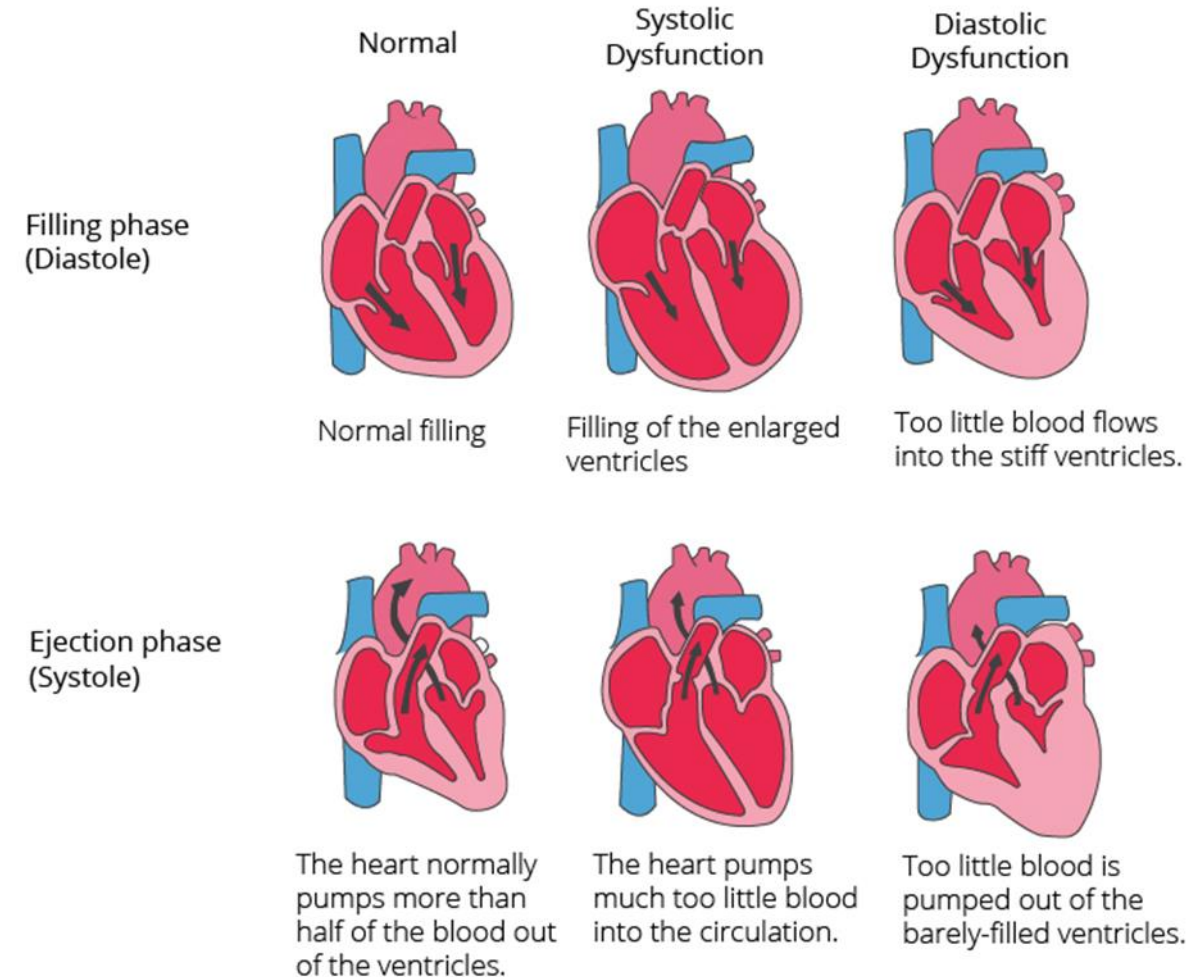


Interdependent Changes in Preload, Afterload and Inotropy during Exercise



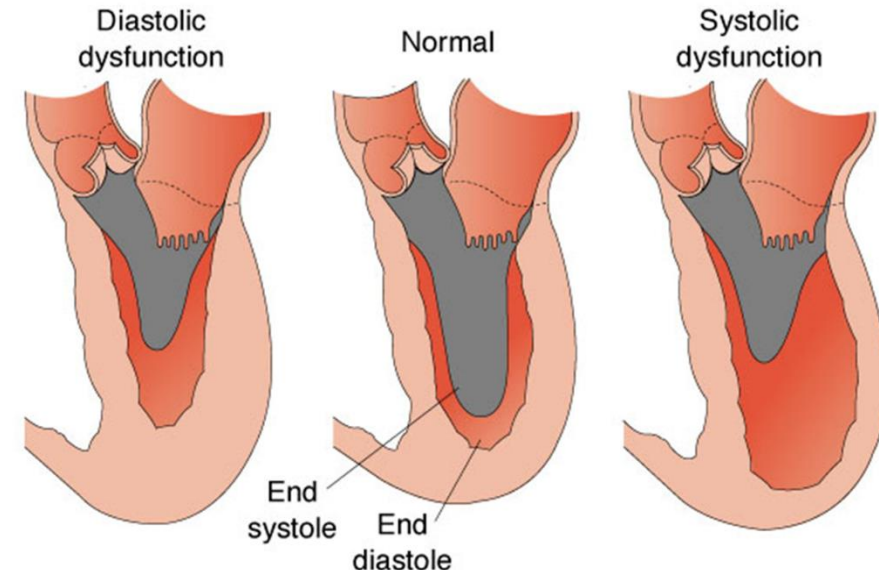
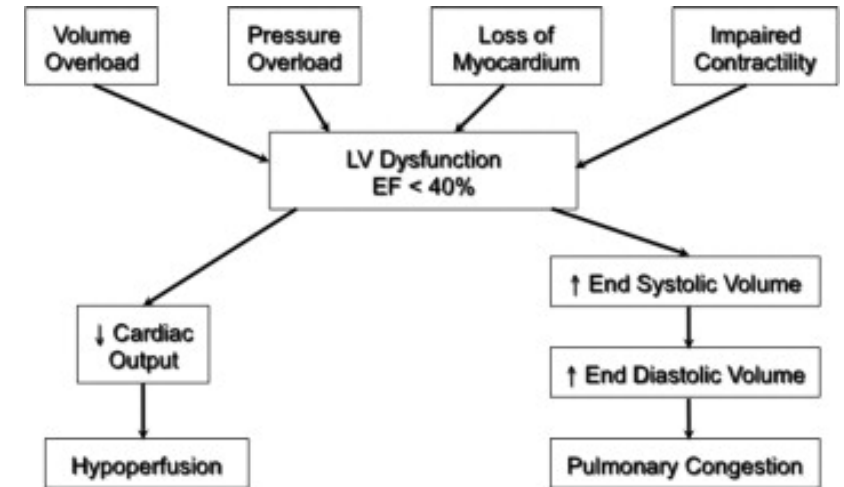
For heart to perform as a pump both systolic and diastolic function has to be preserved

- Pathophysiological spectrum heart failure (HF)
 - from asymptomatic cardiac dysfunction as a preceding stage in the progression to clinically overt HF
- **Myocardial dysfunction** is a state when CO is potentially affected
 - types of myocardial dysfunction
 - systolic and/or diastolic
 - acute or chronic
 - compensated or uncompensated
 - uni- or biventricular
- Systolic (dys)function
 - (impaired) ventricular contraction and ejection
- Diastolic (dys)function
 - (impaired) relaxation and ventricular filling
- Left ventricular dysfunction or heart failure (LHF) is the dominant picture of heart failure syndrome
 - approx. 70% HF patients has SdF
 - however often with component of DdF
 - approx. 30% HF patients has DdF
- But the right heart can develop isolated failure as well
- Biventricular failure is mostly an end-stage clinical situation of the heart failure syndrome

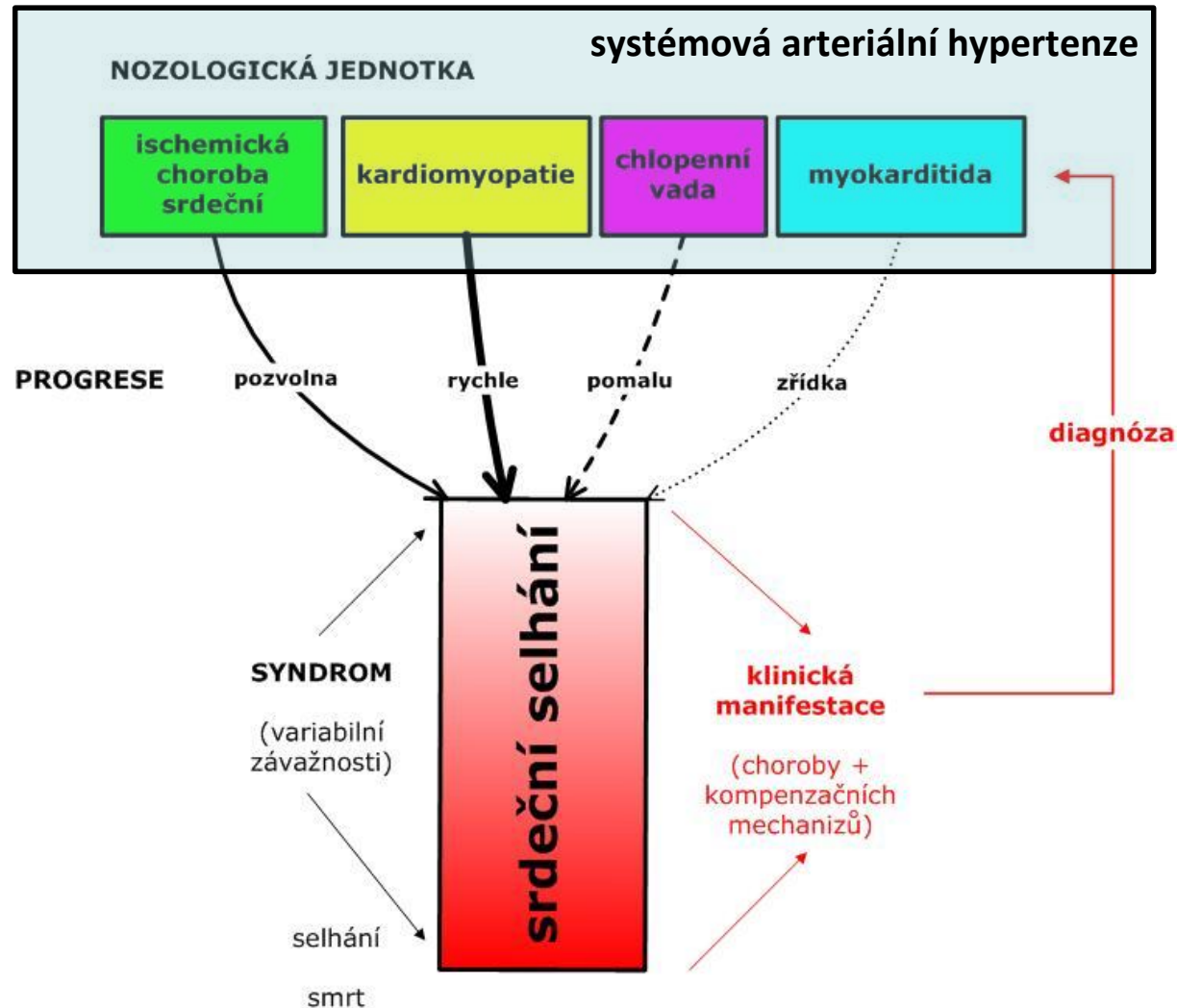


From cardiac dysfunction to heart failure

- Distinction between systolic or diastolic **LV dysfunction** depends on the **ejection fraction (EF)**
 - portion/percentage of blood volume (i.e. LVEDV) pumped from the ventricle in one heartbeat
 - EF <40% = systolic dysfunction
 - clinically HF with reduced EF (HFrEF)
 - EF >40% = diastolic dysfunction
 - clinically HF with preserved EF (HFpEF)
- Consequence of LV dysfunction
 - note! they are the same for systolic or diastolic dysfunction



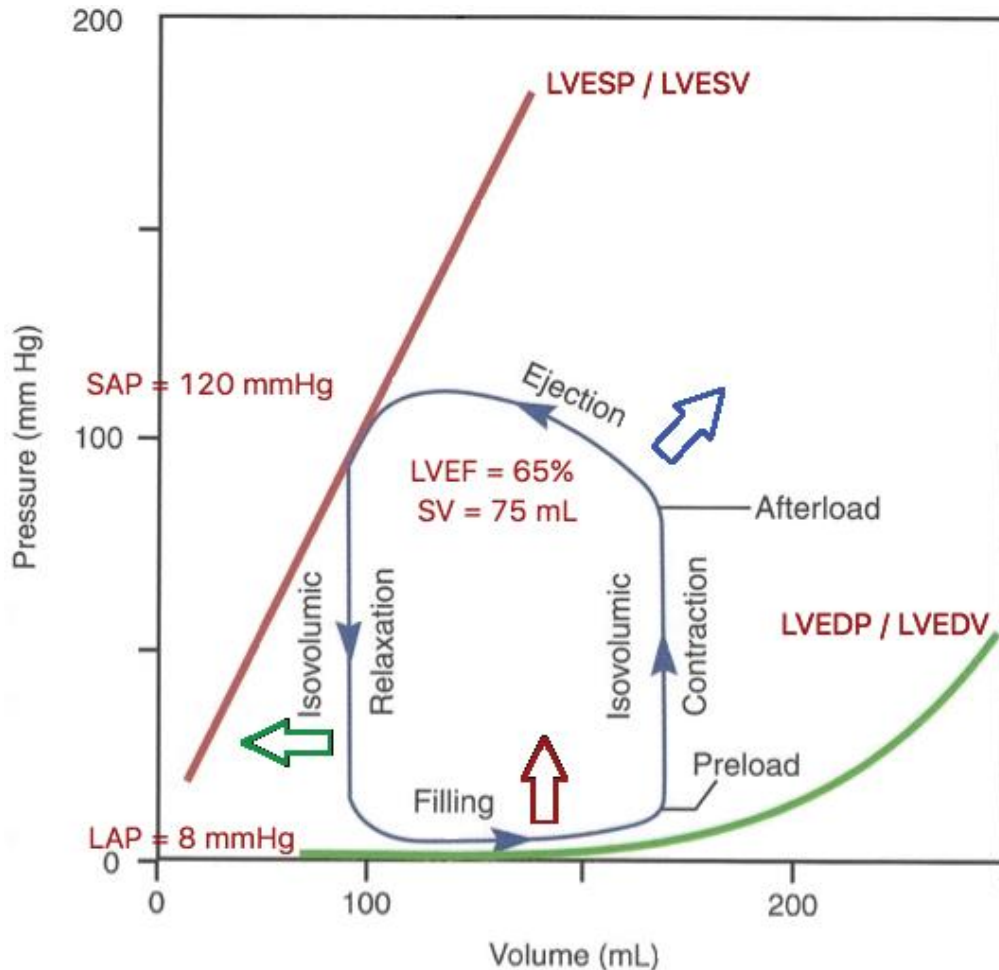
HF results from injury to the myocardium from a variety of causes



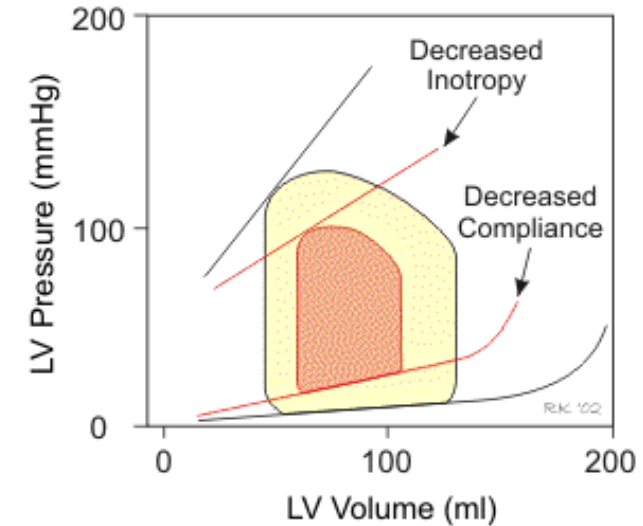
- **multiple etiologies** leading to this final common clinical pathway
- aetiology = any disease causing a loss of a critical quantity of functional myocardial cells
- $\frac{3}{4}$ of all HF patients **have pre-existing** hypertension
 - this risk factor alone doubles the risk of developing HF compared to normotensive patients
 - accelerates progression of any other aetiology

Left heart failure (LHF)

Left ventricular pressure-volume relationships:



- In systolic LHF, an adequate stroke volume cannot be sustained due to reduced ventricular systolic contractile function, which shifts the whole pressure-volume relationships to the right
- In diastolic LHF, an adequate filling cannot be realized due to diastolic stiffness (poor ventricular compliance, impaired relaxation, worsened end-diastolic pressure), which shifts the diastolic pressure-volume curve upward; however, the systolic pressure-volume curve does not change



Effects of a combination of systolic dysfunction (decreased inotropy) and diastolic dysfunction (decreased compliance) on left ventricular pressure-volume loop. Heart rate and systemic vascular resistance are unchanged.

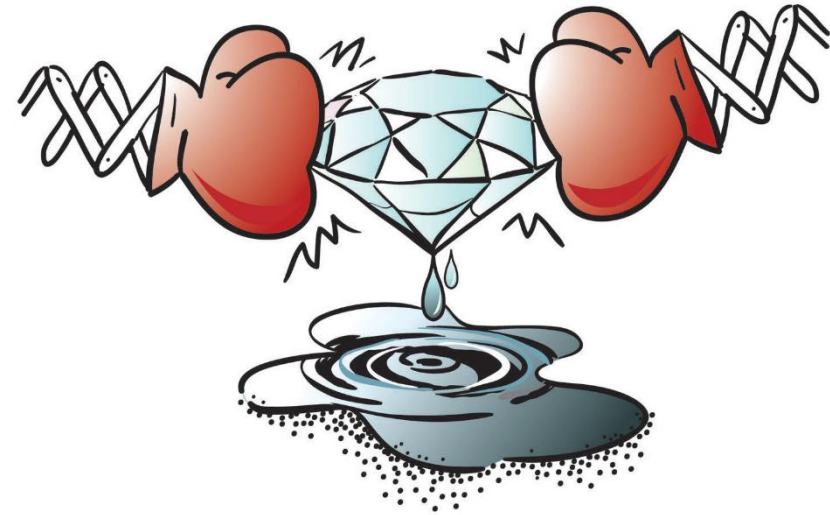


SYSTÉMOVÁ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE (SAH) ve vztahu k srdeční remodelaci a srd. selhání

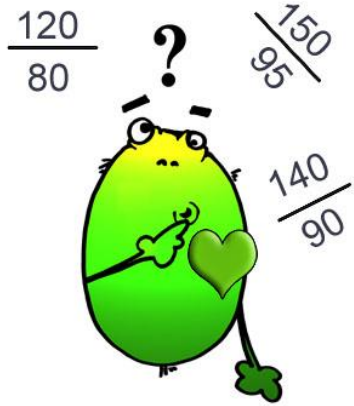
Tlak – hypertenze - klasifikace

- arteriální
 - systémová
 - plicní
 - mean pulmonary arterial pressure above 25 mmHg at rest or 30 mmHg with exercise
 - arteriální (primární, familiární, získaná)
 - sekundární PH
 - prekapilární
 - postkapilární
 - hyperkinetická
- lokální
 - koarktace aorty

- venózní
 - systémová
 - kongestivní srdeční selhání
 - lokální
 - portální

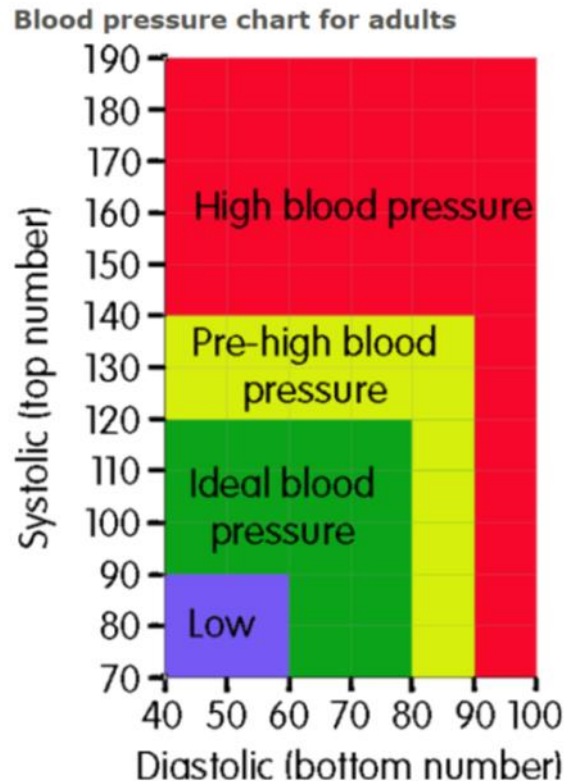


Systémová arteriální hypertenze (SAH)



- Paul Dudley White (1931):
 - “The treatment of the hypertension itself is a difficult and almost hopeless task in the present state of our knowledge and in fact, for ought we know the hypertension may be an important compensatory mechanism which should not be tampered with even if it were certain that we could control it.”
- původní hypotéza
 - SAH je kompenzatorním mechanismem následujícím zúžení arteriálního průsvitu resp. snížení poddajnosti cév
- v současnosti
 - SAH je proces vedoucí k zúžení arteriálního průsvitu resp. snížení poddajnosti cév

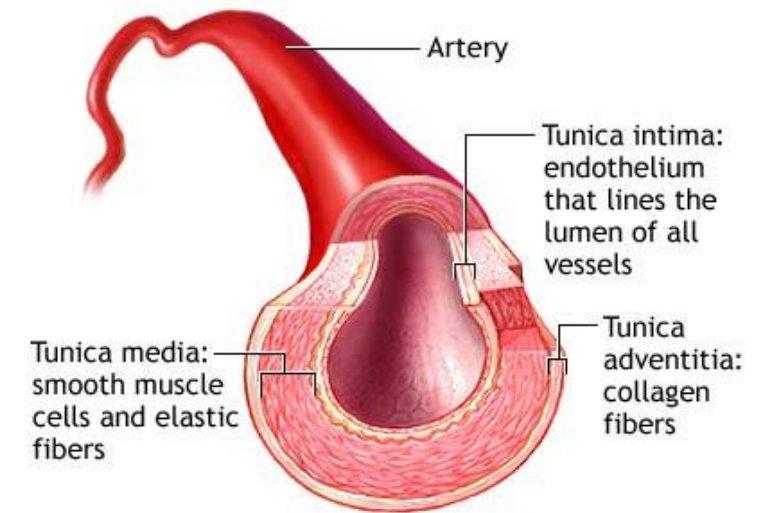
SAH - základní fakta



- trvalé zvýšení periferního kr. tlaku (nad 140/90), které vede k vyšší incidenci mozkových, srdečních a renálních onemocnění
 - iničiálně
 - **LV hypertrofie**
 - lehká kognitivní dysfunkce
 - mikroalbuminurie
 - později
 - infarkt myokardu
 - **(kongestivní) srd. selhání**
 - arytmie
 - mozk. mrtvice
 - renální selhání (nefroskleróza, proteinurie)
 - retinopatie
 - demence
- často sdružena s inzulinovou rezistencí, nadváhou / obezitou a dyslipidemií = METABOLICKÝ SYNDROM

Cévy – morfologie & funkce

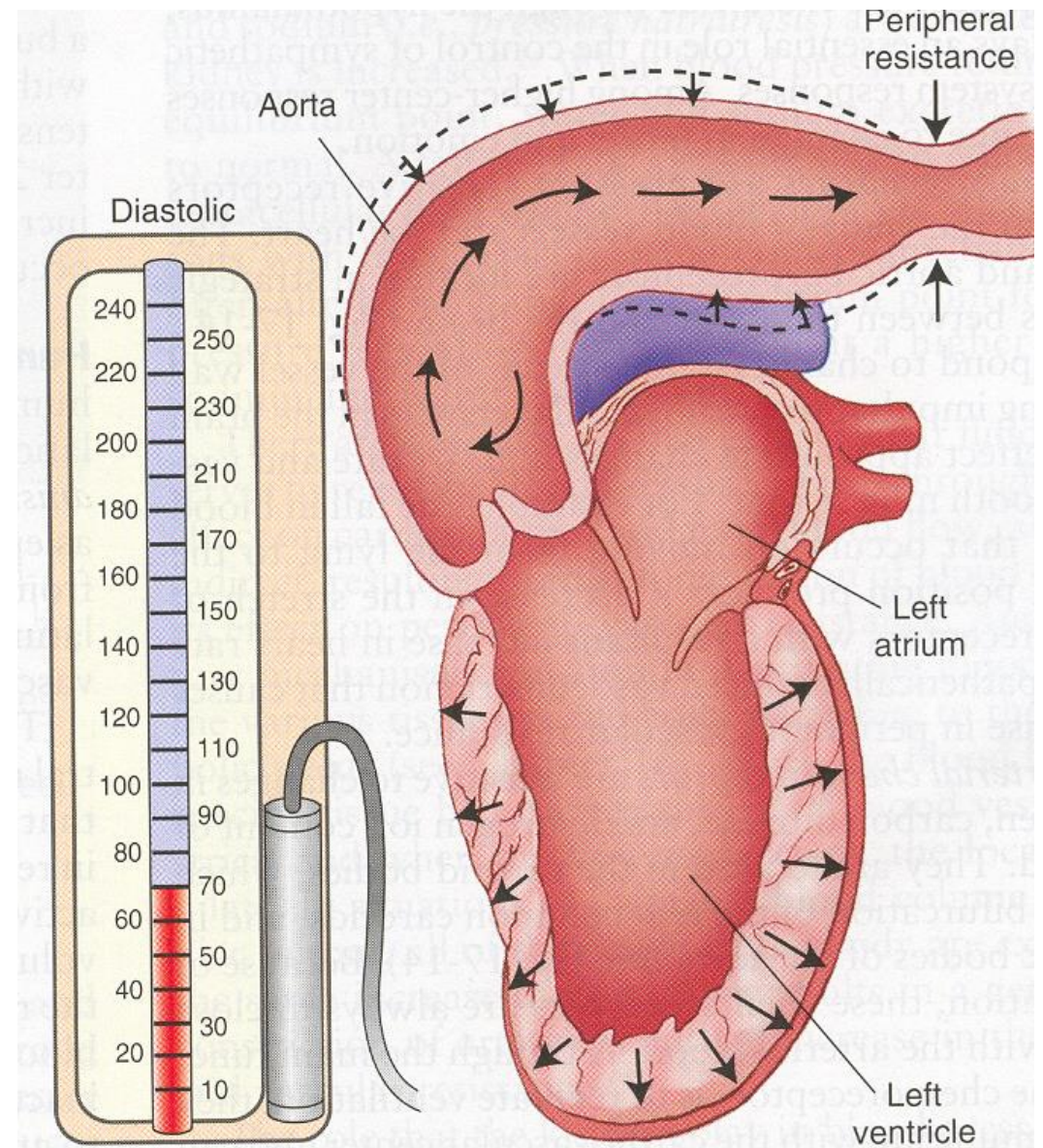
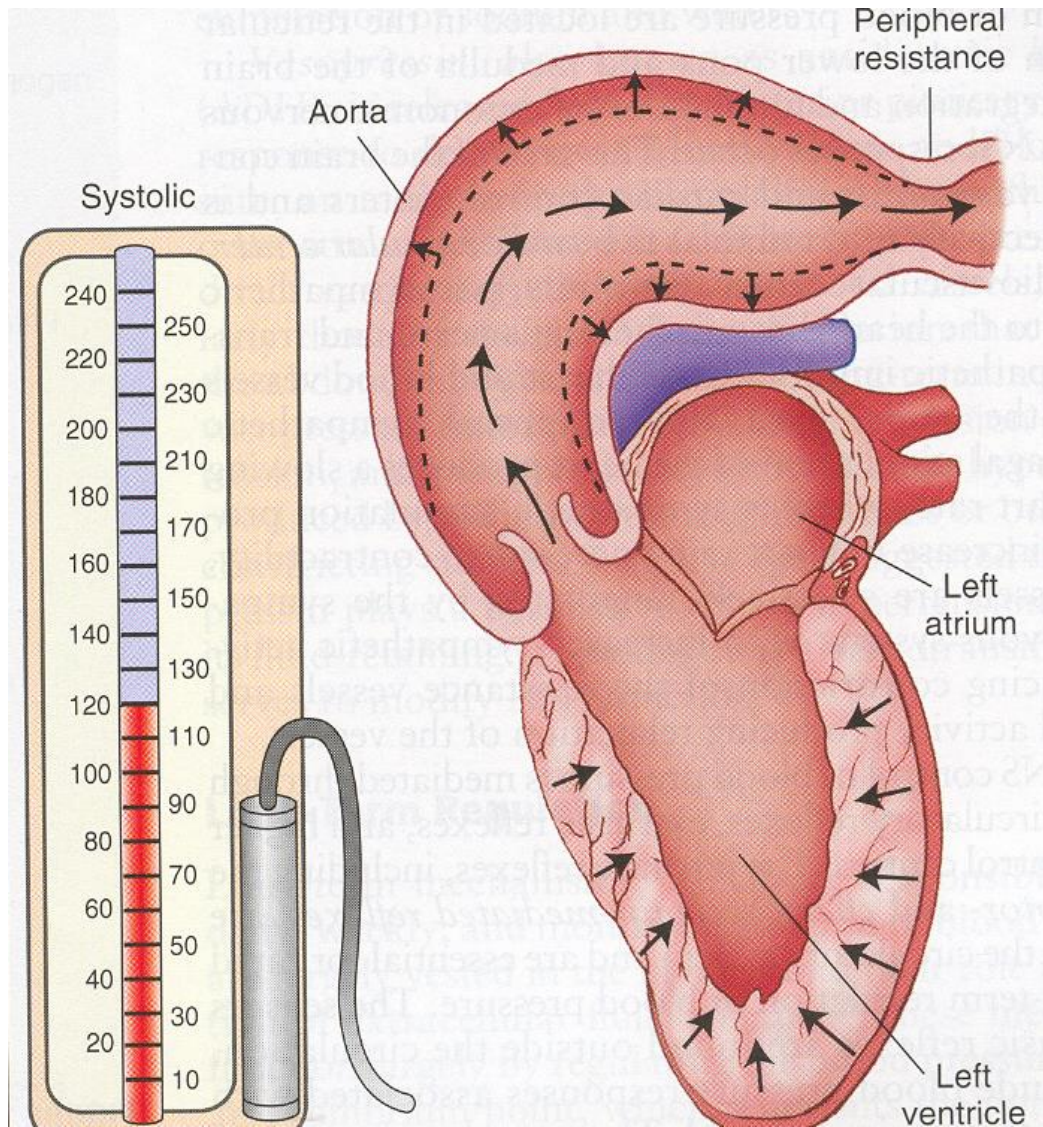
- prototypická struktura
 - intima
 - endotel + bazální membrána
 - media
 - hladké sval. bb, elastin
 - adventicia
 - kolagen
- parametry cirkulace krve ovlivňované cévou
 - rychlost a rezistence = hl. sval. bb.
 - pulzová vlna = elastin
 - limitace rozpětí = kolagen
- typy cév
 - kapacitní (např. aorta, karotidy, velké cévy končetin)
 - elastin (konzervace energie)
 - odporové
 - proměnlivá rezistence
 - vyživovací – terminální
 - regulace perfuze kapilárami
 - kapiláry
 - filtrace, difuze
 - kapacitní (venuly a vény)
 - shunty (AV anastomózy)
 - obchází kapiláry
 - lymfatické cévy



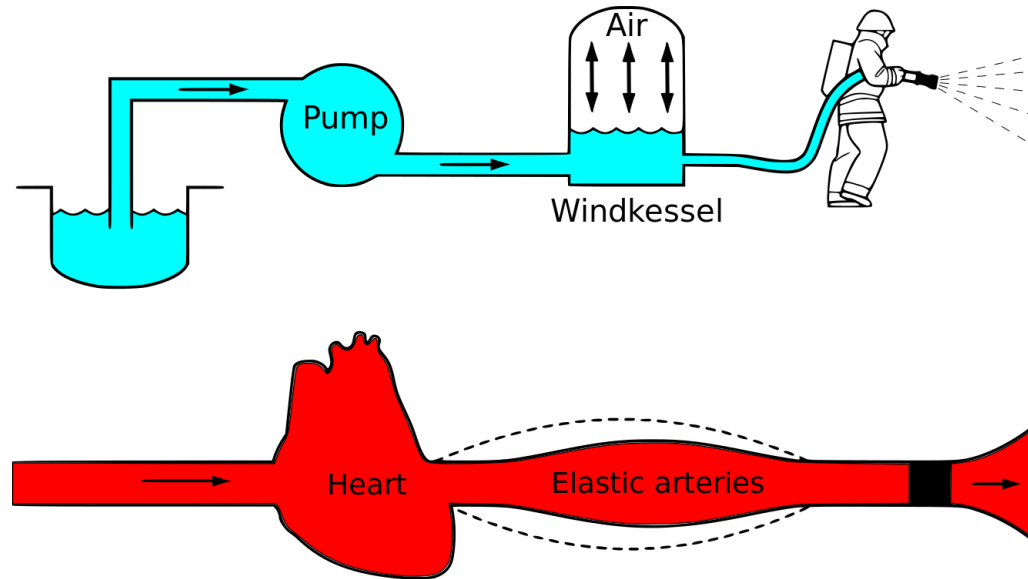
ADAM.

	Aorta	Artery	Arteriole	Capillary	Venule	Vein	Vena Cava
Diameter	2 cm	4 mm	50 μ m	8 μ m	40 μ m	1.5 mm	3 cm
Wall Thickness	2 mm	1 mm	20 μ m	1 μ m	2 μ m	5 μ m	1.5 mm
Wall Thickness / Lumen Radius	1/5	1/2	>1	1/4	1/10	1/5	1/10
Endothelium	█	█	█	█	█	█	█
Elastin	██████	██████	████			████	██████
Smooth Muscle	█	█	█		█	█	█
Collagen	█	█	█		█	█	█

Kontinuita toku krve – elasticita cév

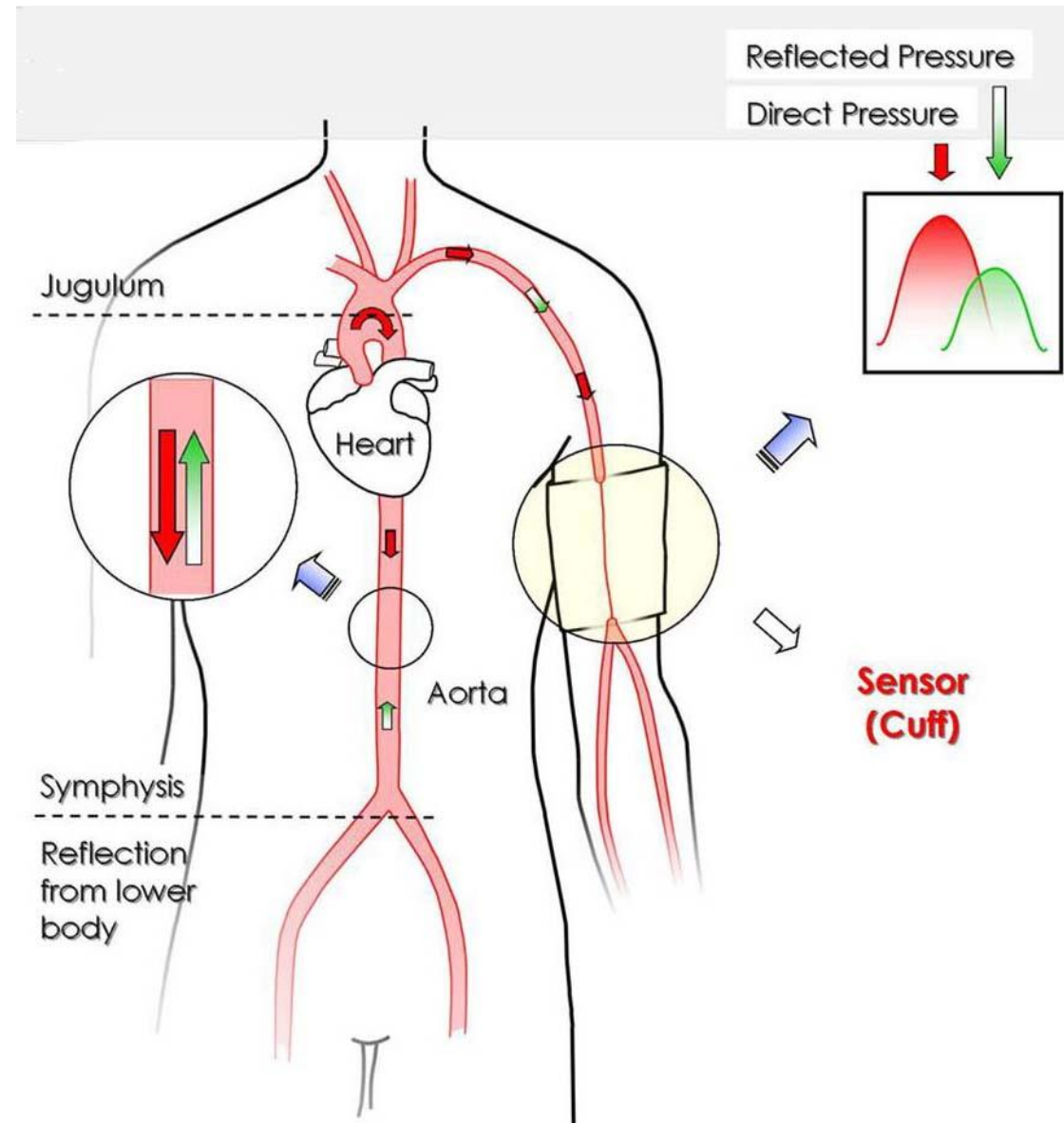


„Windkessel“ efekt

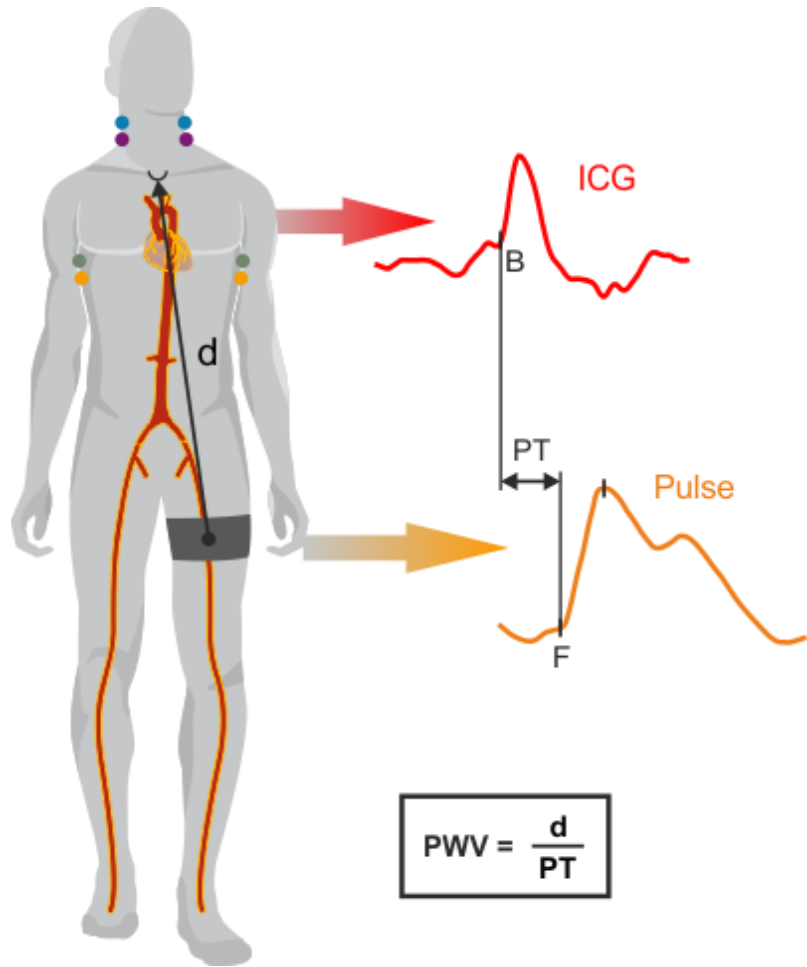


- stěna velkých (kapacitních) tepen (tj. aorta, společné karotidy, subklávie a jejich velké větve společně v plicní arterií) obsahují elastická vlákna tvořená elastinem
- rychlost a objem krve vstupující do těchto tepen v systole významně převyšuje množství, které je opuštěno to v důsledku arteriální periferní rezistence
- část objemu krve (cca 50%) je tedy „uchován“ na dobu diastoly
- **důsledkem „windkessel“ efektu je:**
 - ↓ pulzního tlaku během srdečního cyklu
 - ↑ efektivita srdce jako pumpy
 - kontinuálnější tok krve
 - zajištění orgánové perfuze během diastoly
 - specificky to napomáhá perfuzi koronárních tepen během diastoly

Kvalitativní aspekty pulzové vlny



PWV – měření rychlosti pulzní vlny

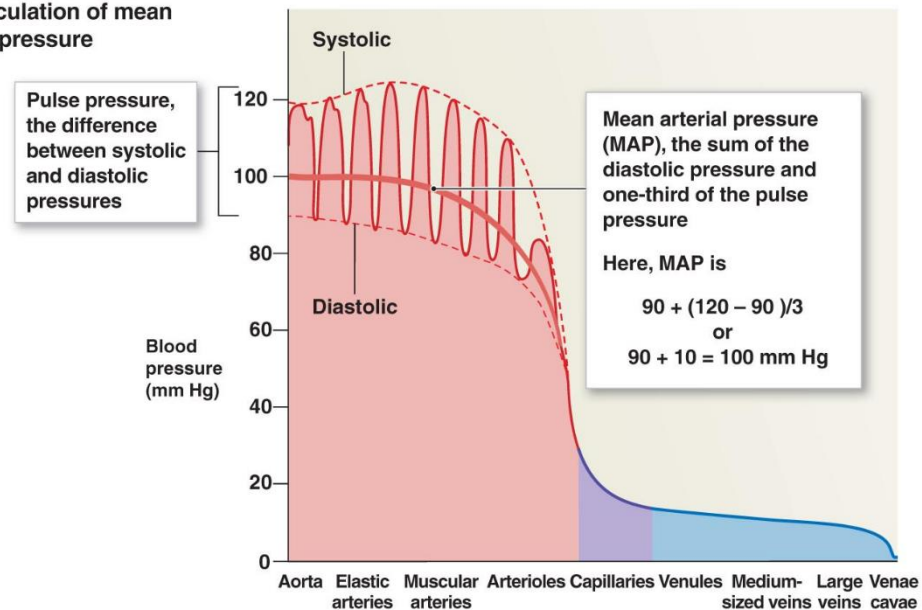


Measuring carotid-femoral pulse wave velocity

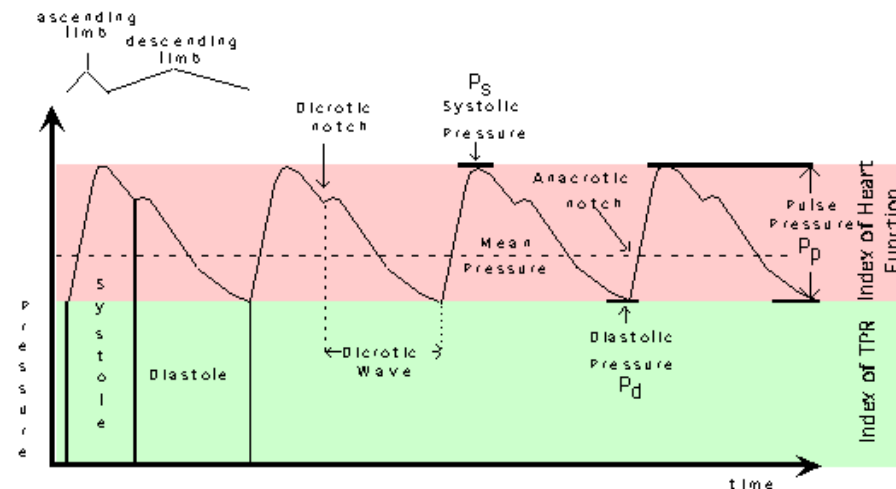
Tok krve

- velké arterie
 - pulzatilní, diskontinuitní
- tlaky
 - arteriální
 - **systolický**
 - roste fyziologicky s věkem a nárůstem arteriální 'stiffness'
 - **diastolický**
 - ukazatel celk. perif. rezistence
 - venózní
 - měříme zpravidla jako centrální
 - plicní
 - důležité pro posouzení etiologie plicní hypertenze
 - **pulzní**
 - rozdíl SBP – DBP
 - významný parametr mortality
 - podílí se na 'shear stress'
 - střední (MAP)
 - integrál křivky fluktuací

The calculation of mean arterial pressure

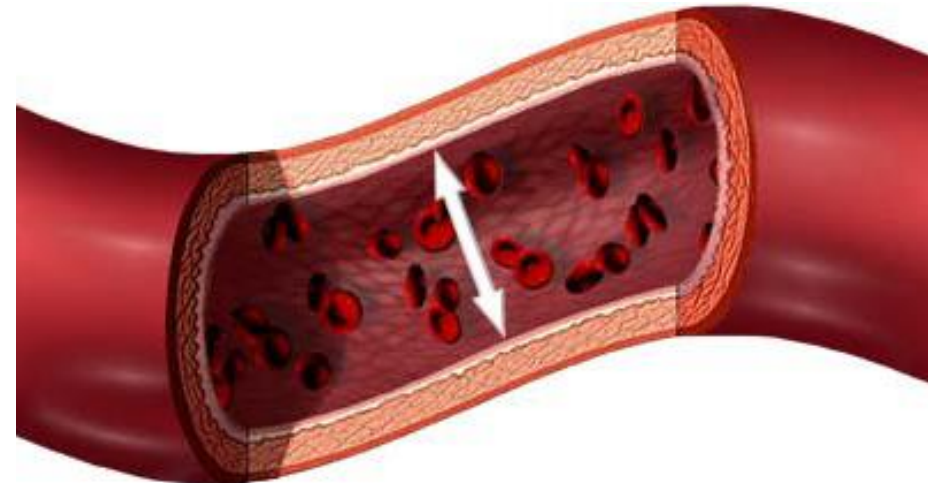


© 2011 Pearson Education, Inc.



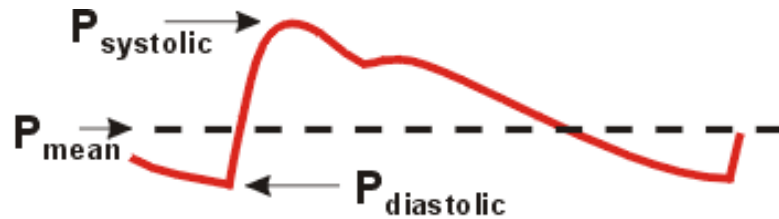
Krevní tlak

- TK = síla, která pohybuje tekutinou v cirkulaci a zároveň síla působící na stěnu cévy
- TK (P) je výsledkem fyzikálních vlastností cirkulace (= poddajnost) a jejího roztažení náplní
 - **P = Q × R** (Ohmův zákon)
 - Q = **průtok** – určen přibližně CO (= SV × f)
 - SV = EDV – ESV
 - EDV → preload → plnění, tedy žilní návrat, tedy (efektivní) cirkulující volem
 - ESV → afterload a kontraktilita
 - R = **rezistence** – určena $k \times \eta \times d / \pi \times r^4$
 - η = viskozita krve
 - d = délka cévy
 - r = poloměr cévy

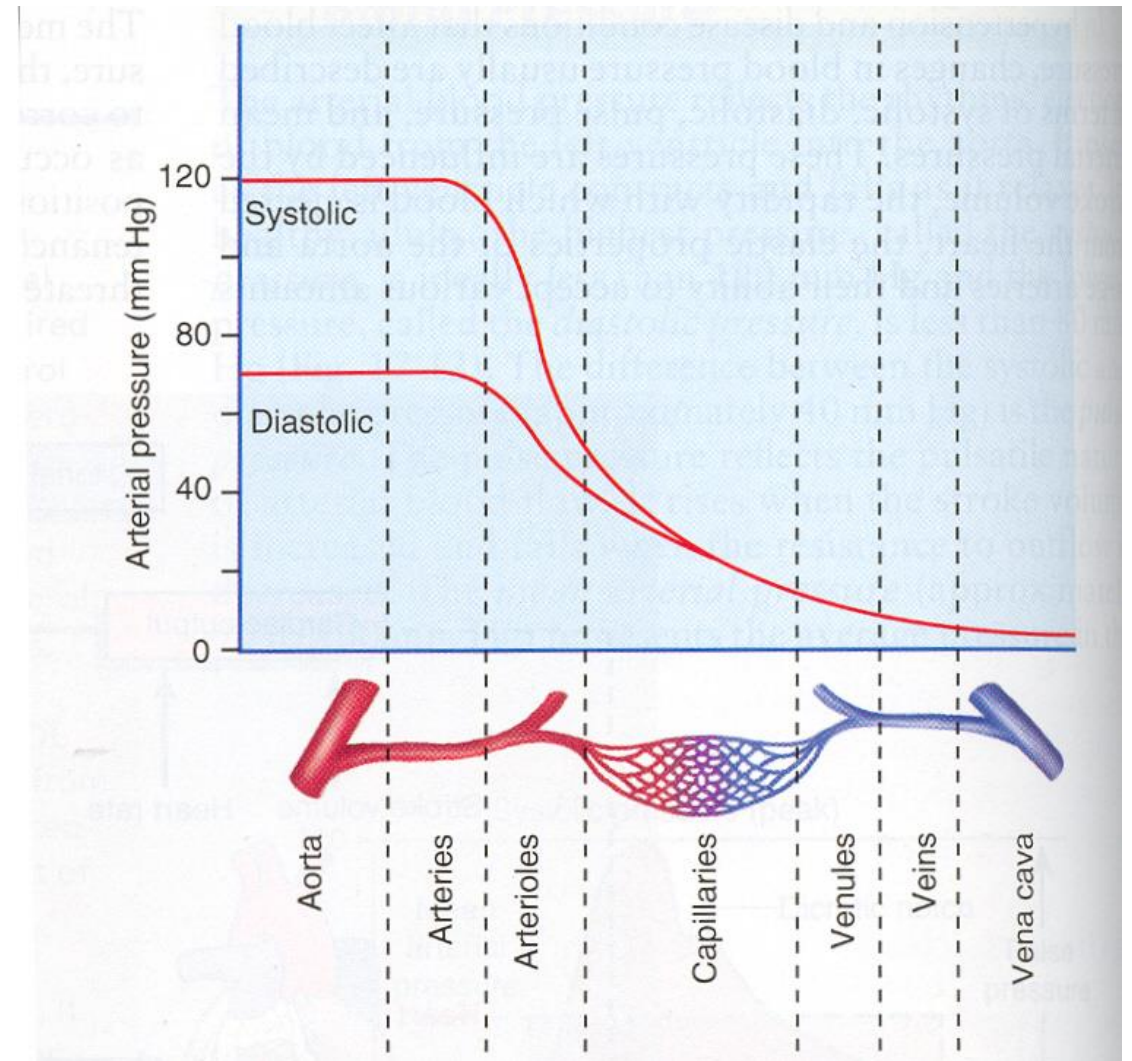


Regulace TK

- TK se periodicky mění v závislosti na rytmické eejkci krve ze srdečních dutin
 - SBP, DBP, MAP
 - $MAP = DBP + 1/3(SBP - DBP)$

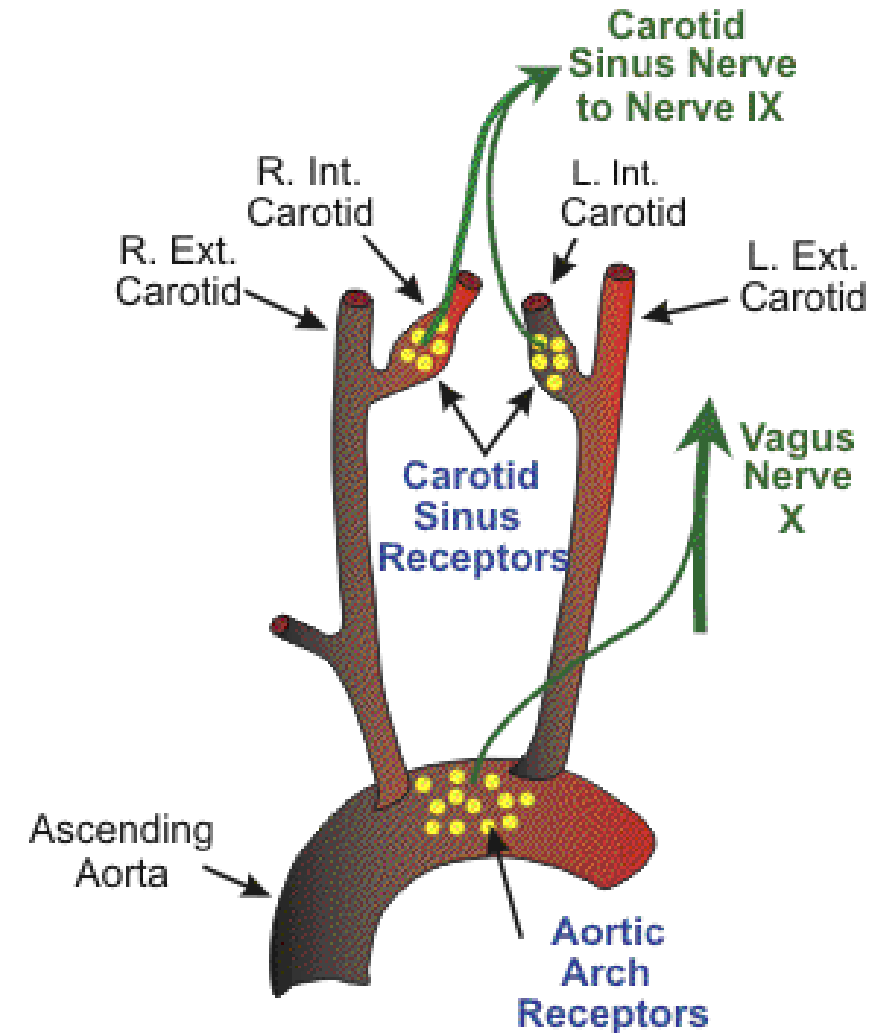


- $P = Q \times R$** → regulace TK prostřednictvím ovlivňování Q, R nebo obou
 - krátkodobá regulace
 - operuje zejm. se změnami CO (f, kontraktilita) a r
 - r – změna zejm. v odporových cévách (= arterioly), které určují vtok do mikrocirkulace
 - dlouhodobá regulace
 - humorální – via Na a H₂O
- regulace
 - systémová = baroreflex
 - lokální = auto-/parakrinní mediátory
 - důležitá při fixaci hypertenze (vazokonstrikce jako obrana proti hyperperfuzi, později hypertrofie stěny cév)

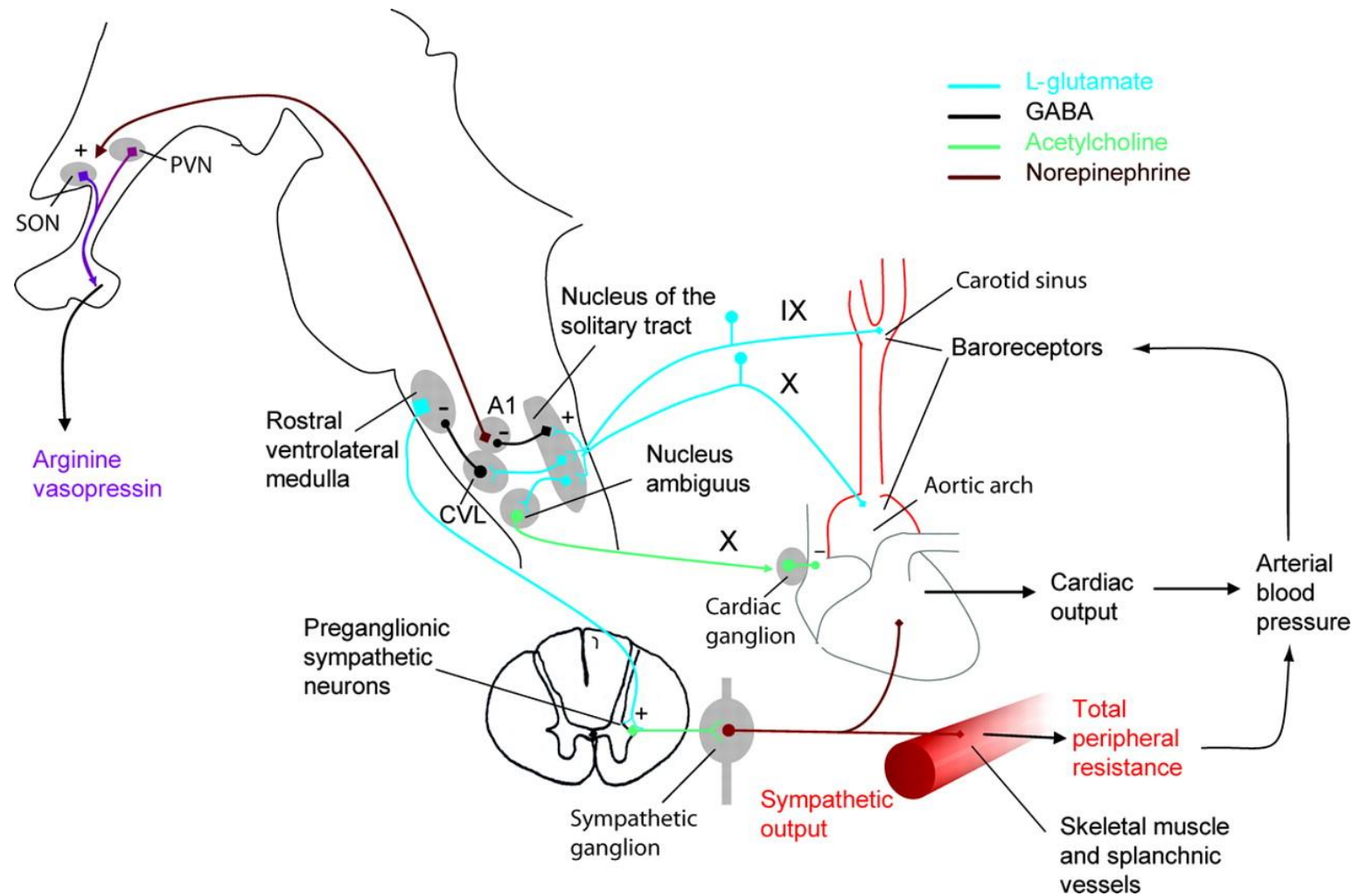


Neuroregulace TK - baroreflex

- hlavní **krátkodobá** (ale permanentní) regulace TK
 - aferentace
 - baroreceptory oblouku aorty a karotických bifurkací signalizují do prim. kardiovask. centra
 - n. tractus solitarii
 - zčásti též chemoreceptory v karotických těliscích
 - eferentace
 - snížení aktivace eferent. sympatických neuronů → **sympatický nervový systém** kontroluje **Q** (tedy CO) i **R**
 - noradrenalin z adrenergních nerv. zakončení a cirkulující adrenalin z dřeně nadledvin
 - α 1-receptory - konstrikce perif. arteriol včetně aferentní a eferentní arterioly → pokles RBF a GFR → zvýšená resorbce Na
 - β 1-receptory – v srdci ionotropní a chronotropní účinek
 - β 1-receptory - v ledvině stimulují uvolnění reninu z granulárních JG-bb. a tím aktivaci systémového RAS
 - aktivace eferent. **parasymptických neuronů** (n. vagus)
- intermitentní hypoxie (např. **obstrukční spánková apnoe**)
 - protože periferní (a zčásti i centrální) chemoreceptory mají přesah do vazomotorických center → aktivace SNS hypoxií (ve spánku)
 - postupně fixace hypertenze zvýšením perif. cévní rezistence
 - rizikový faktor hypertenze a kardiovaskulární mortality



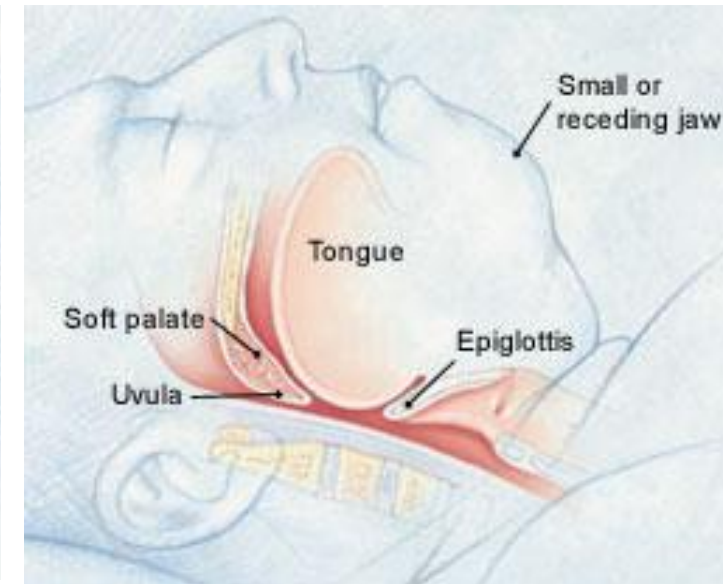
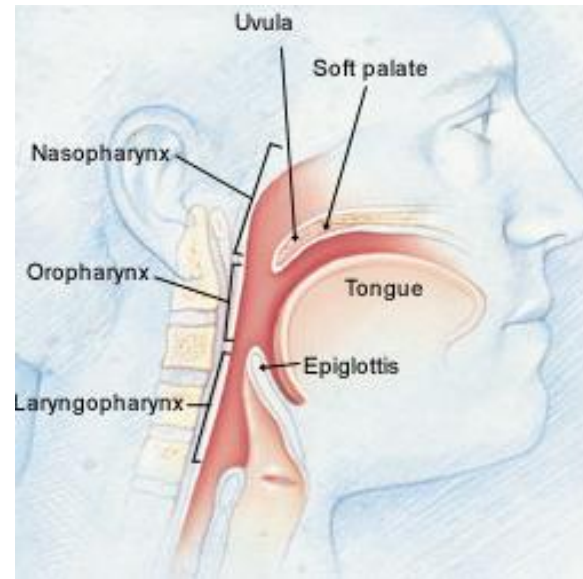
Arteriální baroreflex



The arterial baroreceptors are mechanoreceptors located in the carotid sinuses (innervated by the glossopharyngeal nerve, IX) and aortic arch (innervated by the vagus nerve, X) that respond to stretch elicited by increase in arterial pressure. Primary baroreceptor afferents provide monosynaptic excitatory input to the nucleus of the solitary tract. Barosensitive NTS neurons initiate a sympathoinhibitory pathway that involves a projection from the NTS to interneurons in the caudal ventrolateral medulla (CVL) that send an inhibitory projection to sympathoexcitatory neurons located in the rostral ventrolateral medulla. The baroreflex-cardioinhibitory pathway involves a direct input from the NTS to a group of vagal preganglionic neurons located in the ventrolateral portion of the nucleus ambiguus (NA). These neurons project to the cardiac ganglion neurons that elicit bradycardia. The baroreflex, via the NTS, also inhibits secretion of arginine vasopressin by magnocellular neurons of the supraoptic (SON) and paraventricular (PVN) nuclei of the hypothalamus, in part by inhibiting noradrenergic cells of the A1 group.

Obstrukční spánková apnoe (OSA)

- periodický kolaps a obstrukce dýchacích cest během spánku
 - dispozice: krátký krk, anatomie ústní dutiny, tvar čelisti, obezita!!
- apnea 10-60s s různou periodicitou (až 1× za 30s)
- postihuje cca 4% lidí středního věku
- důsledky: denní ospalost, ranní bolesti hlavy, poruchy paměti, změny nálady, hypertenze



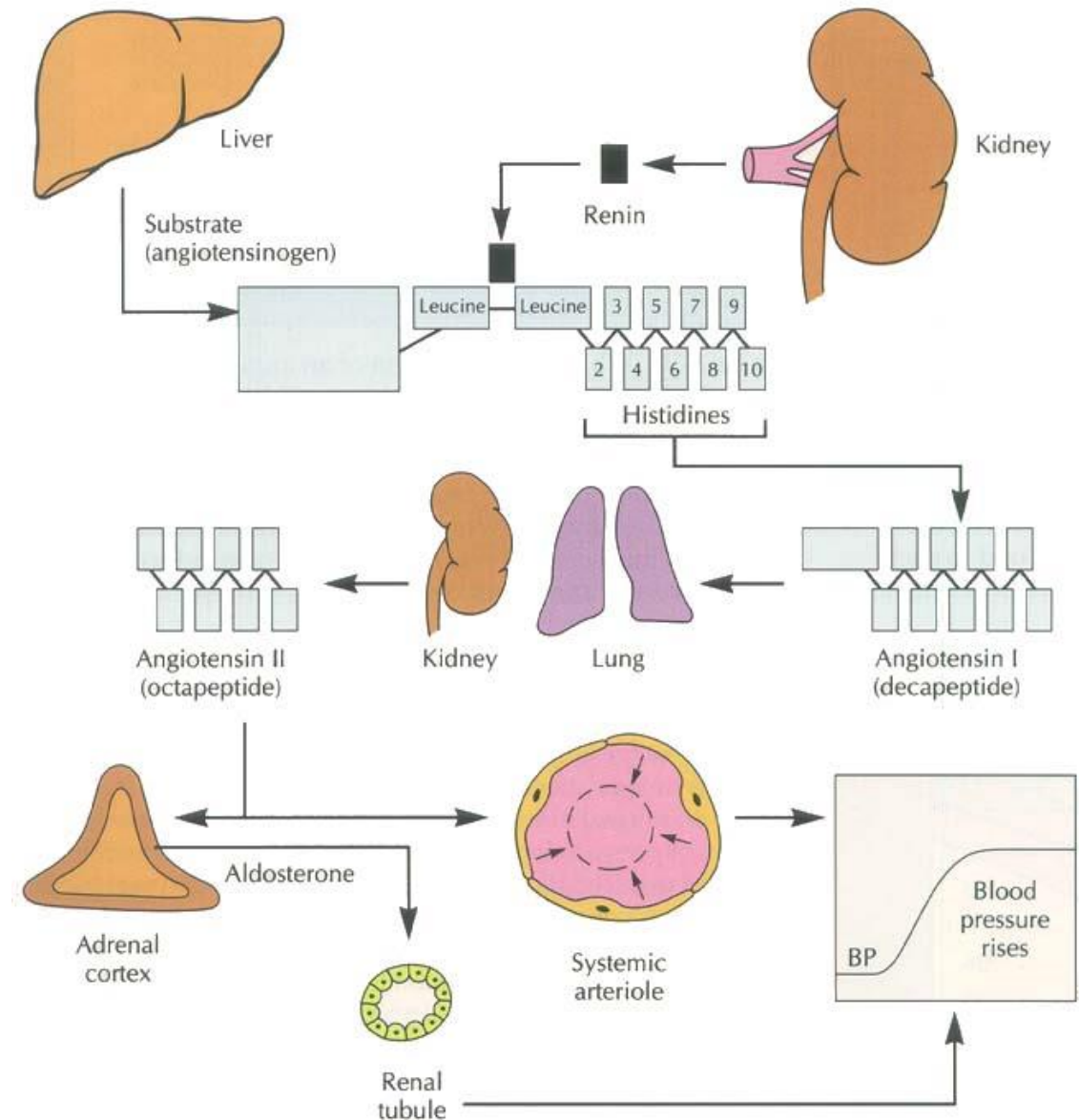
Normal Breathing
- Airway is open
- Air flows freely to lungs



Obstructive Sleep Apnea
- Airway collapses
- Blocked air flow to lungs

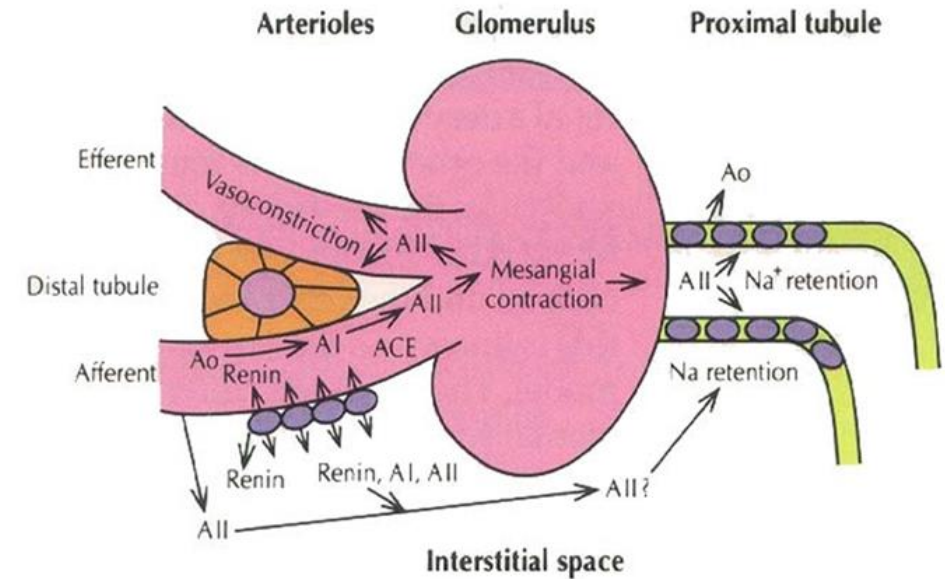
Humorální regulace TK

- (1) ledvina / kůra nadledvin → RAAS - hlavní **dlouhodobá** regulace TK
- (2) hypothalamus / neurohypofýza → vasopresin (ADH)
 - cestou V_2 receptorů
 - vedlejší role, zejm. regulace osmolality
- (3) dřeň nadledvin → adrenalin
- (4) srd. předsíně (pravá) → ANF
- (5) další
 - glukokortikoidy
 - inzulin
 - hormony štítné žlázy
 - růstový hormon
- (6) parakrinní mediátory



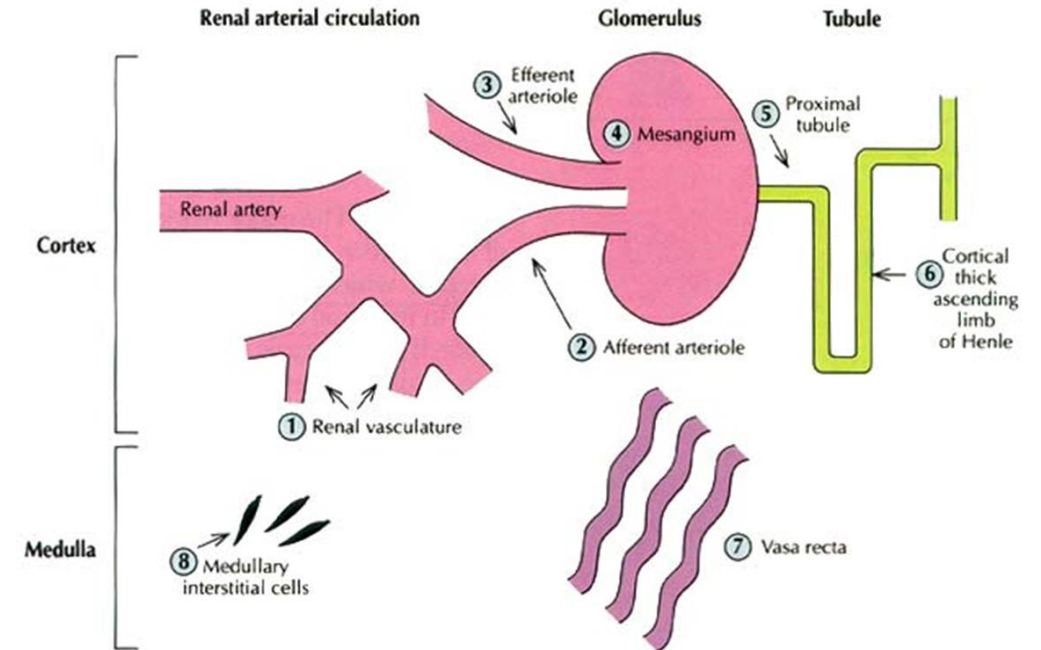
RAAS

- kaskáda enzymatických reakcí vedoucích k vytvoření ATII
- (1) akutní systémový efekt za účelem regulace kr. tlaku
 - vazopresorický efekt
 - aktivace PLC → PIP2 štěpen na IP3 a DAG → mobilizace intracelulárního Ca
 - stimulace uvolňování aldosteronu v kůře nadledvin
- (2) lokální účinek aktivace RAAS v ledvině za účelem autoregulace perfúze ledviny a udržení konstantní GFR
- (3) lokální účinek dlouhodobé systémové aktivace RAAS (tj. ATII) + dlouhodobé lokální tvorby AGT → ATII
 - efekt zejm. v cévní stěně, myokardu a ledvině
 - hypertrofie a remodelace **cévní stěny** a **myokardu**
 - v **ledvině** hypertrofie glomerulů a proliferace mesangia



RAAS - Efekty AT II v ledvině

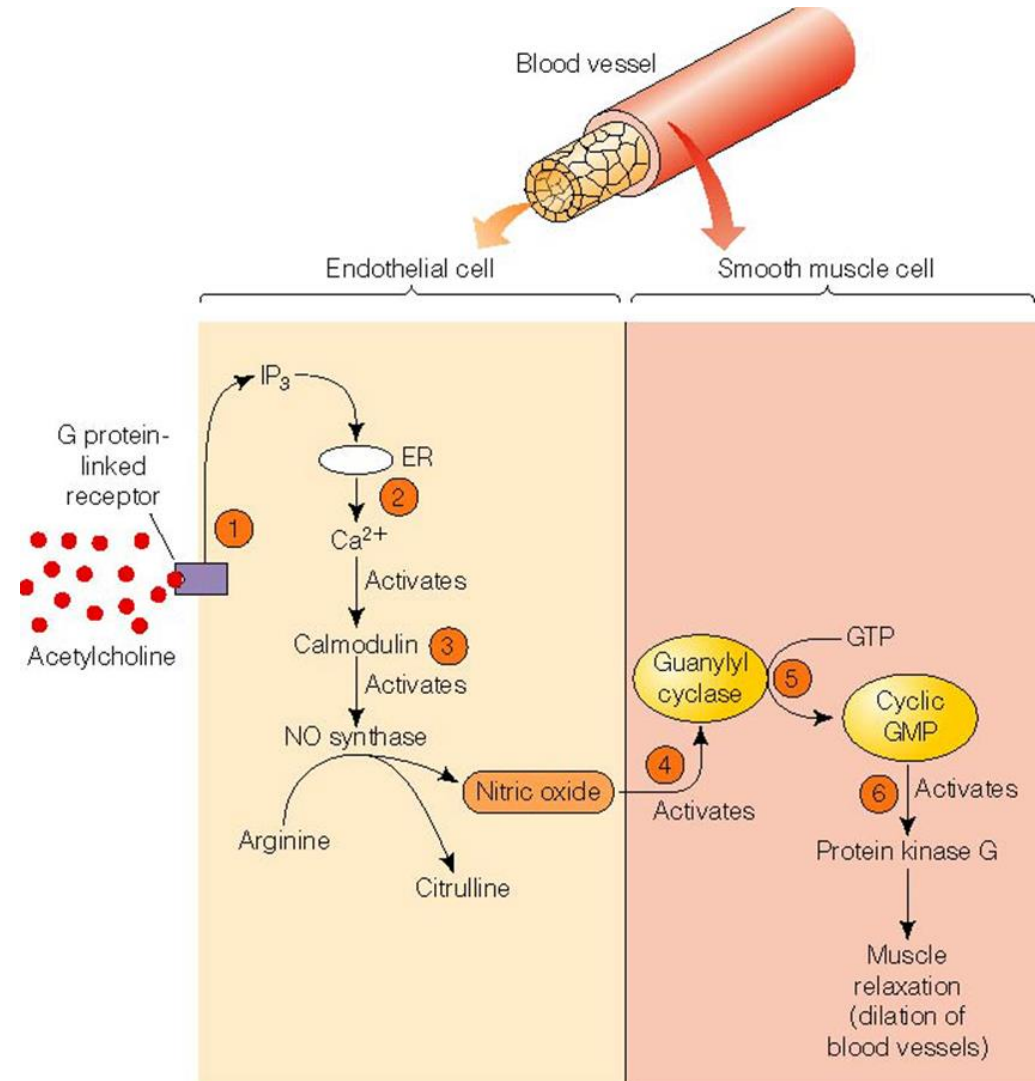
- velmi komplexní!
 - prakticky všechny segmenty a části nějak dotčeny
- akutně v pořádku – regulace
- chronicky (jako následek iritace a poškození při ledvinných onem. různé etiologie)
 - remodelace a sklerotizace glom. cév
 - fibróza intersticia
 - dysfunkce tubulárních bb.
 - expanze mesangia
 - ...
- z tohoto důvodu je terapeutická blokáda RAAS nejen základní **antihypertenzní** léčbou ale rovněž **renoprotektivní** (i bez nutnosti dalšího snižování kr. tlaku)



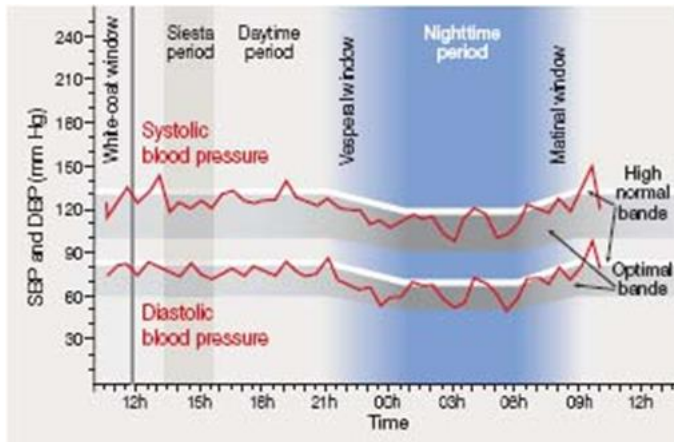
- 1-vazokonstrikce
- 2-omezeně vazokonstrikce a inhibice tvorby a uvolňování reninu
- 3-preferenční vazokonstrikce
- 4-kontrakce
- 5 a 6-Na⁺ reabsorpce
- 7-vazokonstrikce
- 8 –efekt neznámý

Parakrinní vazokonstrikční a vazodilatační mediátory

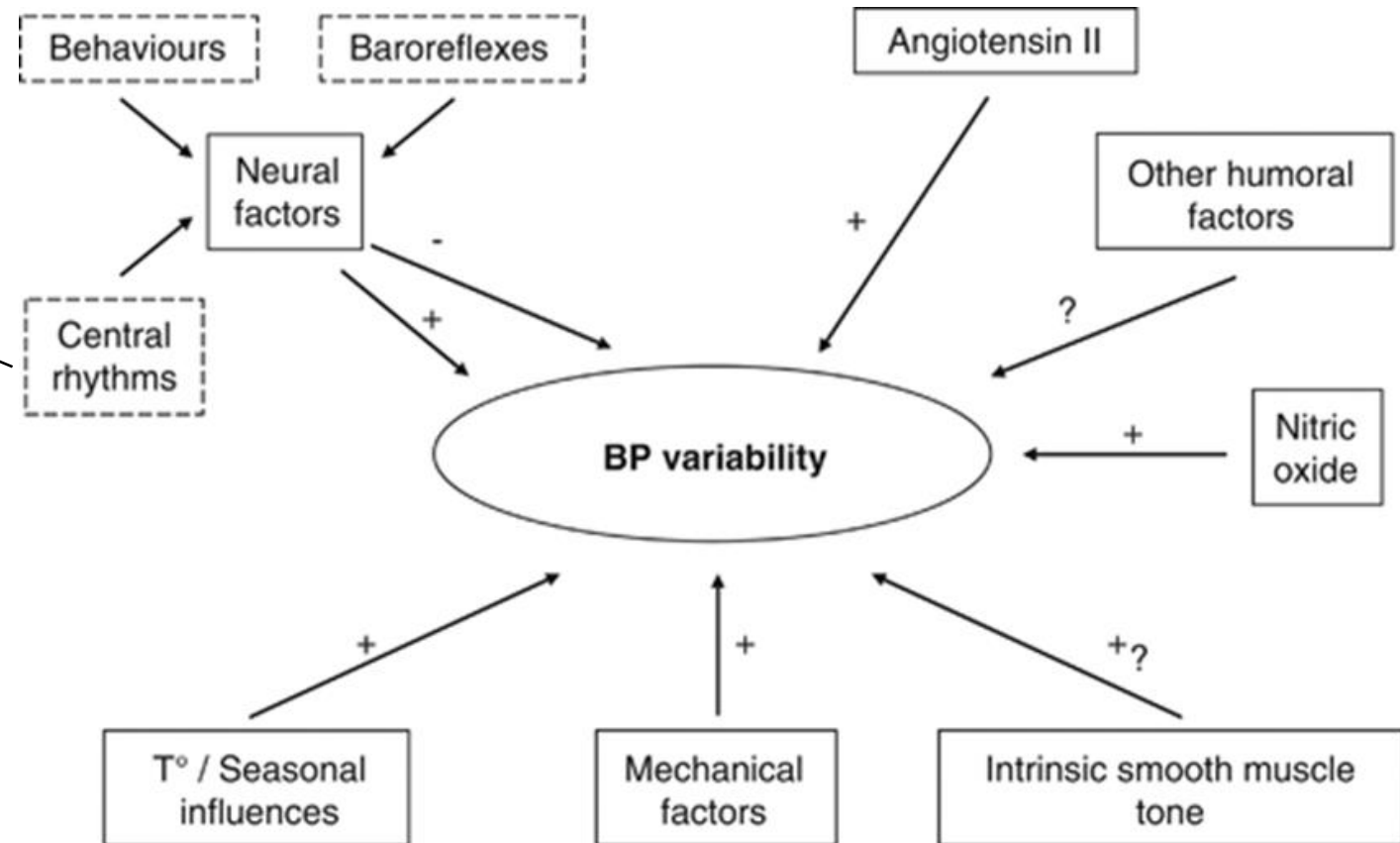
- oxid dusnatý (NO)
 - tvořen NO syntetázou (NOS)
 - jednak konstitutivně exprimovanou endotelovými bb. (eNOS)
 - a jednak indukibilní (iNOS)
 - vede k relaxaci hl. svalstva cév
 - inhibuje proliferaci bb.
 - moduluje efekt jiných faktorů (ATII, endothelin, noradrenalin, ...)
- endothelin
 - produkován endotelovými bb.
 - velmi silný vazokonstriktor
 - vazba na receptory



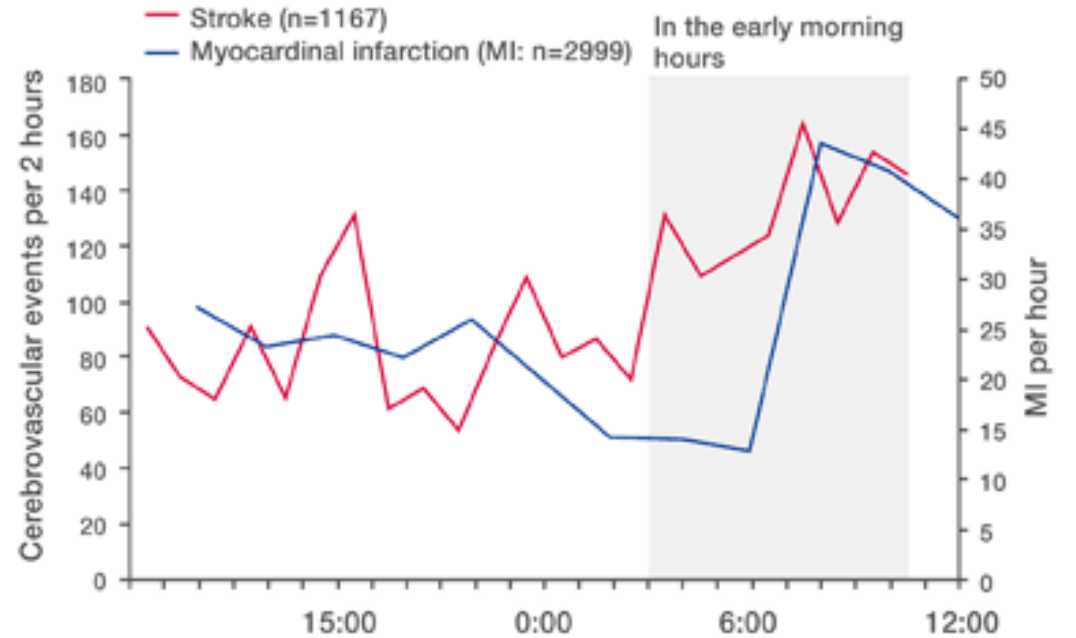
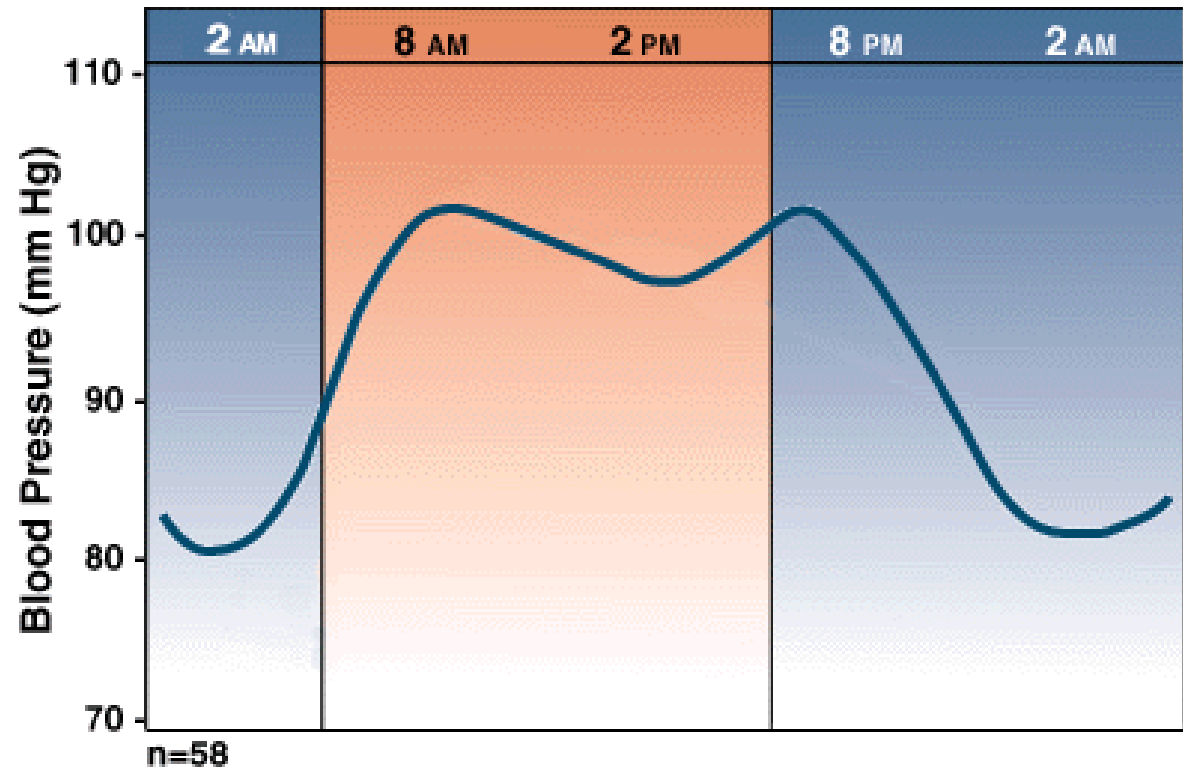
Variabilita TK



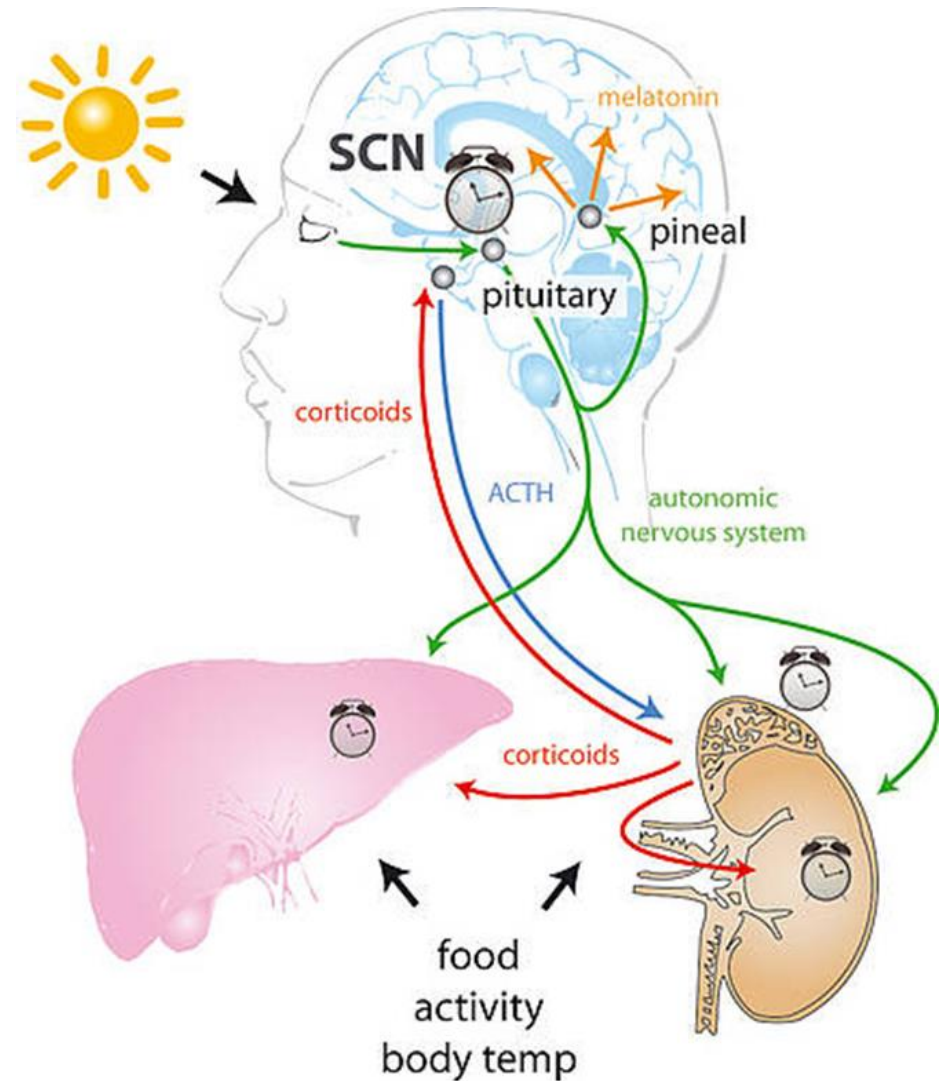
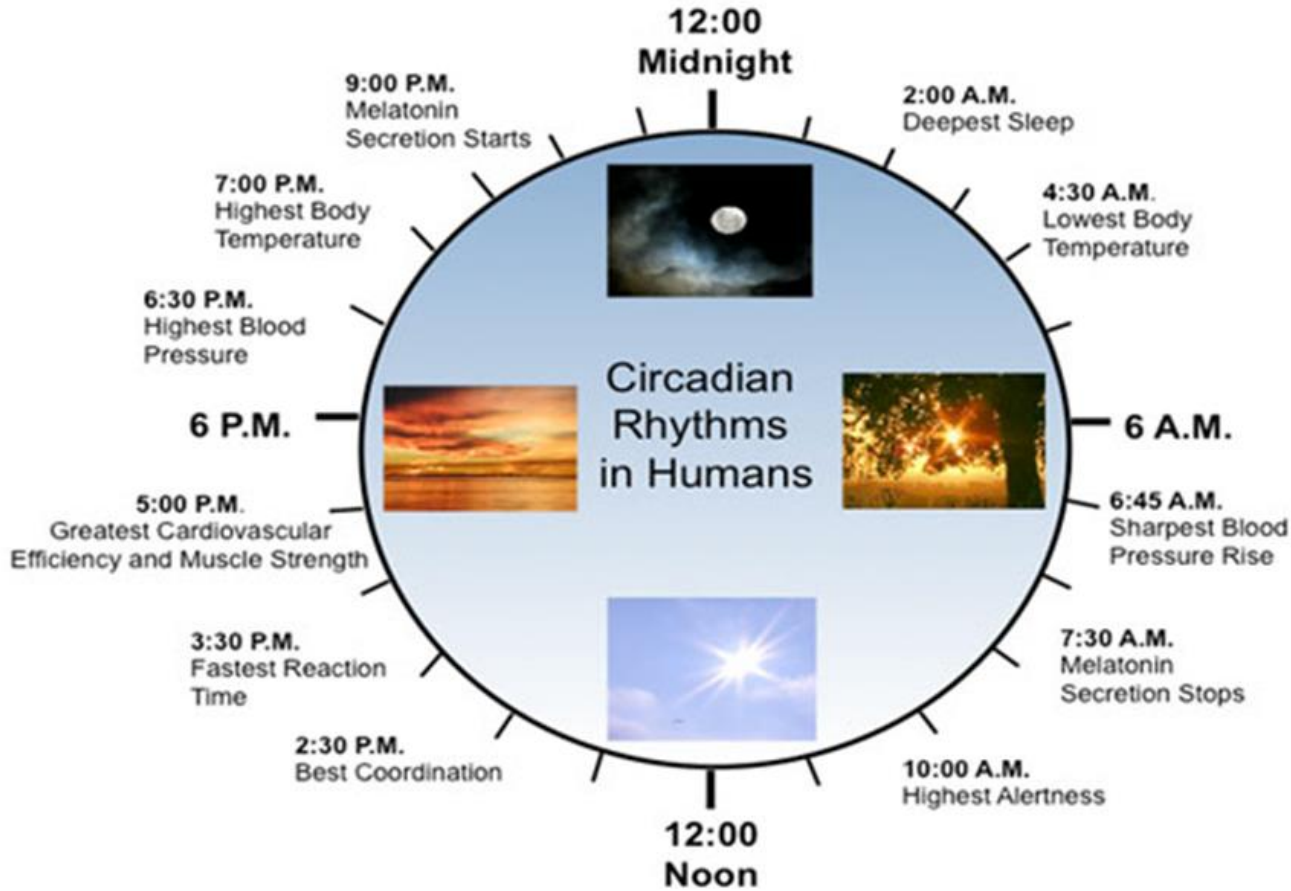
- ↑ kouření
- ↑ alkohol
- ± kofein
- ± Na⁺ (genetika)



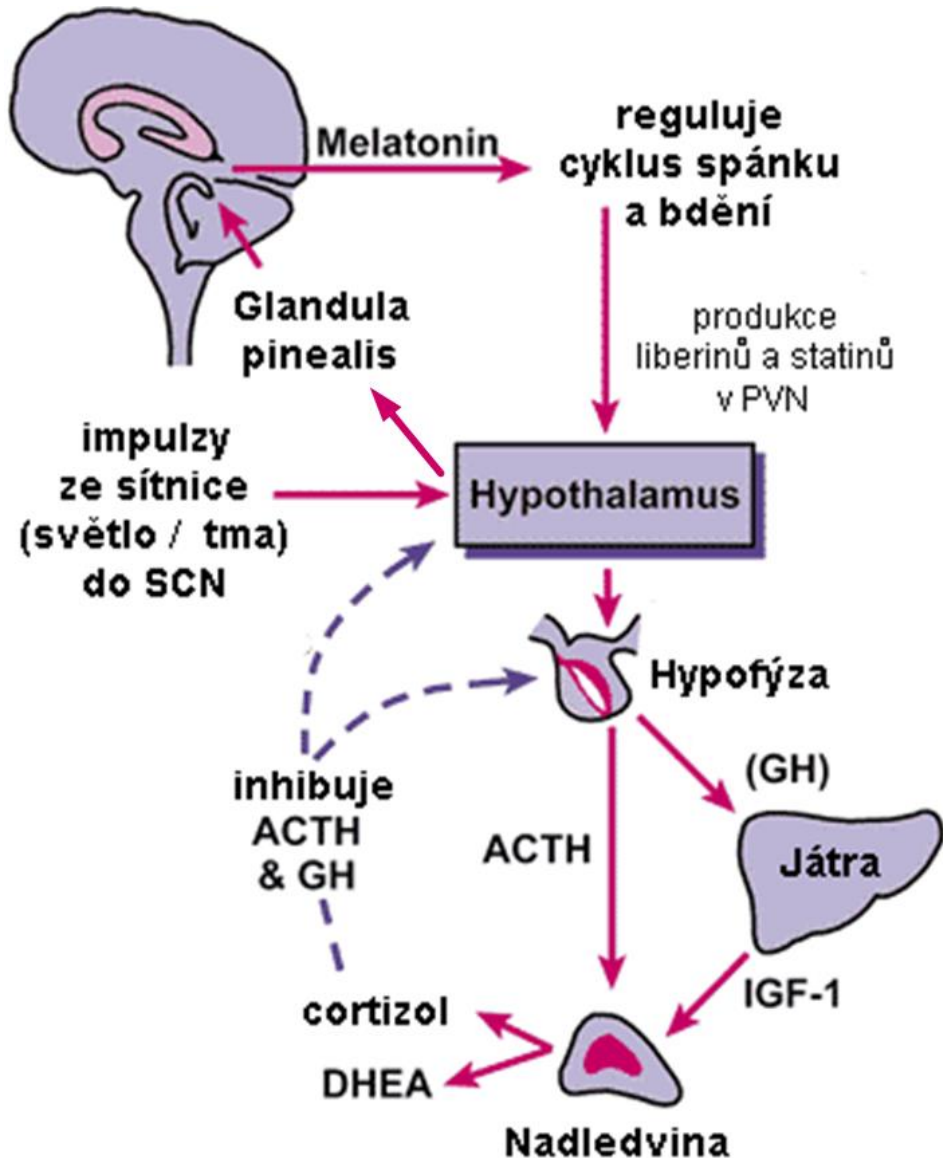
Cirkadiánní rytmicita TK



Denní (cirkadiánní) rytmus



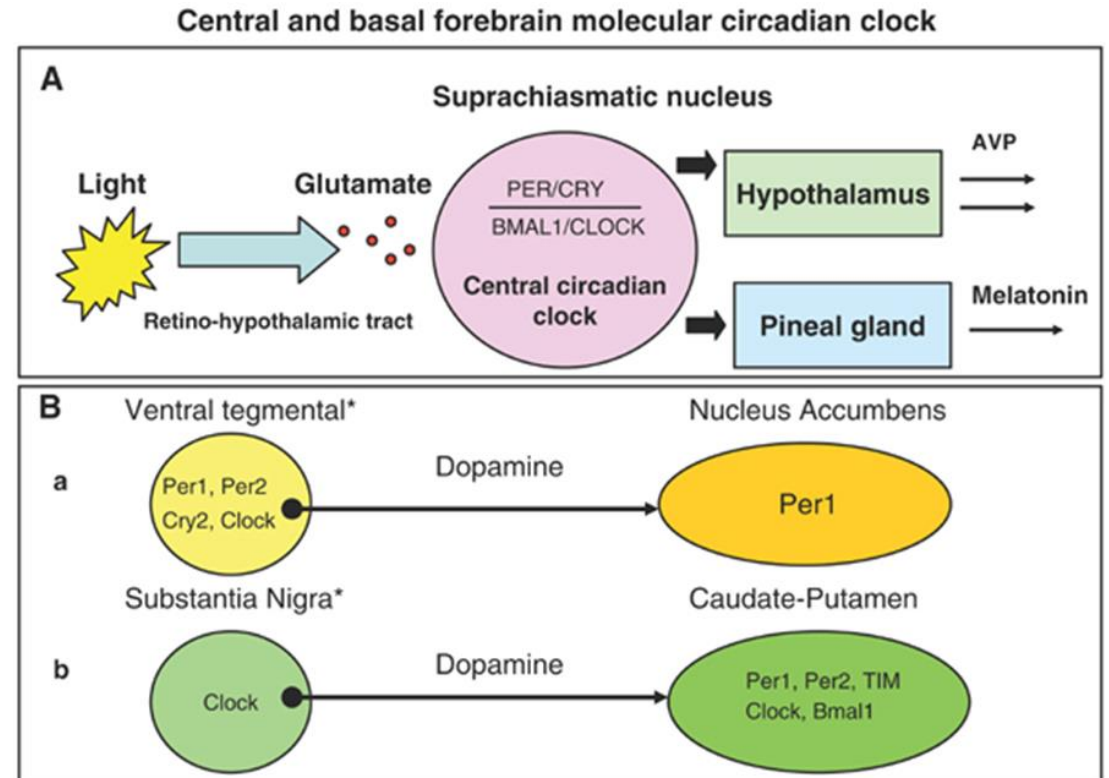
Chronobiologie



- většina procesů v organismu má nějaký charakteristický časový průběh
 - cyklus spánek/bdění
 - hemodynamika
 - produkce hormonů během dne (cirkadiánní rytmus), měsíce (lunární), roku (anuální)
- rytmicita je endogenní (25 hod.), ale synchronizována podněty z vnějšího prostředí
 - světlo/tma
 - příjem potravy
 - teplota
 - sezóna
- integraci zajišťují smyslové orgány a vnitřní “biologické” hodiny
 - nucleus suprachiasmaticus (SCN) hypotalamu přijímá signály ze sítnice
 - ovlivňuje produkci melatoninu v šišince (glandula pinealis) hypofýzy
 - melatonin ovlivňuje produkci hormonů (liberiny a statiny) v nucleus paraventricularis (PVN) hypotalamu
- ty ovlivňují aktivitu periferních endokrinních žláz, cévy, orgány aj.

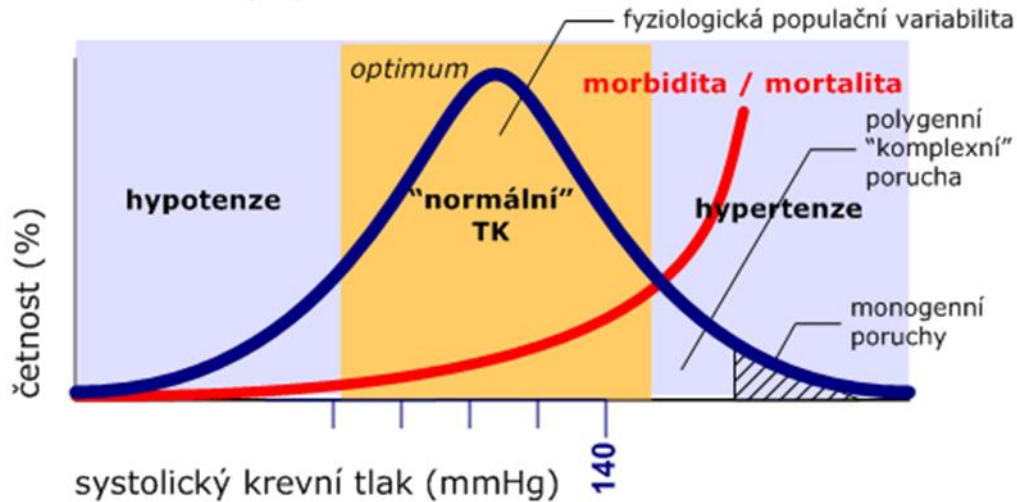
„Molekulární hodiny“

- podstatou rytmicity jsou negativní i pozitivní zpětnovazebné smyčky transkripce určitých genů (CGs), jejich translace, postransl. modifikace a degradace, tyto složí jako transkr. faktory dalších stovek genů (CCGs) v n. suprachiasmaticus a periferně a synchronizují tak podle zevního prostředí organismus
- hypotalamus
 - hodinové geny (clock genes, CGs)
 - Clock
 - BMal1 (Mop3), BMal2
 - Per1, Per2 (Period)
 - Cry1, Cry2 (Cryptochrome)
 - Rev – Erb- α
 - CK1 ϵ CK1 δ (kaseinkinase)
 - geny kontrolované hodinami (clock controlled genes, CCGs)
 - Per 3
 - AVP (arginin vasopresin)
 - Dbp (D-element binding protein)
- periferní orgány

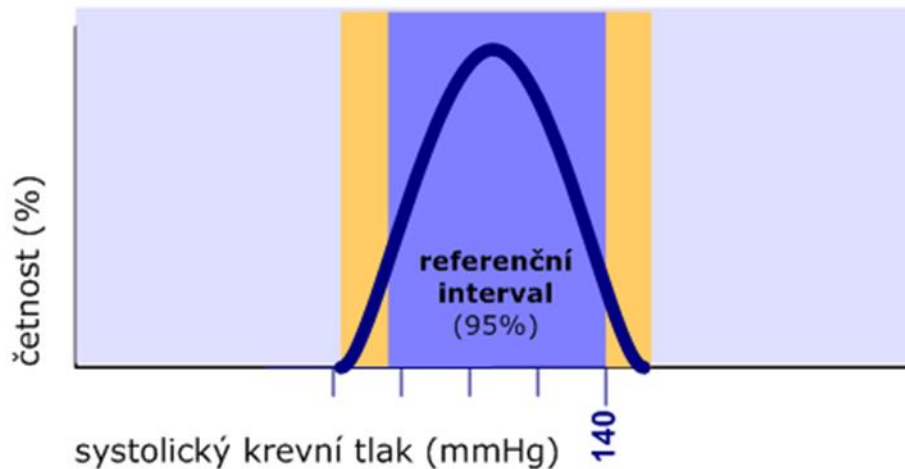


Krevní tlak

A. veškerá populace



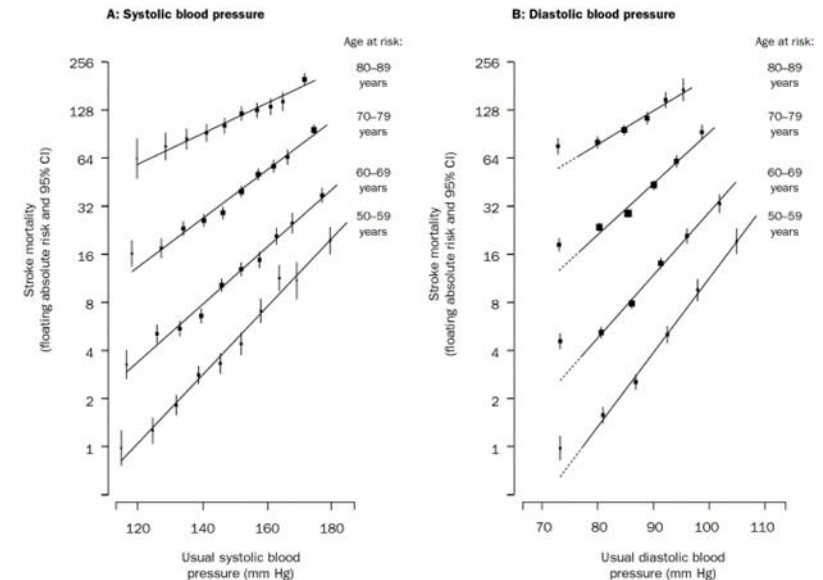
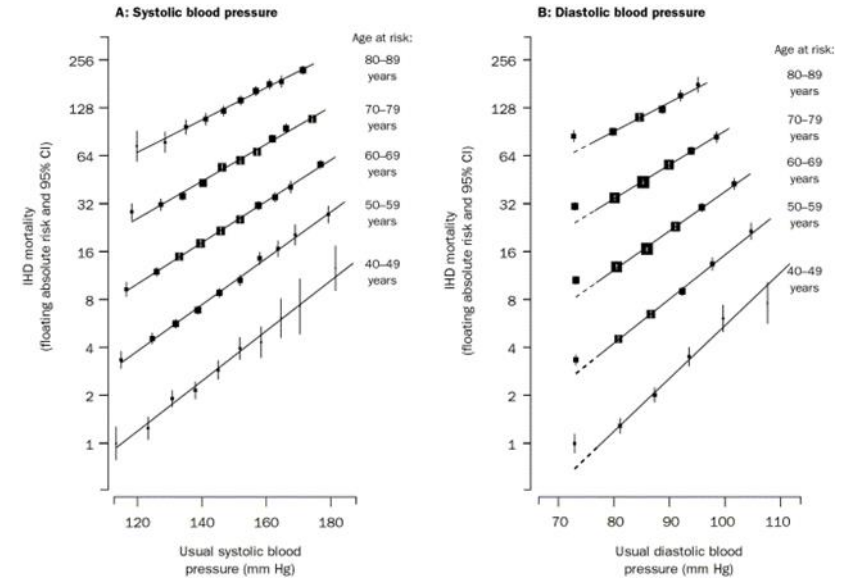
B. zdravá populace



- TK je spojitý znak s charakteristickou populační distribucí
- stanovení hranice "normality" je vždy arbitrární → "referenční interval" (zahrnuje 95% zdravé populace, zbylých 5% ne)
 - u parametrů s normální distribucí populační průměr $\pm 2SD$
 - u ostatních parametrů např. medián [2.5% - 97.5% kvantil]
- ale populace nemusí ležet svými obvyklými hladinami v optimu!
 - proto se navíc běžně se zohledňuje např. mortalita asociovaná s příslušnými hodnotami
- TK u daného individua je výsledkem působení
 - genetických faktorů
 - faktoru zevního prostředí
 - aktivity endogenních regulačních mechanismů

TK vs. kardiovaskulární mortalita

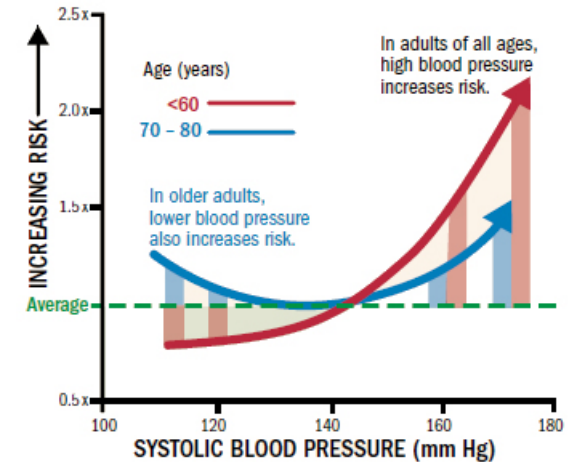
- hypertenze je jednoznačným rizikovým faktorem kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortality a rizikovým faktorem selhání ledvin
- hypertenze je nejvýznamnější rizikový faktor aterosklerózy
 - **Framinghamská studie** – identifikace hl. KV rizikových faktorů –
↑ TK, ↑ cholesterol, ↑ triglyceridy, ↓ 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)
- nárůst TK o každých 20mmHg STK a 10mmHg DTK dvakrát násobí riziko CVD
 - jak chronických (atrogeneze – mechanické poškození endotelu) tak akutního IM (ruptura plaku)
- pozdní klin. manifestace jsou zohledněny při definici referenčních hodnot TK
 - nicméně komorbidity se mohou dále modifikovat doporučení
 - požadavek na nižší TK než 140/90



SAH - definice a kritéria

- kritéria závisí na prostředí a typu měření
- kritéria SAH
 - TK $\geq 140/90$ mmHg u dospělého bez ohledu na věk v klidu (>10 min) opakovaně min. 2x ze 3 měření v odstupu několika dní
 - cave **KOMORBIDITY** - u diabetiků a chronického selhání ledvin by měl být tlak <130/80mmHg
 - ideální TK je u dospělého STK<120 a DTK<80mmHg
- stupeň SAD
 - mírná 140 – 179/90 – 104
 - středně závažná 180 – 199/105 - 114
 - těžká $\geq 200/115$
 - izolovaná systolická hypertenze
 - SBP >140 při DBP <90 mmHg
 - rezistentní $\geq 140/90$ při kombinaci 3 antihypertenziv
- stadia SAH
 - I – prosté zvýšení TK bez orgánových změn
 - II – hypertrofie LK, mikroalbuminurie/proteinurie, kalcifikace aorty
 - III – komplikace: srdeční selhání, renální insuficience, CMP

ALE opatrně u starších !!!



Měření tlaku	Systolický tlak (mm Hg)	Diastolický tlak (mm Hg)
Ve zdravotnickém zařízení	≥ 140	≥ 90
24hodinové monitorování	≥ 125	≥ 80
V domácích podmínkách	≥ 135	≥ 85

Tabulka 1. Hraniční hodnoty systémového arteriálního krevního tlaku (mm Hg) podle podmínek měření.

Klasifikace	Systolický tlak (mm Hg)	Diastolický tlak (mm Hg)
Optimální	< 120	< 80
Normální	120 – 129	80 – 84
Vysoký normální	130 – 139	85 – 89
Hypertenze 1. stupně („mírná“)	140 – 159	90 – 99
Hypertenze 2. stupně („středně závažná“)	160 – 179	100 – 109
Hypertenze 3. stupně („závažná“)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

Tabulka 2. Kategorie hladin systémového arteriálního krevního tlaku.

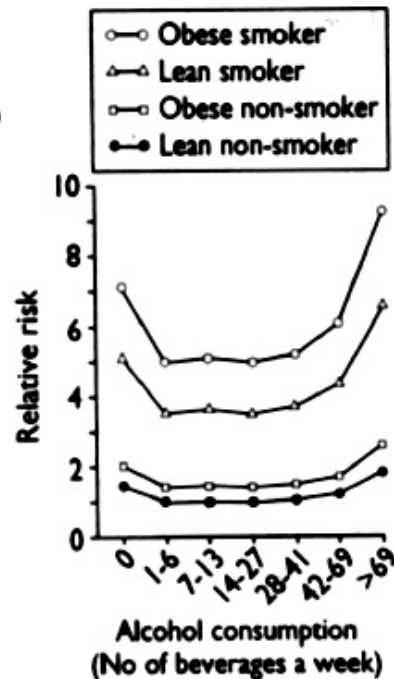
SAH – formy / klasifikace

- **sekundární (5%)** = ↑ TK je symptomem jiného primárního onemocnění
 - (A) renální
 - renovaskulární
 - renoparenchymatózní
 - (B) endokrinní
 - prim. hyperaldosteronismus
 - feochromocytom
 - Cushingův syndrom
 - akromegalie
 - (C) monogenní formy hypertenze
 - mutace genů ovlivňujících hospodaření se Na v ledvině
- **esenciální (95%)** = známe řadu patogenetických mechanismů ale vlastní etiologická příčina je tradičně uváděna jako nejasná (což už dnes není pravda)
- není jen prostou hemodynamickou odchylkou ale je až v 80% případů sdružena s řadou metabolických odchylek
 - obezita
 - inzulinová rezistence / porušená glukózová tolerance / diabetes
 - dyslipidemie
- jejich společný výskyt je častější než by odpovídalo náhodnému souvškytu = **METABOLICKÝ SYNDROM**
 - hl. patogenetické komponenty jsou:
 - porucha regulace hospodaření s Na v ledvině
 - ↑ sympatická aktivita



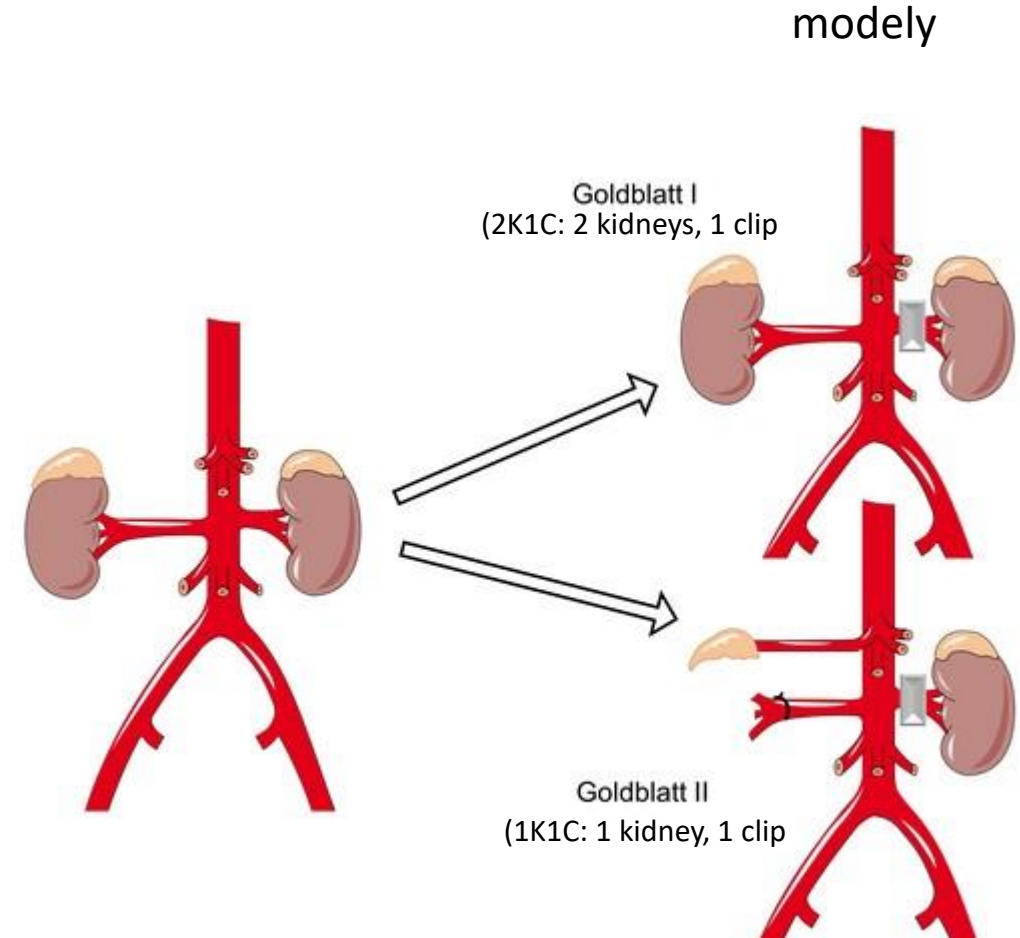
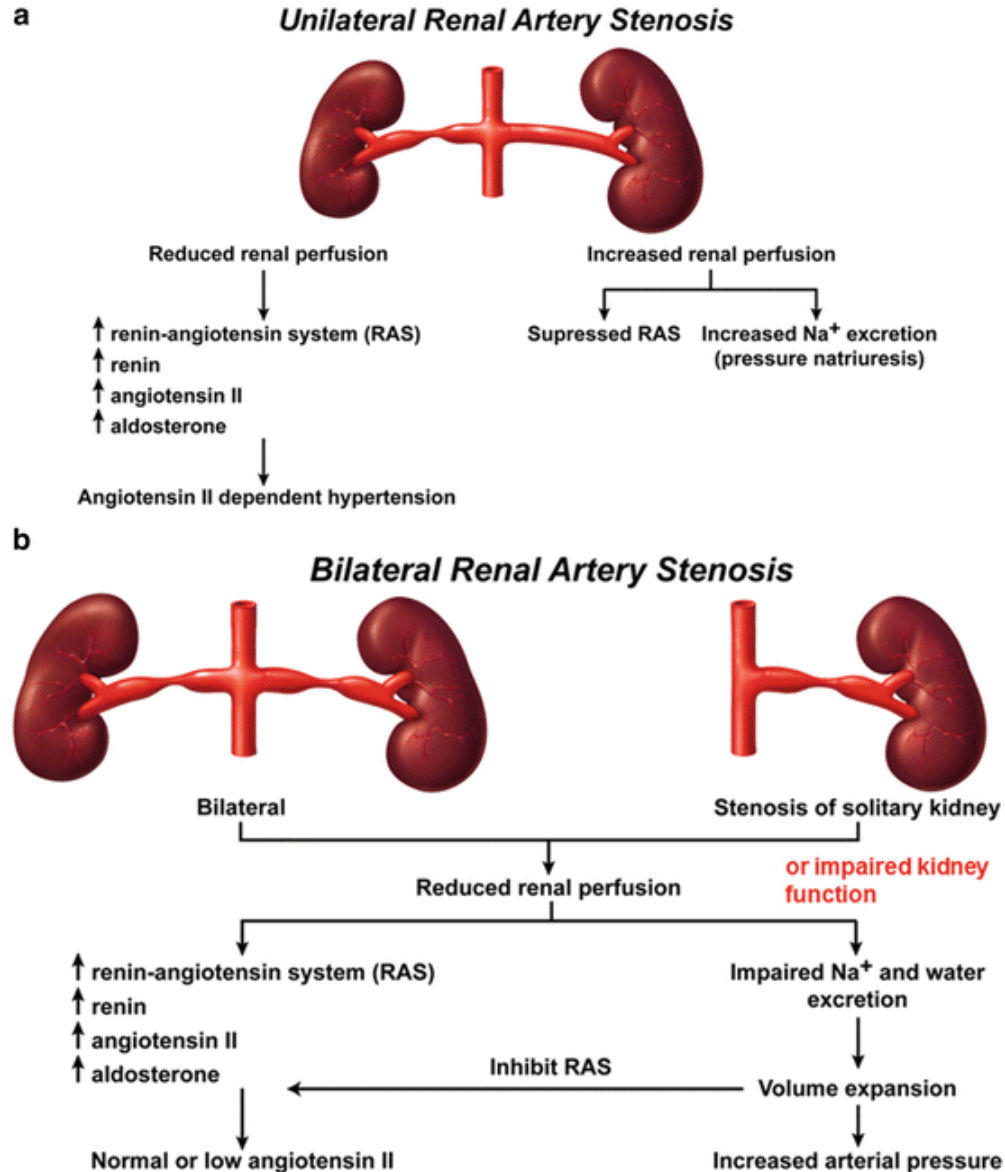
Patogeneze esenciální SAH – zřejmě heterogenní

- SAH rizkové faktory
 - nemodifikovatelné
 - věk
 - genetika
 - modifikovatelné
 - nadváha/obezita
 - spotřeba soli (NaCl)
 - nedostatek fyzické aktivity
 - chronický stress
 - vysoký příjem alkoholu
 - cave „French paradox“ (for CVD)
 - kouření
 - kofein



- $P=Q \times R \rightarrow$ k rozvoji SAH patogeneticky přispívá
 - **(1) volumová expanze**
 - changes in natriuresis (i.e. any factors that lead to Na^+ retention) will lead to pressure diuresis (i.e. increase in systemic BP)
 - initially: \uparrow venous return, \uparrow CO, \uparrow BP
 - later: vessel and heart stretch lead to remodeling, \uparrow periph. resistance (R), \downarrow CO
 - vascular stiffening, glomerulosclerosis, microangiopathy, LV hypertrophy
 - etiology
 - primary hyperaldosteronism
 - SIADH
 - monogenic but also common genetic forms of SAH
 - m. Cushing
 - renoparenchymatous: loss of filtration capacity, tubulointerstitial damage, Goldblatt 1K1C
 - **(2) increase of peripheral resistance**
 - the site of increased R can be anywhere above renal arterioles
 - etiology
 - renovascular: unilateral renal artery stenosis (Goldblatt 2K1C) or intrarenal stenosis
 - isolated systolic hypertension in older people
 - **(3) mixed causes (constitution to both sodium retention and increased RAAS and sympathetic tone)**
 - etiology
 - obesity, stress

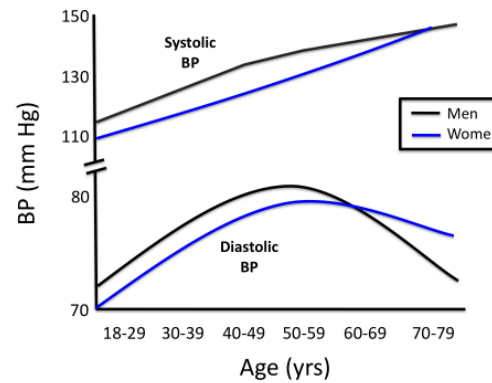
Renovaskulární a renoparenchymatózní hypertenze



Věk - vývoj TK během života

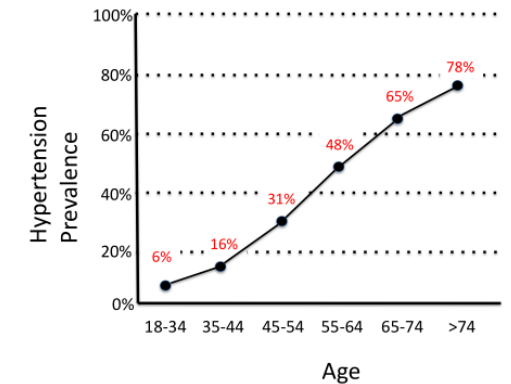
- fyziologicky STK roste kontinuálně během života zatímco DTK ne
 - důsledek „stárnutí“ (aging) cév
 - mechanismy
 - ztráta elastických elementů (zejm. fragmentace a degradace elastinu - MMPs)
 - ateroskleróza
 - kalcifikace
 - sekundárně urychleno
 - u T1DM
 - osteoporózy
 - CKD
 - vrozených abnormalit elastinu (např. předčasně narození)
- logicky proto roste incidence hypertenze (zejm. izolovaně systolické) s věkem

Changes in Systolic & Diastolic BP with Age

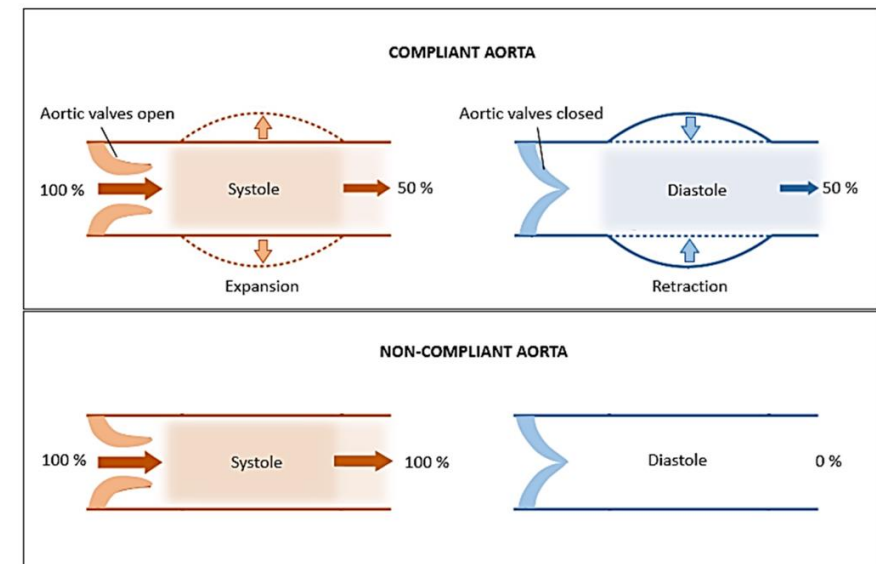


Adapted from: JNC7 & Burt et al (1995) Hypertension 23:305-313

Hypertension Prevalence in the US by Age

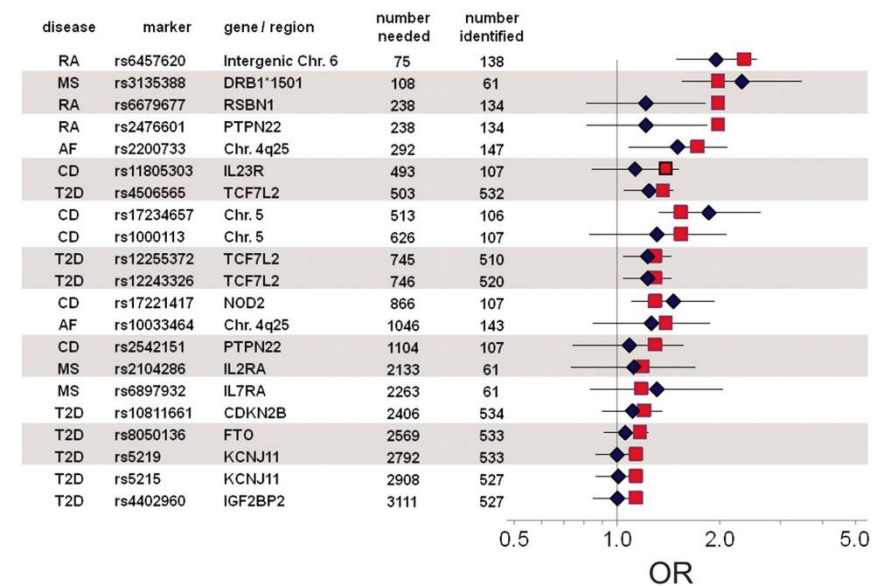
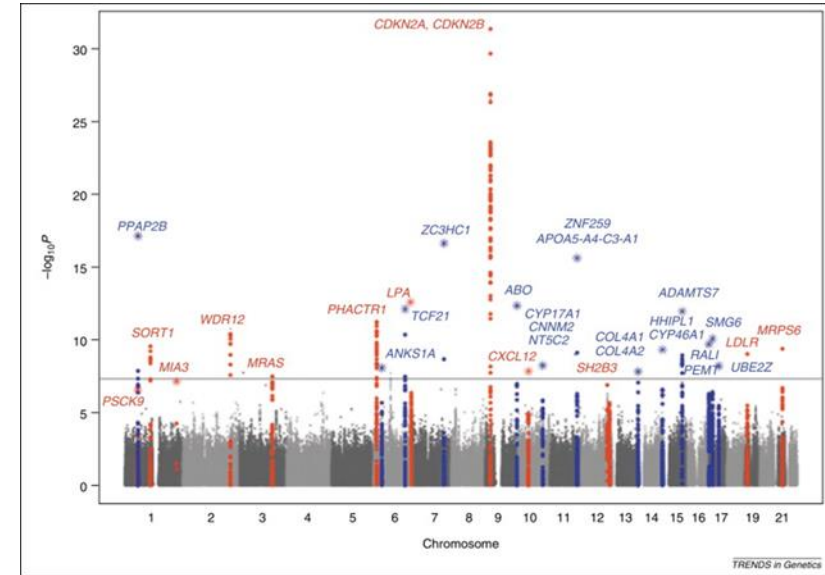


Fields LE et al (2004) Hypertension 44:398-404



Genetika TK / SAH

- prokázána studiiemi (populační, „twin“, adopční) – **heritabilita TK ~30-60%** závisí na definici fenotypu
- “candidate gene” přístup – patogeneticky zdůvodněný výběr genů
 - SNS, RAAS (renin, AGT, ATR1, ACE, ...), endothelin, TXA, ANP, NO synthase, ...
 - málo efektivní u komplexních nemocí – naše znalosti patogeneze evidentně neúplné
 - genome-wide association studies (GWAS)
- monogenní formy SAH
 - (1) glucocorticoids-suppressed hyperaldosteronism
 - mutations in the promoter of the gene for aldosterone synthase → production of aldosterone is not regulated by ATII but ACTH (therapy by glucocorticoids to suppress ACTH)
 - (2) Liddle’s syndrome
 - mutations in the genu for Na-channel subunit, → increased reabsorption of Na in the kidney proximal tubule
 - (3) apparent mineralocorticoid excess (AME)
 - mutations in the enzyme 11βHSD2 degrading cortisol in kidneys → locally increased activity of cortisol → mineralocorticoid effect in higher concentrations
 - (4) pseudohyperaldosteronism
 - mutations in the gene encoding mineralocorticoid receptor → aldosterone resistance
 - (5) adrenogenital syndrome/congenital adrenal hyperplasia (CAH)
 - defect of 11-β-hydroxylase or 17-α-hydroxylase → excess of mineralocorticoids



Tělesná váha - proč obezita zvyšuje TK

- závislost mezi BMI a SBP nebo DBP je téměř lineární
 - approx. 78% of primary SAH in men and 65% in women can be ascribed to excess weight gain
 - even in obese normotensives BP rises to some extent
 - 10 kg (22 lb) of weight loss will reduce SBP by 5-20 mm H
- distribution of fat is an important consideration – visceral rather than subcutaneous obesity!!!
- pathogenic mechanisms
 - (1) physical compression of the kidneys by fat in and around the kidneys
 - activation of RAAS
 - (2) increased sympathetic nervous system activity
 - renal afferent nerves
 - effect of renal denervation
 - RAAS dependent
 - RAAS-independent (leptin, MCR4 etc.)
 - obese leptin deficient individuals are not hypertensive
 - (3) abnormalities of ANF (deficiency)

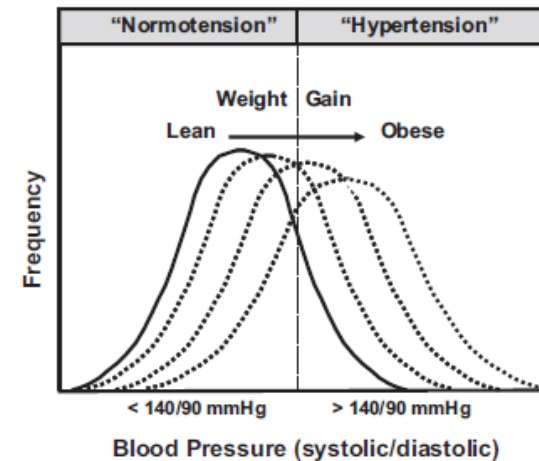
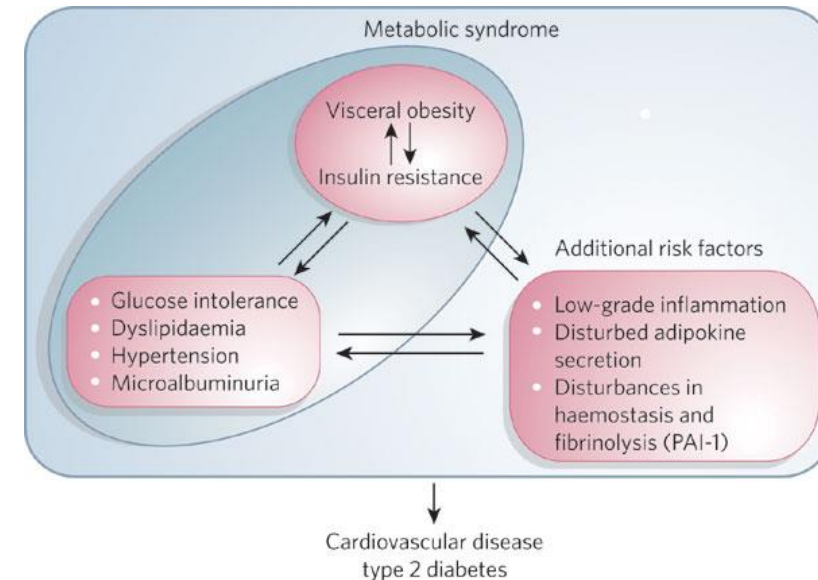
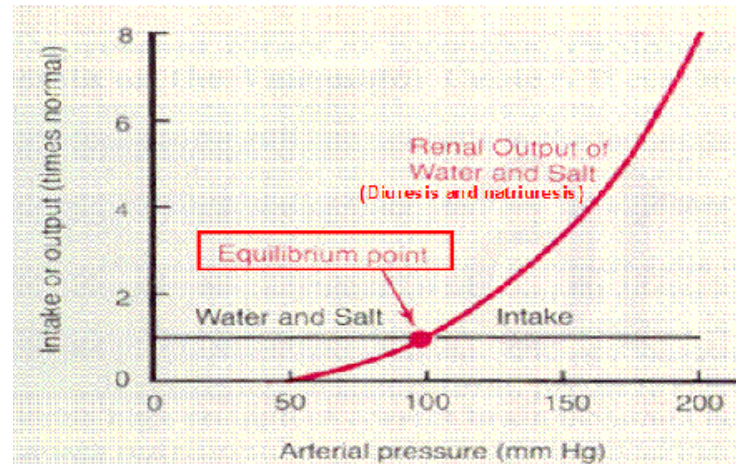
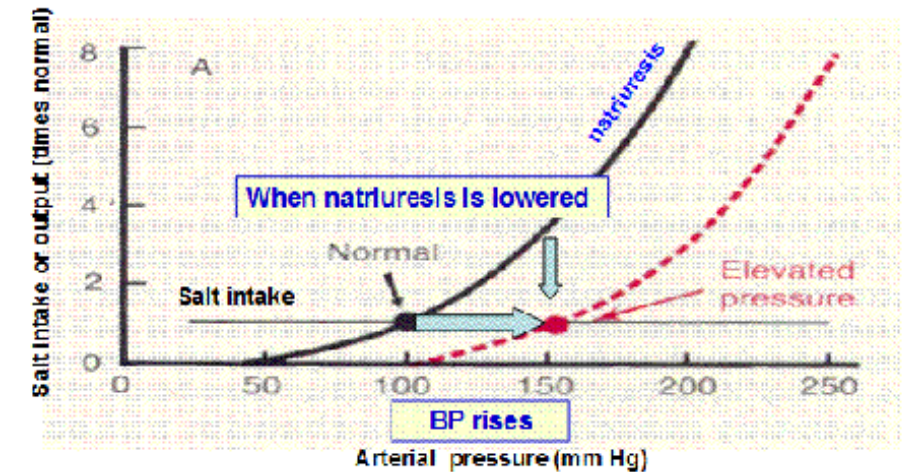
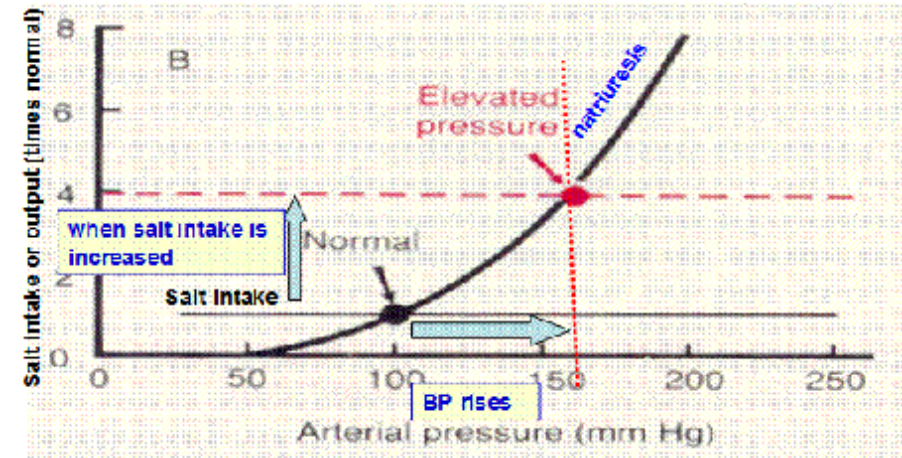


Figure 1. Effect of weight gain to shift the frequency distribution of blood pressure toward higher levels.



Salt sensitivity/příjem NaCl

- cca 99.8% času (~3.5 mil let) lidstvo konzumovalo málo Na⁺ (30mmol = 1.8g) ale více K⁺
- dnes obráceně (170-260mmol = 10-15g NaCl) což je 10-15× více
- etnicita hraje roli!!!
 - zvýšená citlivost k Na se uplatňuje zejm. v některých populacích (zejm. černoši), kde je příjem Na obecně nízký a proto je zajištěna intenzivní reabsorpce Na
 - přetrvává i v jiných podmínkách - "gen otroků"
 - na druhou stranu např. v Evropě je příjem soli obecně vysoký a přesto ne všichni jsou hypertonici
 - evidentně různá citlivost
- redukce příjmu Na (soli) je první doporučení při léčbě hypertenze, ale ne všichni na něj reagují
 - různá citlivost (genetika)



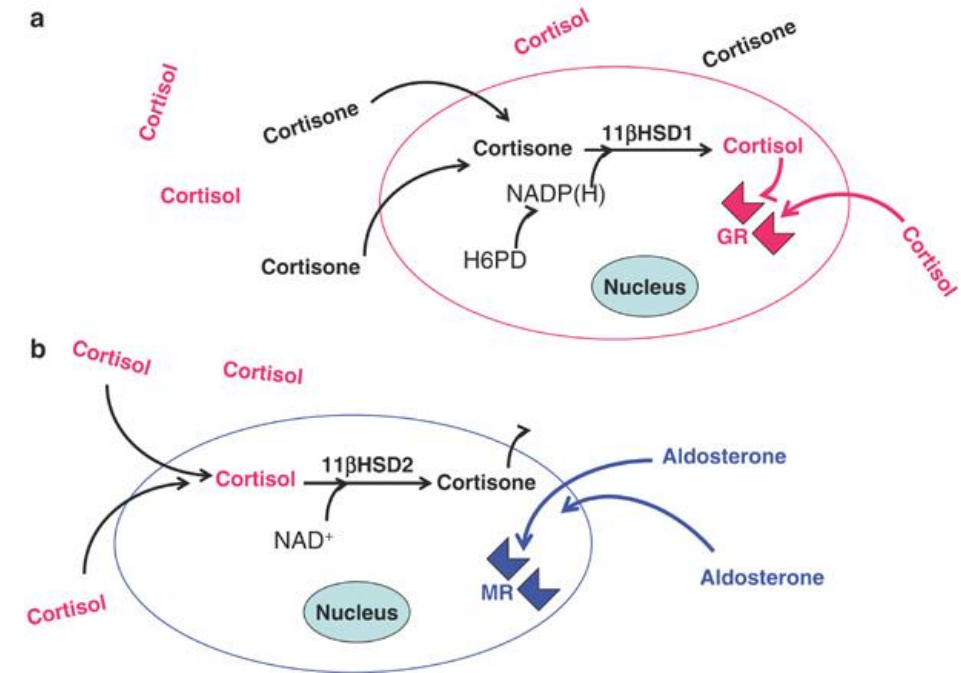
Chronický stres a TK



- předdefinovaný sled akutních reakcí („fight or flight“)
 - dnes nedostatek kompenzatorní fyzické aktivity
- chronická fáze – dominance **glukokortikoidů (GK)**
- důsledek chron. stresu pro rozvoj SAH je epidemiologicky prokázán
 - srovnání skupin osob stejného věku, pohlaví, geografického původu, stupně vzdělání a sociální úrovně ale s rozdílnou profesionální expozicí stresu
 - např. studie jeptišky vs. učitelky zákl. škol
 - nebo letoví dispečerů vs. zahradníci aj.

Periferní modulace dodávky GK

- prostřednictvím enzymů katalyzujících konverzi aktivní a neaktivní formy GK
- (a) 11 β hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1 (11 β HSD1)**
 - působí jako reduktáza, regeneruje kortizol z kortisonu \rightarrow \uparrow intracelulární koncentraci kortizolu
 - zejm. v játrech a tukové tkáni
 - exprese 11 β HSD1 je vyšší v ve viscerálním než podkožním tuku \rightarrow viscerální tuk je tedy flexibilnějším poolem energie, ale zase je citlivěji suprimovatelná (což hraje roli v rozvoji abdominální obezity u Cushingova syndromu)
 - ko-lokalizována s GR (v játrech a tuk. tkáni) a tak lokálně amplifikuje efekt kortizolu
 - 11 β HSD1 overexprese u myši vede k obezitě, zatímco 11 β HSD1 knock-out myši jsou rezistentní k obezitě i při přejídání
 - tkáňově-specifické inhibitory 11 β HSD1 by mohly být terapeuticky využitelné u metabolického syndromu a obesity
 - patologie spojené s 11 β HSD1
 - Cushingův syndrom – vyšší exprese 11 β HSD1 ve visc. tuku, ale zároveň vyšší suprese GK vede k převaze lipolýzy v podkožním tuku a jeho kumulaci ve viscerálním
 - kongenitální deficit 11 β HSD1 (apparent cortison reductase deficiency) \rightarrow kompenzatorní aktivace HPA osy \rightarrow nadbytek adrenálních androgenů \rightarrow oligomenorhea, hirsutismus u žen
 - overexprese 11 β HSD1 v subkutánním tuku (kongenitální nebo získaná) vede k lipodystrofii
 - deficit 11 β HSD1 hraje roli v patogenezi syndromu polycystických ovarií (PCOS) \rightarrow kompenzatorní aktivace HPA osy \rightarrow hyperandrogenismus \rightarrow oligomenorhea, hirsutismue, cystická ovaria
 - regulace: hladovění, kortizol, další hormony
- (b) 11 β hydroxysteroid dehydrogenáza typu 2 (11 β HSD2)**
 - působí jako dehydrogenáza, degraduje kortizol na kortisonu \rightarrow \downarrow intracel. koncentraci kortizolu
 - zejm. v ledvině = degradaci kortizolu umožňuje tkáňově specificky preferenční působení aldosteronu na MR i přesto, že konc. plazm. kortizolu \ggg aldosteronu
 - patologie spojené s 11 β HSD2
 - kongenitální deficit 11 β HSD2 (apparent mineralocorticoid excess) \rightarrow monogenní forma hypertenze
 - 11 β HSD1 je exprimována v placentě (udržuje nižší hladiny kortizolu ve fetální cirkulaci) – deficit napomáhá některým těhotenským komplikacím (preeclampsie, IUGR, ...) a možná hraje roli při tzv. “fetálním či metabolickém programování”



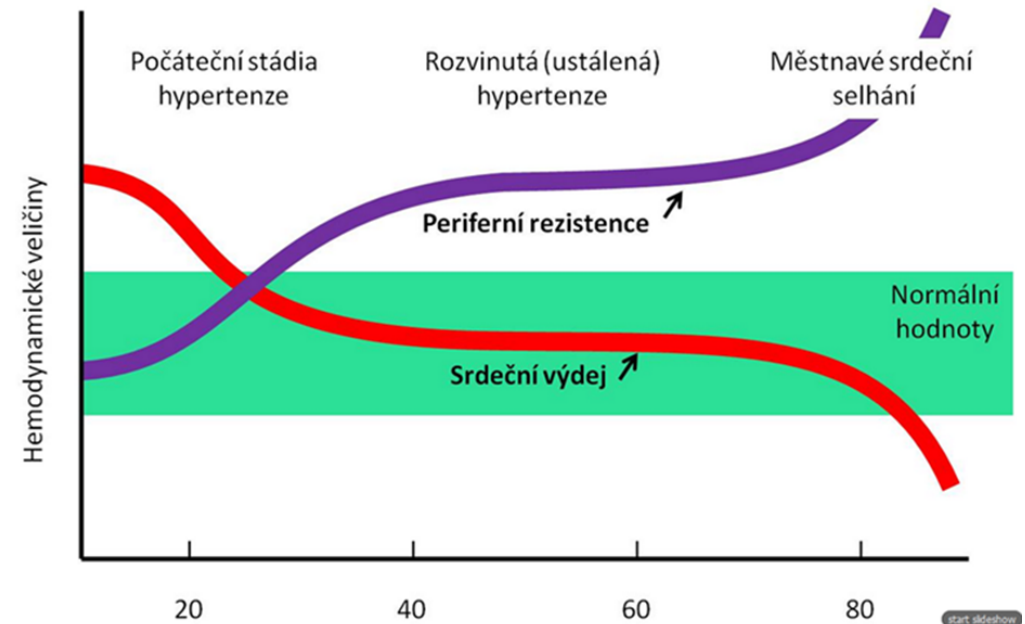
Patofyziologie SAH z klin. perspektivy

- esenciální SAH má několik etiopatogenetických komponent, které se v rozvinuté formě podílejí na manifestaci SAH, u různých lidí ale pravděpodobně různou měrou = HETROGENNÍ ONEMOCNĚNÍ (které asi nebude v budoucnu léčeno u všech stejně – FARMAKOGENETIKA!!!)

- (1) vše co ovlivňuje srdeční výdej
 - zvýšená aktivita sympatického nervového systému
 - snížená citlivost k inzulínu
 - snížená senzitivita baroreflexu
 - aktivace osy hypotalamus - hypofýza (ACTH) - nadledvina (glukokortikoidy a aldosteron)
 - zvýš. velikost levé komory
- (2) vše co ovlivňuje cirkulující volem
 - vyšší plazmatické hladiny jednotlivých součástí RAS (t.j. hladina reninu, ACE, AGT)
 - variabilita enzymů syntetizujících steroidy, zejm. aldosteron-syntetázy
 - zvýš. citlivost k Na (centrální osmorecepce a tubuloglomerulární zpětná vazba)
 - snížená citlivost k inzulínu
 - změny hladin nebo působení atriálního natriuretického peptidu (ANP)
- (3) vše co ovlivňuje periferní rezistenci
 - zvýšená aktivita sympatického nervového systému
 - vyšší plazmatické hladiny jednotlivých součástí RAS (t.j. hladina reninu, ACE, AGT)
 - zvýš. aktivace ATR1 jako důsledek genet. variability
 - kalikrein-kininový systém
 - poměr mezi hladinami para-/autokrinních vazopresorických (endotelin, TXA) a vazodilatačních mediátorů (NO, adenosin)
- (4) vše co ovlivňuje poddajnost, hypertrofii a remodelaci cév
 - růstové faktory jejich receptory
 - oxidační stres
 - změněné transportní procesy na buněčné membráně (Na⁺/H⁺ transport)
- (5) ostatní
 - snížený počet nefronů
 - fetální programování

Vývoj SAH v čase

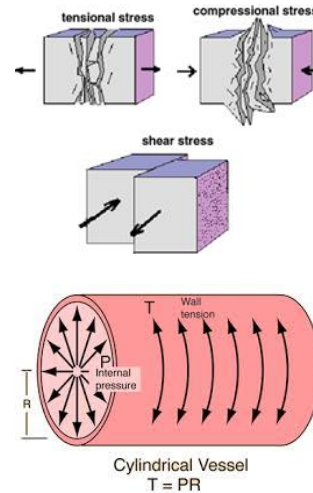
- zpočátku reaktivní ↑ TK
 - obranná krátkodobá odpověď cévní stěny = myogenní reflex
- postupně vede k aktivní remodelaci cévní stěny a “fixaci” hypertenze
 - v důsledku cévní remodelace
- změna aferloadu a cévní poddajnosti ovlivňuje srdce
 - tlakové přetížení a následná LVH



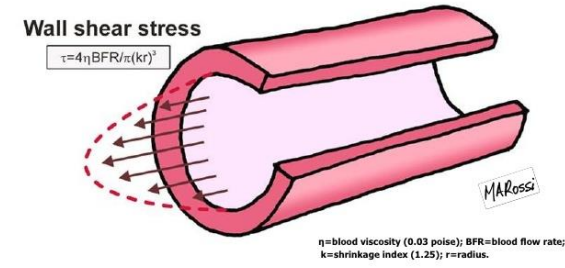
„Fixace“ SAH

- SAH mění
 - shear stress a
 - circumferential wall stress („roztažení“)
 - Laplacův zákon
- SAH akceleruje změny, které jinak vidíme pozvolna při stárnutí cév
 - endotelová dysfunkce
 - ↑ proliferace a migrace hladkých sval. bb. medie
 - zánět
 - fibróza (depozice extracelulární matrix)
 - ↑ kolagen / elastin ratio
 - cross-linking, kontrakce a kalcifikace
- ztuhnutí („stiffness“) tepen vede k zvýšení aortálního pulzového tlaku a rychlosti pulzové vlny („pulse wave velocity“, PWV)

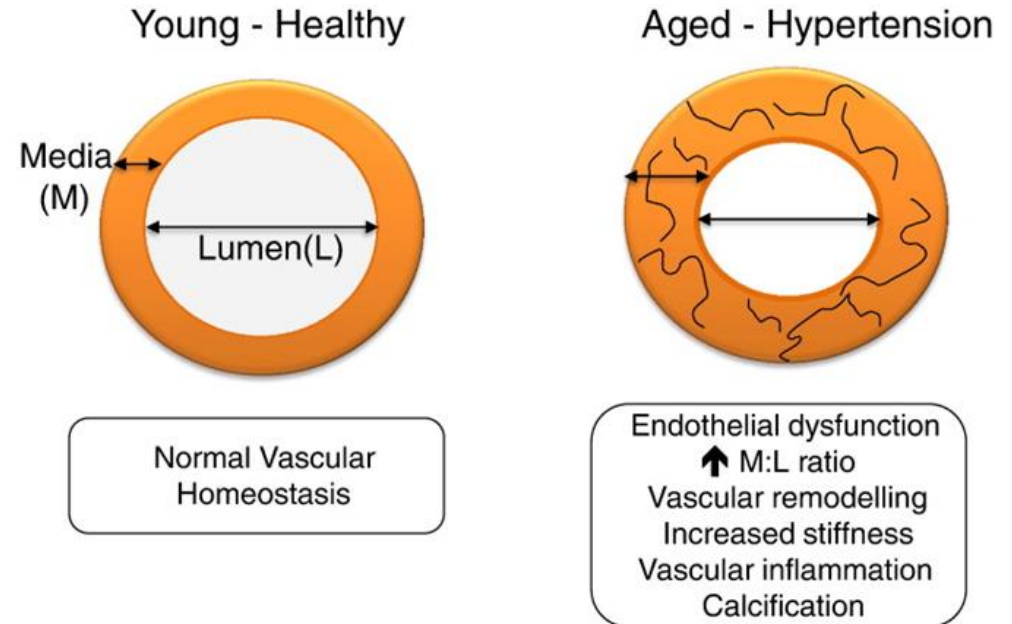
$$\sigma = \frac{P \cdot r}{h}$$



Wall shear stress and stretch are the most important hemodynamic forces involved



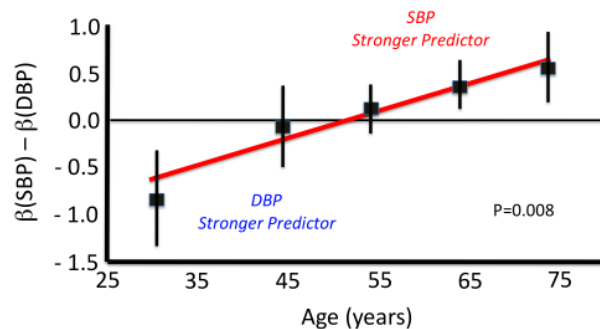
Shear stress is a frictional force parallel to the wall at the surface of the endothelium directly related to blood flow velocity.



Klinické důsledky SAH

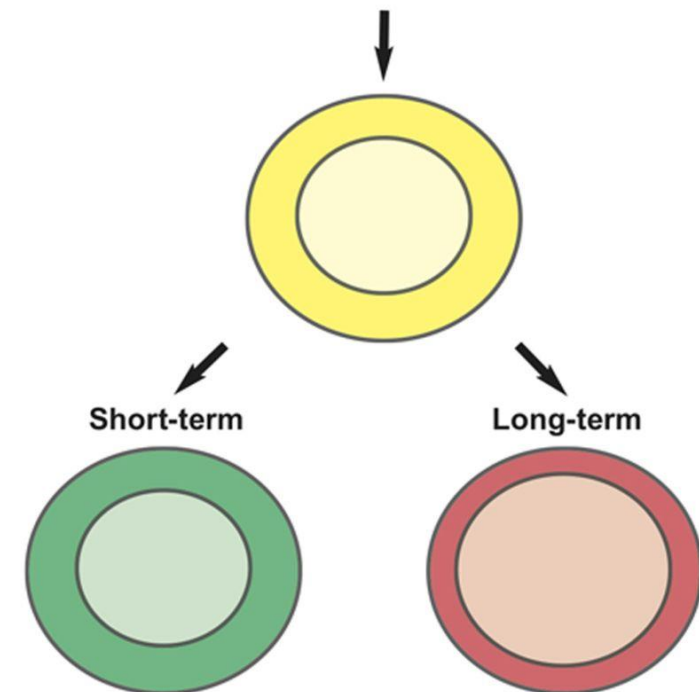
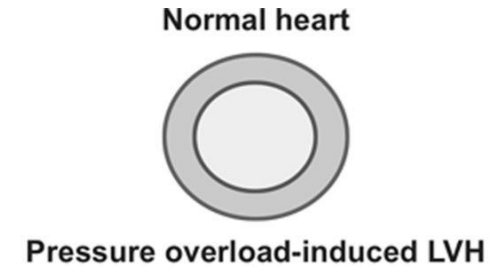
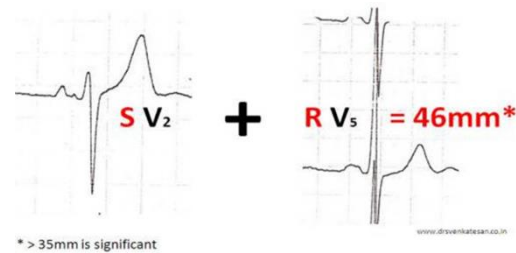
- tlakové přetížení → patologická LVH
 - hypertrofie kardiomyocytů
 - myokardiální fibróza
 - není přítomna u fyziologické srd. hypertrofie u sportovců
 - expanze medie koronárních arterií
 - snížená koronární rezerva tj. schopnost vazodilatace

Relative Importance of DBP vs SBP as Predictors of Coronary Heart Disease As a Function of Age



Adapted from Franklin SS et al. Circulation 2001; 103:1245-1249

LVH by voltage criteria in chest leads



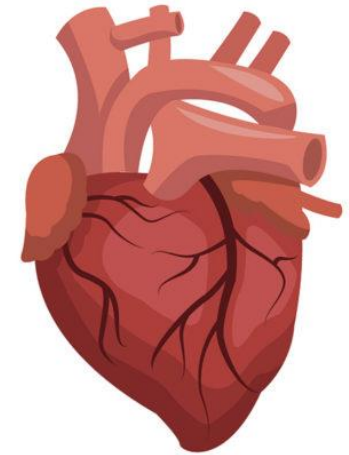
Beneficial:
- minimize wall stress;
- reduce oxygen consumption.

Detrimental:
- proarrhythmia;
- maladaptive remodeling;
- heart failure.

Diagnostika hypertenze

- (1) příležitostný TK
 - v sedě, klidu, po 10minutovém uklidnění, na dominantní paži s volně podloženým předloktím a tonometrem umístěným ve výši srdce, přiměřeně široká a dlouhá manžeta ((při obvodu paže pod 33cm šíře 12cm, u paže s obvodem 33-41cm manžeta 15cm a u paže nad 41cm manžeta 18cm)
 - klasický tonometr – auskultačně
 - digitální – oscilometricky
 - dopplerometricky
- (2) invazivní měření TK – katetr vyplněný tekutinou
- (3) ambulantní monitorování TK (AMTK neboli “Holter”)
 - záznam TK celkem 24 (nebo 48) hodin
 - měření s periodicitou 15–30min během dne, 30–60min v noci
 - indikace
 - podezření na „syndrom bílého pláště“
 - na terapii rezistentní hypertenze
 - epizodické hypertenze
 - autonomní neuropatie
 - ověření účinnosti terapie
 - kolapsové stavy

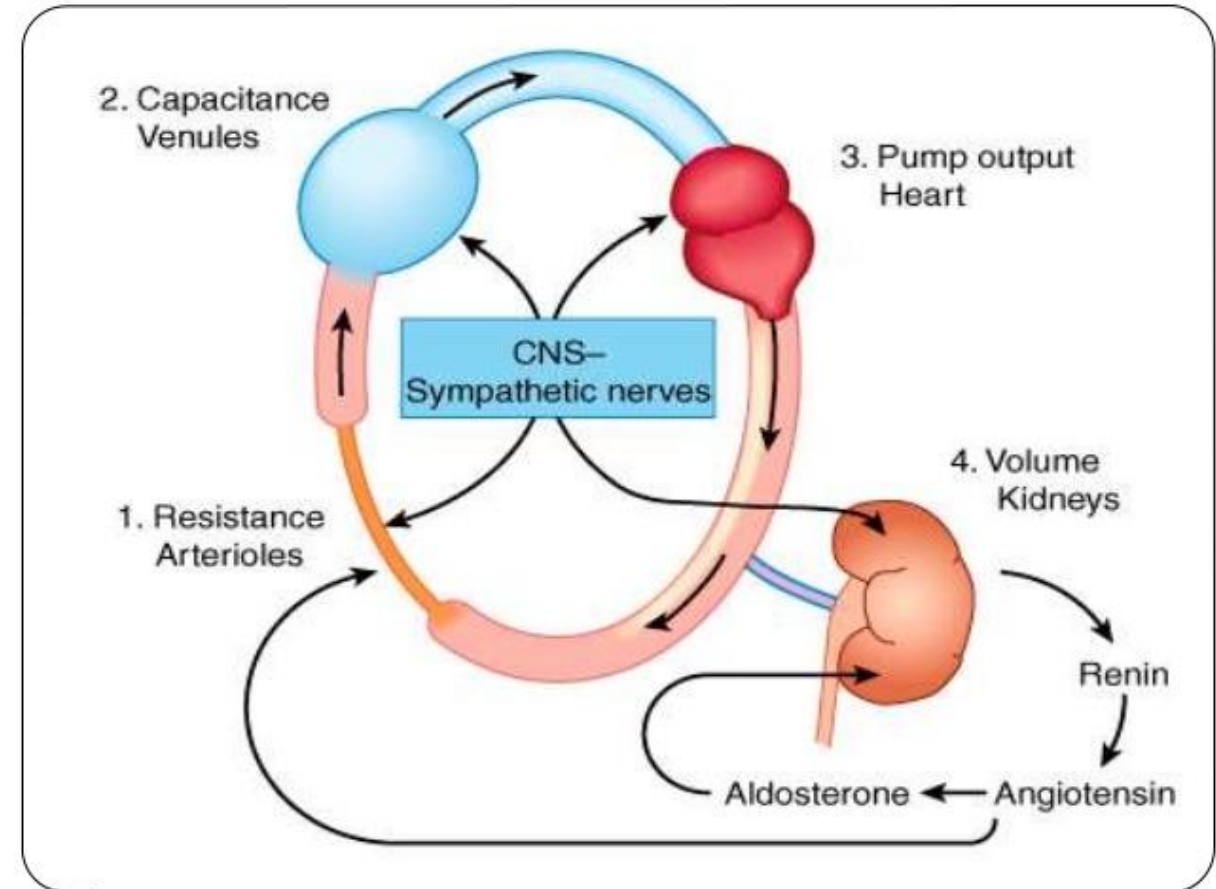




KOMPENZAČNÍ MECHANIZMY UDRŽUJÍCÍ SRDEČNÍ VÝDEJ

Compensatory mechanisms to maintain CO

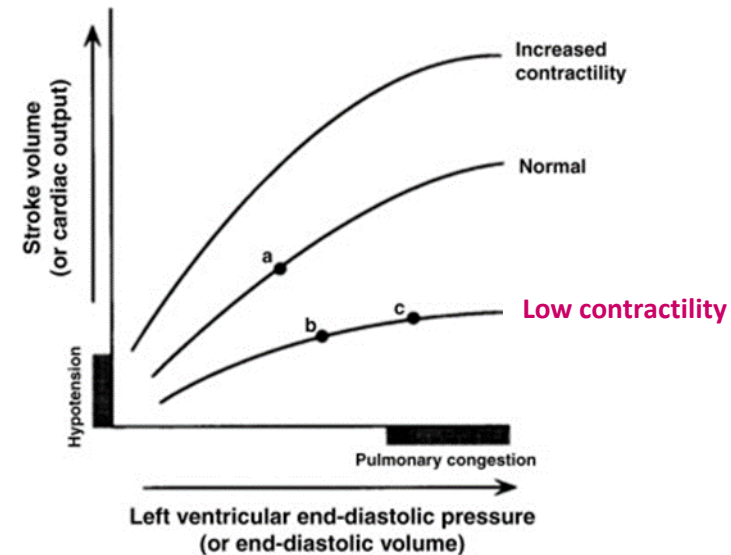
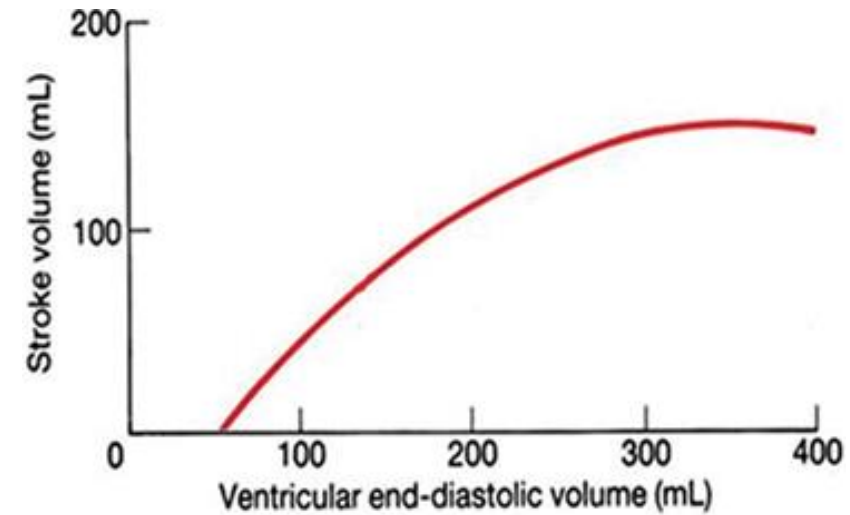
- Mean arterial pressure (MAP) is closely regulated and is defined as the product of CO and total peripheral resistance (TPR)
- The failing heart strives to balance “preload” and “afterload” for compensation of impaired contractility and to deter the development of congestion using a myriad of mechanisms
- CO sensing mechanisms
 - low-pressure volume receptors
 - present mainly in the cardiac atria
 - release of natriuretic peptides
 - high-pressure mechanoreceptors
 - located in the left ventricle, aortic arch, carotid sinus and renal juxtaglomerular apparatus
- From asymptomatic to symptomatic stages, several mechanisms are activated:
 - (1) the Frank–Starling mechanism
 - (2) neuro-hormonal activation
 - (3) ventricular remodelling



Compensatory mechanisms to maintain CO

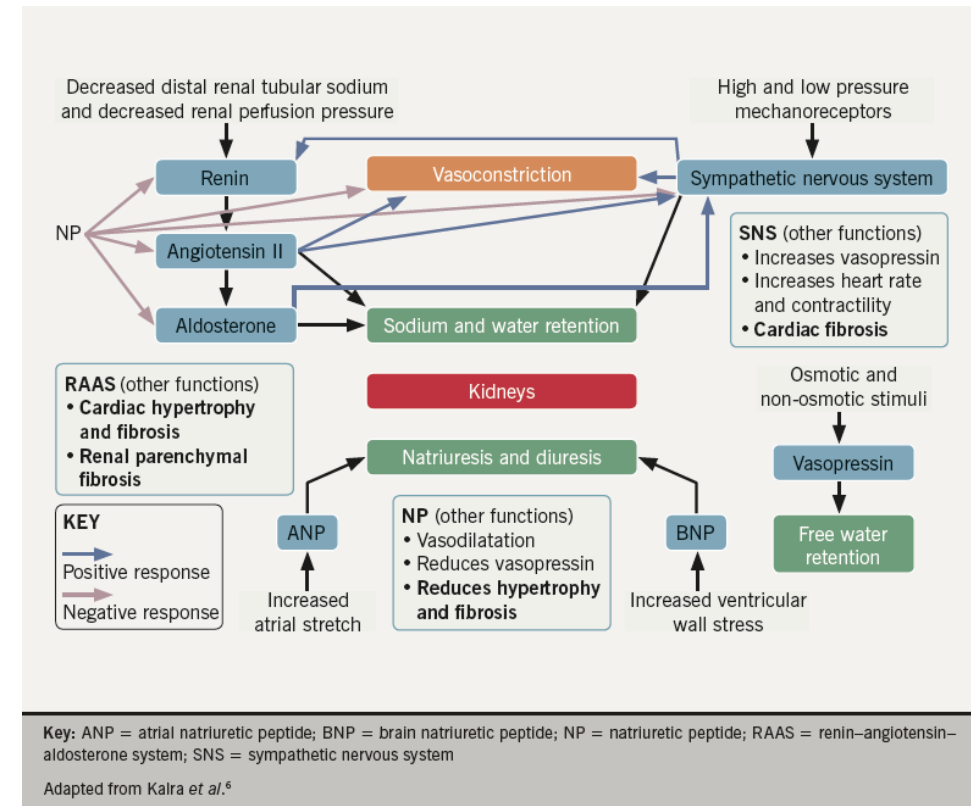
- **(1) the Frank–Starling mechanism**

- SV as a function of LVEDP
- increases myocardial contraction power, but this positive effect reverses after the sarcomere length reaches the upper limit of $2.2\ \mu\text{m}$
- efficient under various contractility



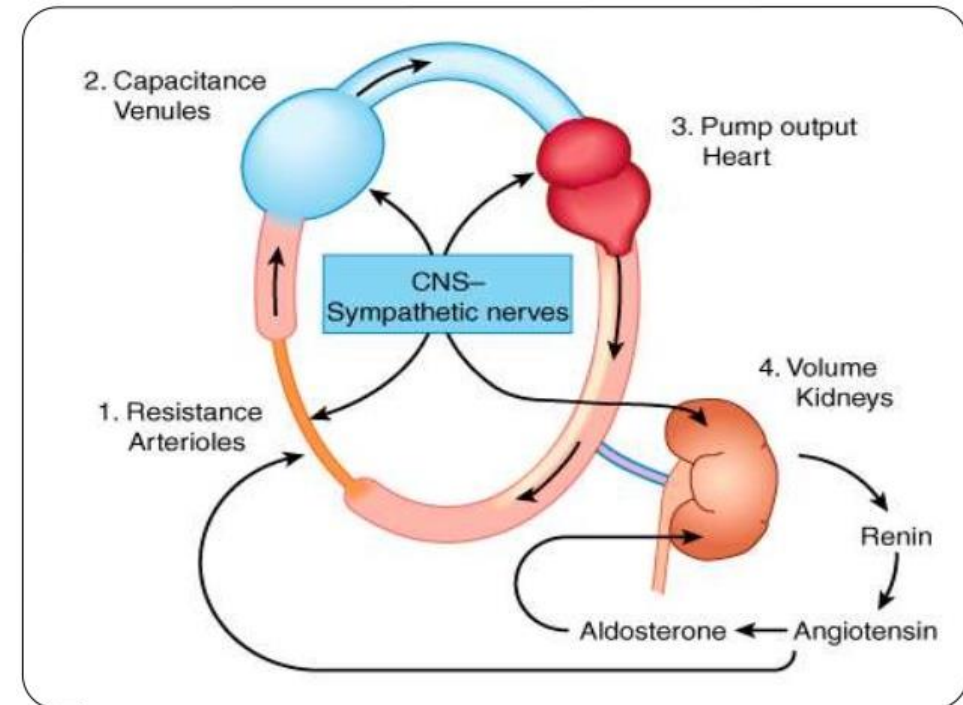
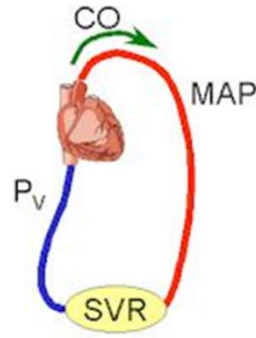
Compensatory mechanisms to maintain CO

- **(3) neuro-hormonal activation** to augment MAP
 - **(3a) sympathetic nervous system activation**
 - mediated through β_1 , β_2 , and α_1 receptors
 - chronotropic effect → increasing heart rate frequency
 - this positive effect is reversed after tachycardia reaches a threshold of 140–150 beats/min
 - inotropic effect → increasing contractility
 - increasing TPR
 - by peripheral vasculature (vasoconstriction)
 - activation of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) β_1 and α_1 receptors causing
 - peripheral vasoconstriction
 - sodium and water retention
 - **(3b) activation of RAAS** by kidney hypoperfusion
 - **(3c) activation of vasopressin**
 - release from hypothalamus and posterior pituitary facilitated by angiotensin II and central baroreceptors
 - **(3d) natriuretic peptide release**



Compensatory mechanisms to maintain CO

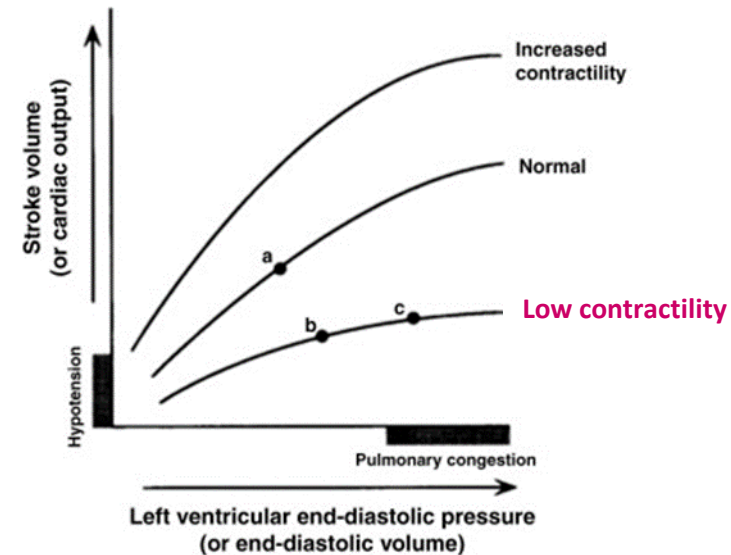
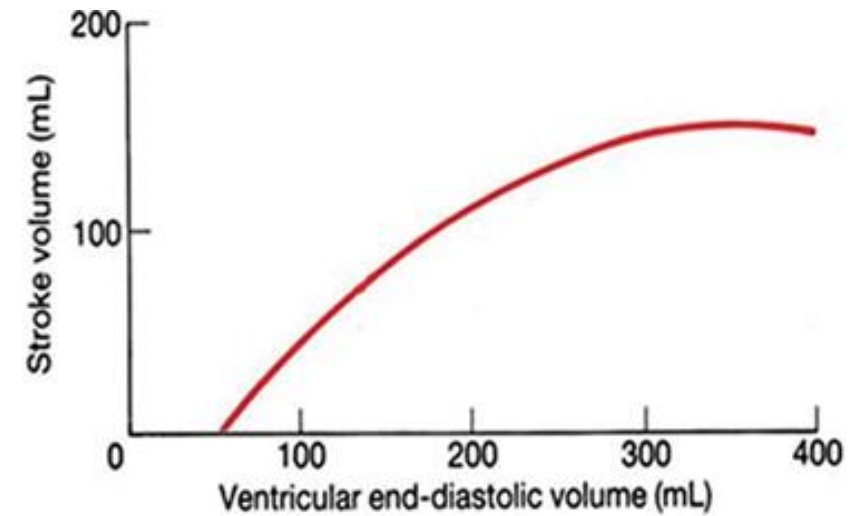
- Mean arterial pressure (MAP) is closely regulated and is defined as the product of CO and total peripheral resistance (TPR)
- The failing heart strives to balance “preload” and “afterload” for compensation of impaired contractility and to deter the development of congestion using a myriad of mechanisms
- CO sensing mechanisms
 - low-pressure volume receptors
 - present mainly in the cardiac atria
 - release of natriuretic peptides
 - high-pressure mechanoreceptors
 - located in the left ventricle, aortic arch, carotid sinus and renal juxtaglomerular apparatus
- From asymptomatic to symptomatic stages, several mechanisms are activated:
 - (1) the Frank–Starling mechanism
 - (2) neuro-hormonal activation
 - (3) ventricular remodelling



Compensatory mechanisms to maintain CO

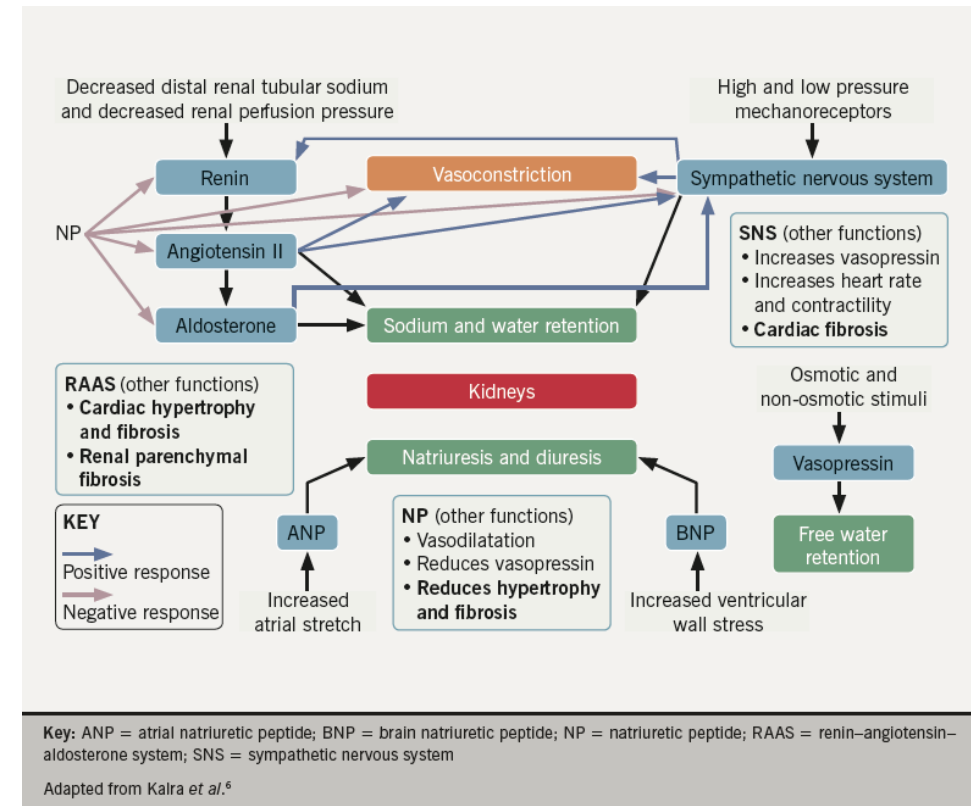
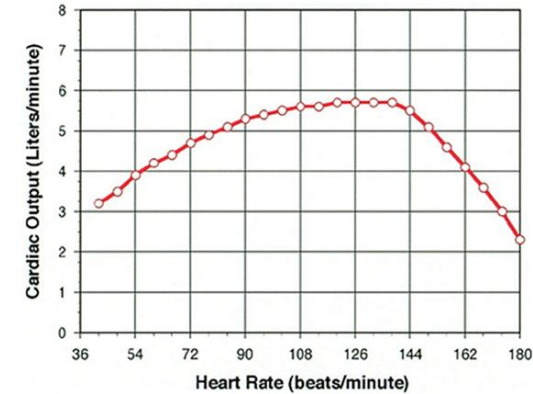
- **(1) the Frank–Starling mechanism**

- SV as a function of LVEDP
- increases myocardial contraction power, but this positive effect reverses after the sarcomere length reaches the upper limit of $2.2\ \mu\text{m}$
- efficient under various contractility



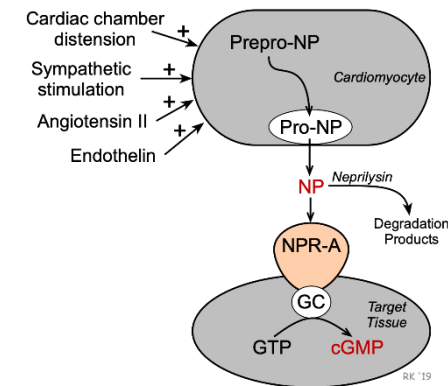
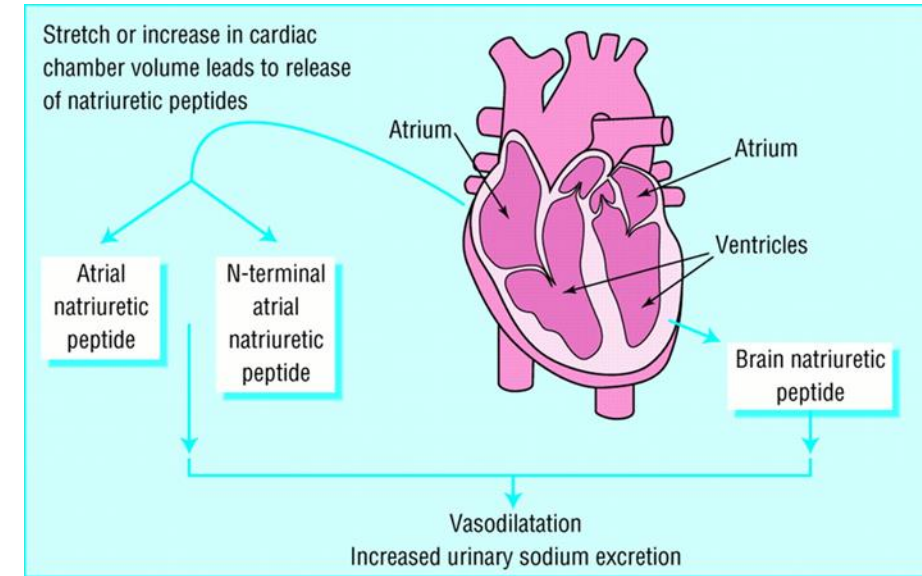
Compensatory mechanisms to maintain CO

- **(3) neuro-hormonal activation** to augment MAP
 - **(3a) sympathetic nervous system activation**
 - mediated through β_1 , β_2 , and α_1 receptors
 - chronotropic effect → increasing heart rate frequency
 - this positive effect is reversed after tachycardia reaches a threshold of 140–150 beats/min
 - inotropic effect → increasing contractility
 - increasing TPR
 - by peripheral vasculature (vasoconstriction)
 - activation of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) β_1 and α_1 receptors causing
 - peripheral vasoconstriction
 - sodium and water retention
 - **(3b) activation of RAAS** by kidney hypoperfusion
 - **(3c) activation of vasopressin**
 - release from hypothalamus and posterior pituitary facilitated by angiotensin II and central baroreceptors
 - **(3d) natriuretic peptide release**



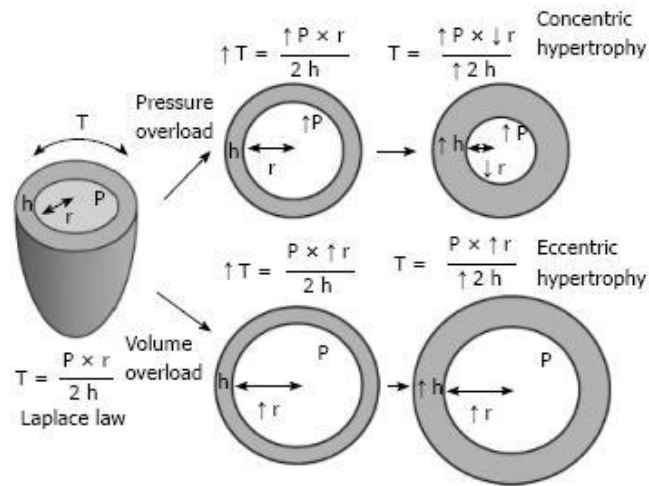
Natriuretic peptides – potentially beneficial

- play a significant role in water and salt homeostasis
- counter-regulatory balance to the harmful neurohumoral pathways already discussed (3a – 3c)
- beneficial effects include
 - vasculature: direct vasodilatation = lowering of blood pressure
 - kidney: natriuresis and diuresis, lowering the release of renin from the kidneys, increasing renal blood flow
 - heart: decreasing cardiac hypertrophy and fibrosis
- natriuretic peptide system consists of three main peptides:
 - atrial natriuretic peptide (ANP)
 - B-type natriuretic peptide (BNP)
 - ANP and BNP released from myocytes in response to cardiac stretch
 - C-type natriuretic peptide (CNP)
 - released from endothelial cells
- biomarkers: elevated circulating levels of NP found in patients with chronic heart failure
 - assessment of BNP (or its inactive N-terminal fragment, NTproBNP) is now a key component of the diagnostic pathway for patients with suspected heart failure
- therapeutic potential: inhibition of the breakdown of natriuretic peptides (ANP, BNP, CNP and urodilatin) by a membrane bound endopeptidase neprilysin
 - caution since it breaks down also bradykinin and angiotensin II
 - has to be used together with ARBs

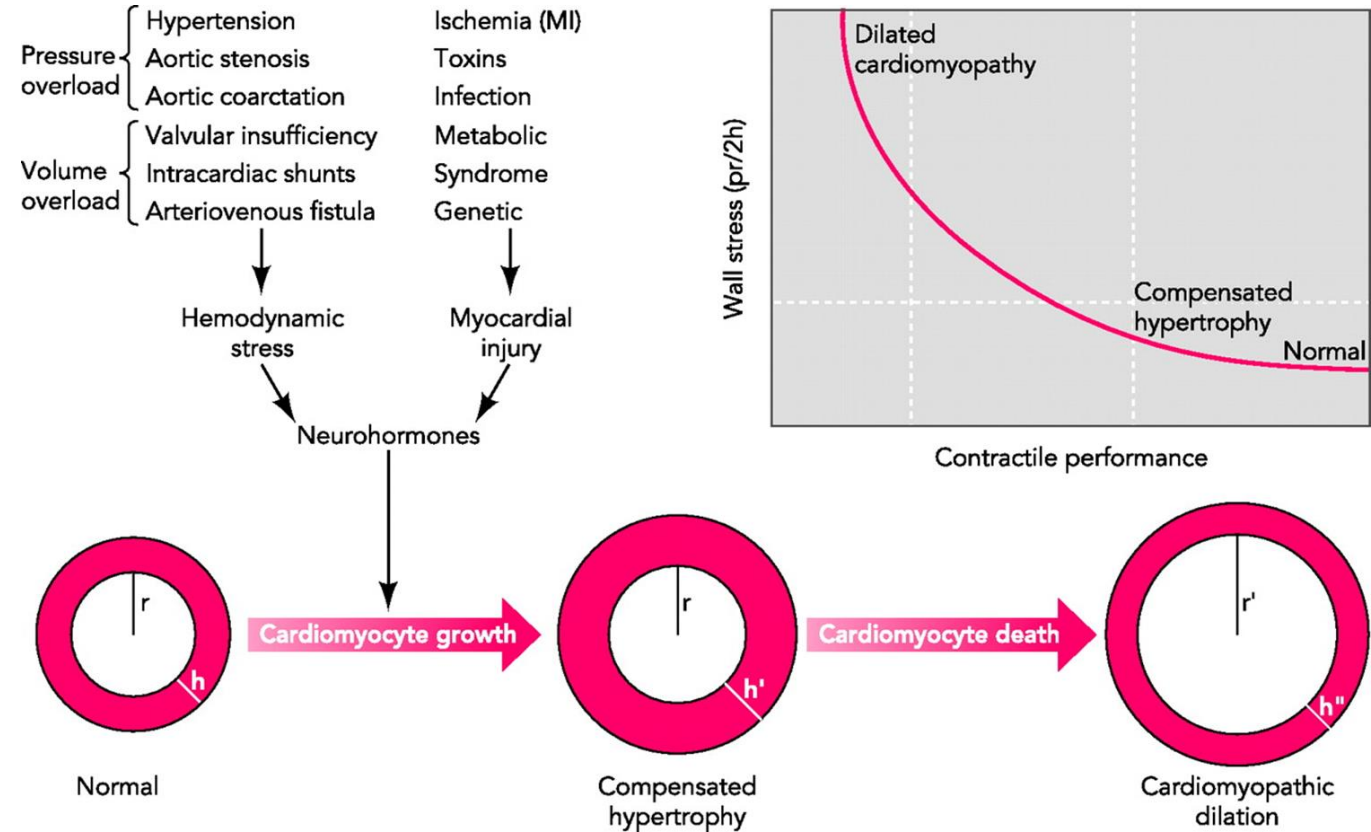


Compensatory mechanisms to maintain CO

- (4) **ventricular remodelling** as a response to
 - volume or pressure overload
 - increases in LV wall thickness decrease LV wall stress following Laplace's law, thereby maintaining cardiac efficiency

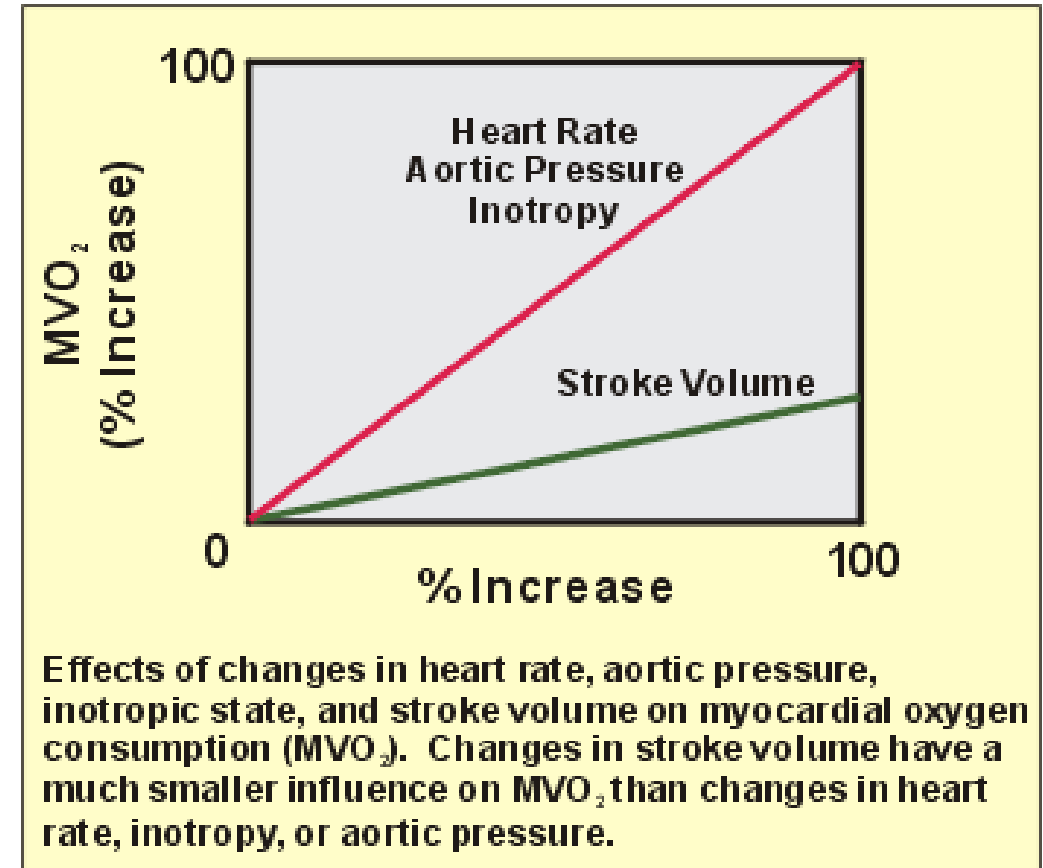


- increased oxygen demand
 - wall tension + any degree of ischemia
- background conditions



Factors influencing myocardial O_2 consumption (MVO_2)

- **(1) wall tension**
 - that's why O_2 demand is \uparrow in pressure or volume overload
- (2) contractility
- (3) heart rate
 - that's why (i.e. 2 & 3) O_2 demand is \uparrow during sympathetic activation
- (4) myocardial mass
 - that's why O_2 demand is \uparrow in cardiac hypertrophy (esp. maladaptive)
- rough estimate of energetic demands of heart:
tension-time index (TTI)
 - SBP x heart rate



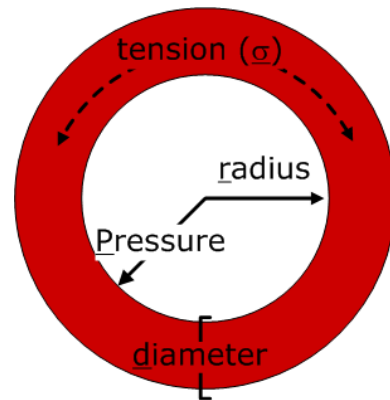
Wall tension x pressure or volume overload x MVO₂

- wall tension (σ) = tension generated by myocytes that results in a given intraventricular pressure at a particular ventricular radius
- pressure and volume overload have very various effects on MVO₂
 - afterload = pressure
 - preload = volume (filling ~ end-diastolic pressure)

$$V = 4/3\pi \times r^3$$

$$r = \sqrt[3]{V}$$

$$\sigma = P \times \sqrt[3]{V} / d$$

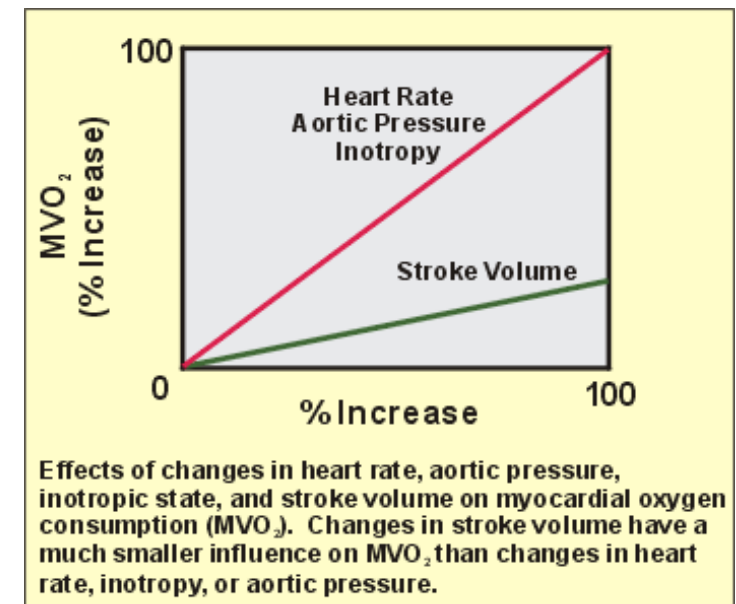
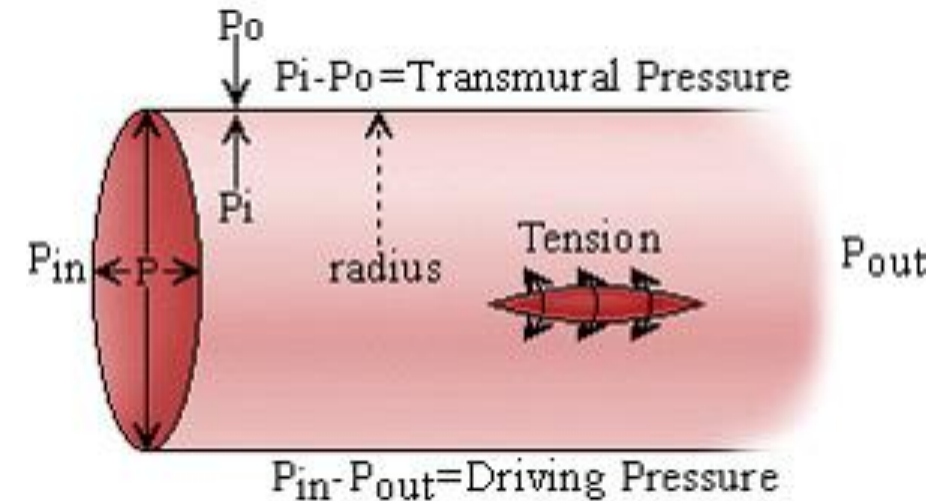


La Place law:

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

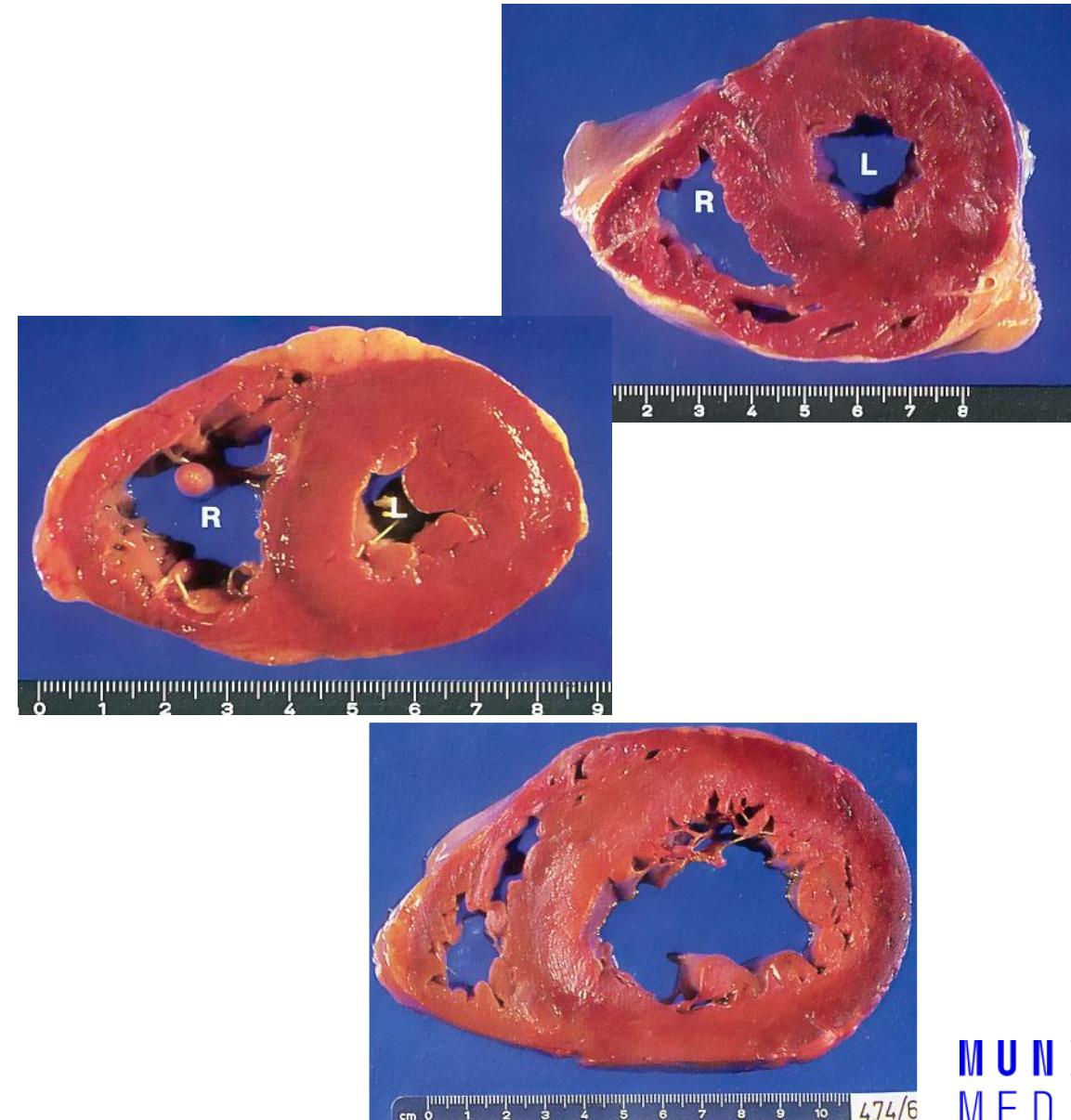
for detail
see
previous
slide

- 100% increase in ventricular volume (V) increases wall tension (σ) by only 26%
- in contrast, increasing intraventricular pressure (P) by 100% increases wall tension (σ) by 100%!



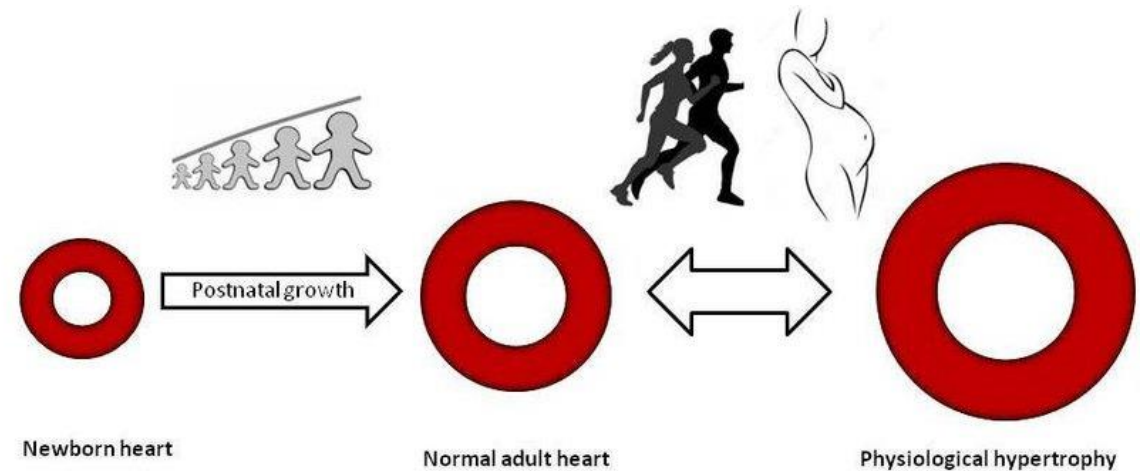
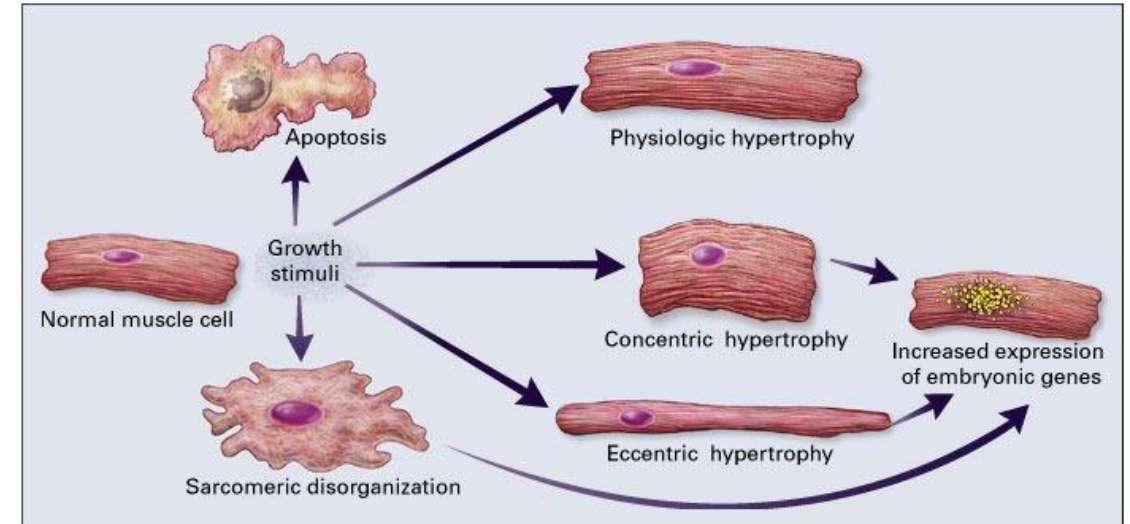
Why hypertrophy does not ↓ O₂ consumption at the end

- the heart develops hypertrophy to reduce ventricular wall stress and maintain function and efficiency in response to an increased workload
- hypertrophy (↑ **d**) normalizes wall tension (σ) per gram of myocardium in case of **pressure** or **volume** overload
 - $\sigma = P \times r / d$
 - initially, it does reduce MVO₂ when wall tension increases and heart has to generate higher pressure to overcome V or P overload
- however, as the total mass of myocardium increases, consumption of O₂ increases as well
 - myocardial hypertrophy is not paralleled by similar growth of coronary bed



Cardiac hypertrophy - physiological

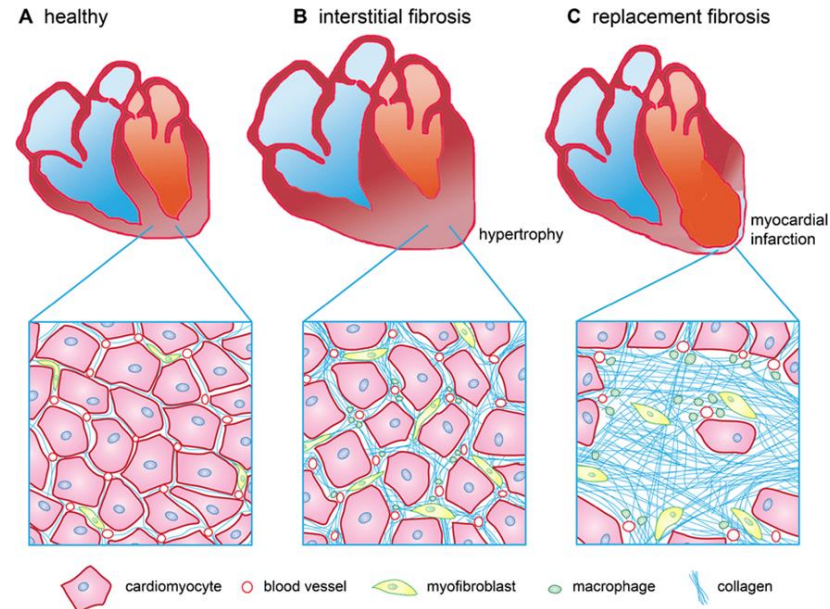
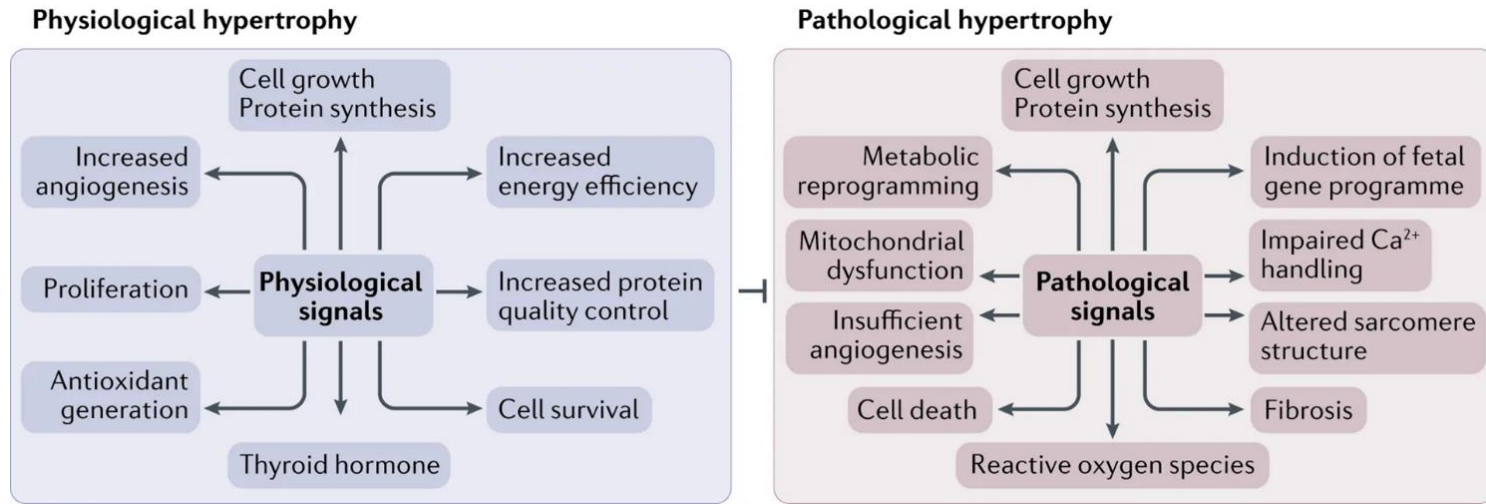
- individual cardiomyocytes often undergo enlargement
 - cardiac hypertrophy increases contractility, at least initially, through the **addition of sarcomere units**
- two types of hypertrophy (each form regulated by distinct cellular signalling pathways):
 - (1) physiological
 - occur during normal postnatal growth, pregnancy and repetitive endurance training, and is mainly identified by a mild (10–20%) increase in ventricular volume with a coordinated increase in wall thickness (eccentric hypertrophy) and individual cardiomyocyte growth in both length and width
 - after relief of the stimulus, physiological hypertrophy is reversed and the heart returns to its original dimensions
 - **no interstitial or replacement fibrosis** or cell death
 - pathways: cell survival signalling, increased energy production and efficiency, **angiogenesis** proportional to the ventricular wall growth, antioxidant systems, **mitochondrial biogenesis** quality control, and cardiomyocyte proliferation and regeneration



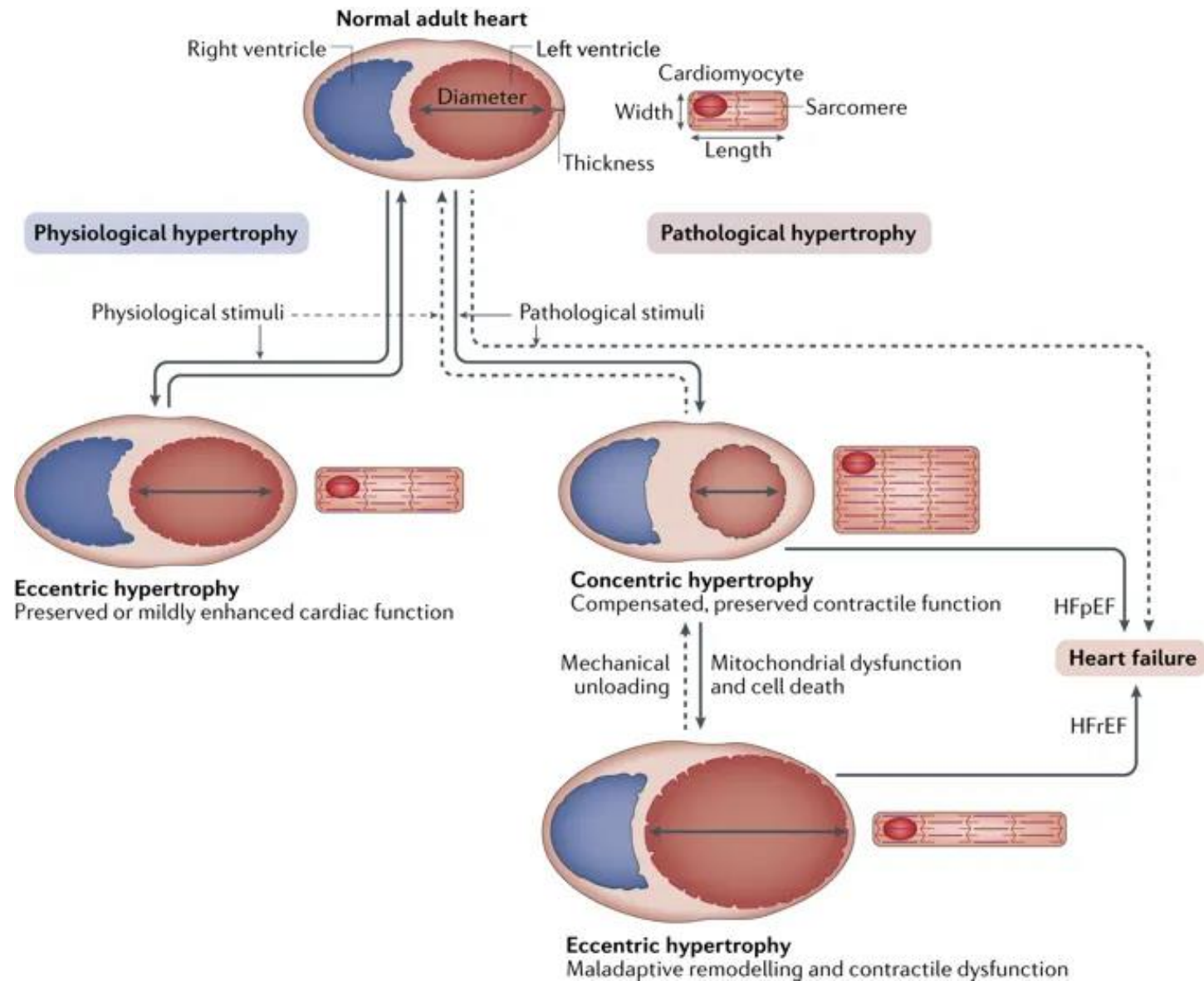
Cardiac hypertrophy - physiological

- (2) pathological

- observed in patients with myocardial infarction, valvular diseases (aortic stenosis, mitral or aortic regurgitation), chronic hypertension, storage diseases (such as lipid, glycogen, and misfolded-protein storage diseases), and genetic cardiomyopathy resulting from mutations in genes encoding sarcomere proteins, such as hypertrophic cardiomyopathy (HCM).
- metabolic syndrome (obesity and diabetes mellitus) are important comorbidities
- initially identified by a reduction in ventricular chamber dimension with increased wall thickness (concentric hypertrophy), where cardiomyocytes typically increase in thickness more than in length
- later, this might lead to ventricular chamber dilatation (eccentric hypertrophy) with impaired contractile function (maladaptive remodelling), with lengthening of individual cardiomyocytes
- initially** develops as an **adaptive response**, but pathological hypertrophy generally progresses to diastolic dysfunction and heart failure (with either preserved (HFpEF) or reduced ejection fraction (HFrEF))
- pathways: cell death, **fibrosis**, dysregulation of Ca^{2+} -handling proteins, mitochondrial dysfunction, **metabolic reprogramming**, reactivation of fetal gene expression (such as those encoding atrial natriuretic peptide; natriuretic peptide B (BNP; also known as brain natriuretic peptide); myosin heavy chain, cardiac muscle β -isoform (MYHC β ; also known as myosin 7 or MYH7); and skeletal muscle α -actin), impaired protein and mitochondrial quality control, altered sarcomere structure, and **insufficient angiogenesis**



Srovnání



In fact, there are many LV remodelling patterns

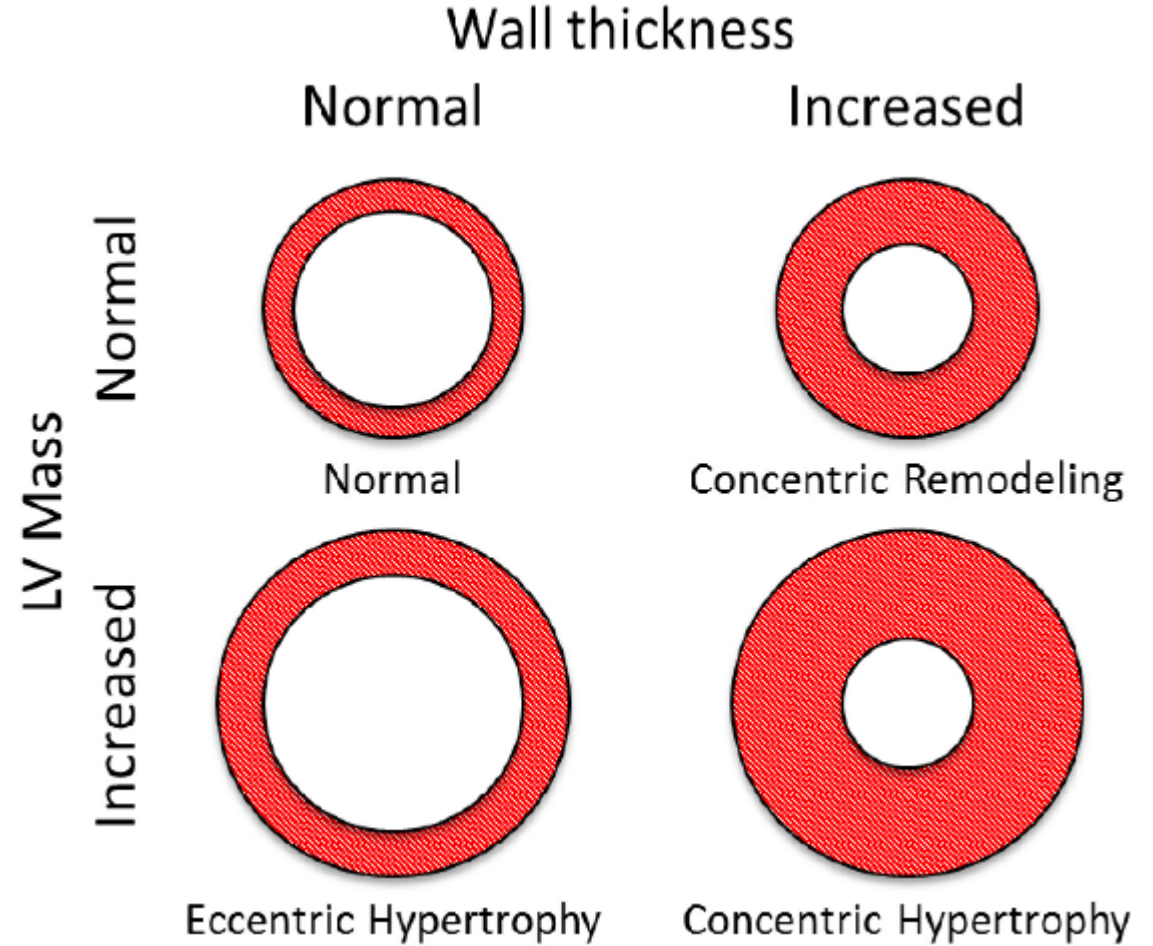
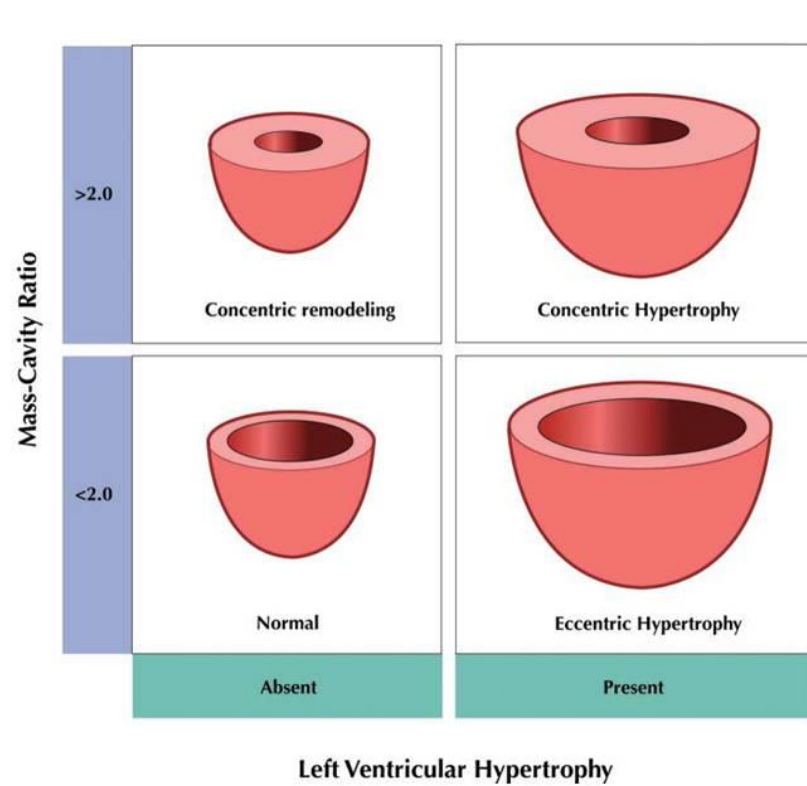
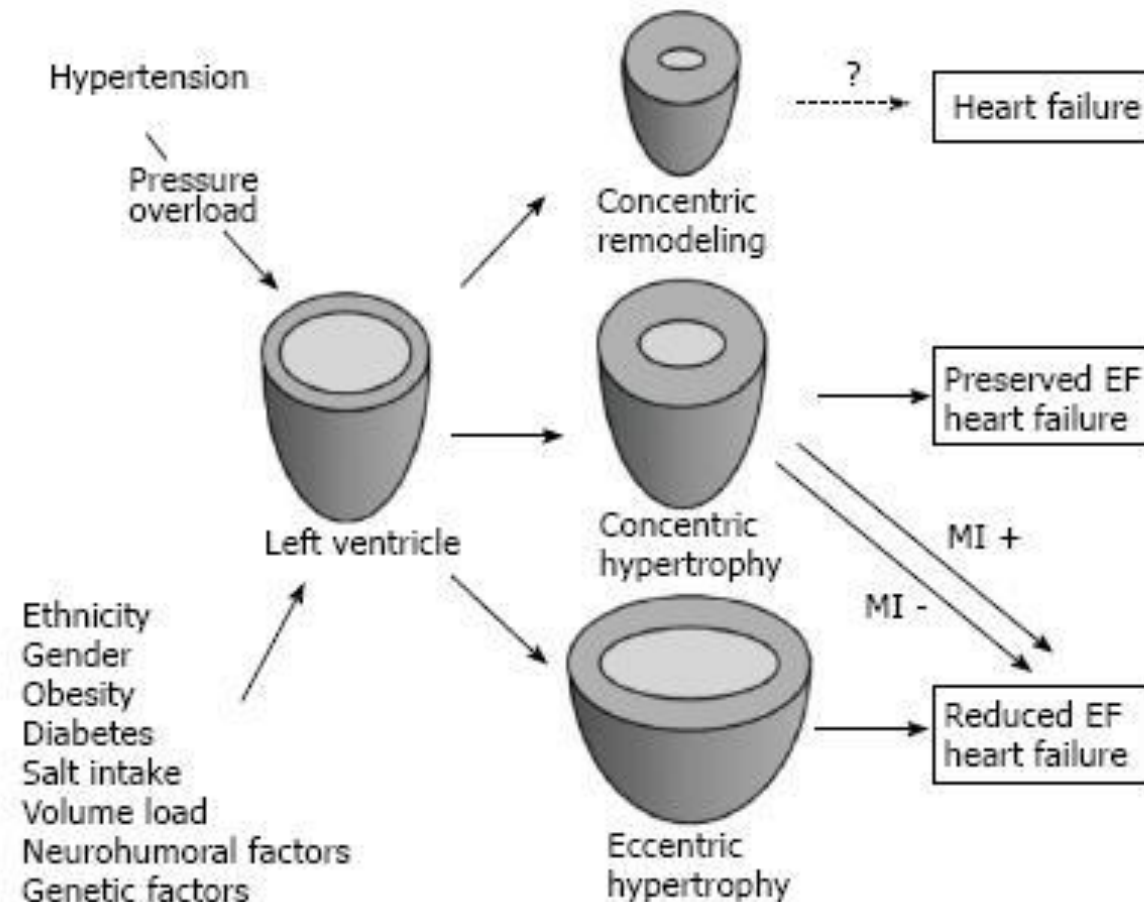
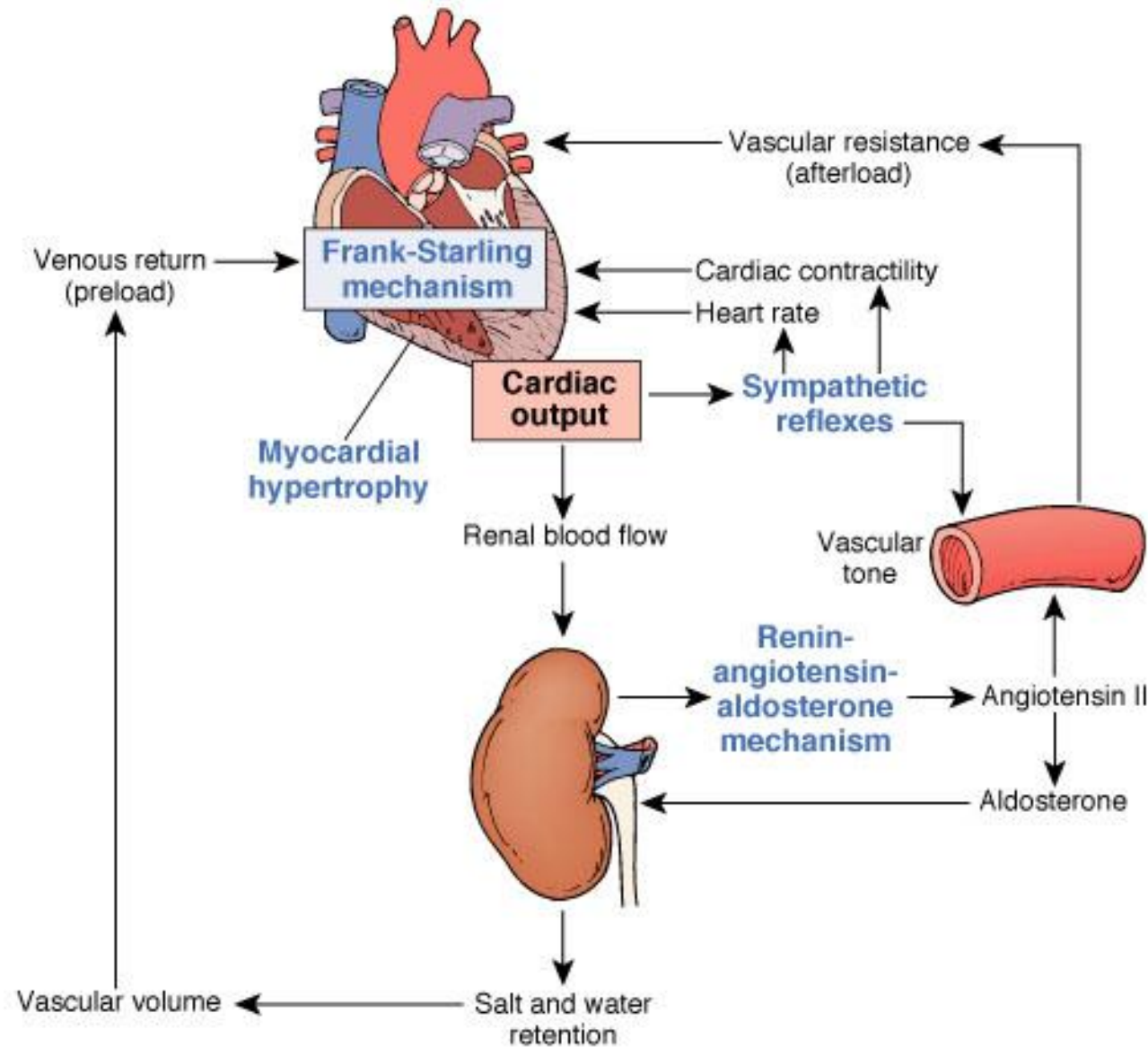


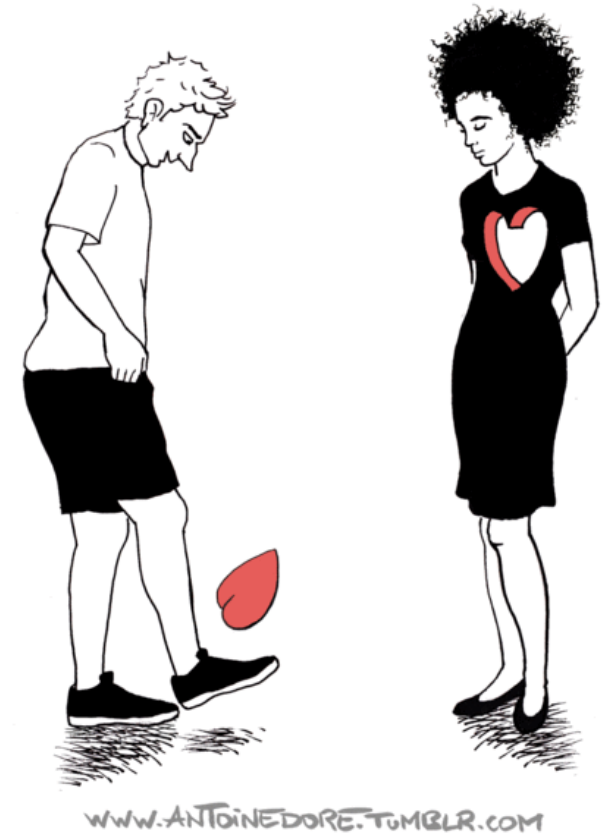
Figure 1. Diagram of LV Remodeling Patterns
(Rodriguez et al. Left Ventricular Mass and Ventricular Remodeling Among Hispanic Subgroups Compared With Non-Hispanic Blacks and Whites. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Journal of the American College of Cardiology 2010;55:234-42)

Various progression/prognosis of HF according to type of remodelling



Shrnutí – komp. mechanismy SS

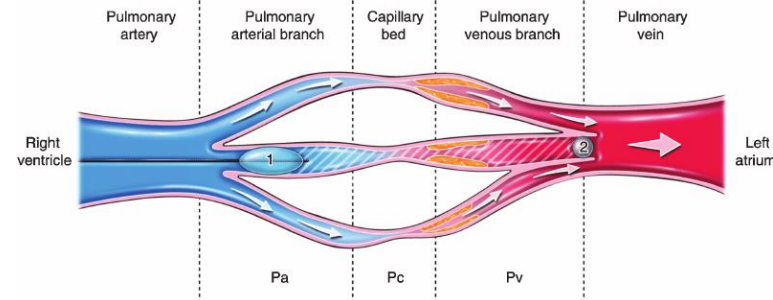
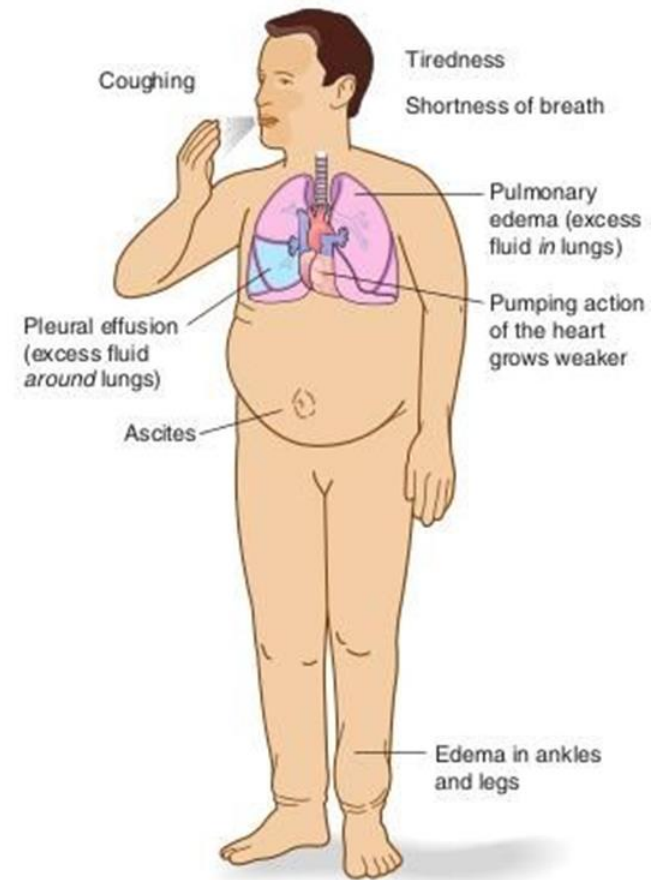




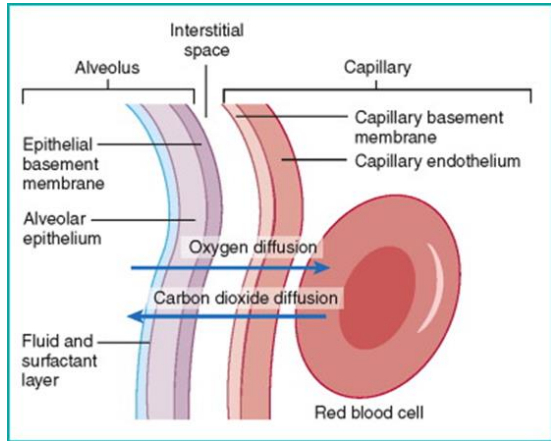
SRDEČNÍ SELHÁNÍ JAKO KLINICKÝ SYNDROM

Projevy srdečního selhání

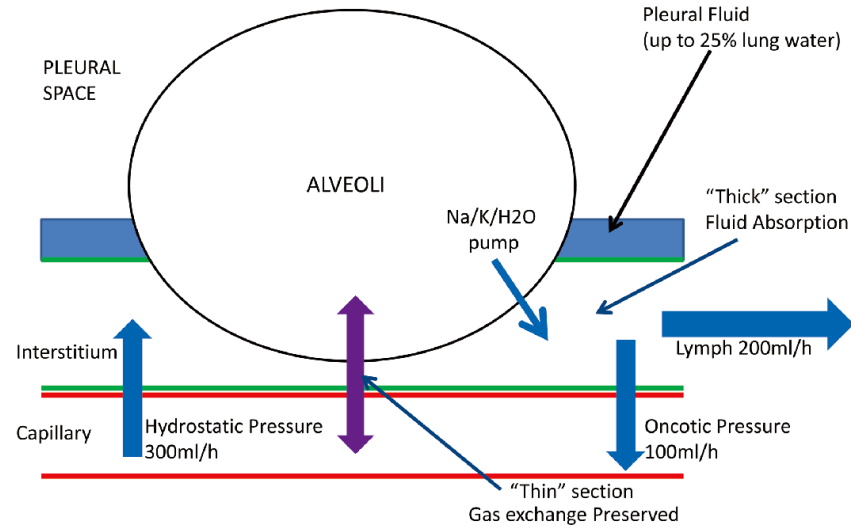
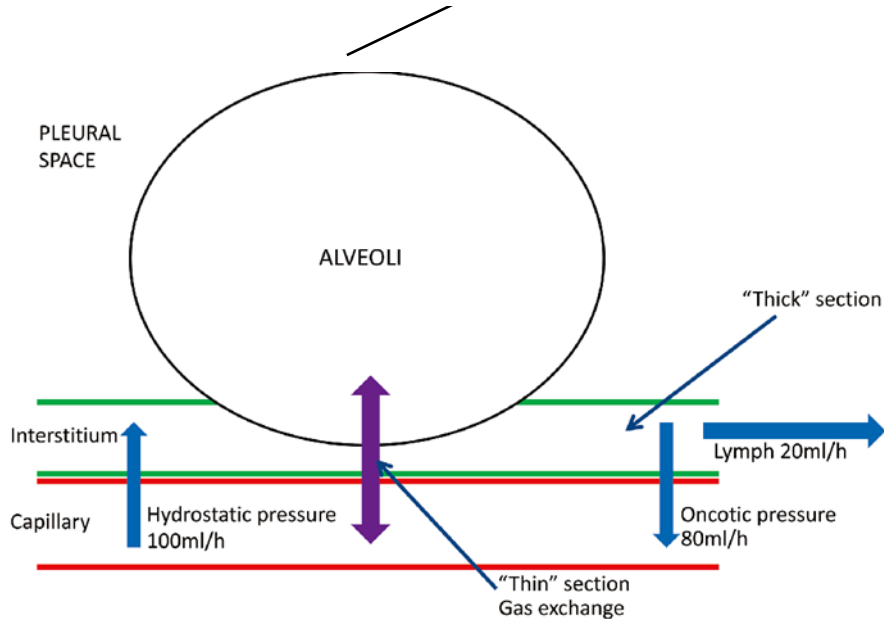
- SS je multisystémové onemocnění, které postihuje kromě kardiovaskulárního systému také svalovou soustavu, skelet, ledviny a imunitní systém
- projevy
 - levostranné selhání
 - projevy selhání “dopředu”
 - srdce nezajišťuje adekvátní CO a tedy perfuzi tkání
 - selhání “dozadu” = příznaky v plicích
 - zajištění adekvátní perfuze jen za cenu vysokých plicních tlaků (plicní hypertenze), překrvení v plicní vaskulatuře (dyspnoe a ortopnoe (pocit dechové nedostatečnosti))
 - hrozí plicní edém
 - astma cardiale
 - pravostranné selhání = příznaky v systémové cirkulaci
 - překrvení ve velkém oběhu
 - ↑ náplň krčních žil, hepatomegalie, edémy, ascites, ...
- kardiogenní šok
 - hypotenze + tachykardie + hypoperfúze
 - chladná, zpcená, bledá až šedá kůže
 - pokles diurézy <20 ml/hod
 - $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$
 - $\text{CI} (= \text{cardiac index, CO/BSA}) < 2 \text{ l/min/m}^2$
 - $\text{PCWP} (= \text{pulmonary capillary wedge pressure}) > 18 \text{ mm Hg}$



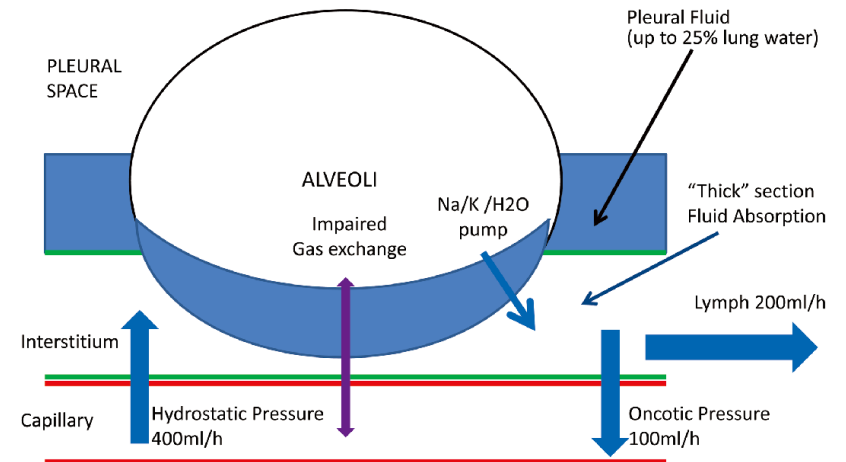
Alveolar-capillary barrier → pulmonary edema



(1) interstitial edema

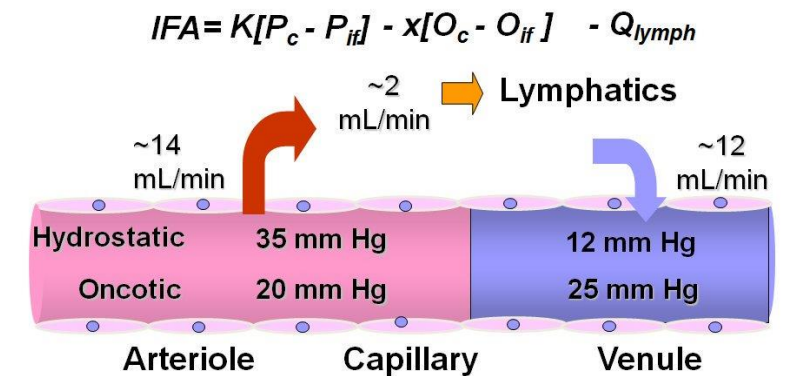


(2) alveolar edema

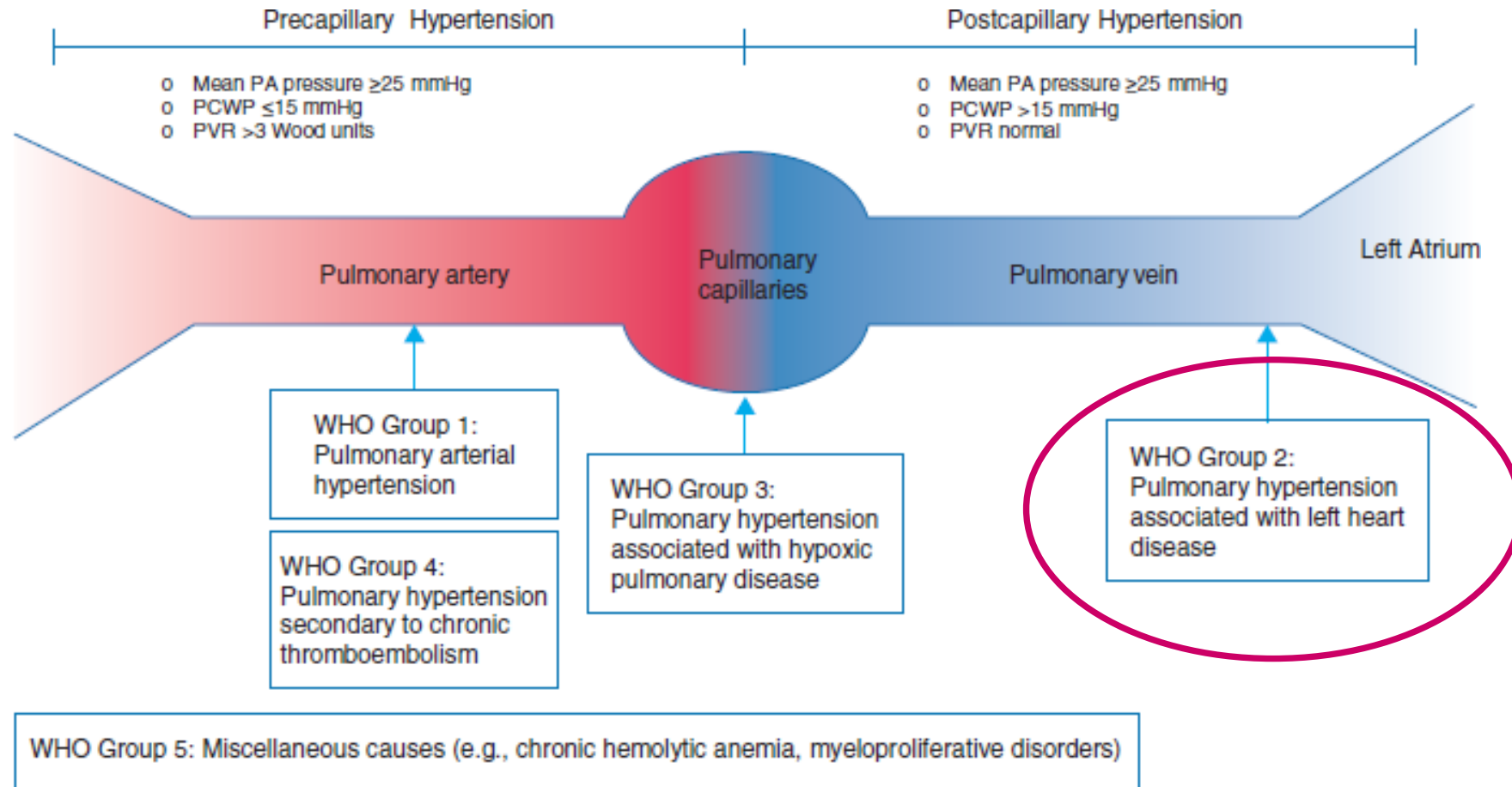


Pathophysiology of pulmonary congestion/edema

- accumulation of fluid in the lungs, resulting in impaired gas exchange and arterial hypoxemia
- occurs sequentially
 - first developing in the hilar region of the lungs,
 - followed by filling of the interstitial space (= interstitial edema)
 - and finally, in its most severe form, by alveolar flooding (= alveolar edema)
- pulmonary edema is the result of an imbalance between the forces that drive fluid into the alveoli and the mechanisms for its removal
 - Starling equation
- simplistic model, pulmonary edema has been traditionally classified into 2 categories
 - **cardiogenic or hydrostatic pulmonary edema** results from high pulmonary capillary hydrostatic pressures
 - **non-cardiogenic or high permeability edema** is characterized by injury to the alveolar-capillary barrier with leakage of protein-rich fluid into the interstitium and air spaces
- Studies based on the ratio of edema fluid protein to serum protein in patients with cardiogenic and noncardiogenic pulmonary edema have shown that frequently there is a combination of high hydrostatic pulmonary capillary pressure and high permeability of the alveolar-capillary barrier, leading to a significant overlap between the two groups
 - if increased hydrostatic pulmonary capillary pressure per se were responsible for pulmonary edema formation, protein concentration of the alveolar lining fluid would be expected to decrease due to the influx of plasma ultrafiltrate
 - paradoxically, it nearly doubles



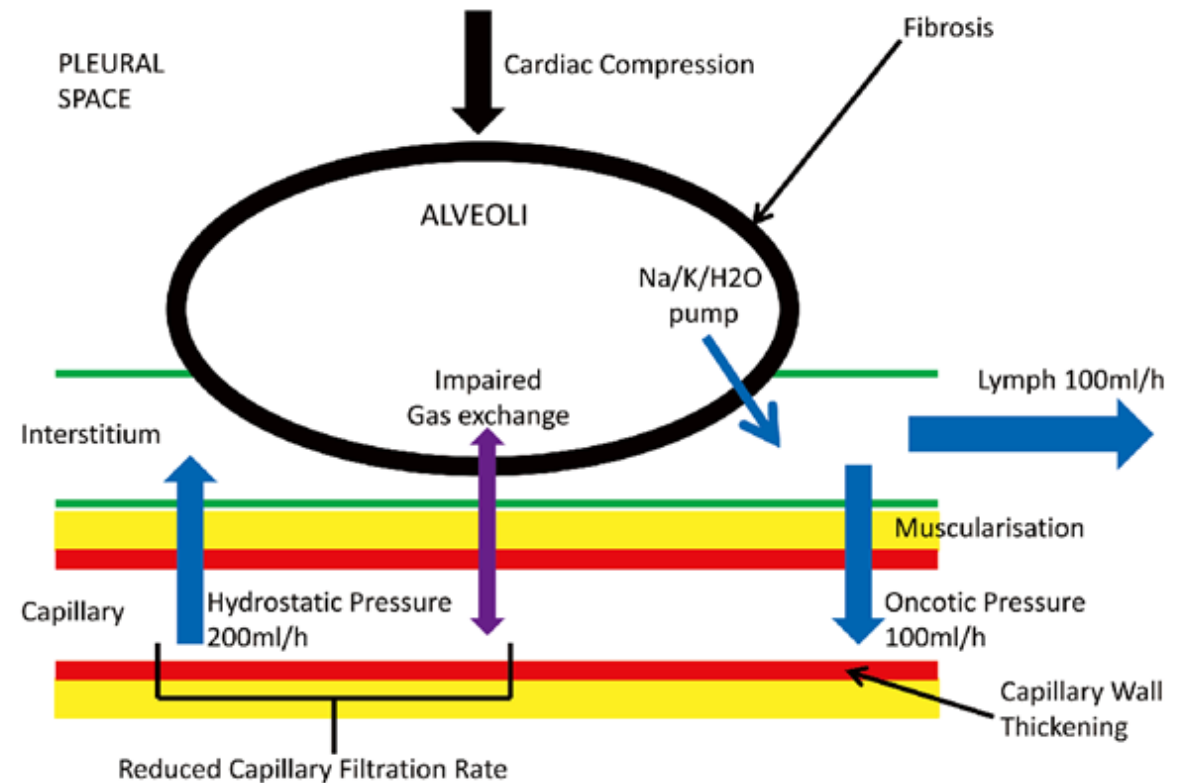
Pulmonary hypertension



Source: Navin Kumar, Anica Law: Teaching Rounds: A Visual Aid to Teaching Internal Medicine Pearls on the Wards
www.accessmedicine.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Alveolar-capillary barrier dysfunction

- whether a rise in the pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) results in pulmonary oedema seems to depend on the rate at which this pressure rises
 - rapid rises in PCWP (as in acute HF) can result in pulmonary oedema at relatively low pressures
 - whilst those with longstanding pulmonary hypertension can tolerate remarkably high pressures without production of pulmonary oedema
- two fundamental processes may lead to alveolar-capillary barrier dysfunction in AHF
 - mechanical injury of the barrier due to increased hydrostatic pulmonary capillary pressures
 - inflammatory and oxidative lung injury
- ACM remodelling process (mainly excessive deposition of collagen type IV) may be protective against further high pressure damage and may increase resistance of the lung to the development of pulmonary edema in chronic HF patients
 - increased capillary basement membrane thickness and capillary dilatation, whilst overall capillary density falls 2
 - intimal thickening of the arteries and veins with muscularisation of the arterioles and venules
 - circumferential fibrosis of both veins and arteries
 - alveolar wall changes including increased interstitial tissue, interstitial pericapillary oedema, haemosiderin deposition and alveolar wall thickening due to excess collagen, cuboidal (as opposed to flat) epithelium and increased type II pneumocytes
 - compression of the peripheral airways by increased amounts of connective tissue 6. Bronchial smooth muscle hypertrophy



- **problems with breathing and gas exchange**

- effect of posture on lung function
 - in the supine position (fluid from lower limbs to lungs)
- restrictive ventilatory deficit (\downarrow FVC) with impaired diffusing capacity
 - airway obstruction (\downarrow FEV₁, \uparrow RV) by excess fluid possible too
- central sleep apnoea (CSA)
 - known as Cheyne-Stokes respiration or periodic breathing

Thank you for your attention !

