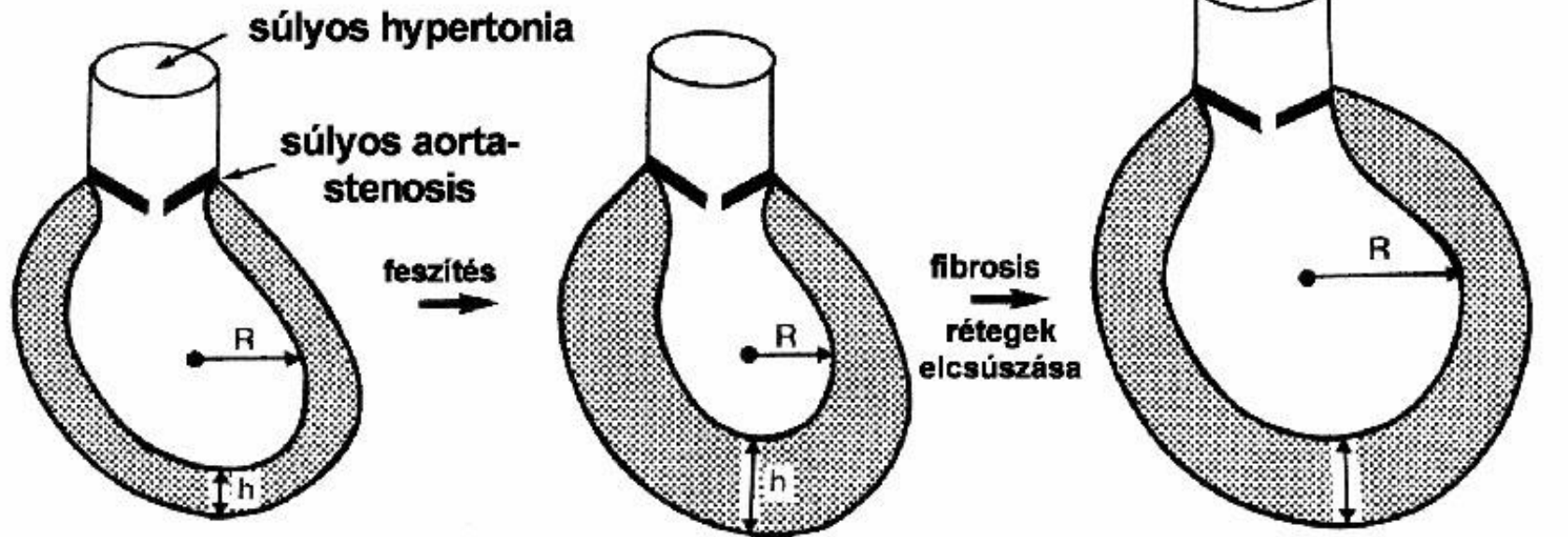


Chronicus szívelégtelenség (molekuláris pathophysiologia)

**Dr. Papp Zoltán
Debreceni Egyetem
Általános Orvostudományi Kar
Klinikai Fiziológiai Tanszék**

Nyomás-túlterhelés okozta hypertrophia



Bal kamra nyomás (P)

falstressz \uparrow

$$\text{Falstressz} = \frac{P \uparrow \times R}{h}$$

Koncentrikus hypertrophia

normalizált falstressz

$$\text{Falstressz} = \frac{P \uparrow \times R \downarrow}{h \uparrow \uparrow}$$

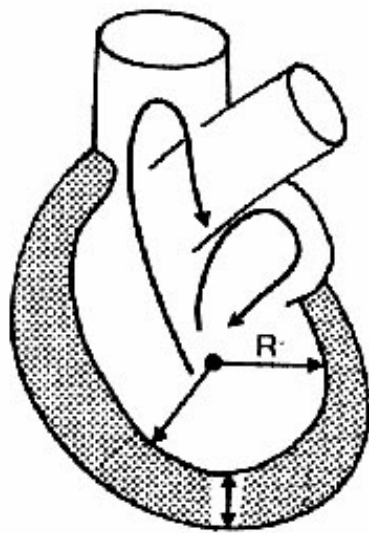
HYPERTROPHIA + DILATÁCIÓ

falstressz \uparrow

$$\text{Falstressz} = \frac{P \uparrow \times R \uparrow}{h \uparrow}$$

Térfogat-túlterhelés okozta hypertrophia

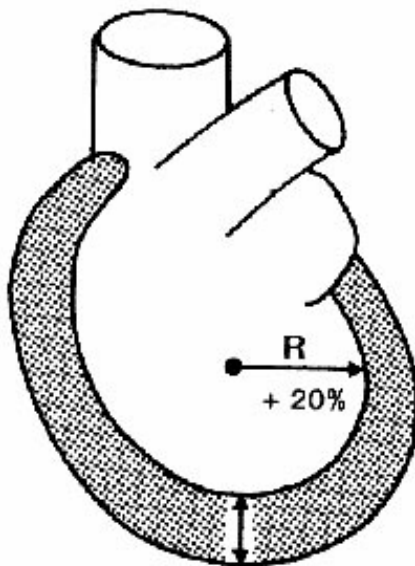
AORTA VAGY MITRÁLIS INSUFFICIENTIA (REGURGITÁCIÓ)



térfogati terhelés

billentyű elégtelenség

$$\text{falstressz} = \frac{P \times R}{h}$$

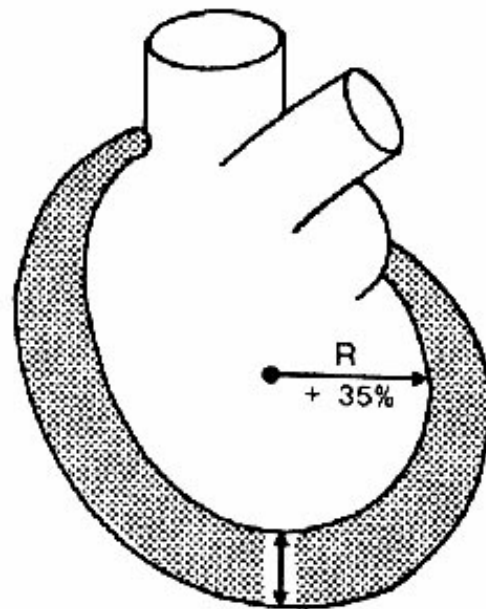


$h + 20\%$

dilatált hypertrophiás myocardium

- kompenzált
- falstressz normalizált

$$\text{falstressz} = \frac{P \times R \uparrow}{h \uparrow}$$



$h + 20\%$

szívelégtelenség

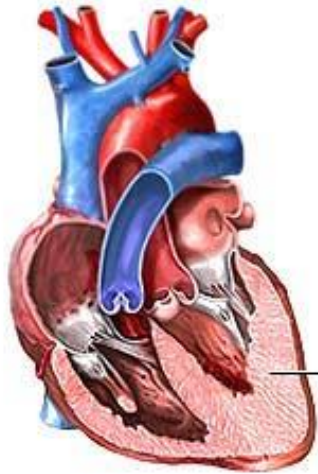
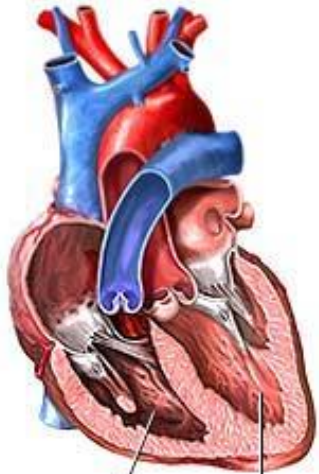
fokozott falstressz

$$\text{falstressz} \uparrow = \frac{P \times R \uparrow \uparrow}{h \uparrow}$$

Hypertrophiás cardiomyopathia

Normal heart

Hypertrophic cardiomyopathy



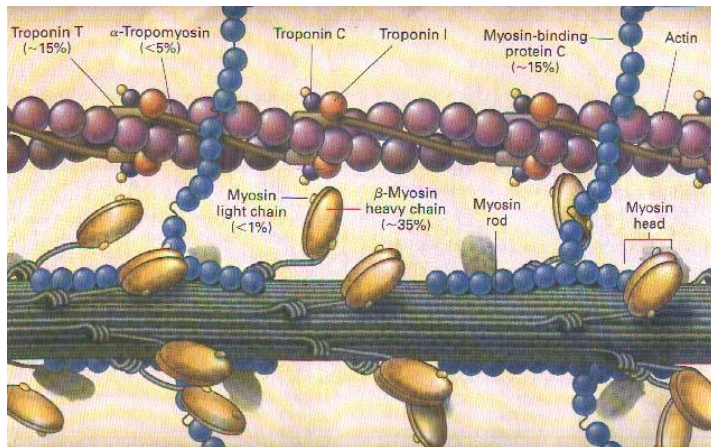
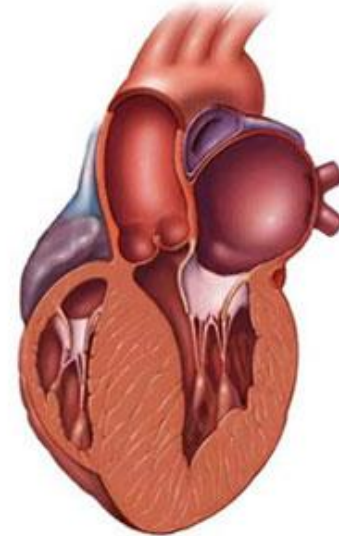
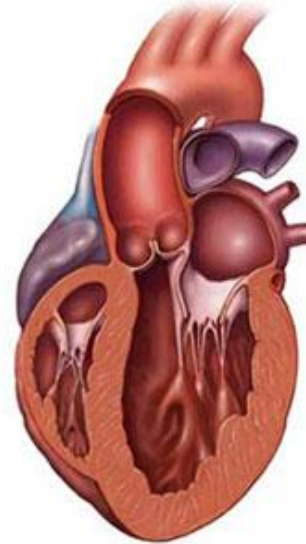
Right ventricle
Left ventricle

Enlargement
of the heart
muscle

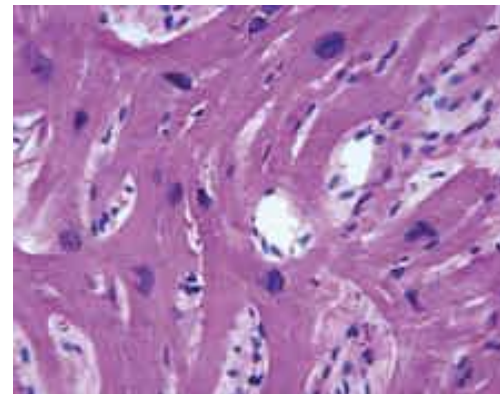
ADAM.

Normal heart

Heart with Hypertrophic
Cardiomyopathy



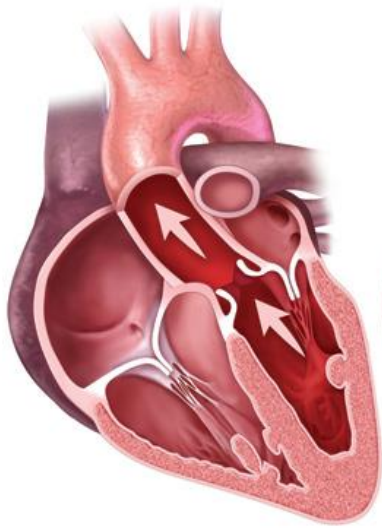
© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



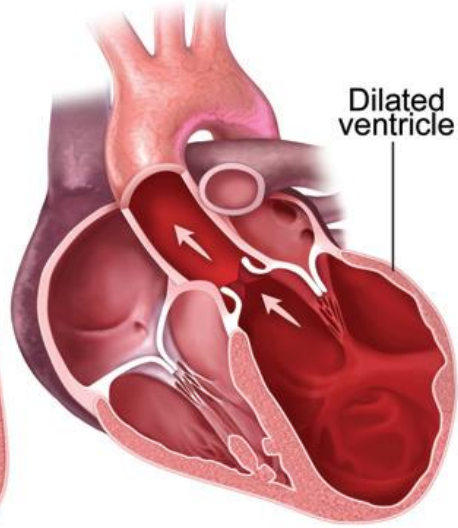
© 2007 Elsevier Inc.

Dilatatív cardiomyopathia

Normal Heart

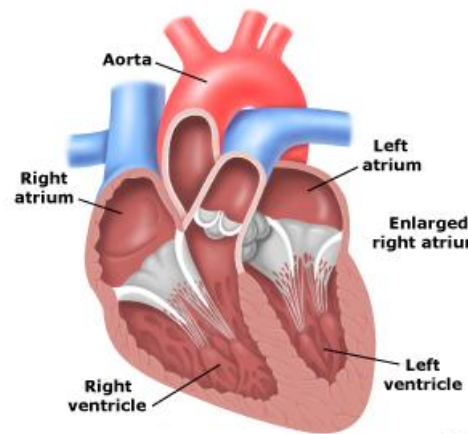


Dilated Cardiomyopathy

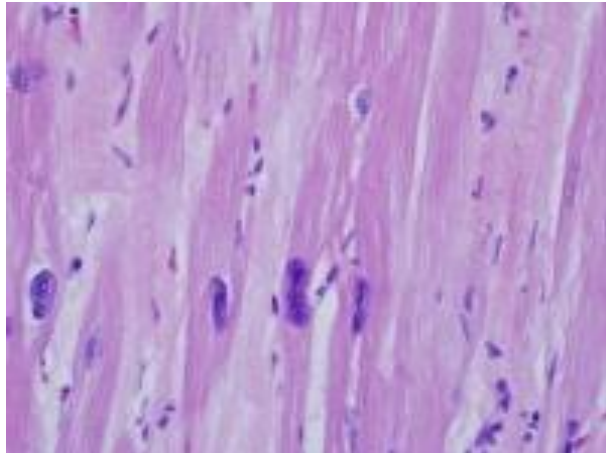
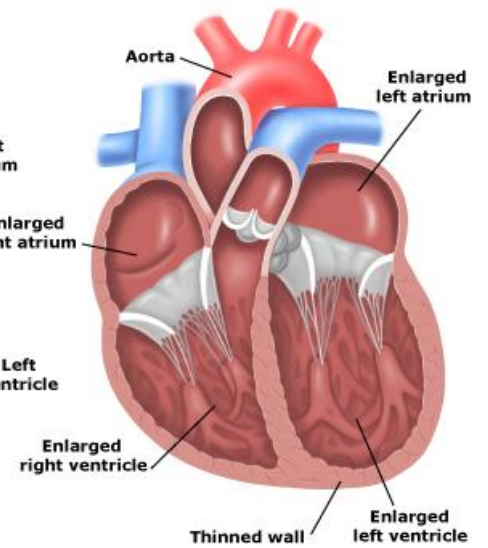


© medmovie.com

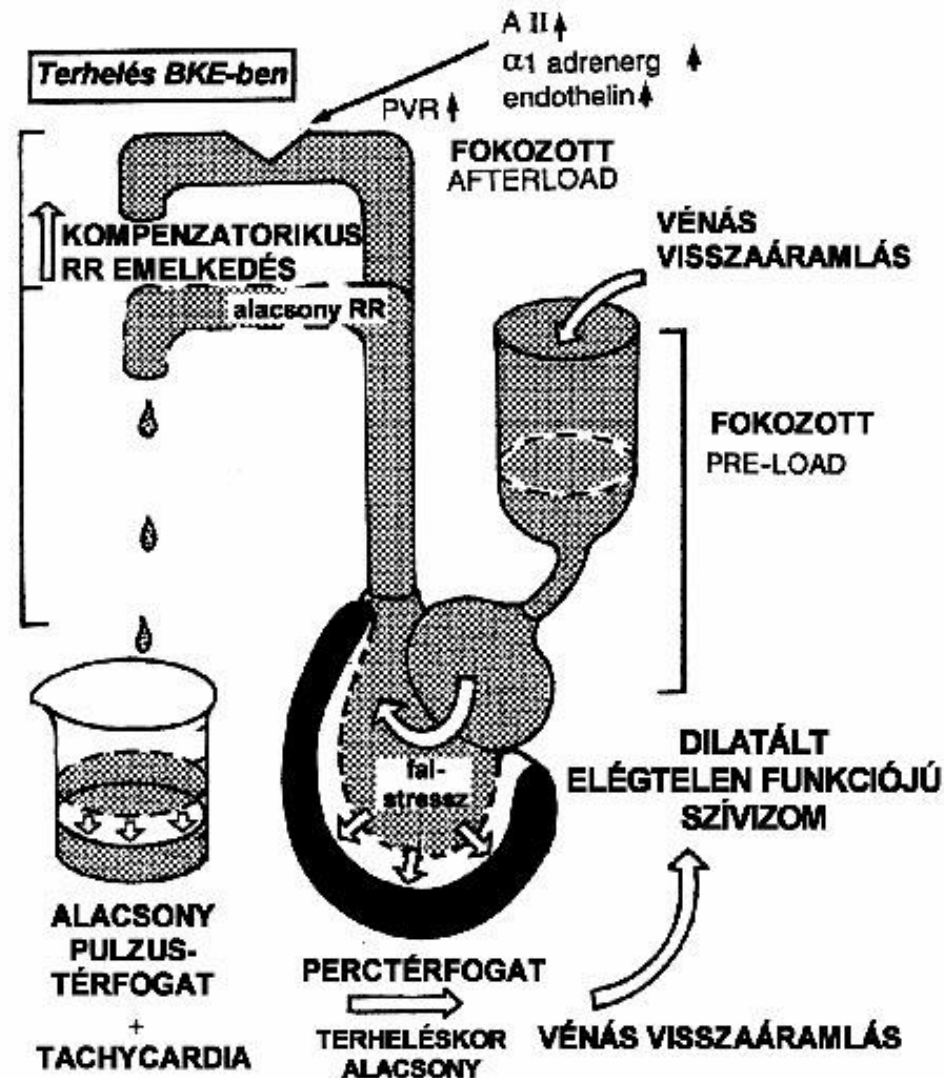
Normal



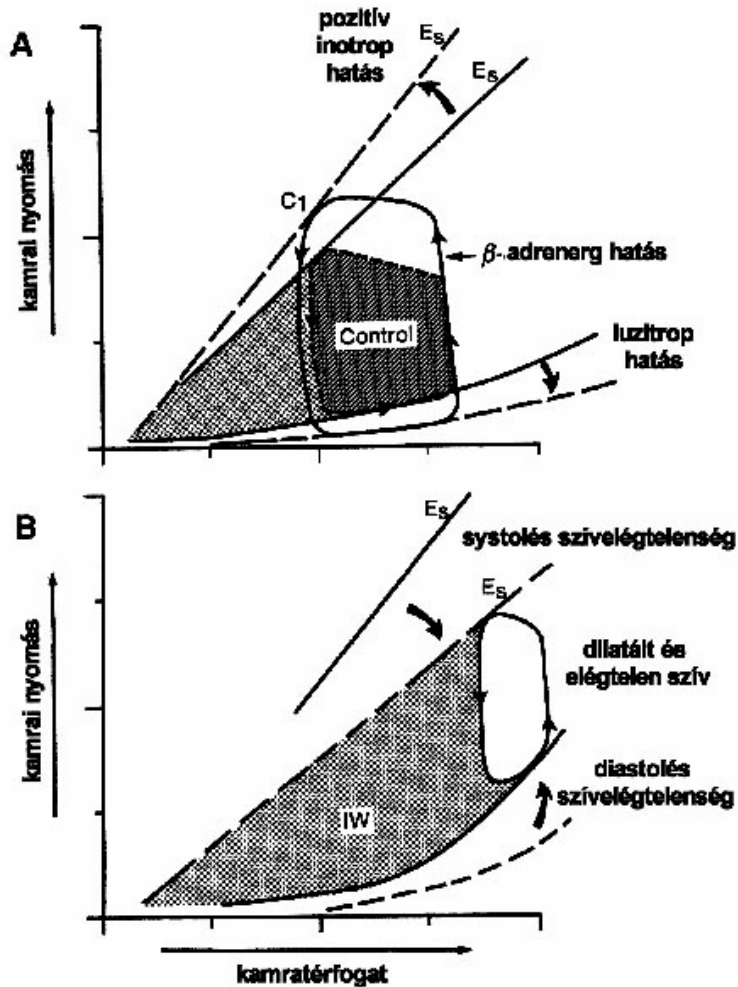
Dilated cardiomyopathy



Haemodynamikai változások chronikus szívelégtelenség során

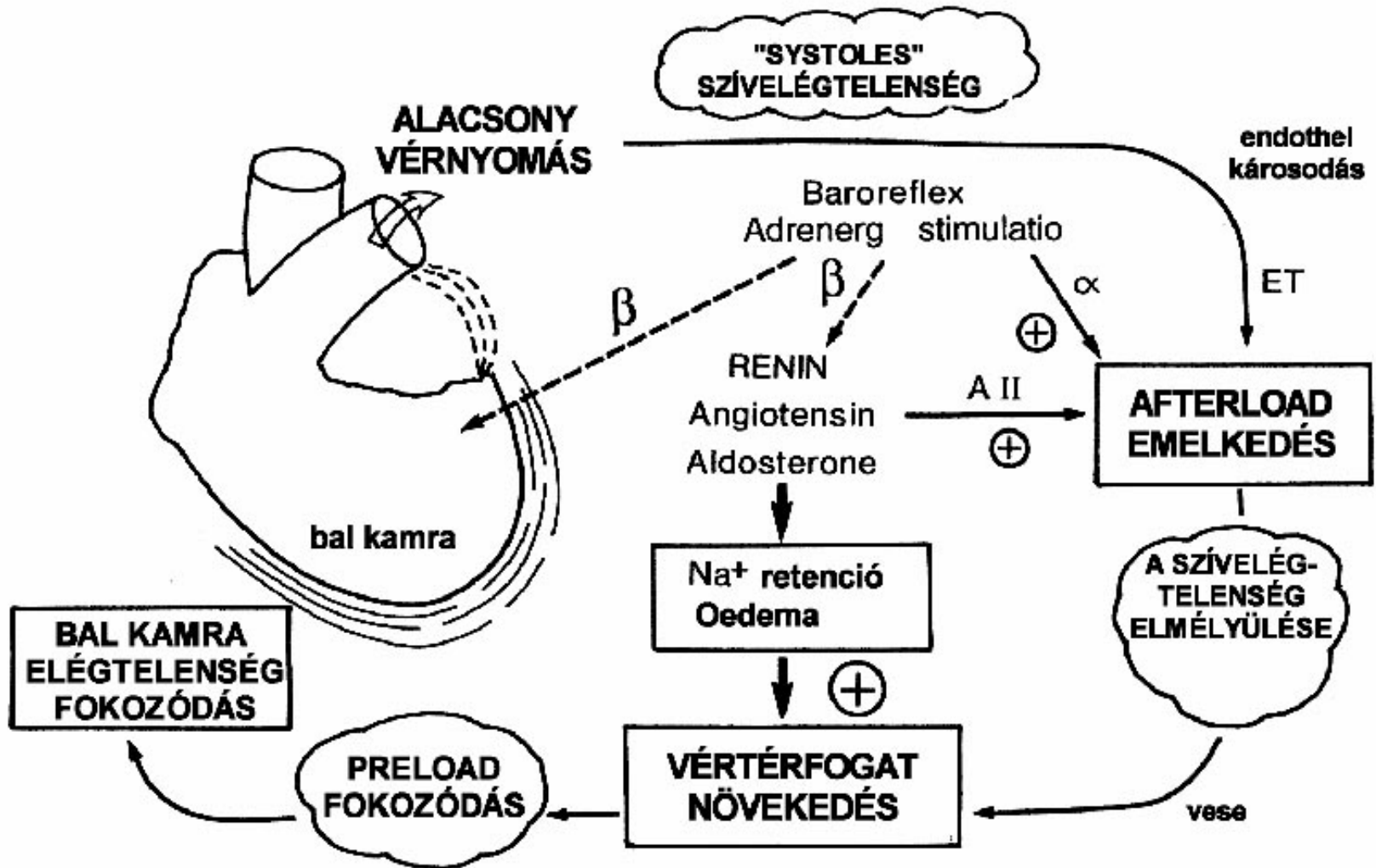


Energetikai különbségek egészséges és elégtelen működésű szívek között

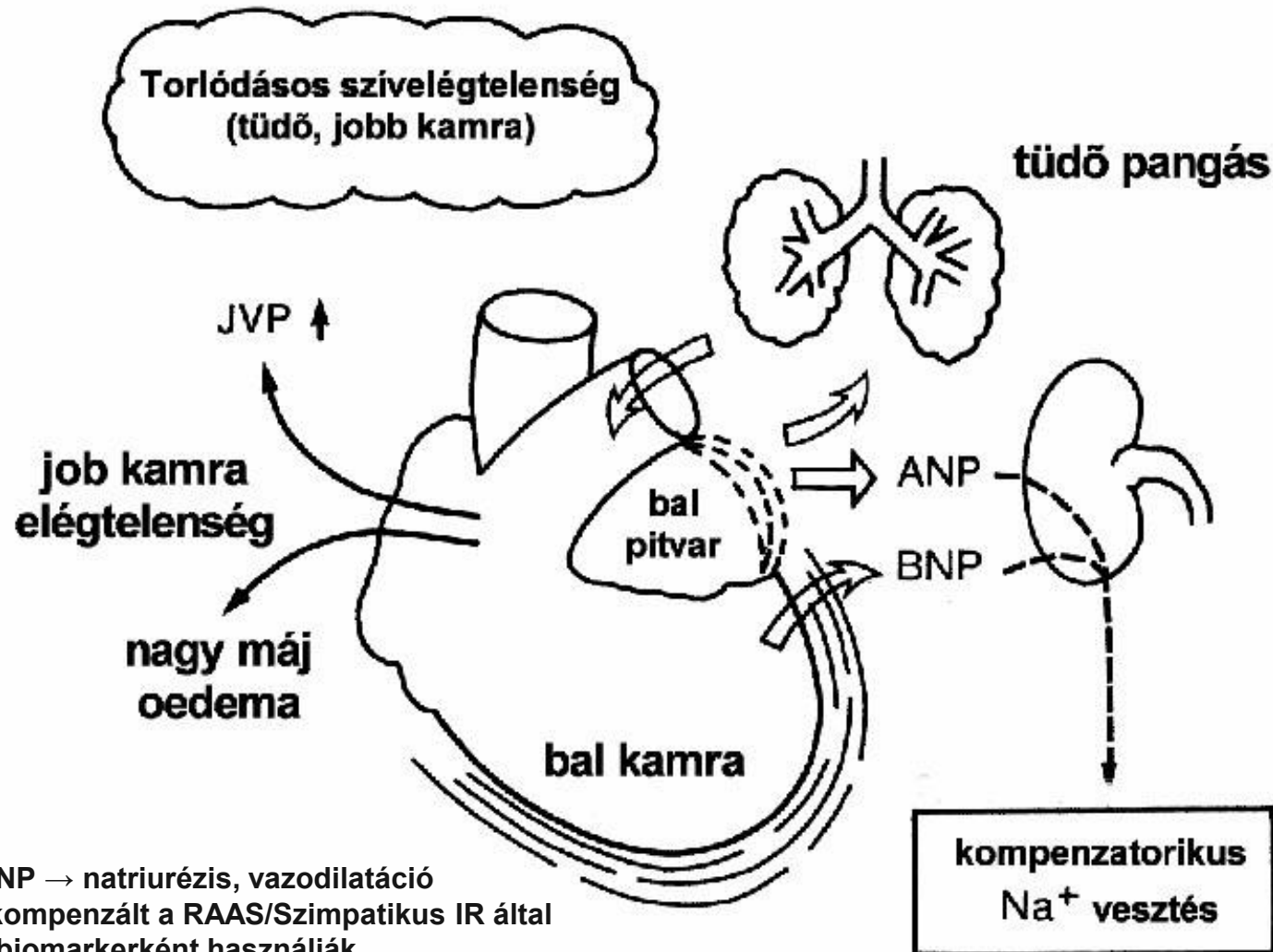


- SZE-ben: ESPVR meredekség \downarrow (kontraktilitás \downarrow), EDPVR balra tolódik (BK falmerevség \uparrow)
- hurok felszíne = külső munka (drasztikus csökkenés) + hatékonyság csökkenés

Systolés bal kamra elégtelenség

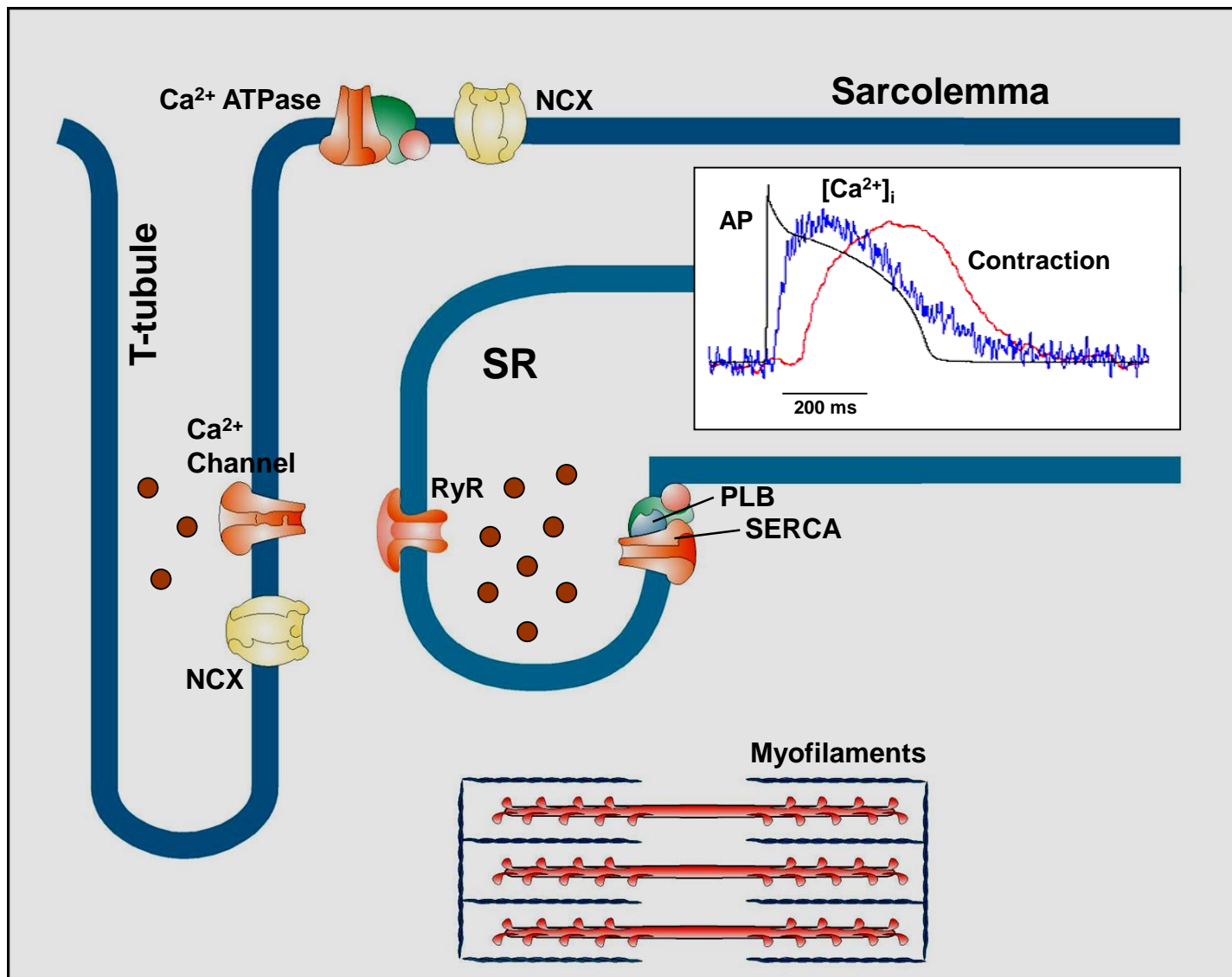


Diastolés bal kamrai elégtelenség



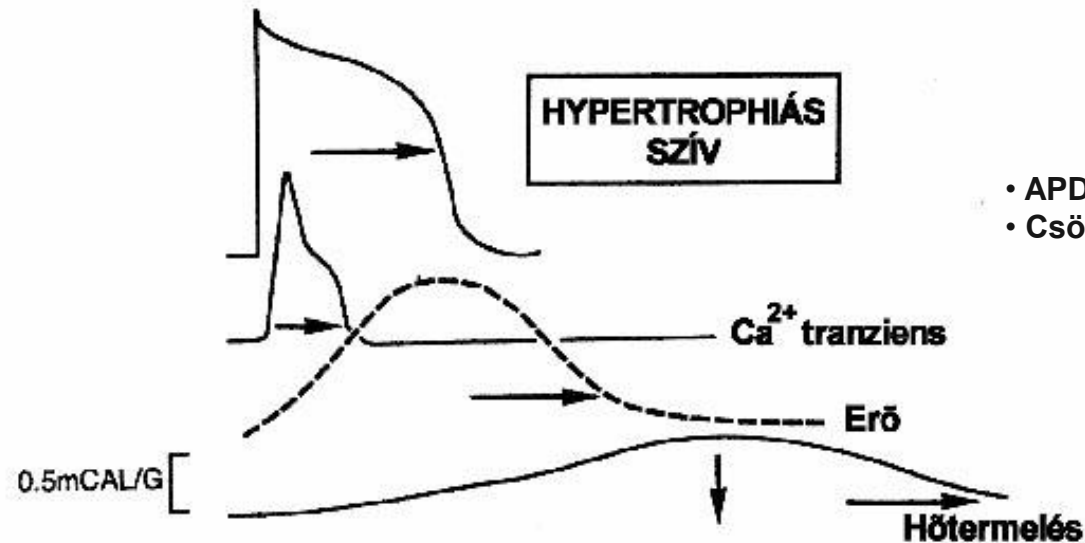
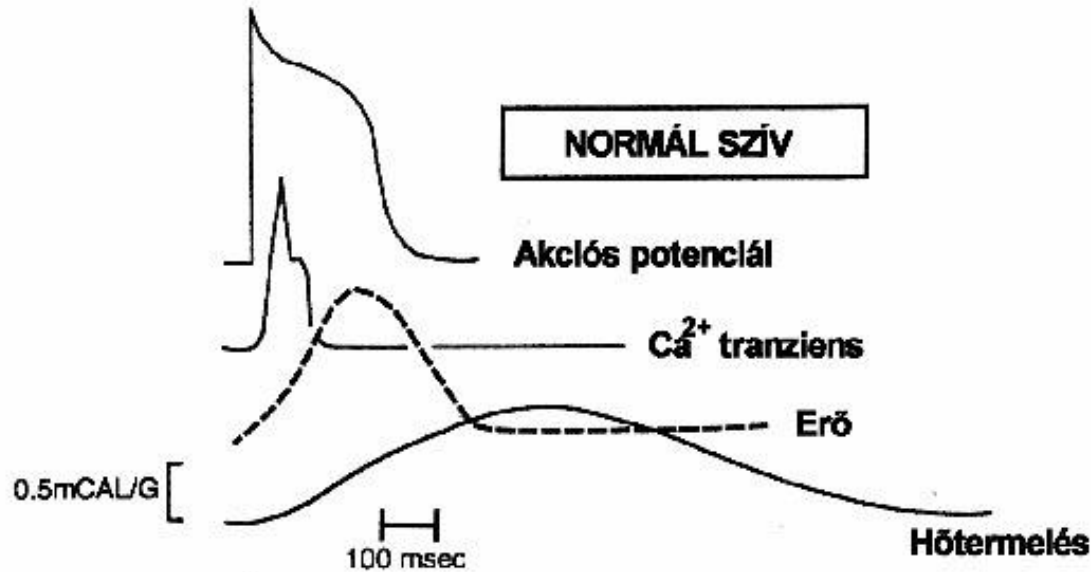
- ANP/BNP → natriurézis, vazodilatáció
- De túlkompenzált a RAAS/Szimpatikus IR által
- BNP-t biomarkerként használják

Excitációs-kontrakciós kapcsolat és Ca^{2+} transzport



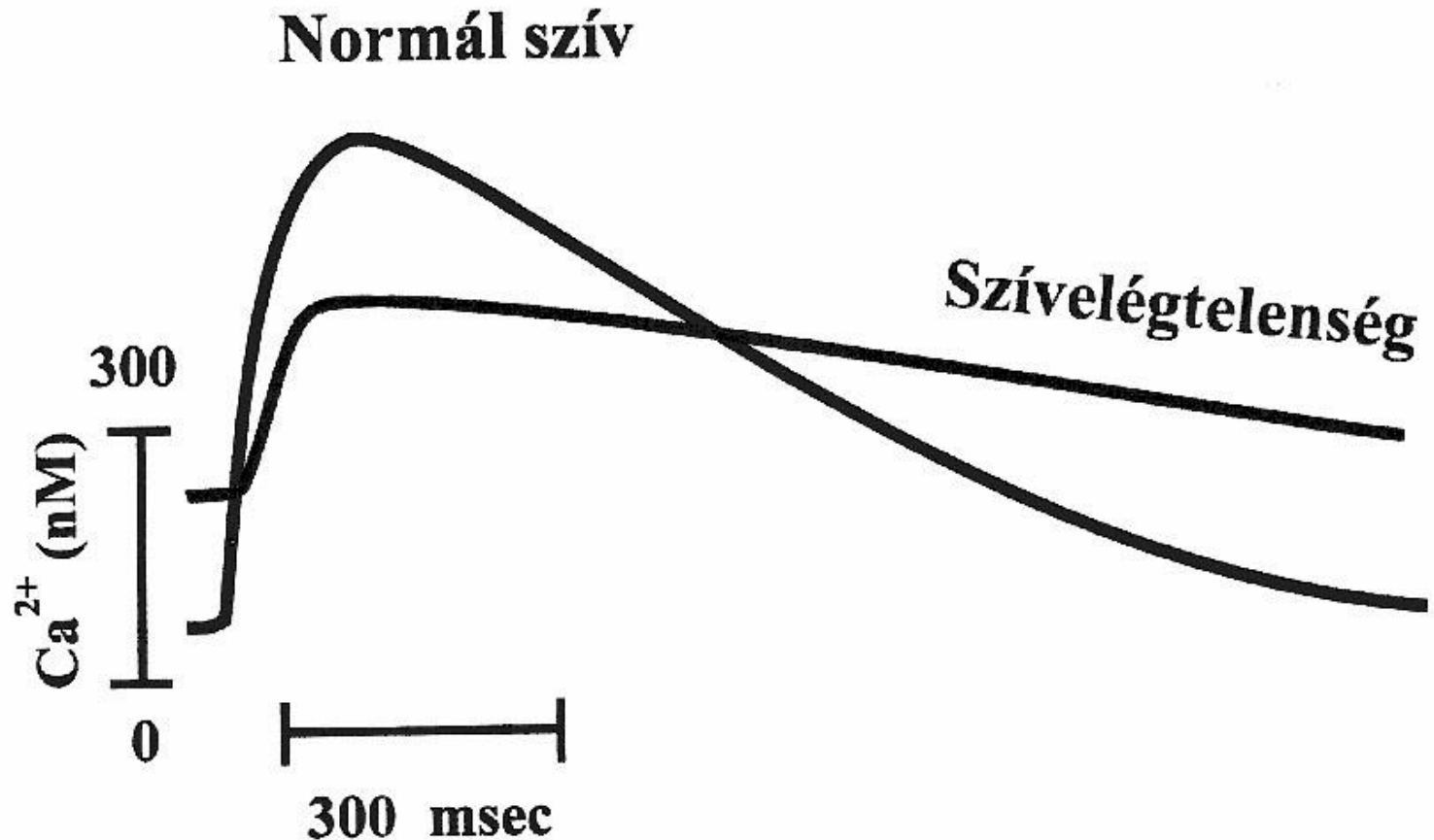
Adapted from Sjaastad et al., 2003

A kontraktilis funkció sejtszintű meghatározói chronicus szívelégtelenség során



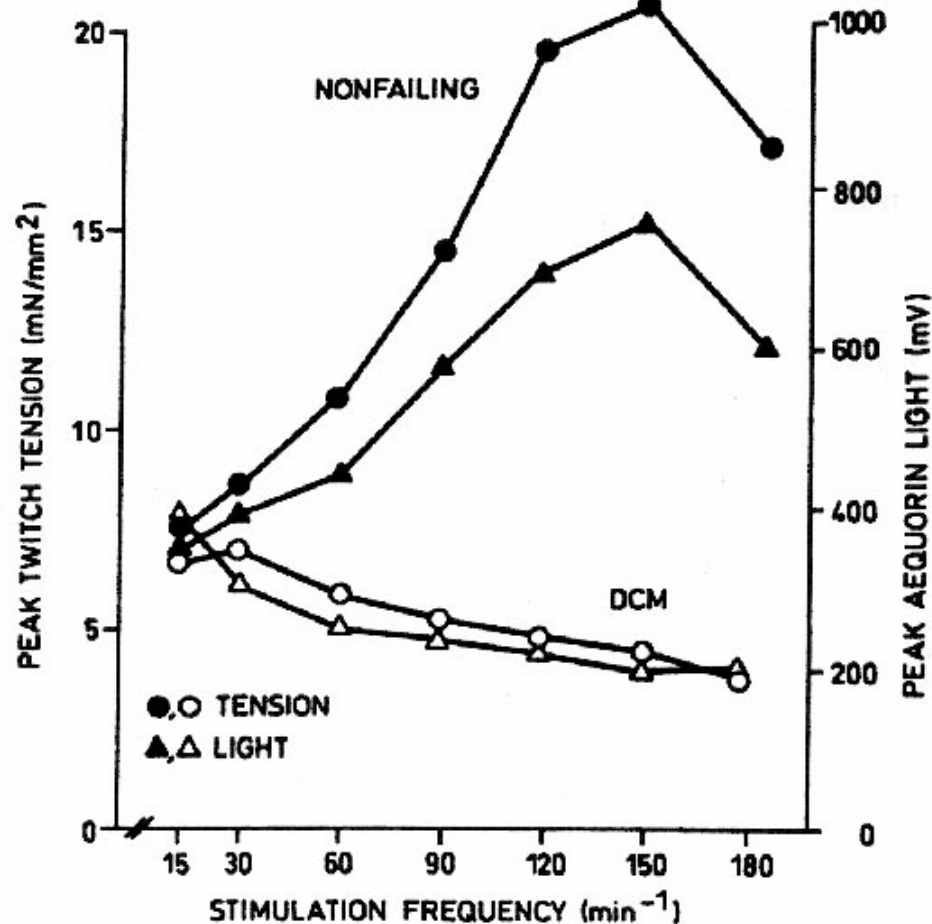
- APD megnyúlás: K^+ csatorna eltérések ($I_{K1} \downarrow$, $I_{to} \downarrow$)
- Csökkent i.c. Ca^{2+} : SERCA diszfunkció, RyR csorgás

A Ca^{2+} -tranziens lefutása chronicus szívelégtelenségben



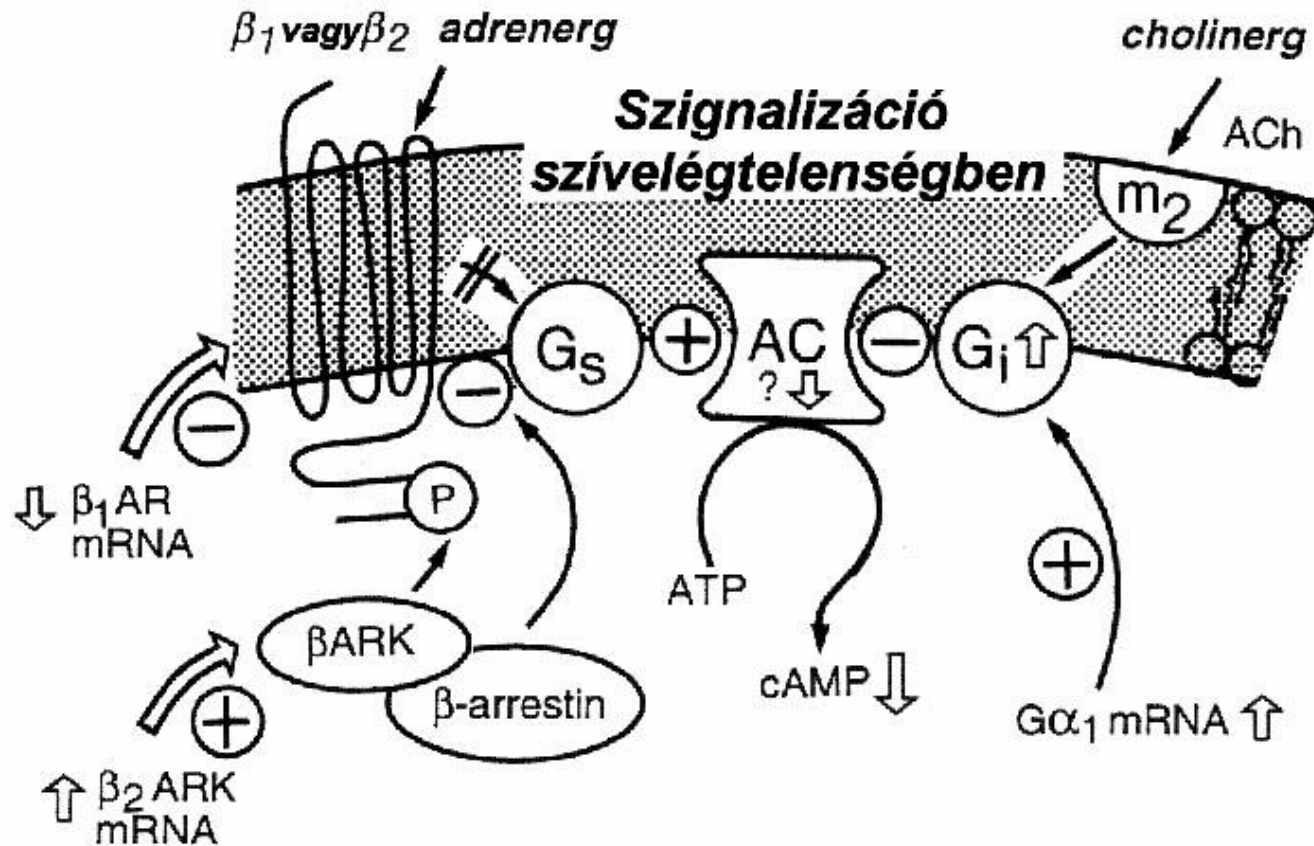
- Csökkent amplitúdó → ↓ szisztolés erő
- Elnyúlt leszálló szár → csökkent relaxáció (diasztolés diszfunkció)
- Magyarázat arra, hogy SZE-ben szisztolés és diasztolés problémák egyaránt szerepelnek.

A pozitív lépcsőjelenség hiánya chronicus szívelégtelenségben



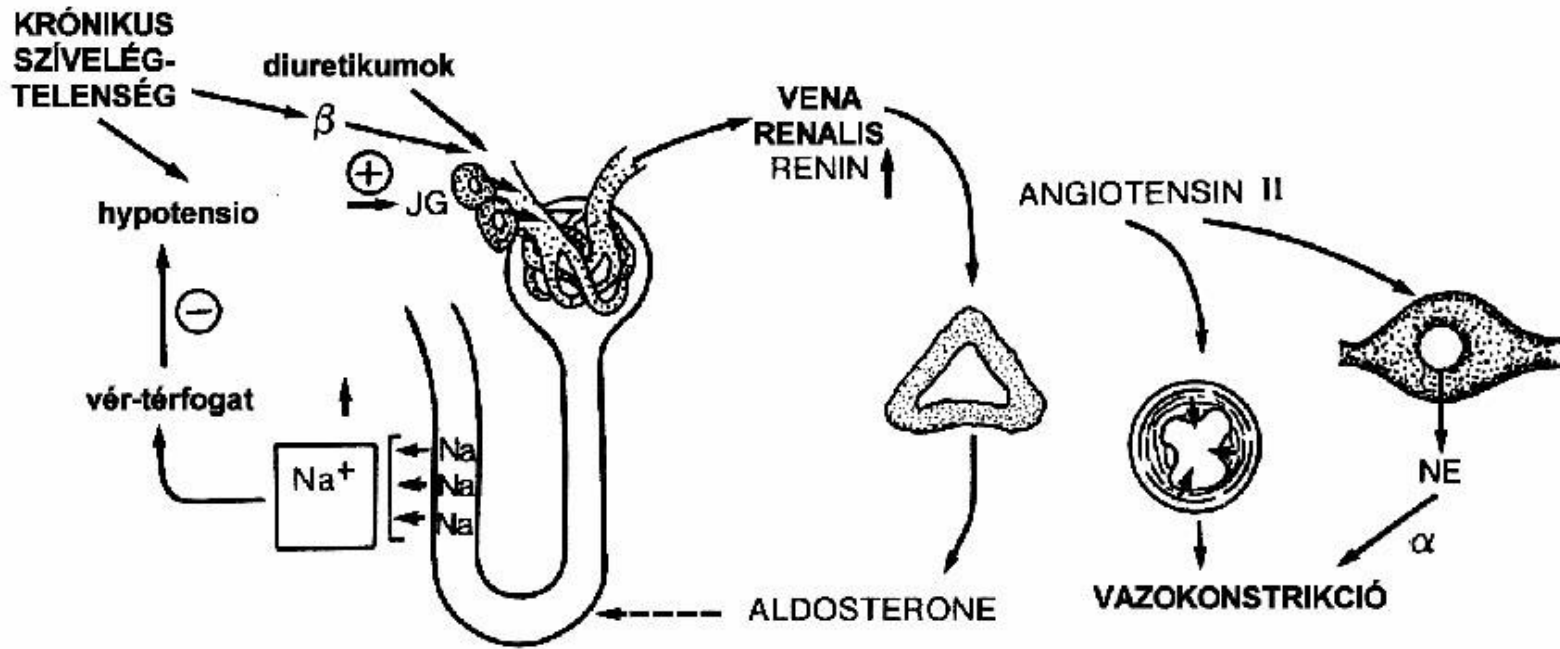
- Normál: ↑frekvencia → ↑SR Ca²⁺ töltöttség → ↑erő
- SZE: SERCA működészavar, RyR csorgás → SR Ca²⁺ töltődés limitált
- Klinikailag: korlátozott fizikai terhelhetőség

A β - adrenerg szignalizáció változása chronicus szívelégtelenségben



- Paradox: Szimp. IR aktiváció kezdetben kompenzál
- Krónikus aktiváció hatására \rightarrow receptor diszfunkció
- A β -blocker terápia racionális háttere (ellentmondásos de működik!)

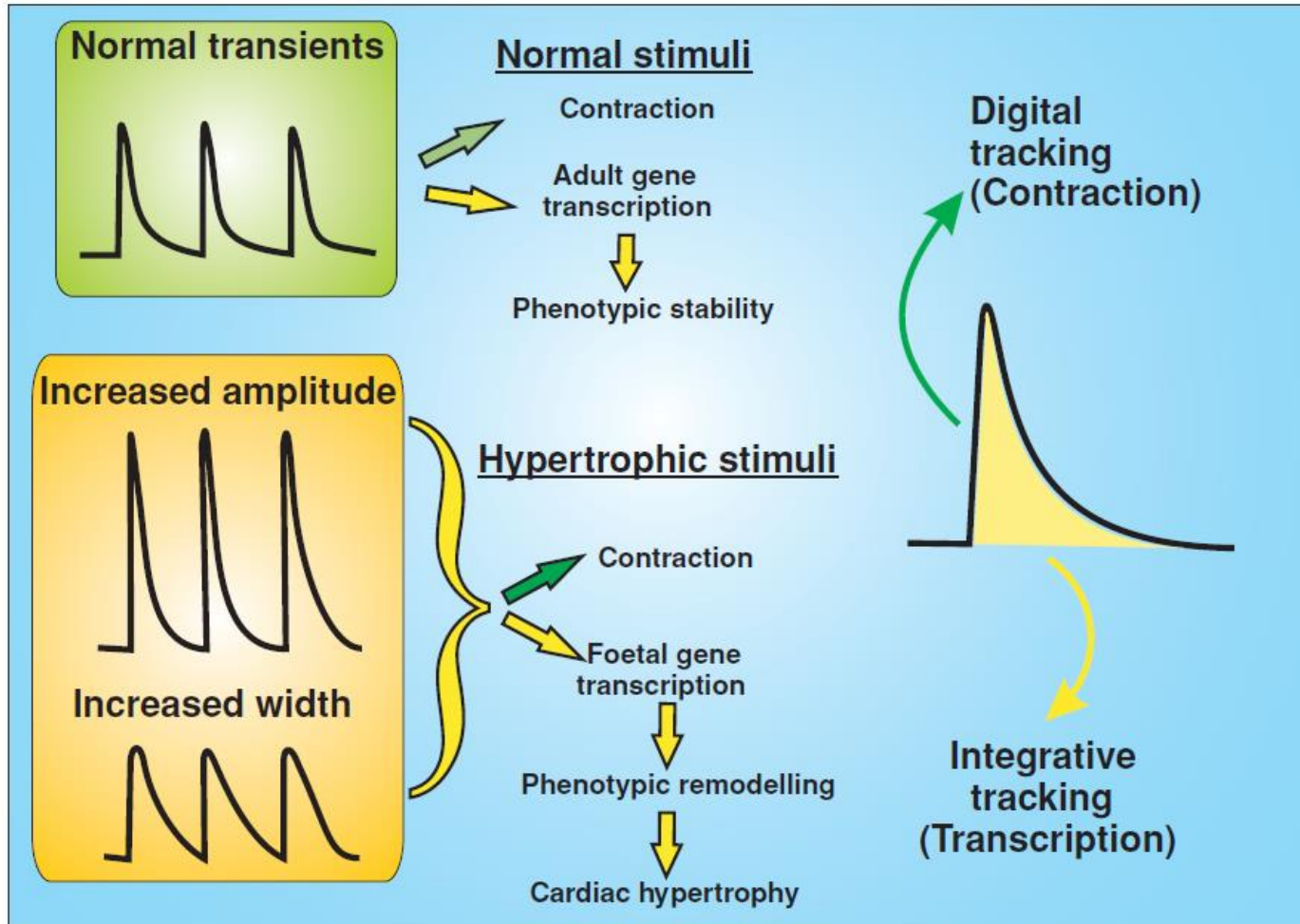
A renin-angiotenzin rendszer működése chronicus szívelégtelenségben



Az Angiotensin II szívhatásai:

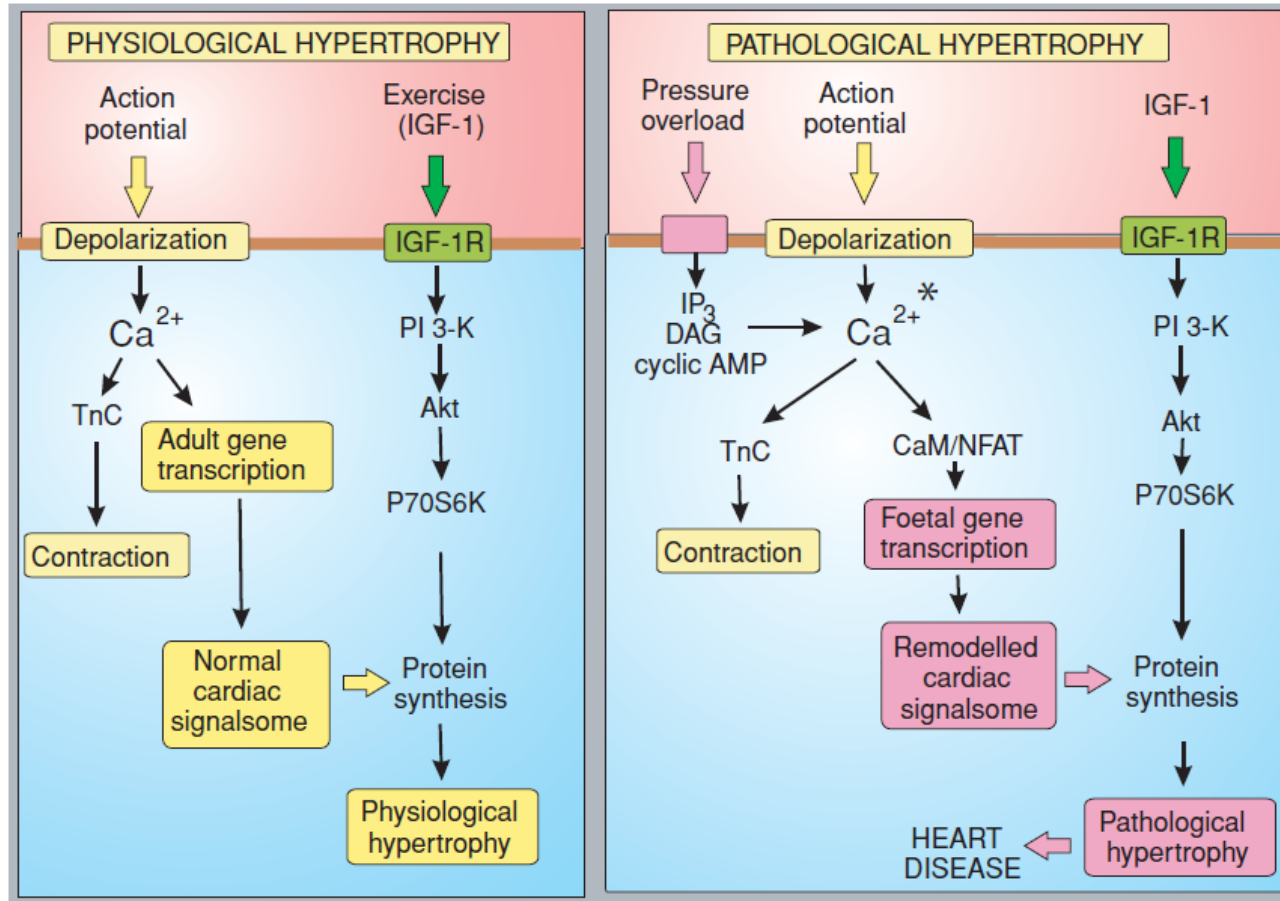
- Direkt: ↑ kontraktilitás (kezdetben), hipertrófiás szignalizáció (később)
- Indirekt: ↑ utóterhelés, ↑ aldoszteron
- ACE inhibitorok és ARBk: a SZE terápia sarokkövei

A hypertrophiás folyamat feltételezett háttere



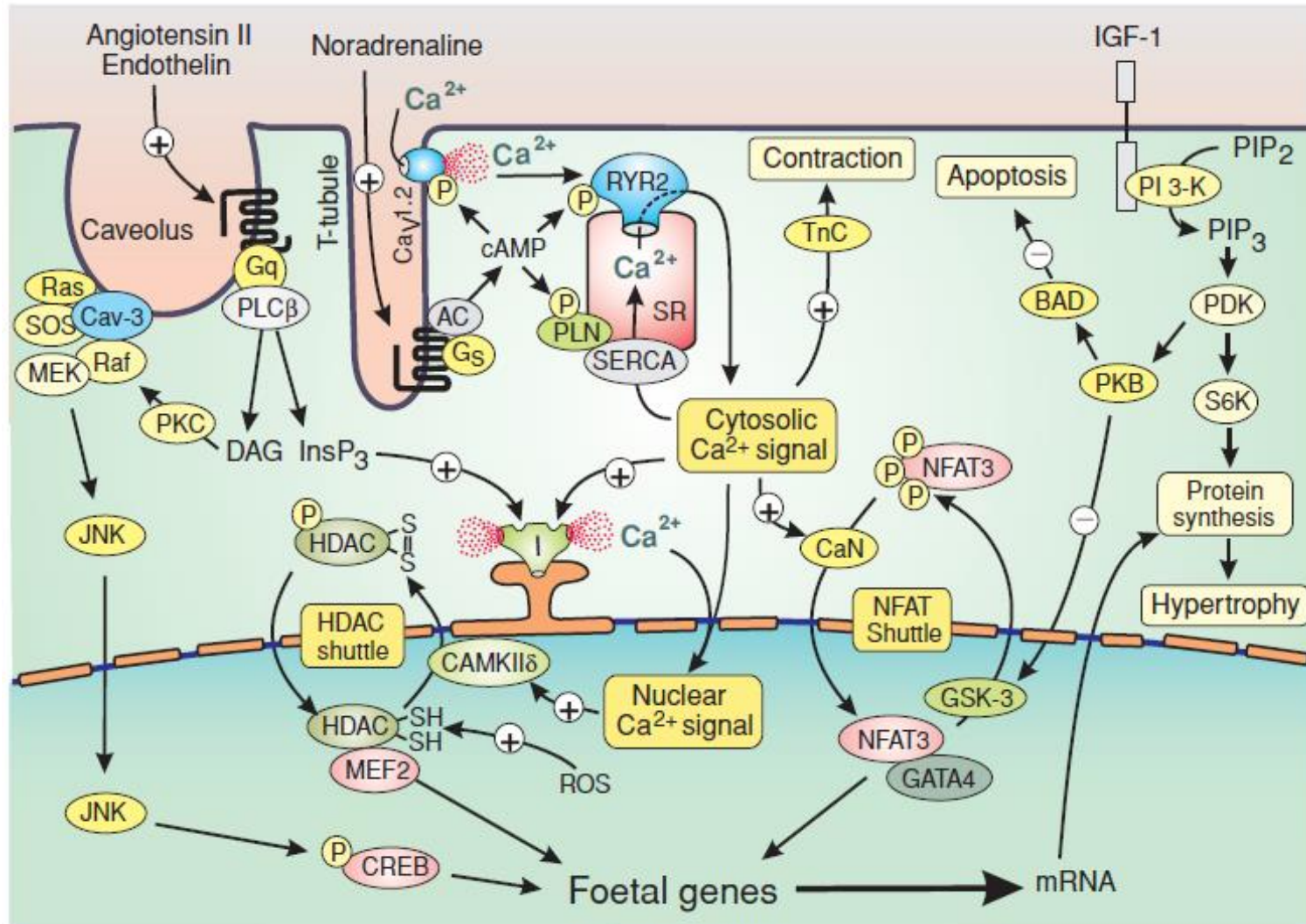
A normális Ca²⁺ tranziens jelek mind a kontrakciót, mind a felnőtt gének transzkripcióját vezérik a fenotípus stabilitásának fenntartása érdekében. A szívhipertrofiát kiváltó körülmények között a módosult Ca²⁺ tranziens jelek (amplitúdó és/vagy szélesség növekedése), mind a kontrakció fokozását, mind a magzati gének aktiválását kiválthatják, ami végül a szív hipertrofiához vezető fenotípus átalakulását eredményezi.

Fiziológiás és patológias szív hypertrophia

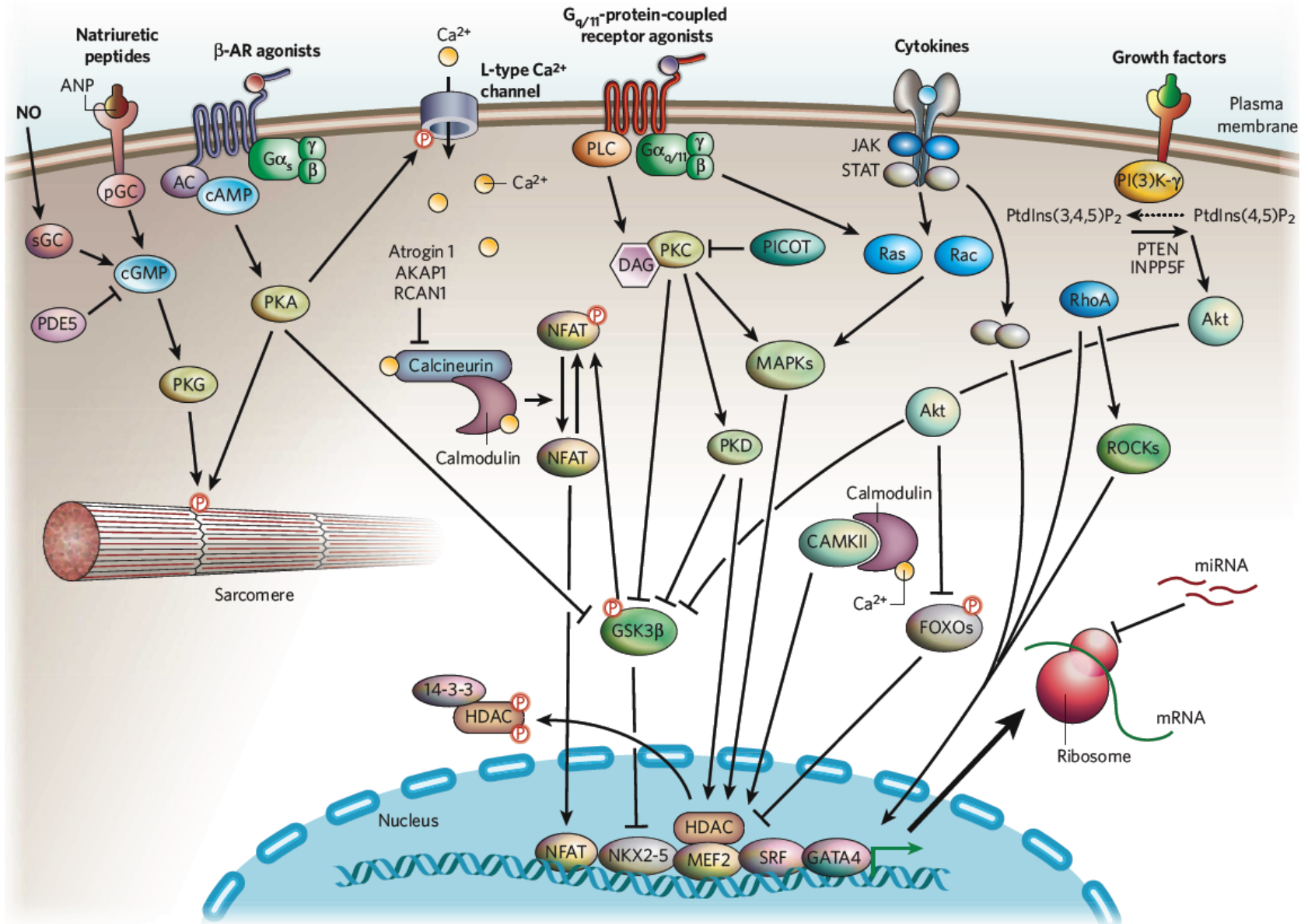


Élettani (fiziológiás) hipertrófiában az akciós potenciálok Ca^{2+} jelet generálnak, amely szabályozza az összehúzódást, és a felnőtt gének működésének fenntartásával stabilizálhatja a normális szívre jellemző szignalizációs rendszert is. A testmozgás során termelődő inzulin-szerű növekedési faktor 1 (IGF-1) ezt a felnőtt sablont használja, amikor a PtdIns 3-kináz (PI 3-K) jelátviteli útvonalon keresztül aktiválja a fehérjeszintézist. Patológias hipertrófia esetén a nyomás túlterhelés olyan jelátviteli útvonalakat aktivál, amelyek megváltoztatják a Ca^{2+} jel természetét (*), ez egy magzati génkészletet aktivál, és így a szignalizációs rendszer átalakulásához is vezetve, szívbetegséget okoz.

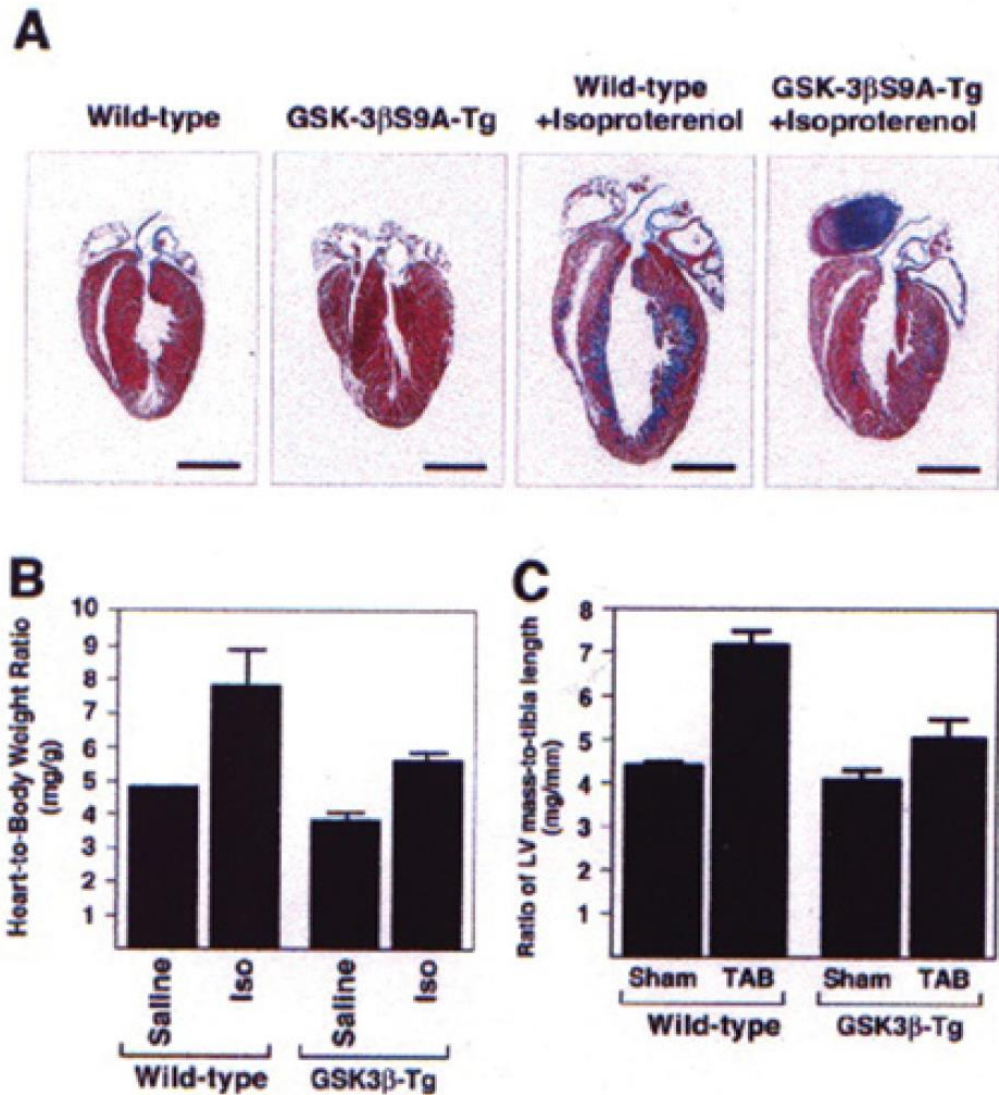
A hypertrophiás folyamatokért felelős szignalizációs útvonalak



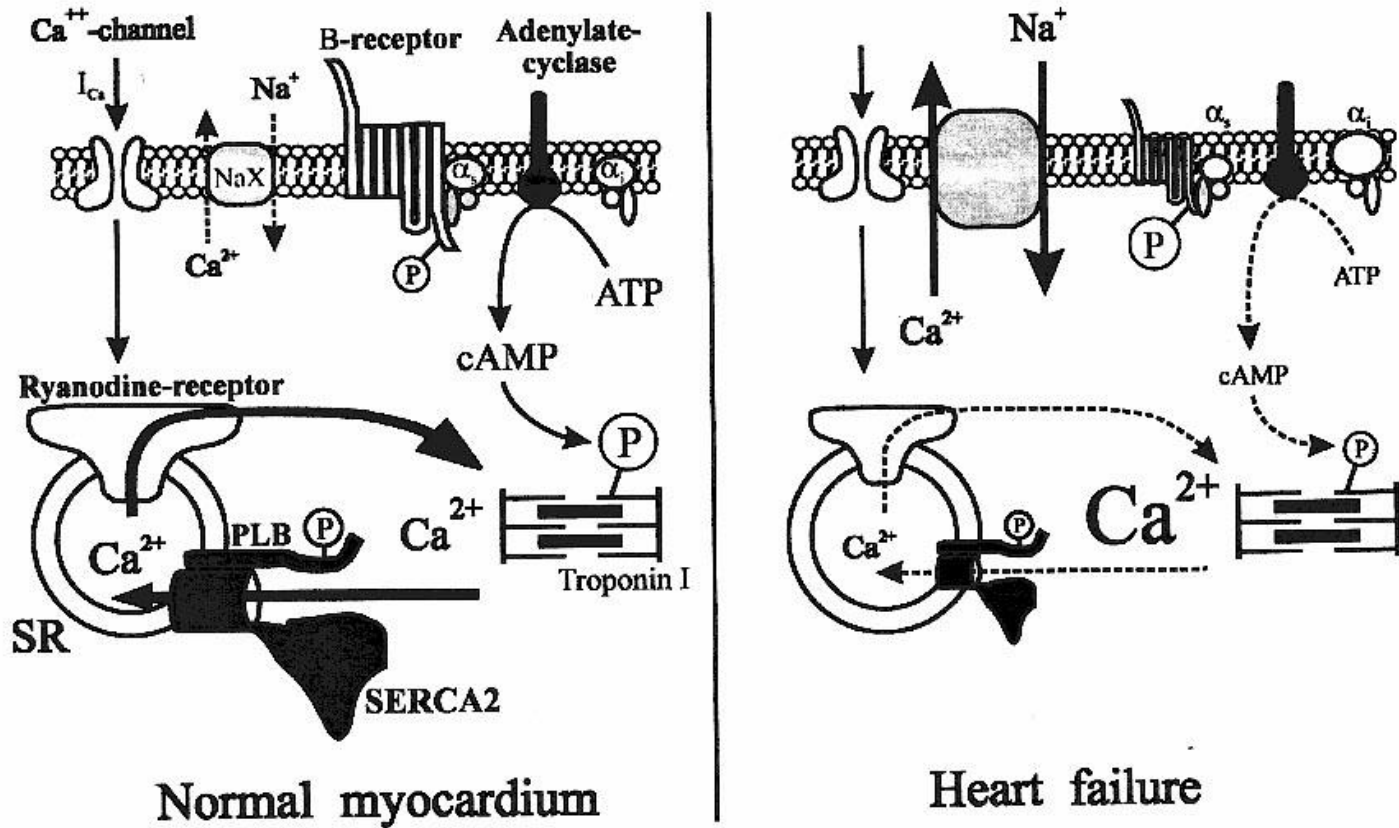
Parallel szignalizációs mechanizmusok és csomópontok



GSK-3 β és szív hipertrófia



A chronic szívelégtelenséget kísérő molekuláris változások



A sémából fakadó terápiás célpontok:

β -blokkolók (paradox előny)

ACE-gátlók (blokkolják a RAAS-t)

Kísérleti stádiumban: SERCA-fokozók, RyR-stabilizátorok