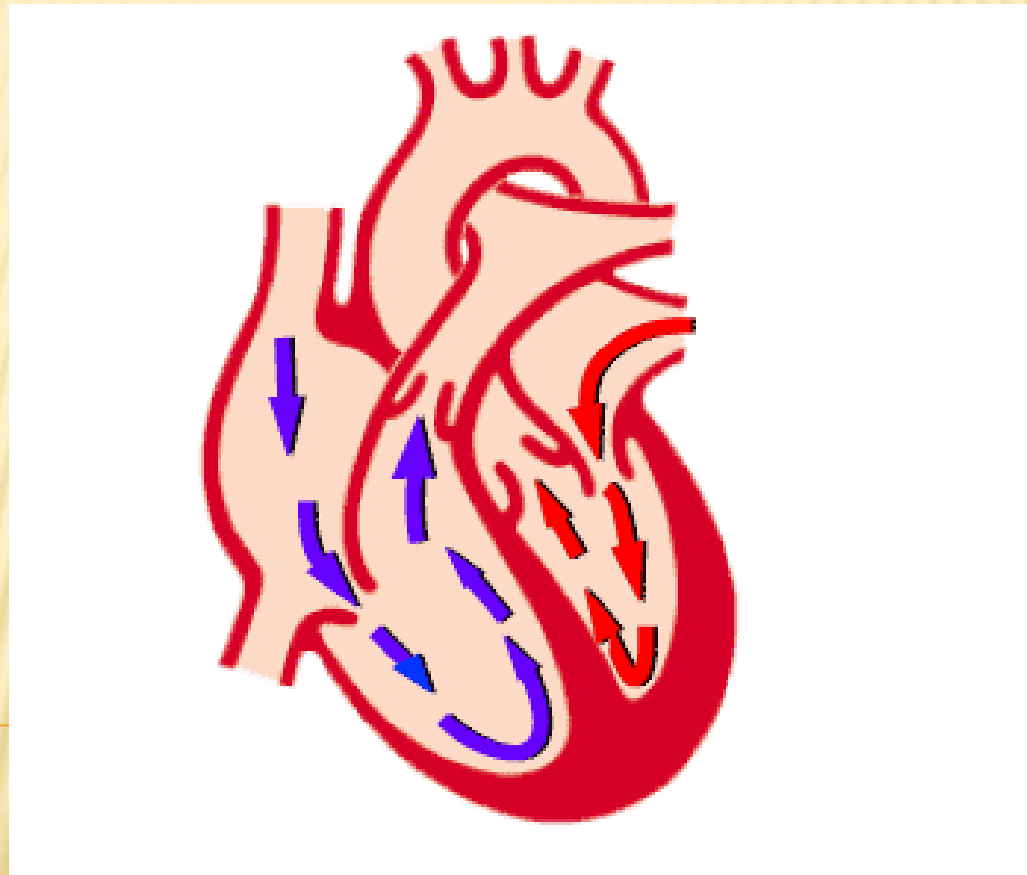
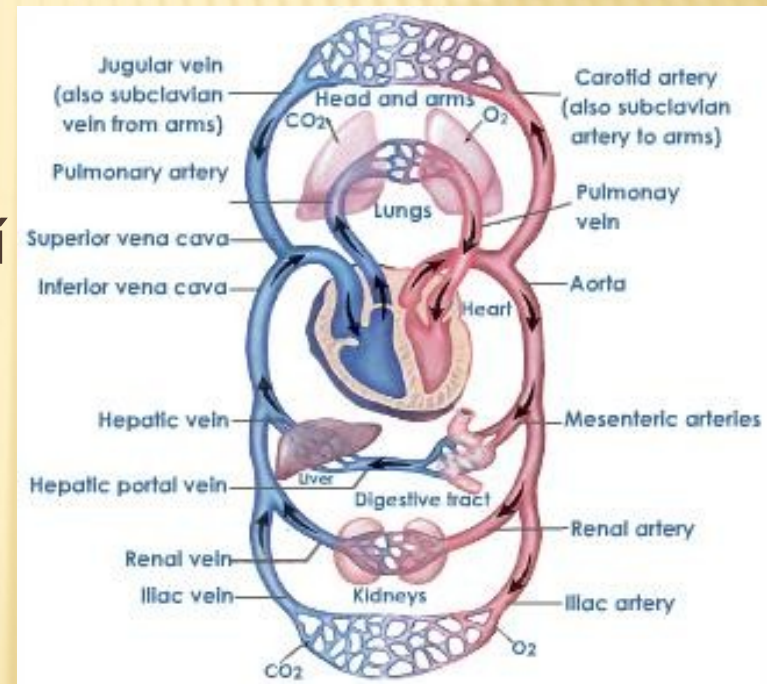


PATOFYZIOLOGIE KARDIOVASKULÁRNÍHO SYSTÉMU



OBĚHOVÝ SYSTÉM

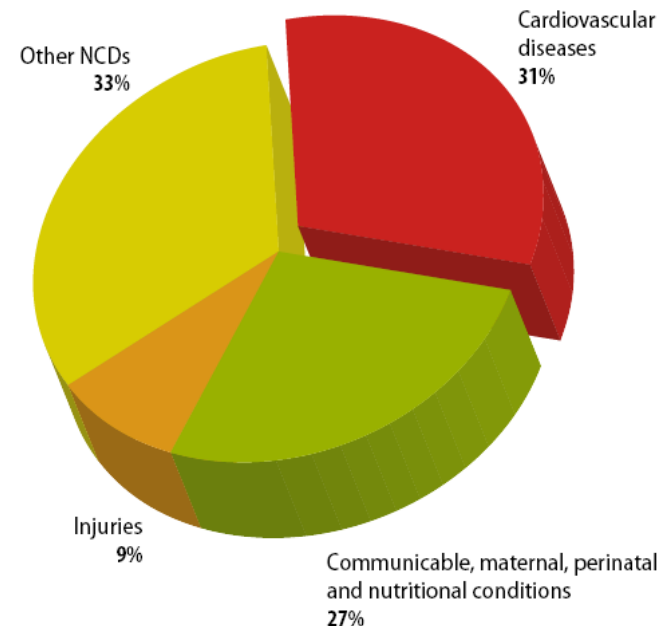
- ✗ Levá síň, levá komora
- ✗ Tepny (arterie), arterioly
- ✗ Systémové kapiláry
- ✗ Portální řečiště – sériové zapojení
- ✗ Venuly, žíly (vény)
- ✗ Pravá síň, pravá komora
- ✗ Plicní arterie
- ✗ Plicní kapiláry
- ✗ Plicní vény
- ✗ Lymfatické cévy



KARDIOVASKULÁRNÍ EPIDEMIOLOGIE

- ✗ Kardiovaskulární choroby tvoří celosvětově asi 1/3 všech úmrtí (nejčastější příčina)
- ✗ V ČR a Evropě je podíl cca 1/2
- ✗ Jedná se také o nejrozšířenější příčinu morbiditu a invalidity.
- ✗ Z toho asi 80% připadá na nemoci spojené s aterosklerózou, zejména srdce a mozku

Distribution of major causes of death including CVDs (1).



PATOFYZIOLOGICKÉ JEDNOTKY

- × Hypertenze
- × Hypotenze - šok
- × Vrozené vady
- × Ateroskleróza – orgánová ischemie
- × Arytmie

KREVNÍ TLAK - DEFINICE

✗ $P = Q \times R$

✗ Analogie Ohmova zákona pro elektrický proud

✗ Q: odpovídá srdečnímu výdeji (CO) – anatomické zkratky

$$CO = SV \text{ (stroke volume)} \times f$$

$$SV = EDV \text{ (enddiastolic volume)} - ESV \text{ (endsystolic volume)}$$

$$EF [\%] = SV/EDV$$

✗ R: vychází z úpravy Hagen-Poiseuillova zákona:

$$R = 8 \times \eta \times d / \pi \times r^4, \text{ kde:}$$

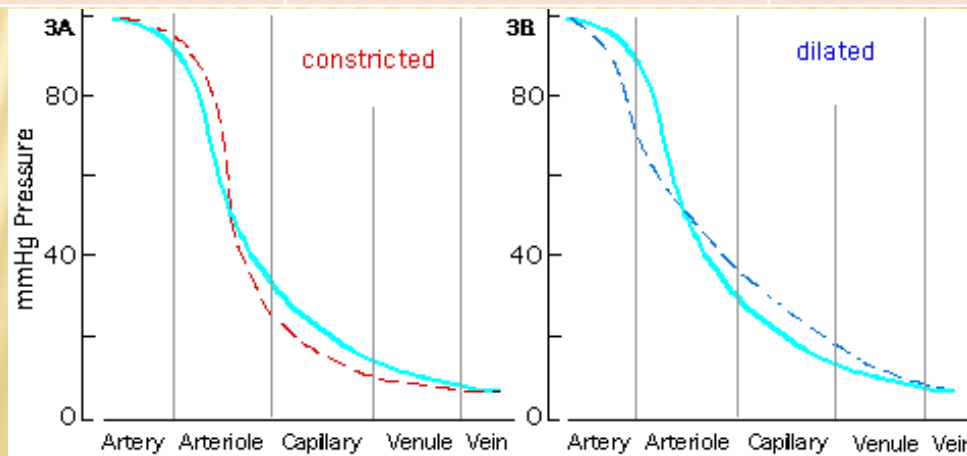
η = viskozita

d = délka úseku

r = poloměr

KAPACITNÍ A REZISTENČNÍ CÉVY

Oddíl cirkulace	%	ml
Plicní oběh	9 %	450
Srdce	7 %	350
Tepny periferního oběhu	13 %	650
Tepénky a kapiláry periferního oběhu	7 %	350
Žilky, žíly a žilní splavy periferního oběhu	64 %	3200



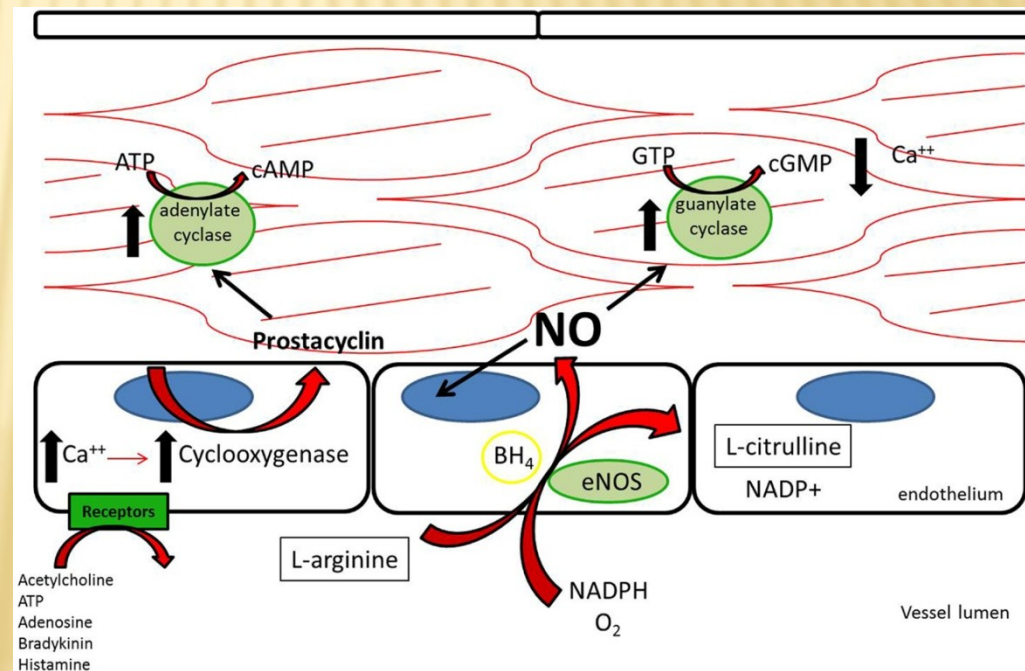
TONUS CÉVNÍ STĚNY

× Vazodilatace

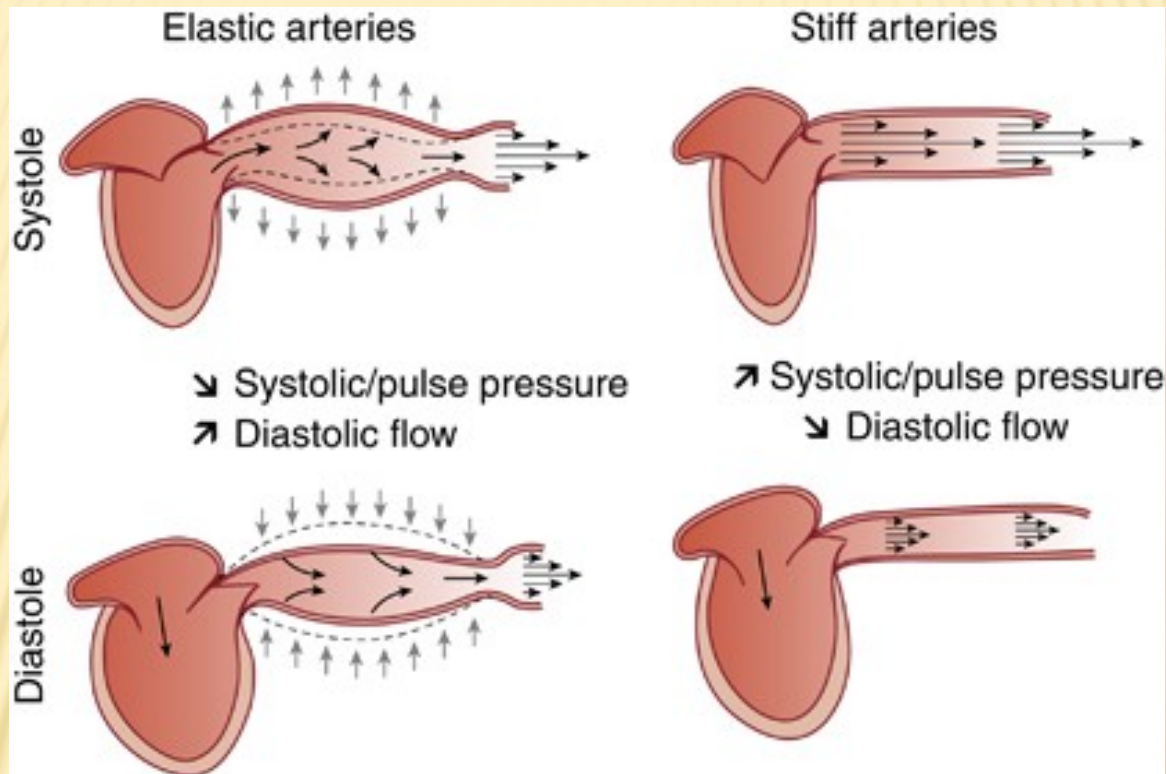
- + NO – tvořen v endotelu konstitutivní (eNOS) a indukibilní (iNOS syntázou)
- + Prostacyclin
- + Bradykinin
- + Histamin
- + Katecholaminy
- + pO_2 , pCO_2 , pH
- + cAMP, cGMP

× Vazokonstrikce

- + Endotelin
- + ATII
- + ADH
- + Katecholaminy
- + Tromboxan A2
- + Ca^{2+}



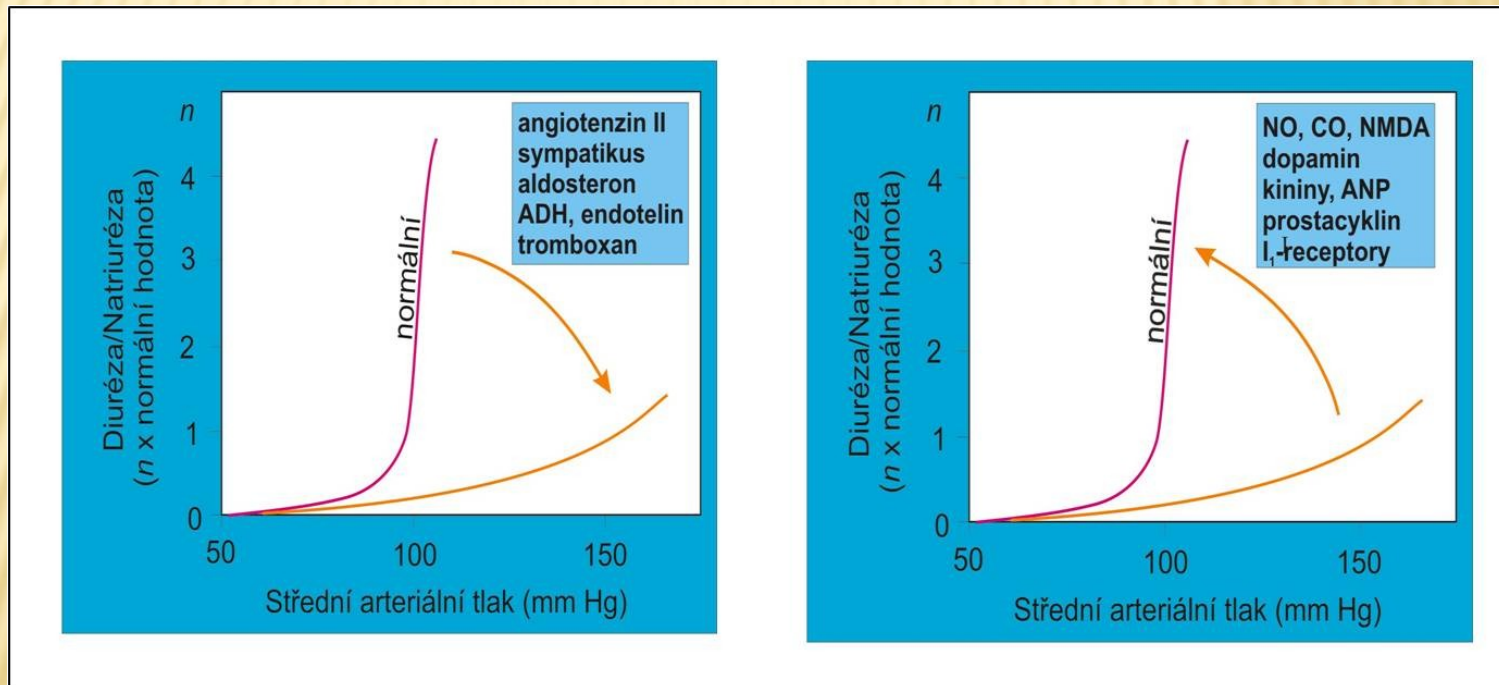
TUHOST CÉVNÍ STĚNY (ELASTICKÉ ARTERIE)



- ✘ Zhoršování s věkem
- ✘ Vede k tzv. „pružníkové hypertenzi“ (izolovaně zvýšený STK)

LEDVINNÁ FUNKČNÍ KŘIVKA

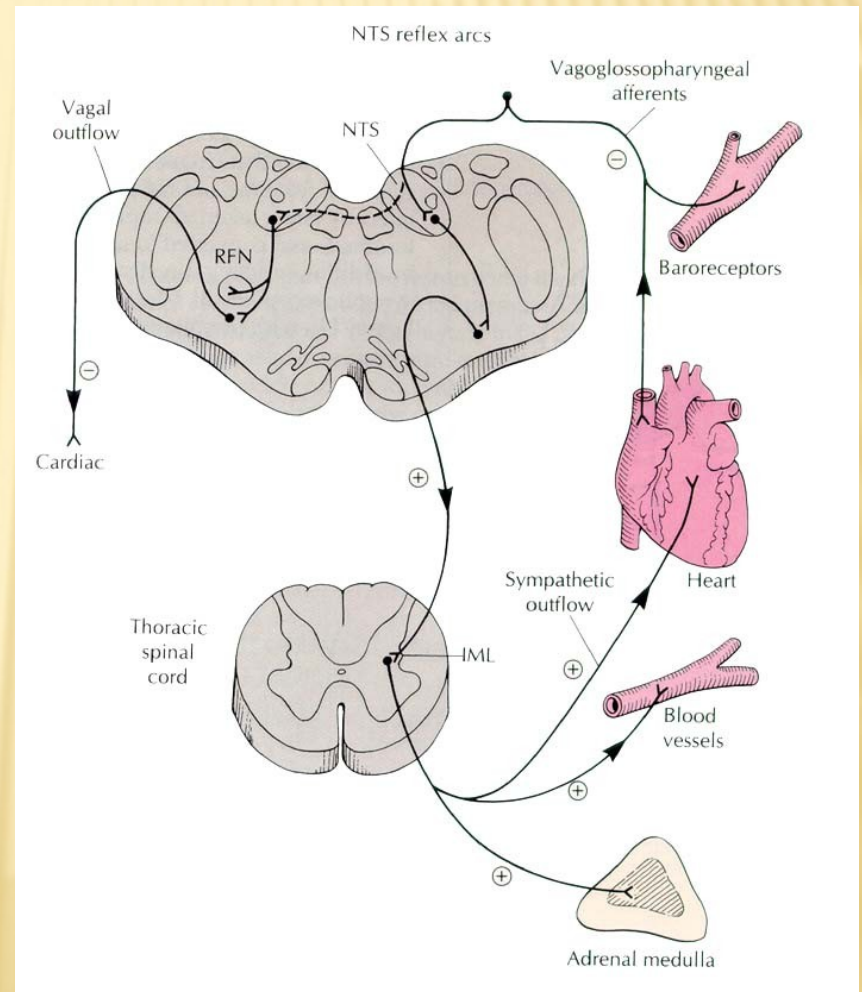
- ✘ Při dobré funkci ledvin může být vyšší rezistence nebo CO kompenzována vyšší glomerulární filtrací a snížením cirkulujícího volumu



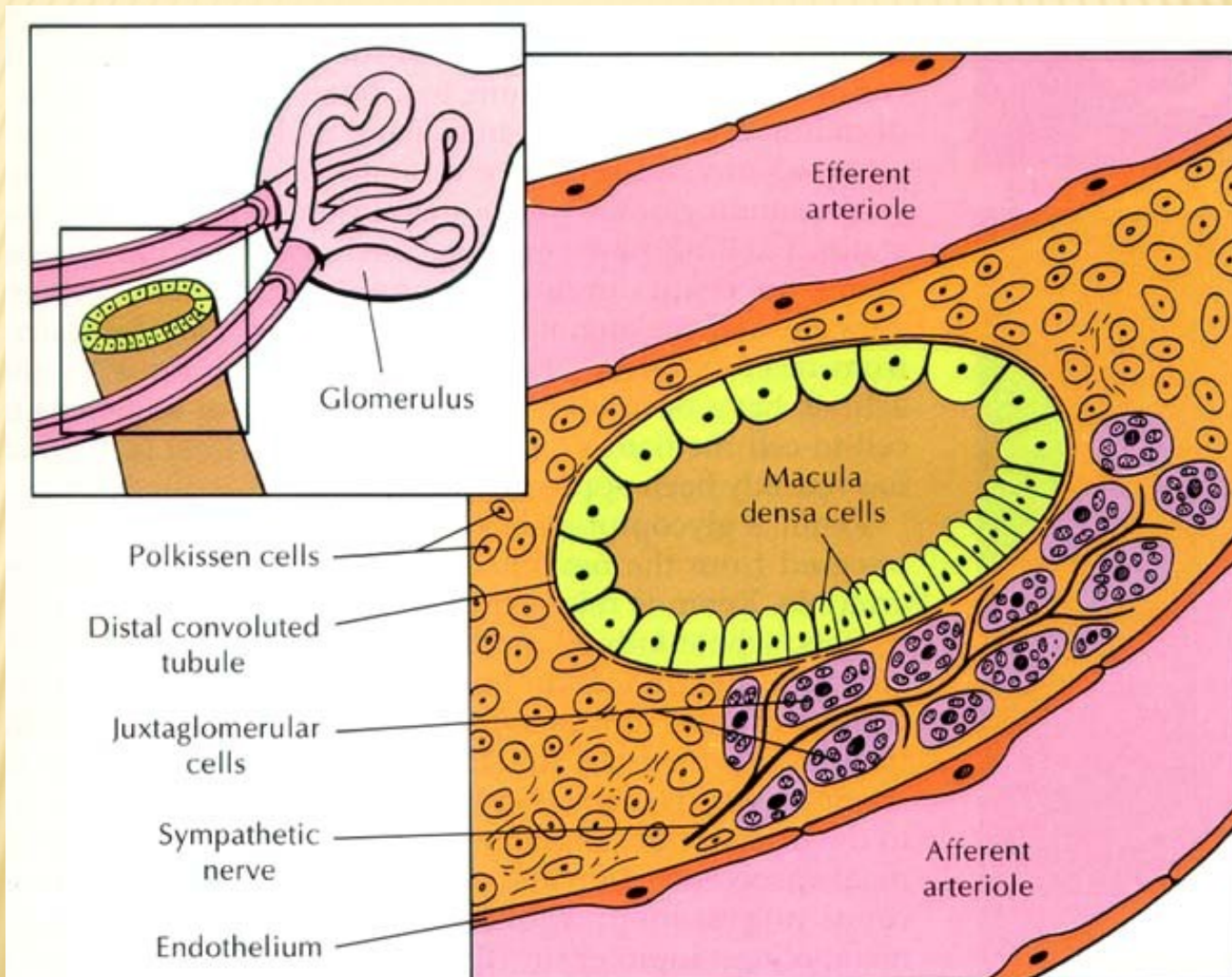
- ✘ Za patologických situací je tato regulace porušena - hypervolémie

VEGETATIVNÍ REGULACE TK

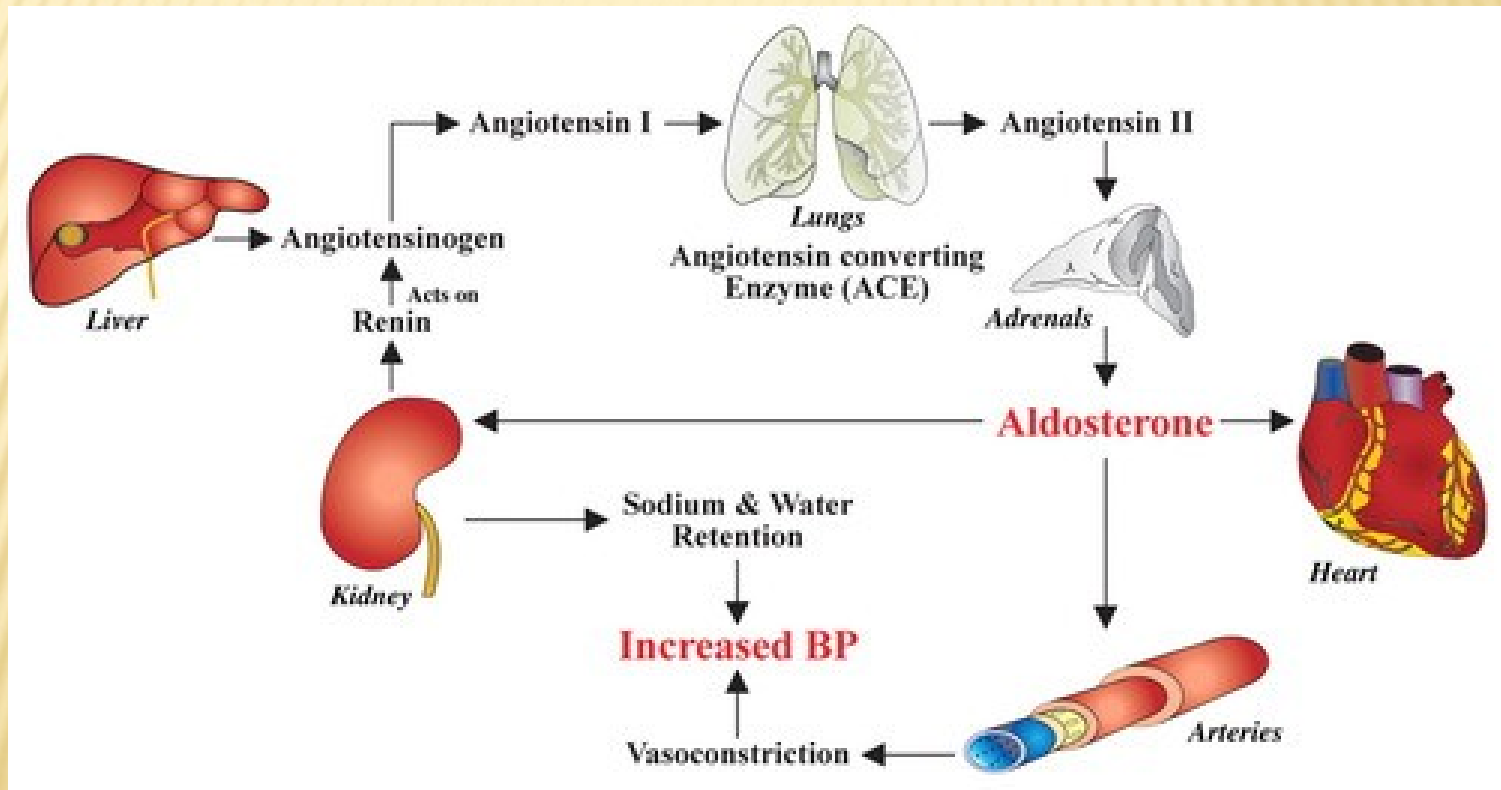
- ✘ Aferentní zakončení – baroreceptory glomus caroticum, arcus aortae; centální a periferní chemoreceptory
- ✘ Centrum – nucleus tractus solitarii (NTS), rostrální ventrolaterální medulární vazomotorická formace (RVLM) s imidazolinovými receptory
- ✘ Eferentní zakončení – srdce (hl. β_1 a M2 receptory), cévy (hl. α_1 receptory), ledviny (α_1 , α_2 , β_1)
- ✘ Cirkulující frakce SNS



JUXTAGLOMERULÁRNÍ APARÁT



RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON



HYPERTENZE

✗ esenciální – 90-95%



✗ sekundární – 5-10%

+ renální

✗ renovaskulární

✗ renoparenchymatózní

+ endokrinní

✗ nadledviny

✗ prim.
hyperaldosteronismus

✗ Cushingův syndrom

✗ feochromocytom

✗ ostatní

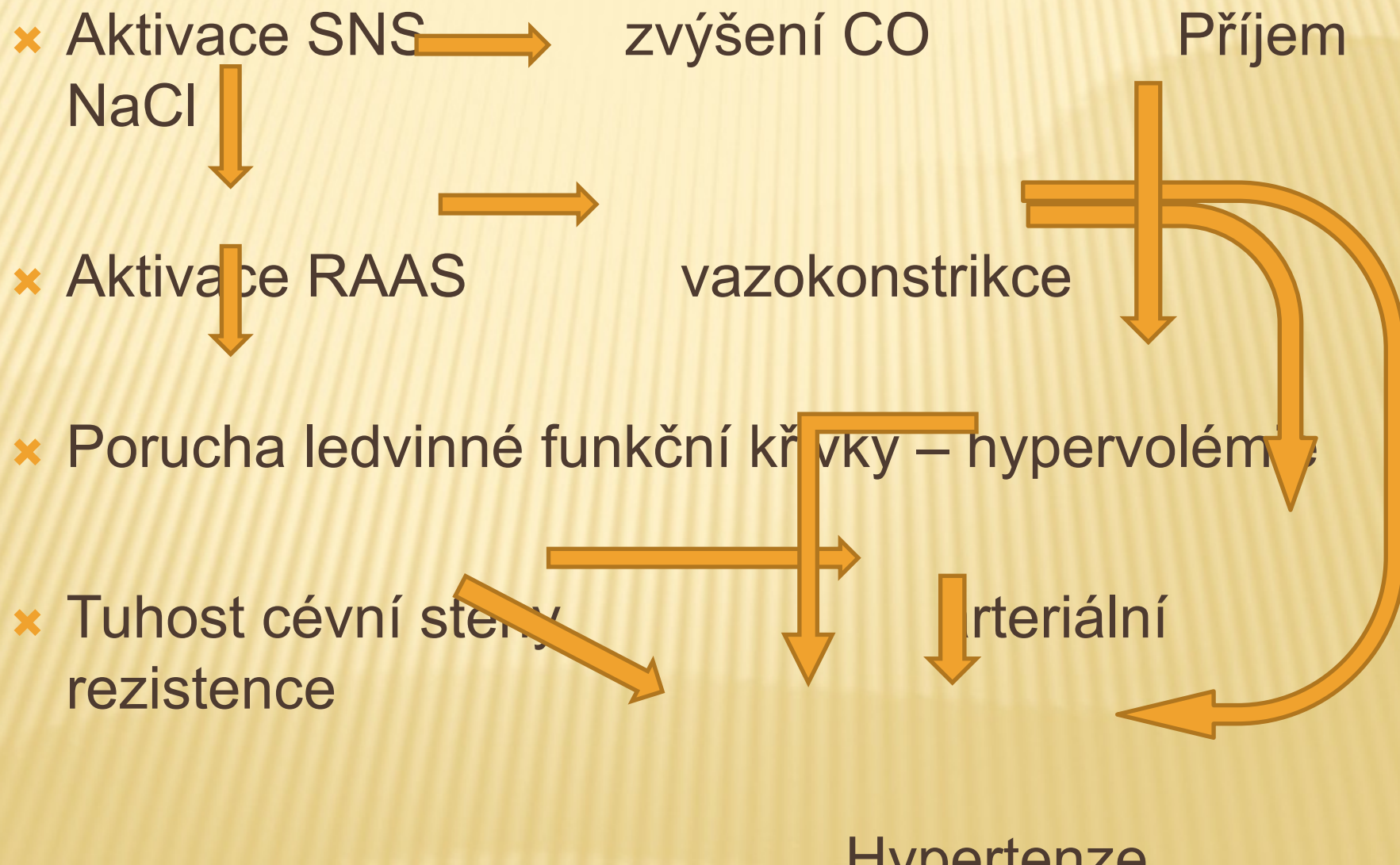
✗ Akromegalie

✗ Hyperthyreóza

+ další

✗ Koarktace aorty

PATOGENEZE ESENCIÁLNÍ HYPERTENZE

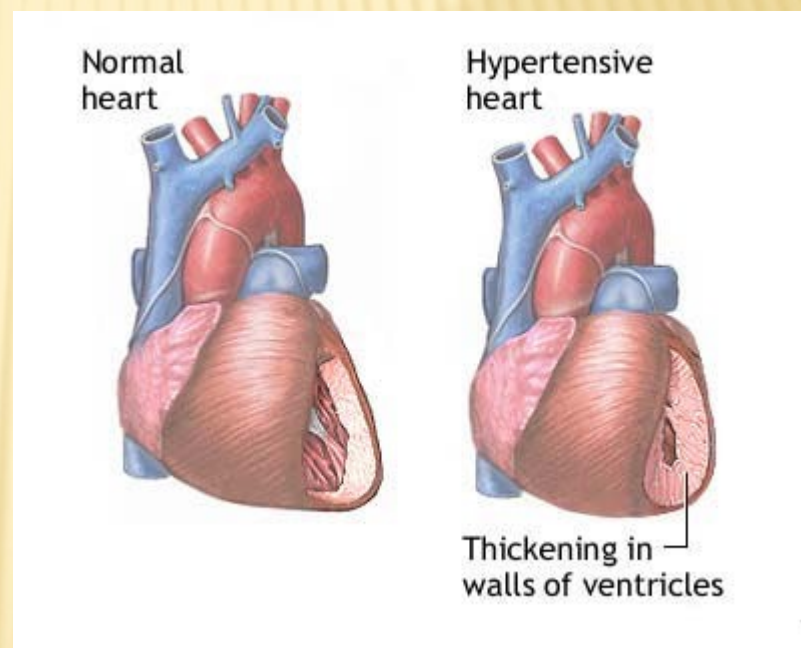


REMODELACE SRDCE A CÉV

- ✘ Následek dlouhodobé hypertenze
- ✘ V zásadě kompenzační mechanismus
 - + srdce – reaguje na zvýšený preload při hypervolémii a afterload při periferní rezistenci
 - + cévy – zvýšenou rezistencí kompenzují vyšší CO, ztrátu elastické funkce aorty a/nebo hypervolémii
- ✘ Důležitou roli hrají komponenty RAAS – (pro)renin, angiotensin, aldosteron

NÁSLEDKY HYPERTENZE

- × Srdce
 - + Hypertrofie
- × Ledviny
 - + Hypertenzní nefroskleróza
- × Mozek
 - + Hypertenzní encefalopatie
 - + Hemorrhagická CMP
- × Cévní stěna
 - + Ateroskleróza (zejm. srdce a mozku)



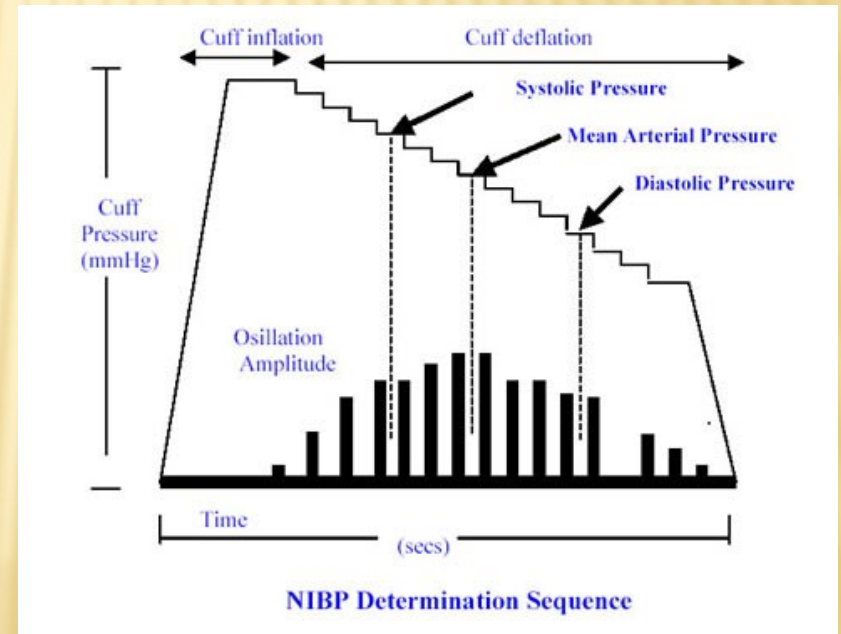
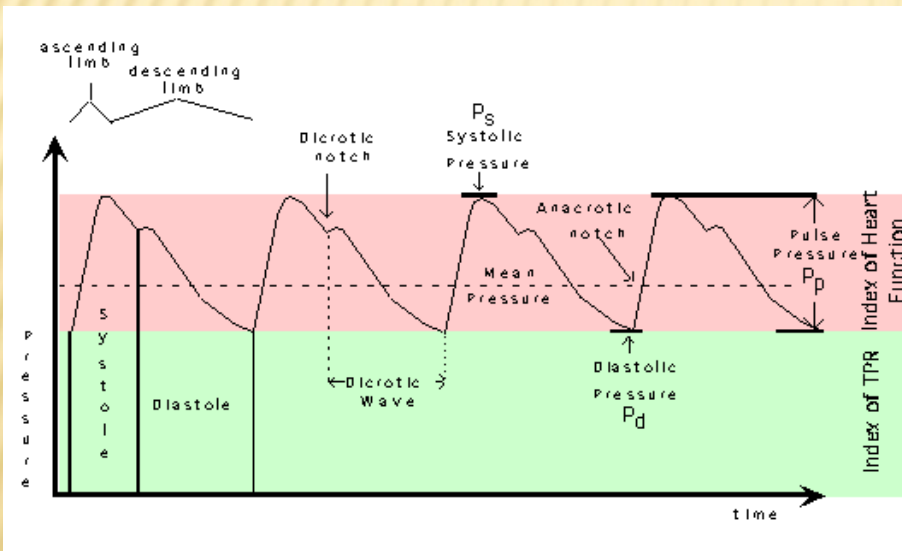
METABOLICKÝ SYNDROM

- × Hypertenze
- × Dyslipidémie
- × Inzulinová rezistence
- × Centrální obezita



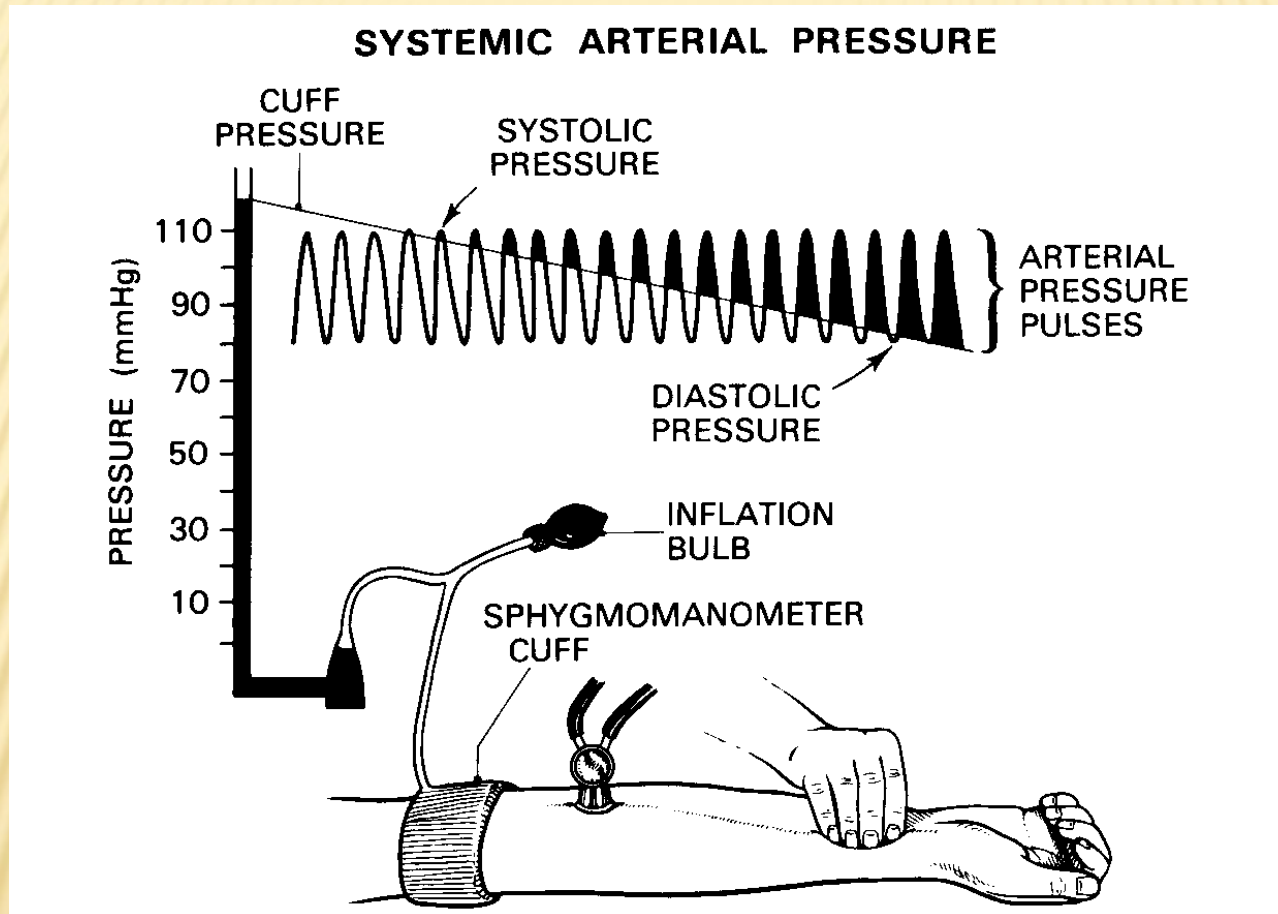
KREVNÍ TLAK - OSCILOMETRIE

- ✗ Systolický – tlak na vrcholu pulzové křivky
- ✗ Diastolický – tlak v minimu pulzové křivky
- ✗ Pulzní – amplituda pulzové křivky
- ✗ Střední – průměrný tlak během srdečního cyklu



- Oscilometricky lze poměrně přesně změřit střední tlak, STK a DTK jsou odhadovány

KREVNÍ TLAK – RIVA-ROCCIHO METODA



- Přesně lze změřit STK a DTK, odhadován je střední tlak

ŠOK

× Těžká systémová hypotenze

× Etiologie:

- + Hypovolemický (tj. absolutní ztráta tekutin – krvácení, popáleniny)
- + Distribuční [tedy tekutiny na nesprávném místě – sepse, anafylaxe, neurogenní šok (může mít i kardiální komponentu)]
- + Kardiogenní [tj. příčinou snížený CO – infarkt myokardu, ruptura chlopenního aparátu, obdobně i obstrukce při masivní plicní embolii (“obstrukční šok”)]

Type of shock	CO	SVR	PWP	CVP
Hypovolemic	↓	↑	↓	↓
Cardiogenic	↓	↑	↑	↑
Distributive	↑	↓↓	↓	↓

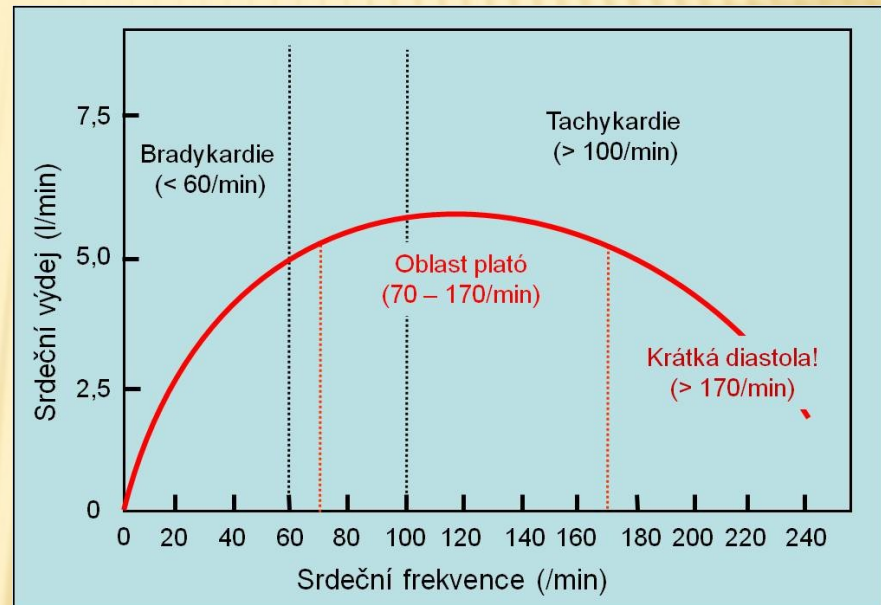
- SVR: systémová vaskulární rezistence
- PWP: tlak „v zaklínění“ (v plicním řečišti)
- CVP: centrální venózní tlak

FÁZE ŠOKU

- × Kompenzace vyvolávající příčiny
- × Dekompenzace
- × Refrakterní šok

KOMPENZAČNÍ MECHANISMY A JEJICH LIMITY

- ✗ Aktivace sympatiku (desítky sekund)
- ✗ Aktivace RAAS (cca hodina)
- ✗ Vasokonstrikce (je-li možná)
- ✗ Vasodilatace ve vybraných orgánech (zejm. myokard)
- ✗ Pozitivně inotropní účinek sympatiku na srdce (je-li možný) – ale za cenu vyšších nároků na myokard
- ✗ Zvýšení TF – ale při vysoké frekvenci CO klesá
- ✗ Udržení cirkulujícího volumu snížením diurézy – ale za cenu akutního renálního selhání
- ✗ Přesun tkání na anaerobní metabolismus - ale za cenu ↓ ATP a ↑ laktátu (acidóza)
- ✗ Posun saturační křivky hemoglobinu doprava (↑2,3-DPG)
- ✗ Hyperglykémie – ale utilizace Glc v periférii je snížena

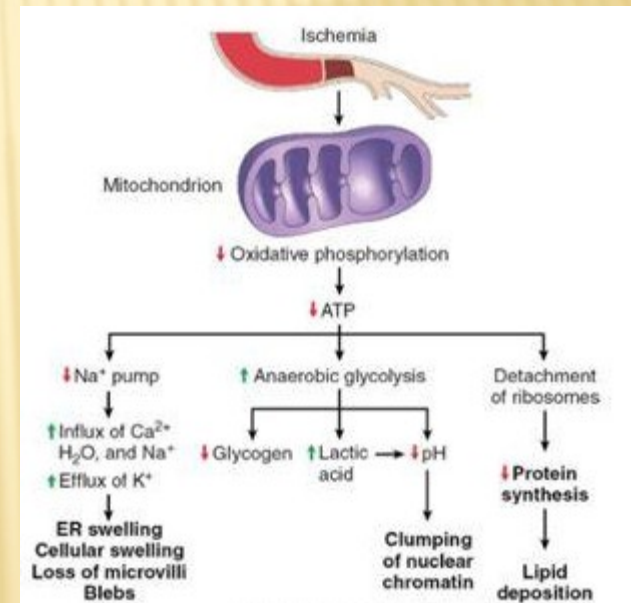


DEKOMPENZACE ŠOKU

- × ↓ TK
- × ↓ diuréza
- × Hypoperfúze mozku – zhoršení mentálních funkcí
- × Akrocyanóza (při hypoperfúzi periferie)
- × Tachypnoe
- × Léčba – koloidní roztoky, katecholaminy

ŠOK NA BUNĚČNÉ ÚROVNI

- ✘ Mitochondriální dysfunkce (důsledek hypoxie) – snížená produkce ATP
- ✘ ↑ tvorba ROS dysfunkčními mitochondriemi
- ✘ Selhání iontových pump (hl. Na/K ATP-ázy → ↑ intracelulární Ca^{2+})
- ✘ ↓ intracelulární pH
- ✘ Lyzosomální abnormality – uvolnění lyzosomálních proteáz



REFRAKTERNÍ ŠOK

✘ Bludné kruhy

1) Vazodilatace ↔ hypoperfúze

- + Endoteliální buňky disponují dvěma izoformami syntázy oxidu dusnatého – konstitutivní (eNOS) a indukibilní (iNOS)
- + Při trvající hypoxii endoteliálních buněk je vystupňována aktivita iNOS (primárně fyziologický mechanismus)
- + Vzniklý NO tak prohlubuje hypotenzi

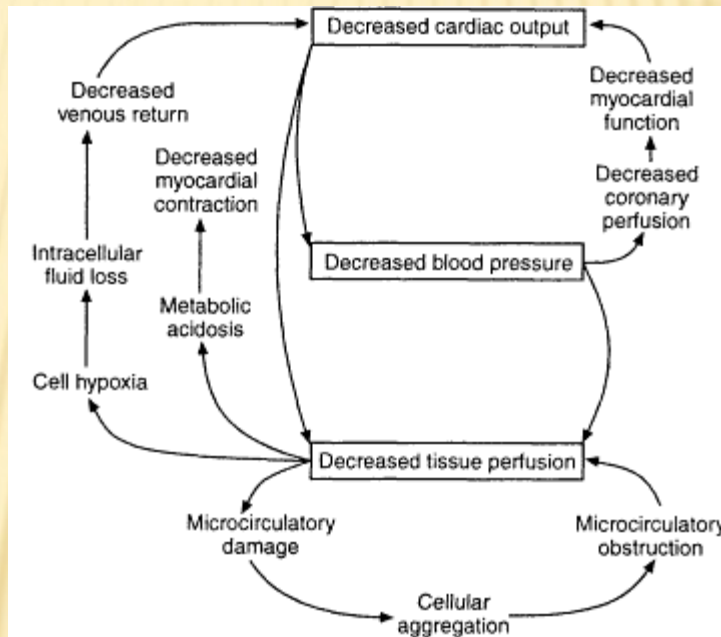
2) Hypoxie myokardu ↔ snížení kontraktility

- + Snížení perfúze myokardu vede k ↓CO, což dále snižuje koronární průtok
- + Myokard nebenefituje z posunu saturační křivky hemoglobinu – extrakce kyslíku z krve je už fyziologicky na maximu

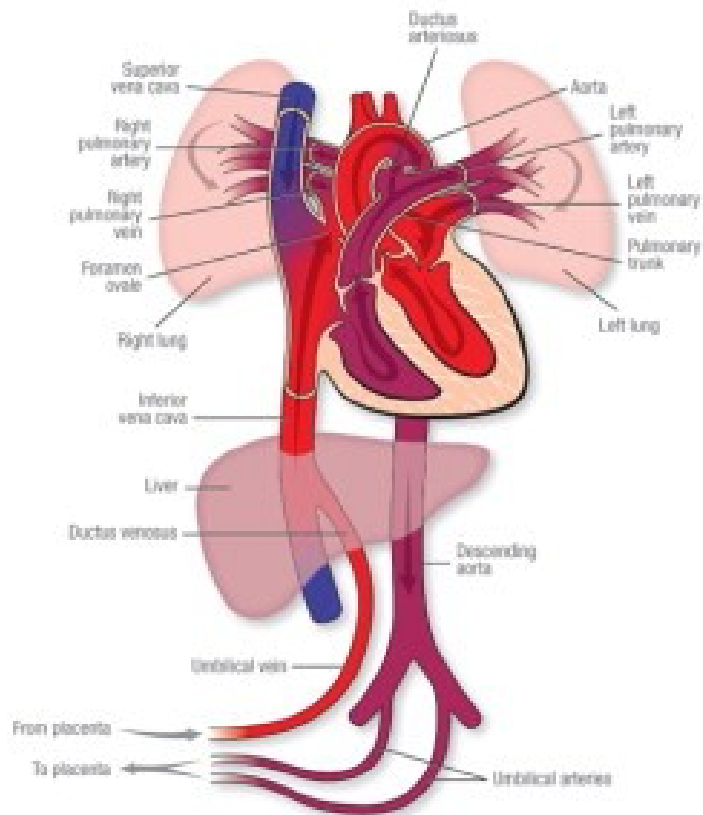
3) Hypoperfúze mozku ↔ ↓aktivity sympatiku

- + Snížení perfúze vazomotorického centra vede nejdříve k hyperaktivitě SNS, která je však vystřídána jeho útlumem
- + To vede k ↓perfúze mozku

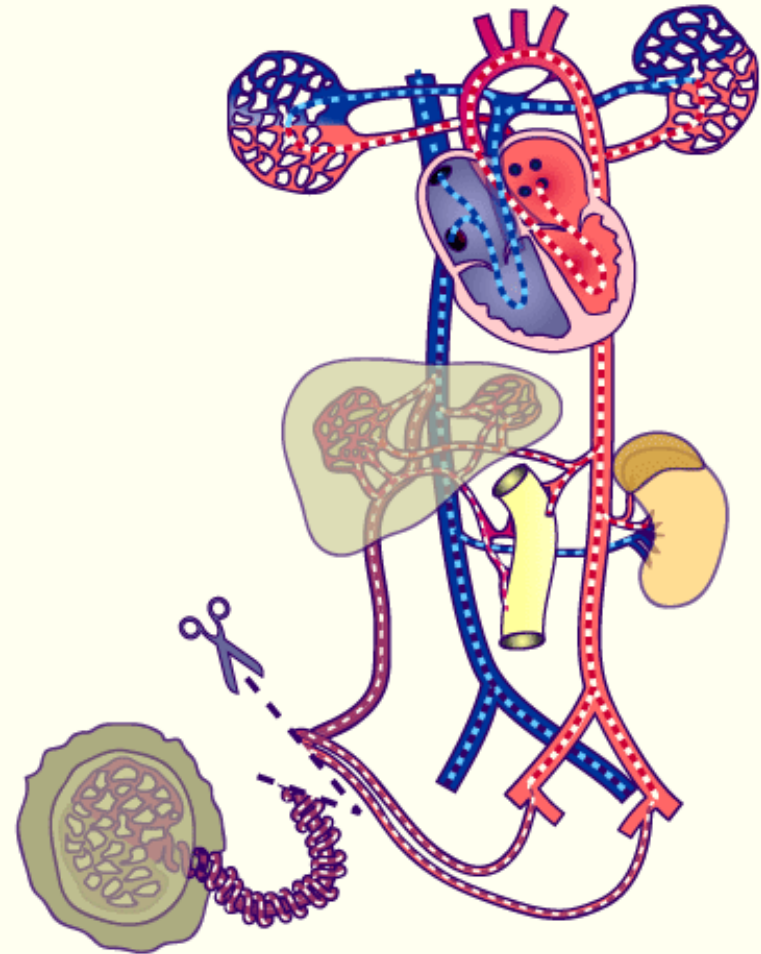
DALŠÍ „BLUDNÉ KRUHY“ V PATOGENEZI ŠOKU



FETÁLNÍ OBĚHOVÝ SYSTÉM



after birth



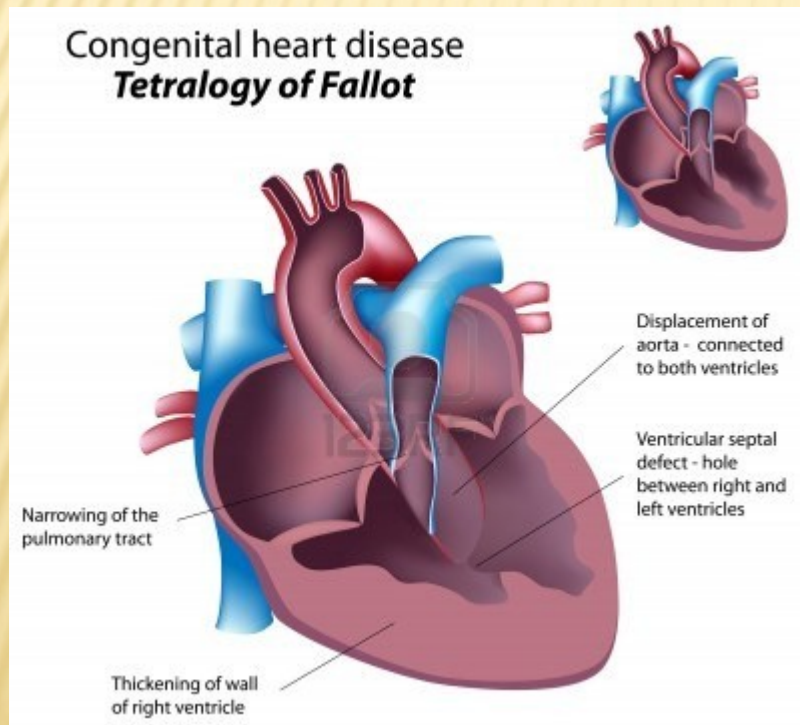
VROZENÉ SRDEČNÍ VADY

× Cyanotické

- + transpozice velkých cév
- + hypoplázie levé komory
- + Fallotova tetralogie

× Necyanotické

- + stenóza aorty
- + koarktace aorty
- + defekt septa síní
- + defekt septa komor
- + perzistence ductus arteriosus
- + bikuspidální aortální chlopeč (spíše varieta)



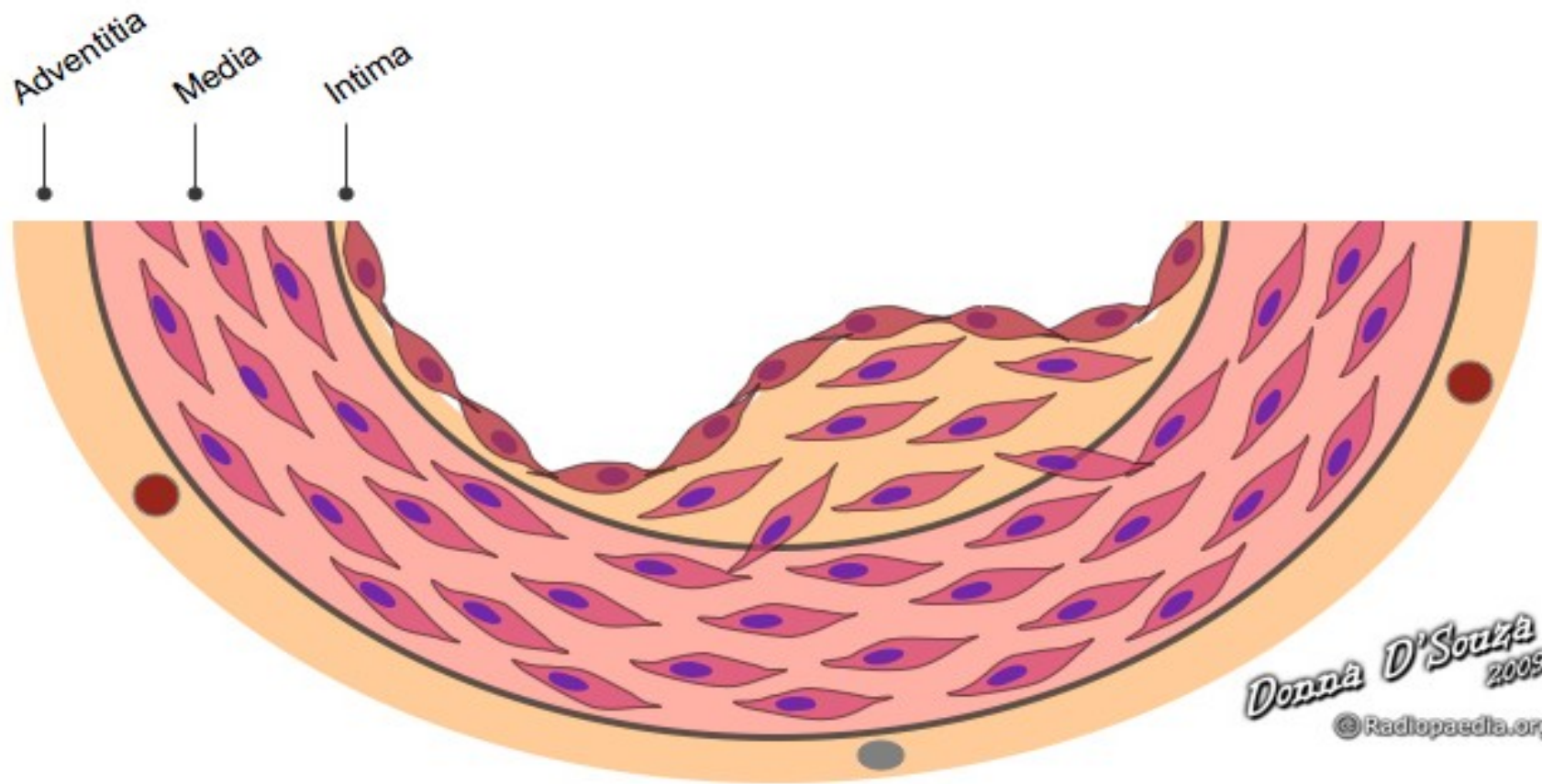
ATEROSKLERÓZA



ATEROSKLERÓZA - DEFINICE

- ✘ Athera – kaše, atheroma – „kašovitý tumor“, sclerosis – ztvrdnutí
- ✘ Jedná se o zánětlivé onemocnění cévní stěny (zejm. tepenné) charakterizované akumulací lipidů v přeměněných makrofázích – pěnových buňkách
- ✘ Vzniká tak aterosklerotický plát, který v závislosti na své stabilitě může způsobit akutní či chronickou okluzi

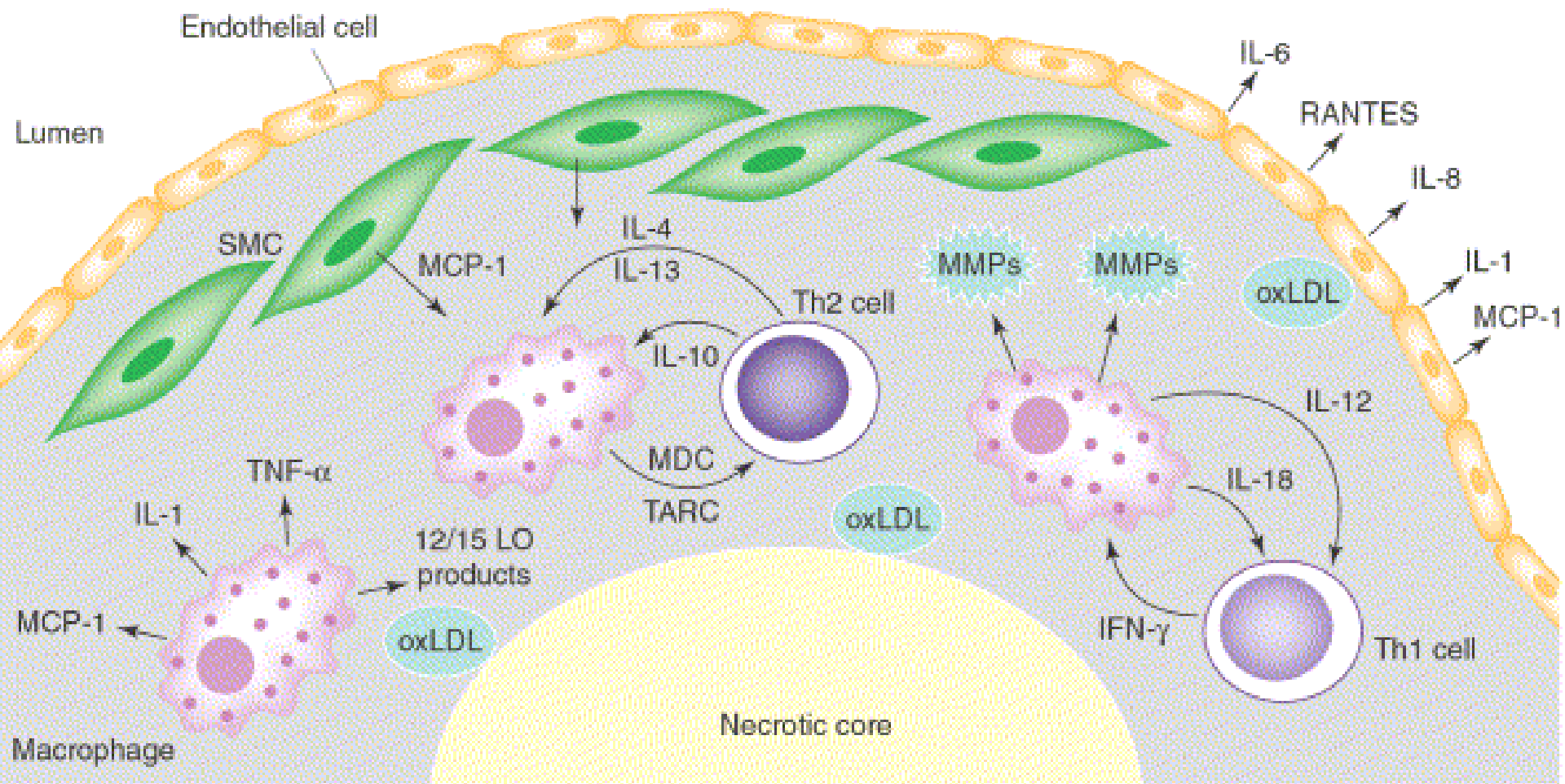
CÉVNÍ STĚNA



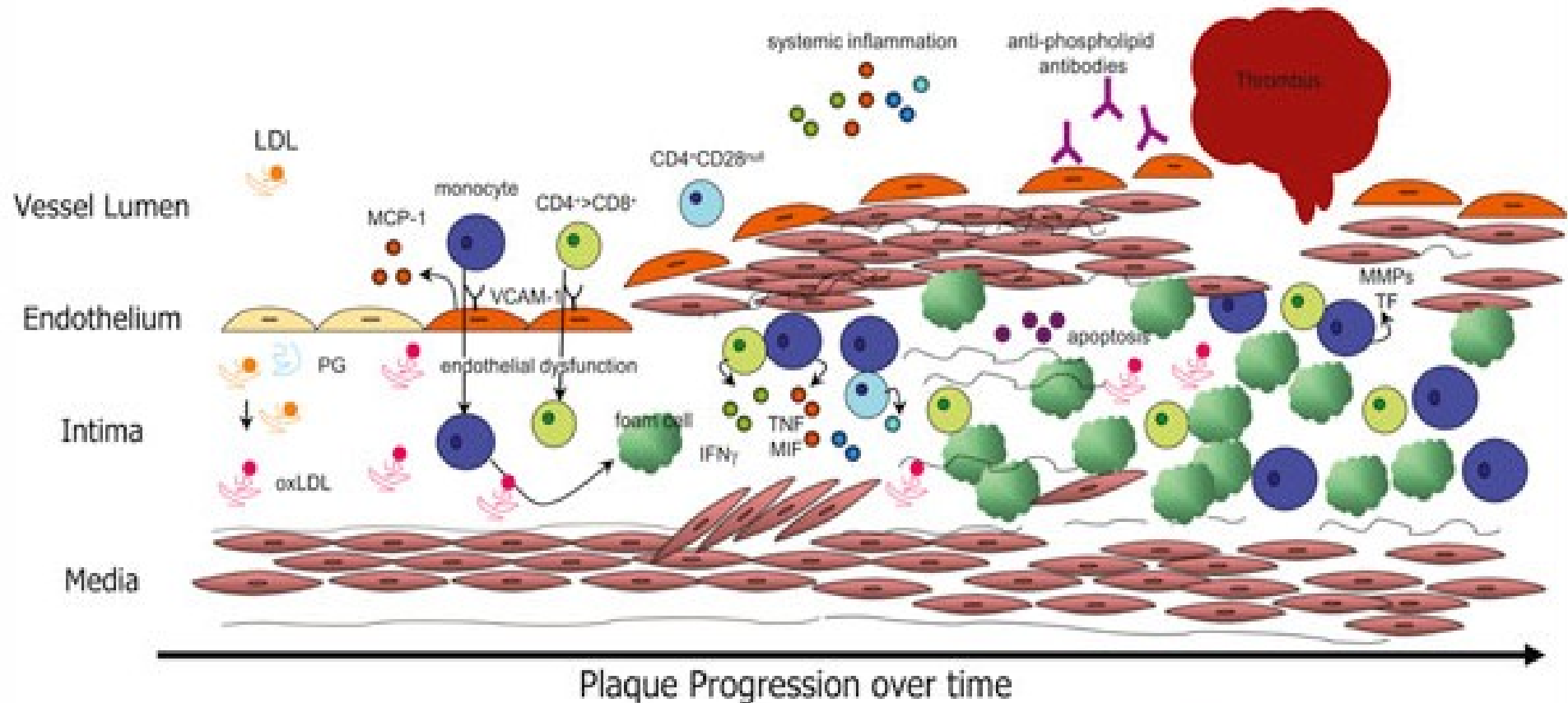
ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE

- ✘ Endoteliální dysfunkce časově předchází rozvoji aterosklerózy
- ✘ Projevuje se zejména sníženou syntézou NO → vasokonstrikce
- ✘ Dále: zvýšená exprese cytokinů a adhezivních molekul, zvýšená propustnost – „prosakování“ částic (zejm. lipoproteinů) z krve do subendoteliálního prostoru
- ✘ K poškození endotelu dochází působením následujících mechanismů:
 - 1) Mechanické namáhání při hypertenzi
 - 2) Nízké nebo proměnlivé „střižné napětí“ (shear stress) cévní stěny – určuje predilekční lokality
 - 3) Neenzymová glykace proteinů endotelu při hyperglykémii
 - 4) Složky cigaretového kouře (zejm. dehet) – zvyšují riziko aterosklerózy 3-6x, nejsilnější rizikový faktor aterosklerózy tepen dolních končetin
 - 5) Zánět o nízké intenzitě (low grade)
 - 6) Lipotoxicita – poškození oxidovanými lipoproteiny, zejm. LDL – ty pak dále pronikají do subendoteliálního prostoru

ÚLOHA ZÁNĚTU V ATEROSKLERÓZE



ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE, LIPOPROTEINY A ZÁNĚŤ



Full, L. E., Ruisanchez, C., Monaco, C. (2009), 'The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus', *Arthritis Res Ther*, 11 (2), 217.

ZÁNĚT CÉVNÍ STĚNY

- ✘ Makrofágy v cévní stěně vychytávají poškozené (oxidované) lipoproteiny (zejm. LDL) pomocí svých „scavengerových“ (čistících) receptorů
- ✘ Tak vznikají pěnové buňky, produkující řadu zánětlivých mediátorů
- ✘ Dalším autoantigenem mohou být heat shock proteiny (Hsp 60)
- ✘ Pěnové buňky podporují migraci dalších leukocytárních populací
- ✘ Navíc dochází k migraci buněk hladké svaloviny z medie do intimy a jejich proliferaci – může vést až k okluzi cévního lumen
- ✘ Hladké svalové buňky v aterosklerotické lézi jsou oligoklonální („nádorová hypotéza“), část pochází z cirkulujících prekurzorů
- ✘ V patogenezi se uplatňují také T-lymfocyty – zejména typ Th1, Th17 – jejich cytokiny podporují migraci monocytů
- ✘ Naopak frakce Treg (CD25+) je antiaterogenní
- ✘ V rozvinutém aterosklerotickém plátu jsou i neutrofily

Infekční agens asociovaná s rozvojem aterosklerózy

CHLAMYDIA (MOŽNÁ KAUZÁLNÍ ÚLOHA V CÉVNÍ ZÁNĚTLIVÉ REAKCI)

HIV

CMV (CYTOMEGALOVIRUS)

STAPHYLOCOCCUS

SALMONELLA

PNEUMOCOCCUS

PROTEUS

HERPES SIMPLEX

KLEBSIELLA

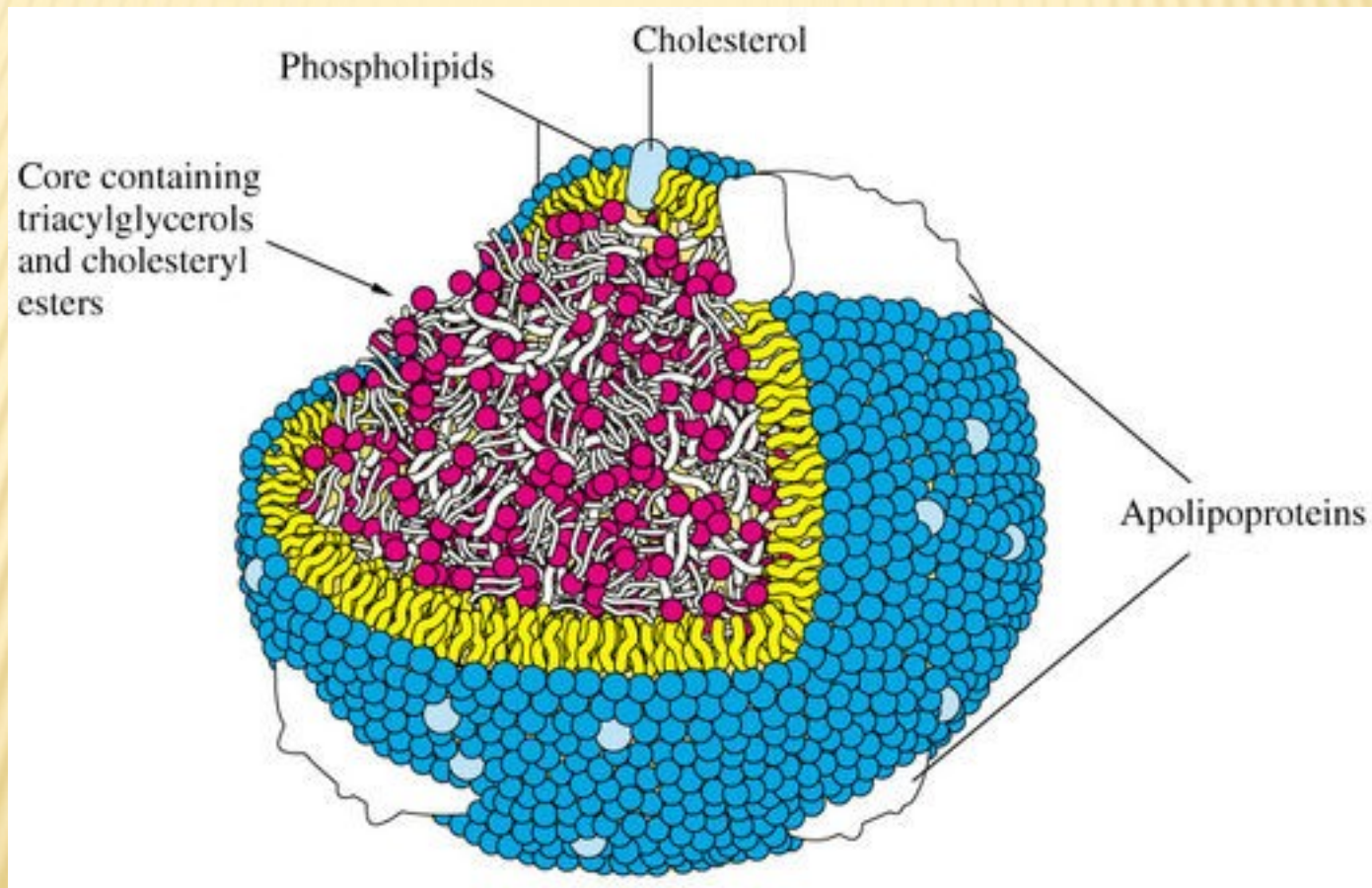
MENINGOCOCCUS

HELICOBACTER PYLORI

HEPATITIS- C

MYCOBACTERIUM TB

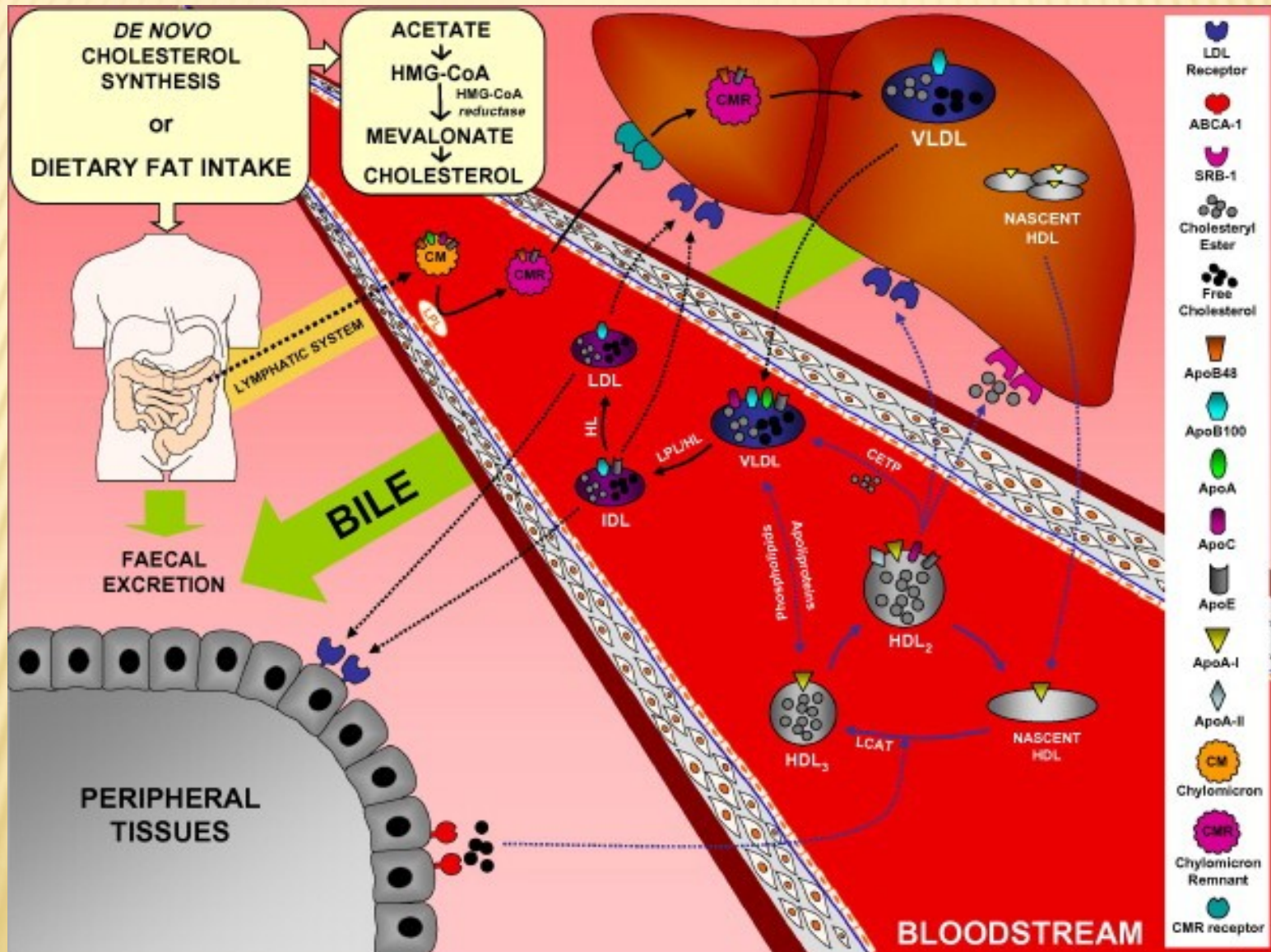
AD 3): PORUCHY LIPIDOVÉHO METABOLISMU



FRAKCE LIPOPROTEINŮ

- × Aterogenní: LDL, remnanta chylomikronů a VLDL
- × Antiaterogenní: HDL

METABOLISMUS LIPOPROTEINŮ

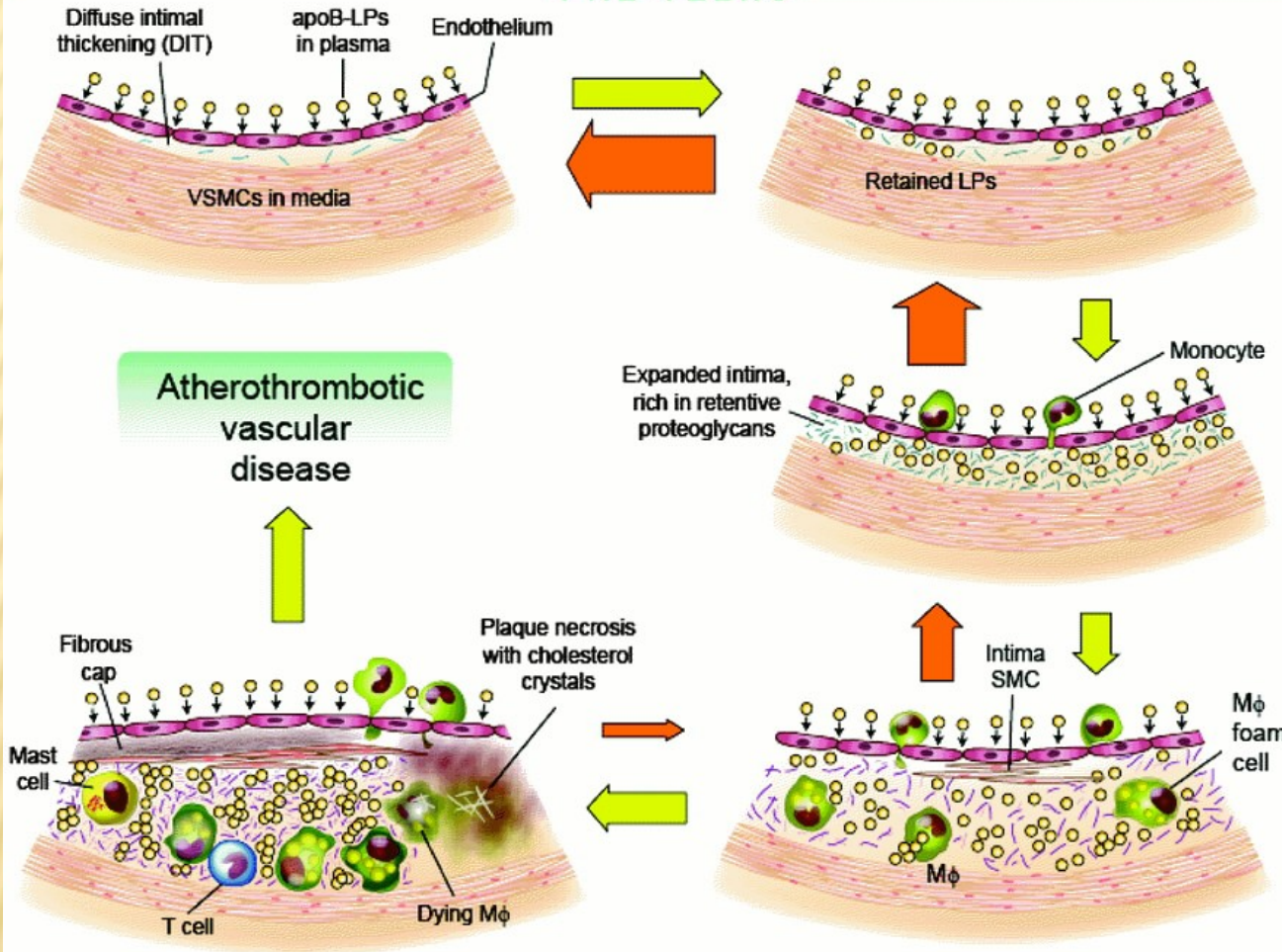


- Pre-lesional susceptible area of the arterial wall with diffuse intimal thickening (DIT)

- Lowering plasma apoB LPs and decreasing risk factors will prevent future vascular disease

- Early lipoprotein retention
- Lowering plasma apoB LPs and decreasing risk factors will readily promote removal of atherogenic components and prevent maladaptive responses and future disease

PRE-TEENS



Atherothrombotic vascular disease

- Early responses to LP retention, e.g., monocyte entry
- Lowering plasma apoB LPs and decreasing risk factors will readily promote removal of atherogenic components and prevent further responses and future disease
- Future strategies to prevent LP retention are likely to be most feasible up to this stage

TEENS

TWENTIES AND BEYOND

- Advanced responses to LP retention, including maladaptive inflammation, Mφ death, and plaque necrosis
- LP retention continues to accelerate
- Lowering plasma apoB LPs and reducing risk factors can promote removal of atherogenic components and promote regression, but reversal is more difficult and prolonged, and vascular disease may still develop

- Continued responses to LP retention, e.g., Mφ foam cell formation and SMC migration
- LP retention starts to accelerate
- Lowering plasma apoB LPs and other risk factors can still promote removal of atherogenic components, promote regression, and prevent further responses and future disease

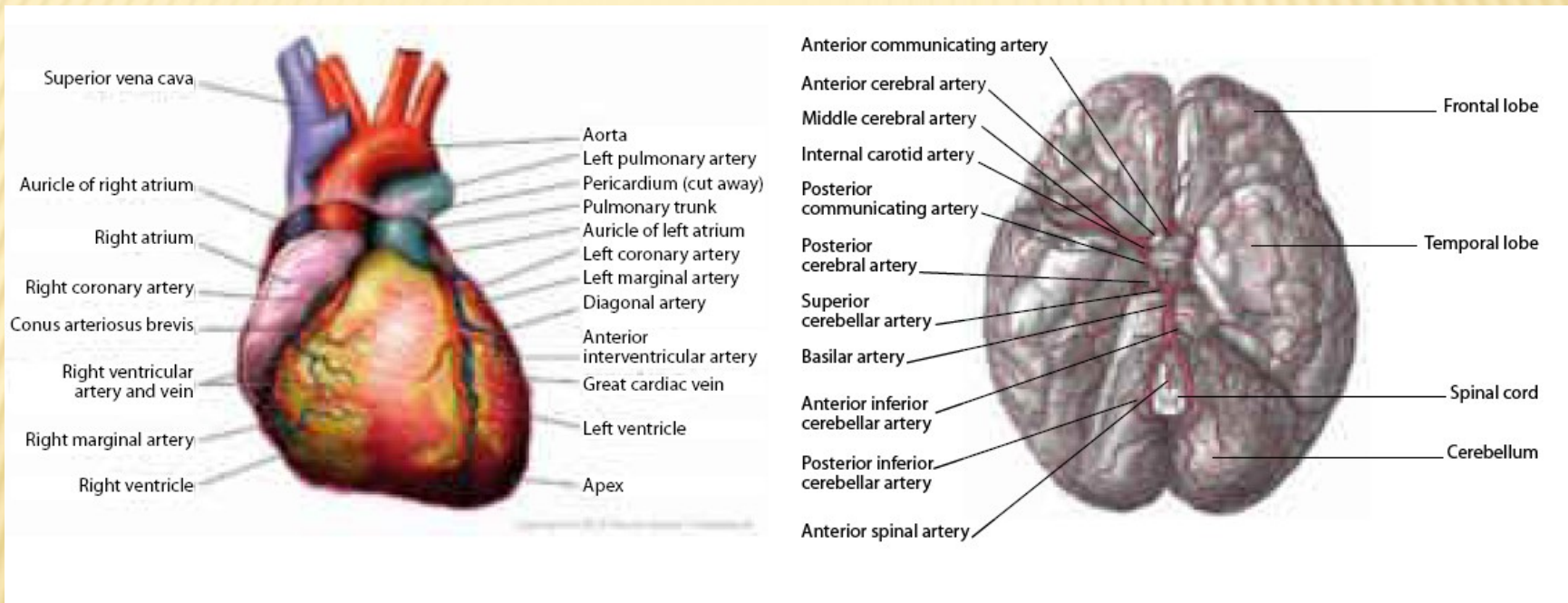
GENETIKA ATEROSKLERÓZY

- ✘ Celková heritabilita koronární nemoci srdeční a cerebrovaskulární aterosklerózy je asi 50%
- ✘ U aterosklerózy periferních tepen méně (20-30%)
- ✘ Polygenní determinace (s výjimkou těžkých vrozených poruch lipidového metabolismu a vaskulopatií na čistě imunitním podkladě)
- ✘ „Thrifty genotype hypothesis“ – primární nastavení lidského organismu je obezitogenní a prozánětlivé (pochází z „věku moru a hladu“)
- ✘ Asi 300 kandidátních genů
- ✘ Genetické studie (vč. celogenomových) vysvětlují jen cca 25% z celkové heritability – obdobně u jiných komplexních chorob – co se zbytkem?

STADIA ATEROSKLERÓZY

- × iniciace
- × zánět
- × tvorba fibrózní čepičky
- × ruptura plátu
- × trombóza
- × u stabilního plátu – chronická okluze

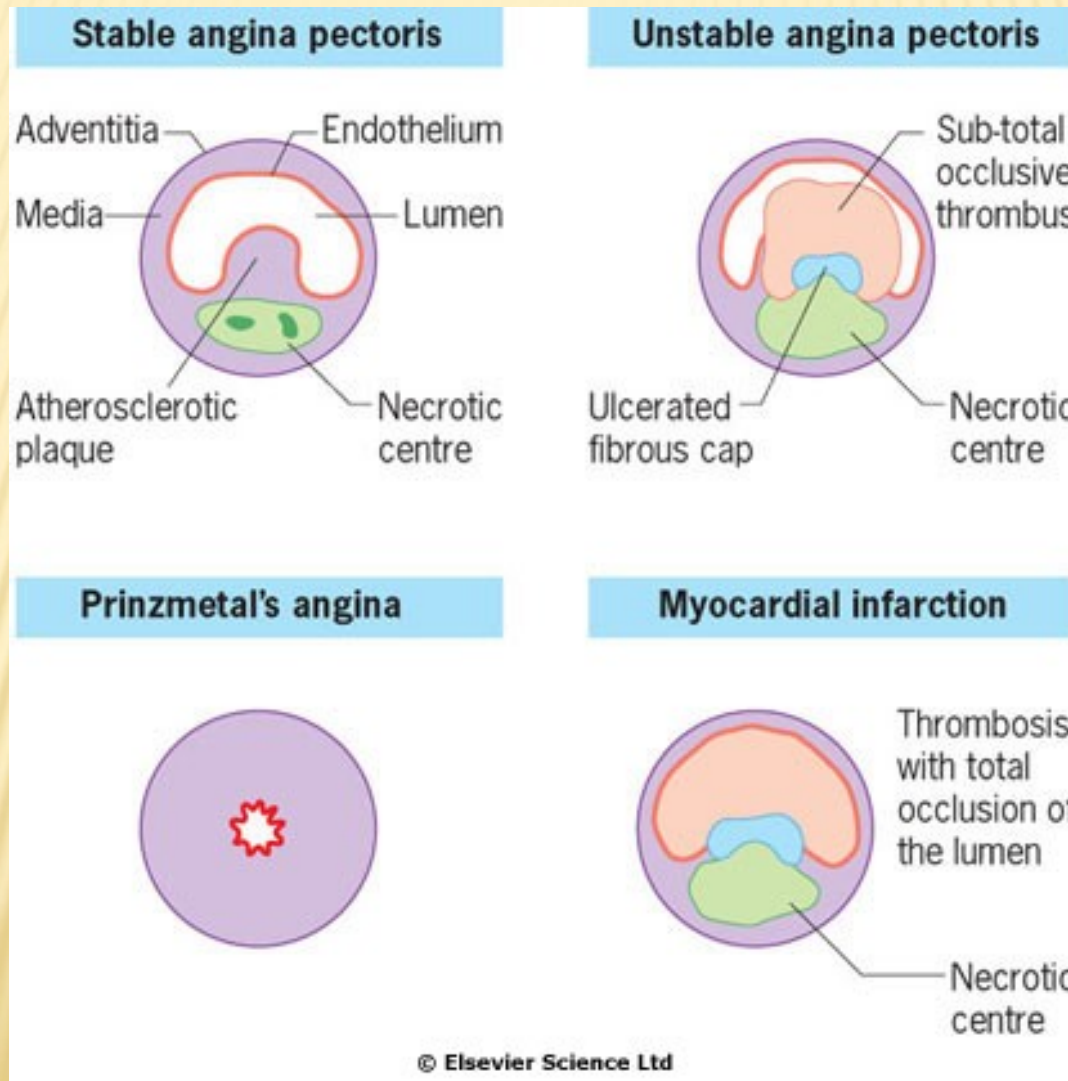
ONEMOCNĚNÍ SPOJENÁ S ATEROSKLERÓZOU



Infarkt myokardu
Ischemická choroba srdeční (s
anginou pectoris)
Srdeční selhání

Cévní mozková příhoda
Vaskulární demence

FORMY KORONÁRNÍ ATEROSKLERÓZY:



ICHS A COM – EPIDEMIOLOGIE (WHO 2012)

Figure 27 World map showing Ischemic heart disease mortality rates (age standardized, per 100 000) (1).

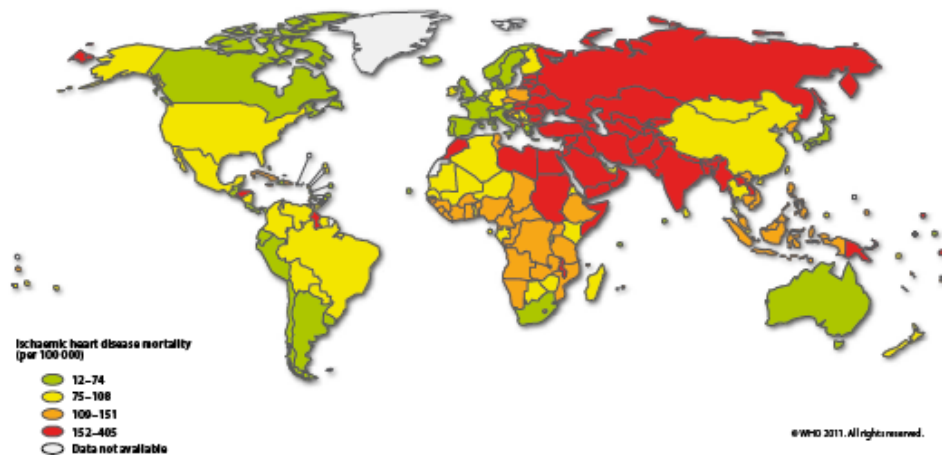
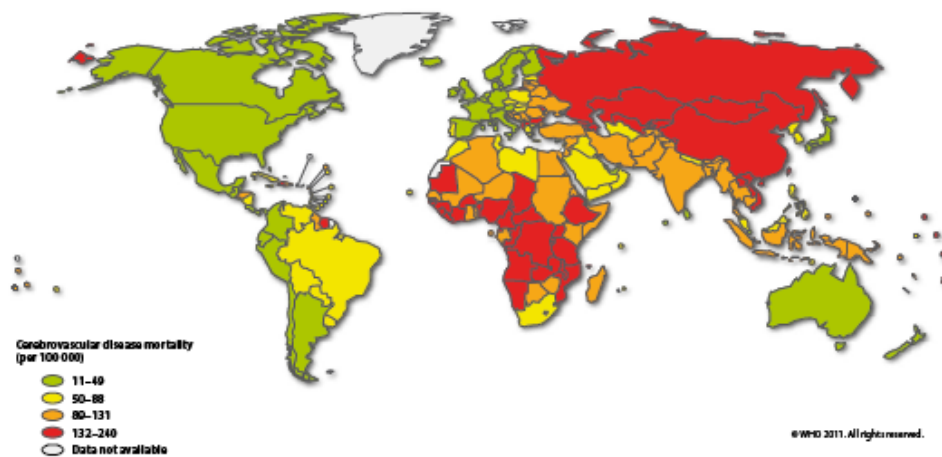
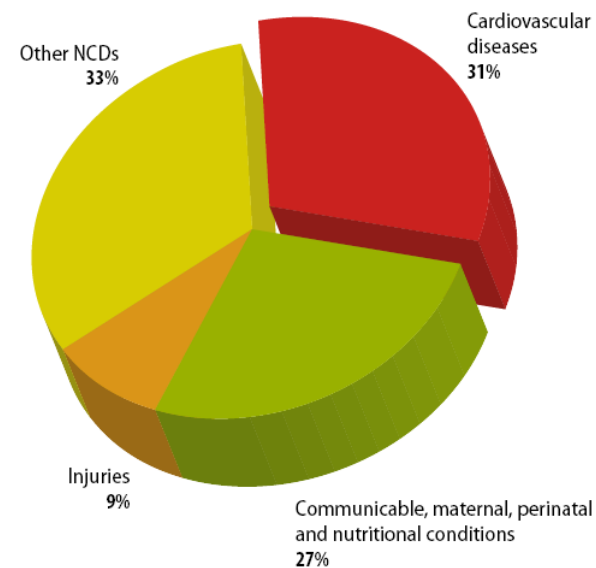


Figure 28 World map showing cerebrovascular disease mortality rates (age standardized, per 100,000) (1).



Distribution of major causes of death including CVDs (1).



WHO (2011), 'World Health Organization - Global atlas on CVD prevention and control, URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf'.

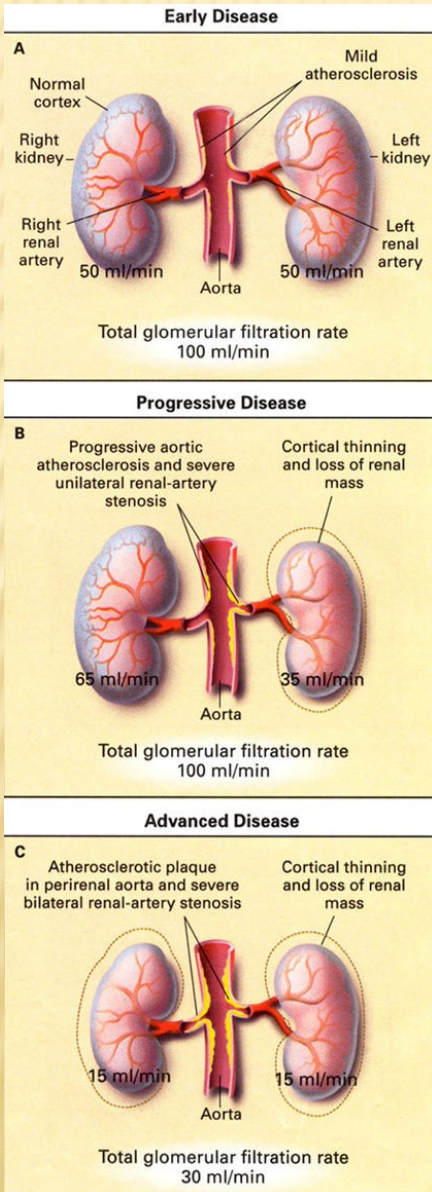
ISCHEMICKÁ CHOROBA DOLNÍCH KONČETIN

- ✘ Manifestace zpravidla bolestí při námaze (chůze, běh) – claudicatio intermittens
- ✘ Později bolest trvalá – kritická ischemie, rozvoj kožních defektů, mramorovaná kůže, gangréna



- ✘ Etiologicky významný vliv kouření a špatně kompenzovaného DM

RENOVASKULÁRNÍ HYPERTENZE



× typické příčiny renovaskulární hypertenze:

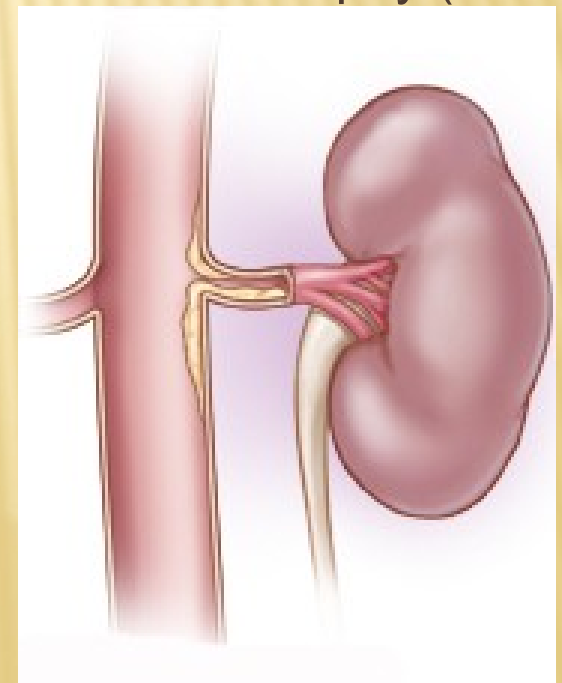
+ ateroskleróza

× Častější, spíše starší osoby

× Cca 30% nemocných s jinou formou aterosklerózy má stenózu renální tepny (ne vždy významnou)

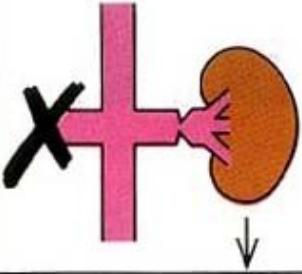
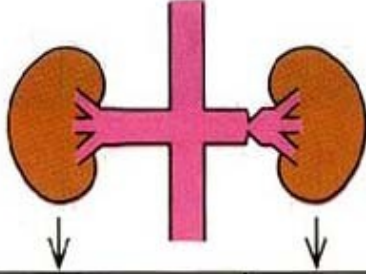
+ fibromuskulární hyperplazie

× mladší ženy



PATOFYZIOLOGIE RENOVASKULÁRNÍ HYPERTENZE

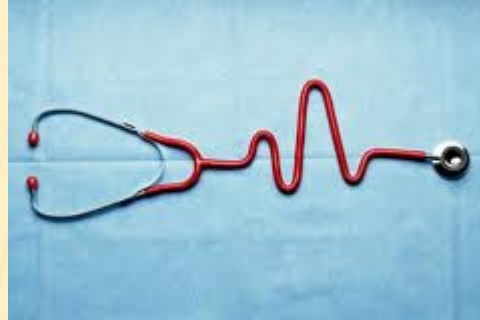
- ✗ ačkoliv hypertenze je přítomná u obou typů (viz obrázek), v dalších parametrech se oba typy liší
 - + u typu “2 ledviny/1 stenóza” je zvýšená hladina reninu a normální objem plazmy
 - ✗ Sekrece reninu je spuštěna nízkým tlakem v arteria aferens glomerulu
 - ✗ event. expanze volumu jako důsledek působení aldosteronu je upravena zdravou ledvinou, ale presorický efekt AT II zůstává
 - + u typu “1 ledvina/1 stenóza” (= „2 ledviny/2 stenózy“) je normální až nízká hladina reninu v plazmě a zvýšený objem plazmy (diluce reninu)
 - ✗ **ledvina je perfundovaná větším tlakem**
 - ✗ Hypertenze „volumového“ typu

			
Renin content of kidney	No change	Decreases on contralateral side	Increases on stenotic side
Blood pressure	Significantly increases	Significantly increases	
Plasma renin activity	No change or decreases	Significantly increases	
Plasma volume	Increases	No change	
Blood pressure after block of angiotensin II	No change	Decreases	

DALŠÍ ONEMOCNĚNÍ SPOJENÁ S ATEROSKLERÓZOU

- × Steal syndromy
- × Infarkt střeva, ledviny, abdominální angina...

ARYTMIE



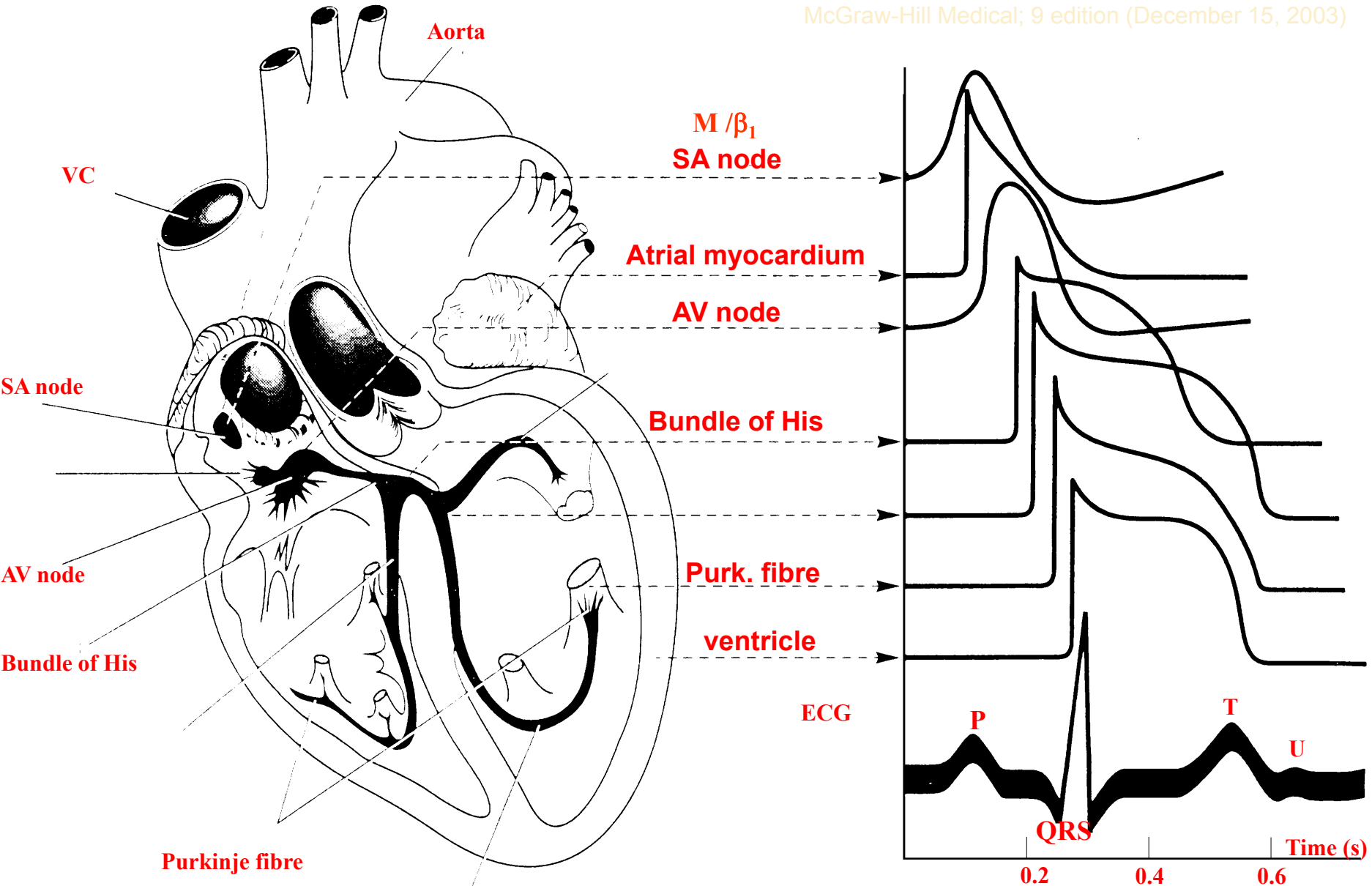
- ✘ Abnormalita elektrického signálu srdce, jejíž příčinou je porucha:
 1. vzniku, 2. převodu, 3. obojího

- ✘ Arytmie definujeme per exclusionem – tj. každý rytmus odlišný od normálního sinusového rytmu je arytmie (může být i pravidelná)

- ✘ Dělení arytmií – s přihlédnutím k:
 - + Frekvenci – bradyarytmie/tachyarytmie
 - + Lokalizaci – supraventrikulární/ventrikulární
 - + Mechanismu – porucha vzniku/vedení signálu

Akční potenciály a vedení elektrického signálu srdcem (normální stav)

According to Katzung's Basic & Clinical Pharmacology, McGraw-Hill Medical; 9 edition (December 15, 2003)



Fáze srdeční činnosti (srdeční revoluce)

trvání [ms]

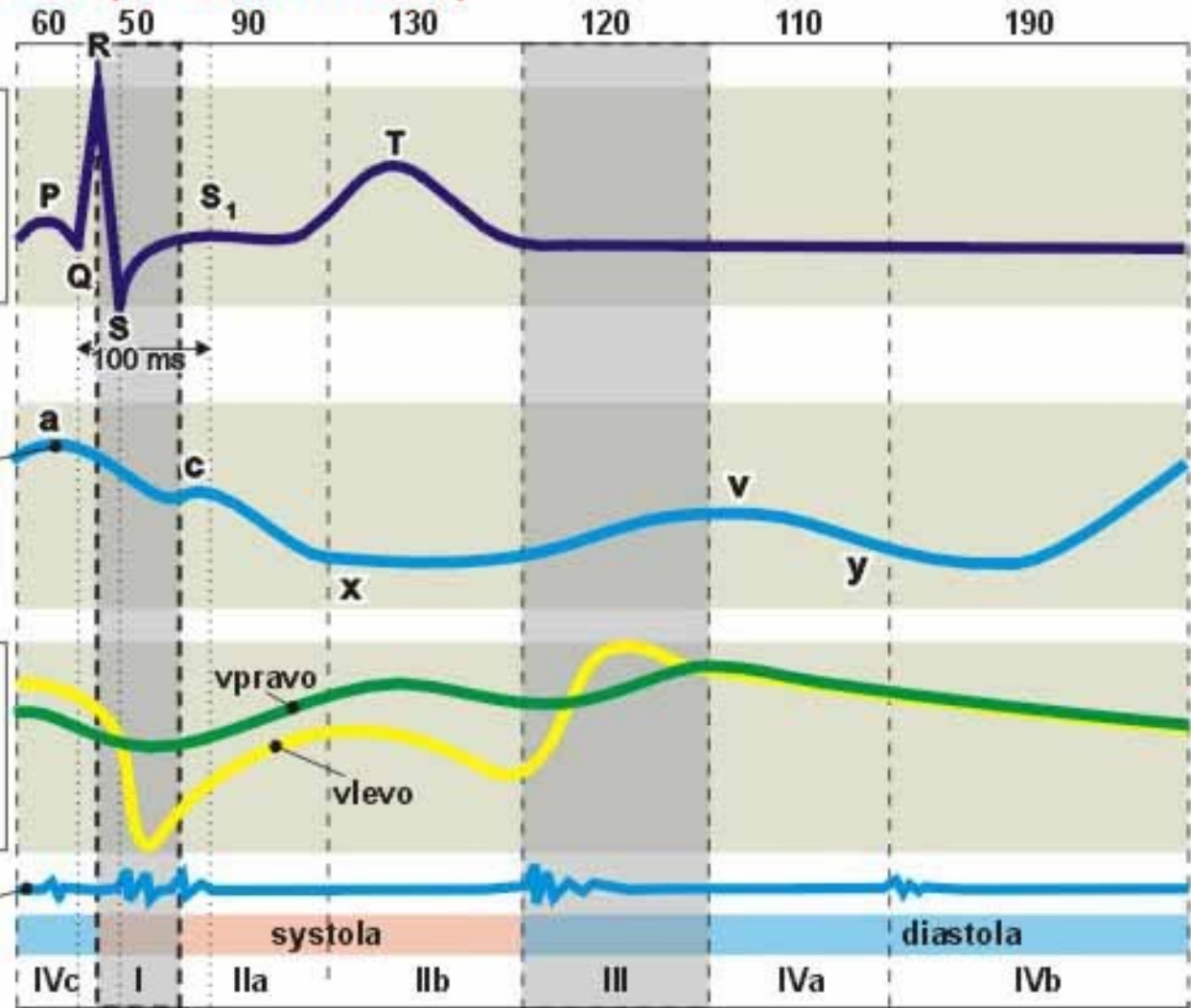
EKG

1mV

žilní tep - žilní tlaky

průtok koronárními cévami [ml/s]

srdeční ozvy



systola síní

izovolumická fáze (izometrická fáze)

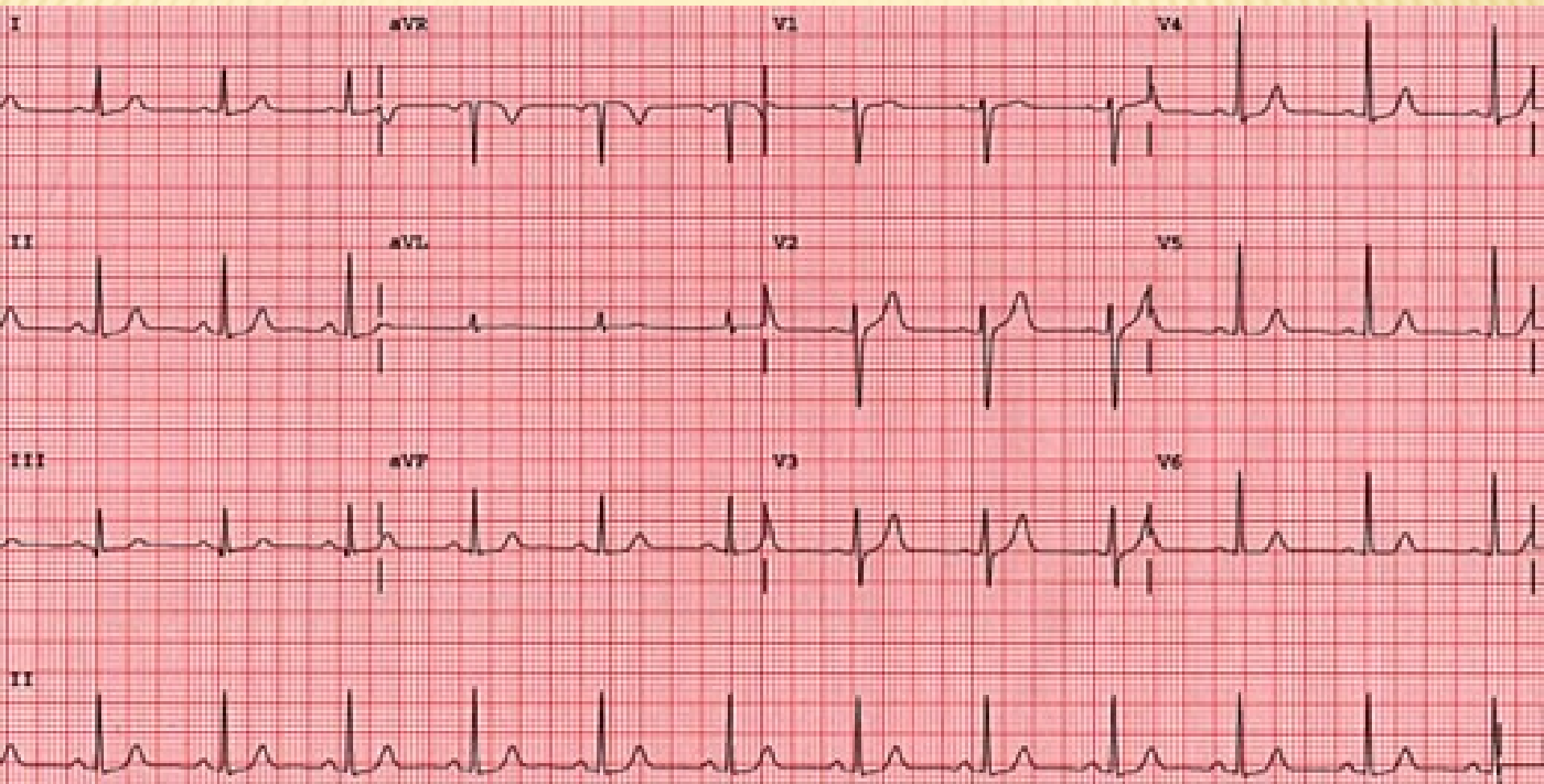
vypuzovací fáze (ejekční fáze)

fáze izovolumické relaxace

pasivní plnění komor



NORMÁLNÍ EKG



MOŽNÉ PŘÍČINY ARYTMÍÍ (ARYTMOGENNÍ SUBSTRÁT)

- ✘ Problémy vegetativního nervového systému (nervová labilita, kompenzace srdečního selhání, šok, úzkost)
- ✘ Ischémie, hypoxie and reperfúze, změny pH
- ✘ Iontová nerovnováha
- ✘ Onemocnění myokardu – hypertrofie, dilatace, amyloidóza, jizva po AIM
- ✘ Zánět (myokarditis)
- ✘ Léky (β -blokátory, digitalis, antiarytmika)
- ✘ Celkový stav (traumata, endokrinopatie...)
- ✘ Genetické příčiny (mutace iontových kanálů)
- ✘ Aberantní vedení – např. Kentův svazek (WPW syndrom – přídatná dráha mezi síněmi a komorami obcházející AV uzel) – asi u 1% populace, většinou je asymptomatický

ARYTMOGENNÍ MECHANISMUS

- ✘ Arytmie vznikají v zásadě na čtyřech principech:
 - 1) Změněná automaticita (zvýšená, snižená, ektopická)
 - 2) Re-entry
 - 3) Spouštěná (triggered) aktivita (= časná/pozdní následné depolarizace)
 - 4) Převodní blokády

BRADY- A TACHYARYTMIE:

1. Bradyarytmie

- SA arrest, SA blok
- syndrom chorého SA uzlu (sick-sinus syndrome)
- AV blokády

2. Tachyarytmie

a) Supraventrikulární

- SV extrasystoly – atriální, junkční
- atriální tachykardie, flutter, fibrilace
- AV nodální re-entry tachykardie (AVNRT)
- AV re-entry tachykardie (Wolf-Parkinson-White syndrom)

b) Komorové

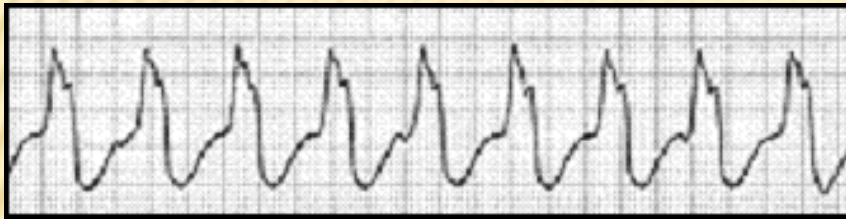
- komorové extrasystoly – izolované, v kupletech, v trigeminiích
- komorové tachykardie – monomorfní, polymorfní
- fibrilace komor



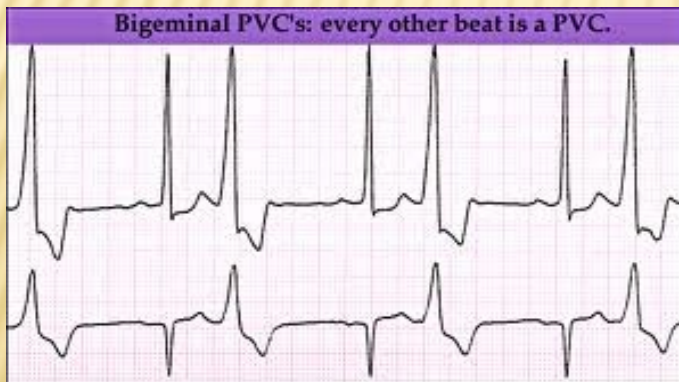
ARYTMIE - PŘÍKLADY



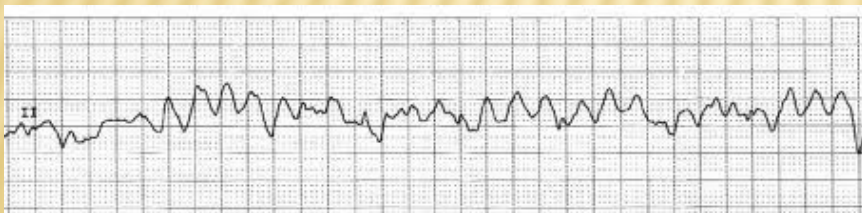
- × Fibrilace síní



- × Monomorfní komorová tachykardie



- × Komorové extrasystoly v bigemínii



- × Fibrilace komor

Děkuji za pozornost