

Univerzita Karlova v Praze

1. Lékařská fakulta

Studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Jan Kvasnička

Analýza echokardiografických nálezů u nemocných s primární a sekundární hypertenzí pomocí nových sofistikovaných modalit

Analysis of echocardiographic findings in patients with primary and secondary hypertension using new sophisticated modalities

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Robert Holaj, MBA, CSc.

Konzultant: doc. MUDr. Ján Rosa, Ph.D.

Praha, 2023

Obsah:

Abstrakt

Abstract

1. Úvod

2. Esenciální arteriální hypertenze

2.1. Etiologie a patofyziologie esenciální hypertenze

2.2. Organové postižení u arteriální hypertenze

2.3. Postižení srdce v důsledku hypertenze

3. Sekundární arteriální hypertenze

3.1. Primární hyperaldosteronismus

3.1.1. Etiologie a patofyziologie primárního hyperaldosteronismu

3.1.2. Postižení srdce u primárního hyperaldosteronismu

3.2. Feochromocytom a funkční paragangliom

3.2.1. Etiologie a patofyziologie feochromocytomu a funkčního paragangliomu

3.2.2. Postižení srdce u feochromocytomu a funkčního paragangliomu

4. Echokardiografické vyšetření srdce

4.1. Echokardiografie u nemocných s arteriální hypertenzí

4.2. Speckle tracking echokardiografie

5. Cíle práce a hypotézy

6. Metodologie

6.1. Měření krevního tlaku

6.2. Laboratorní analýza

6.3. Echokardiografické vyšetření

6.4. Statistické zpracování

7. Výsledky výzkumné práce

7.1. Výsledky první fáze práce

7.1.1. Charakteristika souboru

7.1.2. Laboratorní výsledky

7.1.3. Echokardiografické parametry

7.2. Výsledky druhé fáze práce

7.2.1. Charakteristika souboru

7.2.2. Laboratorní výsledky

7.2.3. Echokardiografické parametry

8. Diskuse

9. Závěr, zhodnocení hypotéz a cílů práce

10. Souhrn/Summary (česky i anglicky)

Vlastní publikace

Přehled použité literatury

Poděkování

Abstrakt

Úvod: Postižení srdce při esenciální hypertenzi (EH) je jedním z nejzávažnějších důsledků působení vysokého krevního tlaku. V případě sekundární hypertenze se však může uplatňovat více patofyziologických efektů. Například feochromocytomy (FEO), což jsou nádory vycházející z chromafinních buněk dřeně nadledvin, mají schopnost produkovat, metabolizovat a vylučovat katecholaminy. Nadprodukce katecholaminů vede mnoha mechanismy k srdečnímu i jinému postižení. Cílem naší práce bylo tuto skutečnost ověřit a zároveň vyzkoumat, zda globální longitudinální strain (GLS), měřený pomocí speckle tracking echokardiografie dokáže toto poškození detekovat časněji a stejně tak zjistit i úpravu funkce po adrenalektomii.

Metody: Analyzovali jsme 17 nemocných s FEO a 18 nemocných s EH se stejnými hemodynamickými parametry. Následně se nám počet nemocných s FEO podařilo rozšířit na 24 a byli vyšetřeni i 1 rok po adrenalektomii.

Výsledky: Nemocní s FEO se nelišili v echokardiografických parametrech včetně ejekční frakce levé komory ve srovnání s EH ($0,69 \pm 0,04$ vs. $0,71 \pm 0,05$; NS), nicméně měli významně nižší hodnotu GLS ($-14,8 \pm 1,5$ vs. $-17,8 \pm 1,7$; $p < 0,001$). Rok po adrenalektomii se parametr GLS zlepšil ($-14,3 \pm 1,8$ vs. $-17,7 \pm 1,6$ %; $p < 0,001$). Nejvýraznější rozdíl ve zlepšení byl patrný v apikálních segmentech levé komory ve srovnání se středními a bazálními ($-5,4 \pm 5,0$ vs $-1,9 \pm 2,7$ vs $-1,6 \pm 3,8$; $p < 0,01$).

Závěry: Nemocní s FEO mají nižší hodnotu GLS než nemocní s EH, což naznačuje, že katecholaminy indukují časný subklinický pokles systolické funkce LK. Adrenalektomie vede ke zlepšení tohoto subklinického poškození. Tento efekt je nejvíce patrný v apikálních segmentech levé komory.

Abstract

Introduction: Heart damage in essential hypertension (EH) is one of the most serious consequences of high blood pressure. However, in the case of secondary hypertension, multiple pathophysiological effects may apply. For example, pheochromocytomas (PHEOs), which are tumors arising from the chromaffin cells of the adrenal medulla, have the ability to produce, metabolize, and secrete catecholamines. Overproduction of catecholamines leads to cardiac and other impairments by many mechanisms. The aim of our work was to verify this fact and at the same time to investigate whether global longitudinal strain (GLS), measured using speckle tracking echocardiography, can detect this damage earlier and also determine the adjustment of function after adrenalectomy.

Methods: We analyzed 17 patients with PHEO and 18 patients with EH with the same hemodynamic parameters. Subsequently, we managed to increase the number of patients with PHEO to 24, and they were also examined 1 year after adrenalectomy.

Results: Patients with PHEO did not differ in echocardiographic parameters including left ventricular ejection fraction compared to EH (0.69 ± 0.04 vs. 0.71 ± 0.05 ; NS), however, they had significantly lower GLS (-14.8 ± 1.5 vs. -17.8 ± 1.7 ; $p < 0.001$). One year after adrenalectomy, the GLS parameter improved (-14.3 ± 1.8 vs. $-17.7 \pm 1.6\%$; $p < 0.001$). The most significant difference in improvement was present in the apical segments of the left ventricle compared to the middle and basal segments (-5.4 ± 5.0 vs -1.9 ± 2.7 vs -1.6 ± 3.8 ; $p < 0.01$).

Conclusions: Patients with PHEO have lower GLS than patients with EH, suggesting that catecholamines induce an early subclinical decline in LV systolic function. Adrenalectomy results in improvement of this subclinical damage. This effect is most evident in the apical segments of the left ventricle.

1. Úvod

Arteriální hypertenze je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění s celosvětově neustále narůstající prevalencí, která se pohybuje okolo 31% ⁽¹⁾. V České republice se v dospělé populaci ve věku 25-64 let pohybuje prevalence dokonce okolo 40% (se zřetelnějším nárůstem ve vyšších věkových skupinách v uvedeném rozmezí) a z toho pouze 31% nemocných dosahuje léčbou cílových hodnot krevního tlaku (TK) pod 140/90 mmHg ⁽²⁾. Arteriální hypertenze je právě definována jako zvýšení TK měřeného v ordinaci nad 140/90 mmHg při minimálně dvou návštěvách a za dodržení vhodných podmínek k měření TK ⁽³⁾. Navíc i u osob s ještě normálním TK jsou jeho hodnoty dále rozděleny do několika kategorií. Klasifikace hodnot TK je uvedena v **Tabulce 1**. Pokud hodnoty systolického a diastolického TK spadají do různých kategorií, klasifikujeme tíži arteriální hypertenze u nemocného dle hodnoty vyšší.

Tabulka 1: Klasifikace hodnot TK (upraveno dle Doporučení České společnosti pro hypertenzi 2022)

Kategorie	Systolický TK (mmHg)	Diastolický TK (mmHg)
Optimální TK	< 120	<80
Normální TK	120 – 129	80 – 84
Vysoký normální TK	130 – 139	85 – 89
Hypertenze 1. stupně (mírná)	140 – 159	90 – 99
Hypertenze 2. stupně (středě závažná)	160 – 179	100 – 109
Hypertenze 3. stupně (těžká)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

TK: tlak krve

Měření TK auskultační metodou v ordinaci je nadále nejvíce používanou metodou. V praxi se však významně uplatňuje 24h ambulantní monitorování tlaku krve (AMTK), které je zlatým standardem měření TK mimo ordinaci a samozřejmě se využívá i

měření TK doma samotným nemocným. Pro tyto dvě metody máme jiné hraniční hodnoty, od kterých již považujeme TK za zvýšený, a tedy diagnostikujeme arteriální hypertenzi ⁽³⁾. Přehledně jsou tyto hodnoty uvedeny v **Tabulce 2**.

Tabulka 2: Hraniční hodnoty TK při AMTK a měření doma nemocným *((upraveno dle Doporučení České společnosti pro hypertenzi 2022))*

Kategorie	Systolický TK (mmHg)	Diastolický TK (mmHg)
Průměr AMTK celkově za 24h	≥130	≥80
Průměr AMTK v denní době	≥135	≥85
Průměr AMTK v noční době	≥120	≥70
Měření TK v domácích podmínkách	≥135	≥85

AMTK: ambulantní monitorování tlaku krve; TK: tlak krve

Tíže arteriální hypertenze, respektive stupňující se hodnoty systolického i diastolického TK, jsou v lineárním vztahu ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění, jako je ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, onemocnění periferních cév nebo cévní mozkové příhody ^(4, 5). Stupeň závažnosti arteriální hypertenze tedy musíme chápat spíše jako parametr pomáhající nám v léčebném postupu a také umožňující nám sjednocený parametr v rámci výzkumných prací. Celkově je arteriální hypertenze v globálním měřítku hlavním faktorem způsobujícím tyto jak fatální, tak nefatální kardiovaskulární příhody ⁽⁶⁾.

Arteriální hypertenzi rozdělujeme na základě etiopatogeneze na arteriální hypertenzi esenciální neboli primární (EH) a arteriální hypertenzi sekundární. EH rozumíme takovou, u které není zjistitelná jen jedna její vyvolávající příčina. Je to arteriální hypertenze postihující drtivou většinu (85-95%) všech nemocných s arteriální hypertenzí. Její patogeneze je velmi komplexní. Sekundární arteriální hypertenze naopak postihuje jen 5-15% ⁽⁷⁾ všech nemocných. Zvýšení TK je totiž v případě sekundární hypertenze důsledkem jiného konkrétního onemocnění jako je například onemocnění ledvin, endokrinologické onemocnění (primární

hyperaldosteronismus, Cushingův syndrom, feochromocytom), obstrukční spánková apnoe a další.

Arteriální hypertenze je často zprvu asymptomatické onemocnění, které však postupně vede nejprve k subklinickému a následně manifestnímu kardiovaskulárnímu či renálnímu poškození. Proto nemocní s arteriální hypertenzí a zejména již s rozvinutým kardiovaskulárním postižením mají horší prognózu, než osoby s normálním TK ⁽⁸⁾. Jedním z nejzávažnějších důsledků působení vysokého TK je hypertenzní poškození srdce. To se projeví zejména jeho morfologickými a funkčními změnami jako jsou různé formy hypertrofie levé komory (LK) a poruchy její diastolické a systolické funkce. Mezi základní metody pro diagnostiku těchto změn patří nepochybně echokardiografie. V posledních letech se k posouzení funkce LK začíná v klinické praxi již rutinně uplatňovat deformační analýza myokardu pomocí tzv. speckle tracking echokardiografie a následném výpočtu zejména tzv. globálního longitudinálního strainu (GLS) ⁽⁹⁾.

2. Esenciální arteriální hypertenze

2.1. Etiologie a patofyziologie esenciální hypertenze

U EH nejsme schopni přesně identifikovat jednu dominantní vyvolávající příčinu vzestupu TK. Jedná se tedy o komplexní multifaktoriální onemocnění, kdy zvýšení TK je dáno interakcí tří základních faktorů: genetického pozadí, faktorů zevního prostředí a poruchou endogenních regulačních mechanismů či metabolickými odchylkami. Z výše uvedených faktorů se pro vznik hypertenze jeví jako nejvíce významné ty, které ovlivňují renální funkce ⁽¹⁰⁾.

Genetické mutace způsobující monogenně podmíněné formy arteriální hypertenze s mendelovskou dědičností jsou vzácné a opět primárně postihují zejména renální funkce ⁽¹¹⁾. Konkrétně se jedná o poruchy kotransportérů zajišťujících reabsorpci sodíku jako je $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportér a epiteliální Na^+ kanál (Bartterův resp. Liddleův syndrom) ^(12, 13). Většina genetických vlivů na rozvoj arteriální hypertenze je však tvořena geny malého účinku s polygenním typem dědičnosti a zásadní je u nich zmíněný vliv zevního prostředí a metabolických odchylek. S postupem času se objevují další a další kandidátní geny uplatňující se v rozvoji EH ⁽¹⁴⁾. Významnou

skupinou jsou geny ovlivňující renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS) (15). Jedná se například o geny ovlivňující angiotenzin konvertující enzym (ACE) (16), angiotenzinogen nebo angiotenzinový receptor typu AT1 (17) a adducin (18). Mimo systém RAAS byly objeveny polymorfismy genů pro adrenoreceptory (19), D2 dopaminergní receptory (20), vaskulární faktory jako endotelin (21) a NO syntázu (22), které jsou asociované s vlivem na vznik arteriální hypertenze. Byla také objevena stejná asociace s vlivem na vznik arteriální hypertenze mezi polymorfismy genů pro různé lipoproteiny (23), glykogen syntázu (24) a inzulinové receptory (25). Arteriální hypertenzi ovlivňuje i mnoho faktorů zevního prostředí uvedené v **Tabulce 3**.

Tabulka 3: Základní faktory zevního prostředí podílející se na patogenezi arteriální hypertenze (dle Widimský, Jiří. *Hypertenze*. 5. vydání. Praha: Maxdorf, [2019]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-621-4.)

Faktory zevního prostředí

Nadměrný přívod sodíku, zvýšená citlivost na sodík

Nedostatečný přívod draslíku a hořčíku

Zvýšený přívod draslíku a hořčíku

Zvýšená konzumace alkoholu

Stres a socioekonomický status

Jedním z důležitých faktorů, který se podílí na zvýšení TK, je vysoký příjem soli ve stravě. Již cca od 6g soli denně začíná u některých nemocných projevovat její efekt na zvýšení TK. Naopak osoby s příjmem soli cca pod 3g denně nevykazují takový trend k zvyšování TK s věkem (26). Hranice množství soli, od kterého je již škodlivé, je individuální a závisí i na genetických vlivech (27-29). Nejen příjem soli, ale i snížený výdej sodíku z organismu při různých poruchách funkce ledvin má vliv na hodnoty TK (30). Dalším důležitým faktorem je nadměrný kalorický příjem vedoucí postupně až k obezitě (31). Obezita a arteriální hypertenze společně v kombinaci s poruchou metabolismu glukózy a dyslipidemií se označují jako tzv. metabolický syndrom (32). Nejdůležitějším mechanismem uplatňujícím se na vzniku hypertenze u nemocných s obezitou je zvýšená aktivita sympatického nervového systému a rozvoj inzulinorezistence (33). Uplatňuje se rovněž i zvýšený příjem soli ve stravě obézního

nemocného a hormonální vlivy jako je např. efekt leptinu, který se podílí na regulaci příjmu potravy a energetického výdeje (34, 35).

Zvýšená aktivita sympatického nervového systému vede k vasokonstrukci, vyššímu srdečnímu výdeji (podklad zejména tzv. hyperkinetické cirkulace) a zvýšení retence sodíku ledvinami (36). Zvláště hyperkinetická cirkulace může být prvotní změnou vedoucí k arteriální hypertenzi. Postupně totiž vede k protražované vasokonstrukci, remodelaci cév a změnou v nastavení regulačních mechanismů fixuje arteriální hypertenzi i po vlastním odeznění hyperkinetického stavu (37). Zvýšená sympatická nervová aktivita může být způsobena aktivací excitačních drah z chemoreceptorů karotických tělísek, které reagují na hypoxii, nebo z renální aferentace, která je spouštěna různými metabolity vznikajícími při renální ischemii (38, 39). Naopak hlavní inhibiční reflexní mechanismus spočívá v aktivaci vysokotlakých baroreceptorů v karotickém sinu a oblouku aorty, které při vzestupu TK vyvolají reflexní zvýšení parasympatické aktivity (40). Rovnováha mezi těmito aktivačními a inhibičními mechanismy je u nemocných s arteriální hypertenzí narušena, respektive baroreceptory se postupně nastaví na vyšší hodnoty TK (41).

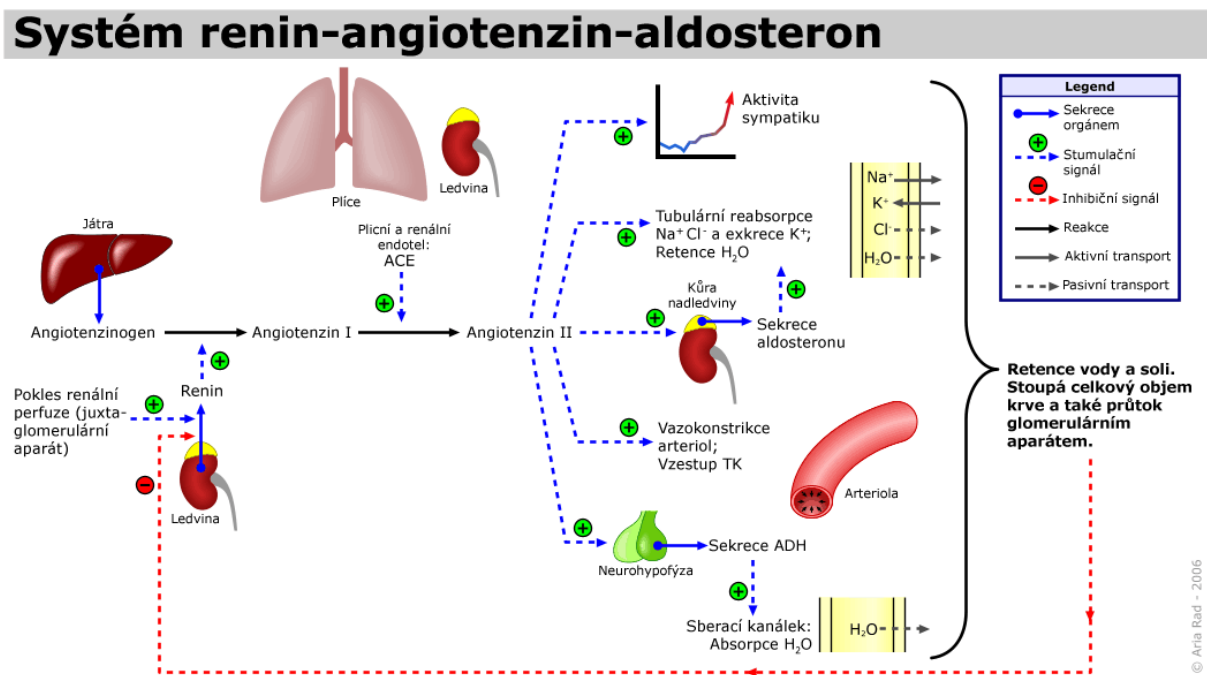
Renální mechanismy jsou nejvýznamnějším faktorem v rozvoji a udržení arteriální hypertenze. Zásadní roli na intravaskulární objem mají kationty sodíku. Při zvýšení intravaskulárního objemu resp. preloadu dochází ke zvýšení srdečního výdeje. Tkáně jsou následně hyperperfundovány, na což reagují jejich přírodní arterioly vazokonstrukcí. Přiměřená perfuze tkání je tím tedy autoregulována, ale za cenu vzestupu krevního tlaku (42-44). Retence sodíku v ledvinách také stimuluje buňky v zona glomerulosa nadledvin k produkci glykosidů – ouabain-like inhibitorů, které inhibují Na^+/K^+ – ATPázu v buňkách hladkého svalstva cévní stěny a srdečního svalu. Tím je aktivována $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ pumpa, dochází k zvýšení koncentrace vápníku v cytosolu a tím k aktivaci vasokonstrukce a srdeční kontraktility (45).

Významný vliv na hodnoty krevního tlaku mají strukturální a funkční změny v rezistentní části cévního řečiště. Malá změna velikosti cévního průměru se projeví významnou změnou krevního tlaku, jelikož TK je nepřímo úměrný čtvrté mocnině průměru cévy (46). Počáteční změny v cévách začínají vznikat na úrovni endoteliální výstelky. Při arteriální hypertenzi dochází k produkci reaktivních forem kyslíku, které snižují vasodilatační efekt jejich reakcí s oxidem dusnatým (47). Rozvíjí se endoteliální dysfunkce, následně cévy podléhají komplexním zánětlivým změnám a dochází k

dlouhodobému vasokonstričnímu efektu. Dlouhodobá vasokonstrikce poté způsobuje cévní remodelaci a tím pádem snížení průměru lumen cévy. Zatímco remodelace menších arterií se projeví zesílením cévní stěny zejména hypertrofií hladkého svalstva, remodelace a zesílení větších tepen je způsobena nejen hypertrofií hladkého svalstva, ale i zmnožením jejich extracelulární matrix ⁽⁴⁸⁾.

Významným mechanismem, který se podílí na regulaci TK, koncentraci soli a celkovém objemu extracelulární tekutiny je systém RAAS (**Obrázek 1**). Je jedním z hlavních neurohumorálních regulátorů fyziologické homeostázy, ale i patofyziologickým podkladem zmíněné endoteliální dysfunkce, vaskulárního zánětu, cévní a myokardiální remodelace a tím pádem také rozvoje arteriální hypertenze a následných kardiovaskulárních onemocnění. Zatímco např. baroreceptorový reflex je rychlou a krátkodobou reakcí na snížený TK, RAAS je zodpovědný spíše za dlouhodobější změny. Skládá se ze tří hlavních složek: reninu, angiotenzinu II a aldosteronu. V aferentních arteriolách ledvin obsahují juxtaglomerulární buňky prorenin. Tyto juxtaglomerulární buňky se aktivují při snížení perfúzního tlaku v ledvinách, snížené koncentraci soli v oblasti macula densa distálního tubulu a při aktivaci β_1 -adrenoreceptorů v oblasti juxtaglomerulárních buněk. Aktivace juxtaglomerulárních buněk způsobí štěpení proreninu na proteázu renin. Jakmile je renin uvolněn do krve, může jako proteáza působit na játry produkovaný angiotenzinogen. Působením reninu na angiotenzinogen vzniká angiotenzin I. Angiotenzin I je fyziologicky neaktivní, ale působí jako prekurzor angiotenzinu II. Konverze angiotenzinu I na angiotenzin II je katalyzována angiotenzin-konvertujícím enzymem (ACE). ACE se nachází především ve vaskulárním endotelu plic a ledvin ^(49, 50). Angiotenzin II má poté účinky na ledviny, arterioly, kůru a dřeň nadledvin, tonus sympatiku a neurohypofýzu vazbou na angiotenzinové receptory typu I (AT1) a typu II (AT2). V ledvinách dochází k vasokonstrikci vas efferens a reabsorpci sodíku v proximálním tubulu. Zvýšení hladiny sodíku v těle působí na zvýšení osmolarity krve, což vede k přesunu tekutiny do extracelulárního prostoru a zvýšení TK. V arteriolách angiotenzin II způsobuje silnou arteriolární vazokonstrikci. Tím se zvyšuje celkový periferní odpor, což opět způsobí zvýšení TK. V mozkové tkáni má angiotenzin II různé účinky. V hypothalamu zesiluje pocit žízně a zvyšuje příjem vody a v neurohypofýze stimuluje uvolňování antidiuretického hormonu neboli vazopresinu. Vazopresin zvyšuje reabsorpci vody v ledvinách přesunem proteinových kanálů pro vodu

(akvaporinů) do lumenárních membrán sběrných kanálků a následnou difúzí vody. Dále také angiotenzin II snižuje citlivost baroreceptorového reflexu. To snižuje baroreceptorovou reakci na zvýšení TK, což by bylo kontraproduktivní k cíli RAAS. Dále způsobuje angiotenzin II uvolnění katecholaminů z dřeně nadledvin a centrálně zvyšuje tonus sympatiku stimulací uvolňování katecholaminů z nervových zakončení (51, 52). V neposlední řadě působí angiotenzin II také na kůru nadledvin, konkrétně na zona glomerulosa, kde stimuluje uvolňování aldosteronu.



Obrázek 1: Účinky RAAS (Renin-angiotensin-aldosterone system Author: A. Rad: February 2nd, 2006 License: GFDL-self Created using XaraXm)

Aldosteron je steroidní - mineralokortikoidní hormon, který způsobuje zvýšení reabsorpce sodíku a vylučování draslíku v distálním tubulu a sběrném kanálku nefronu. Aldosteron působí v těchto strukturách na cytosolové mineralokortikoidní receptory, kde dochází k přesunu sodíkových kanálů z cytosolu na povrch epiteliální membrány, a tím ke zvýšení zmíněné reabsorpce sodíku a vylučování draslíku. Dochází tedy opět ke zvýšení osmolality a následnému zvýšení plasmatického objemu a TK. Účinky aldosteronu mohou být dlouhodobé, zatímco účinky angiotenzinu II jsou rychlé (53, 54).

2.2 Orgánové postižení u arteriální hypertenze

Většina nemocných trpících arteriální hypertenzí na sobě nepocituje zprvu žádné obtíže. Avšak při déle trvající hypertenzi působí zvýšené hodnoty krevního tlaku patofyziologicky na mnoho orgánových systémů. To se projeví postupně jejich subklinickým postižením až následně manifestním onemocněním. Nejčastěji dochází k poškození cév, srdce a ledvin. Právě manifestní kardiovaskulární poškození způsobuje, že nemocní s arteriální hypertenzí mají oproti osobám s normálním TK průměrné přežití až o 5 let kratší (8). Výčet různých forem subklinického orgánového postižení a manifestních kardiovaskulárních onemocnění je uveden v **Tabulce 4 a 5**. Vzhledem k echokardiografickému zaměření práce bude podrobněji uvedena problematika postižení srdce v důsledku arteriální hypertenze.

Tabulka 4: Subklinické orgánové postižení (dle Doporučení České společnosti pro hypertenzi 2022)

EKG známky hypertrofie LK: $R_{aVL} \geq 8$ mm, Sokolow-Lyonův index ($V_1 + RV_{5/6}$) ≥ 35 mm, Cornell index ($R_{aVL} + SV_3$) > 20 mm u žen, 28 mm u mužů
Echokardiografické známky změn navozených hypertenzí: zvýšení tloušťky stěn a hmotnosti LK, remodelace LK, systolická a diastolická dysfunkce LK
Sonograficky prokázané ztlustění arteriální stěny: tloušťka intimy-medie společné karotidy $\geq 0,9$ mm, nebo přítomnost aterosklerotického plátu
Aortální (karotidofemorální) rychlost pulzové vlny: absolutní hranice: > 10 m/s relativní hranice v závislosti na věku a aktuálním TK
Poměr kotníkového a brachiálního systolického TK: $\leq 0,9$
Nízká glomerulární filtrace: $< 1,5$ ml/s/ $1,73$ m ² = 90 ml/min/ $1,73$ m ²
Albuminurie: poměr albumin/kreatinin v prvním vzorku ranní moči 3–29,9 mg/mmol kreatininu nebo 30–300 mg ve 24h sběru moči

HLK: hypertrofie levé komory; LK: levá komora; TK: krevní tlak

Tabulka 5: Manifestní kardiovaskulární a renální onemocnění (upraveno dle Doporučení České společnosti pro hypertenzi 2022)

Cévní onemocnění mozku: ischemická cévní mozková příhoda, mozkové krvácení, tranzitorní ischemická ataka
Postižení srdce: infarkt myokardu, angina pectoris, koronární revaskularizace, chronické srdeční selhání
Renální postižení: diabetická a nediabetická nefropatie, pokles renálních funkcí: glomerulární filtrace < 1 ml/s/1,73m ² = 60 ml/min/1,73m ² , proteinurie > 300 mg/24h
Postižení tepenného systému: hemodynamicky významná stenóza nebo uzávěr karotid, ischemická choroba dolních končetin, aneuryzma aorty
Pokročilá retinopatie: hemoragie nebo exsudáty, edém papily

2.2.1. Postižení srdce v důsledku arteriální hypertenze

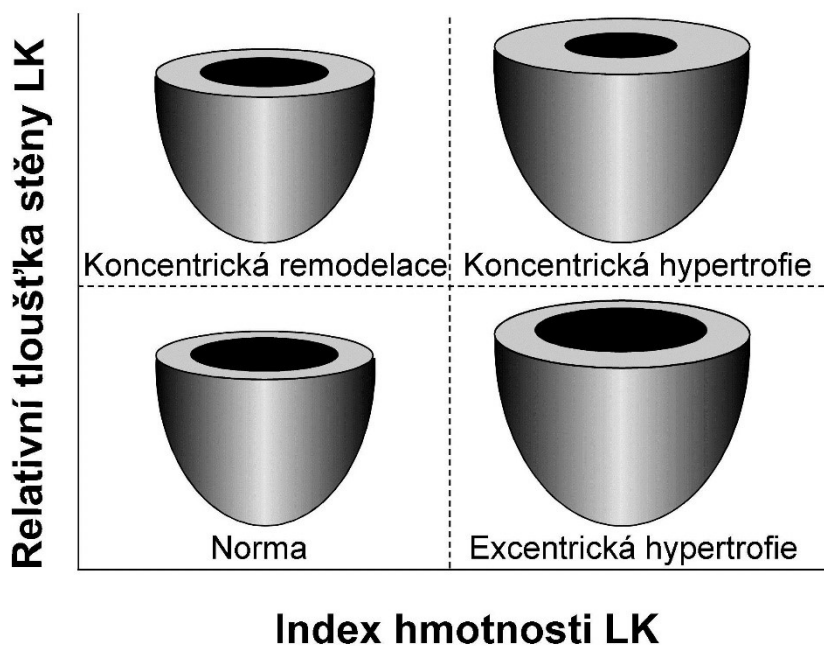
Manifestní postižení srdce může být fatálním důsledkem dlouhodobého působení arteriální hypertenze na organismus. Arteriální hypertenze zdvojnásobuje riziko ischemické choroby srdeční se všemi důsledky jako je akutní infarkt myokardu nebo náhlá srdeční smrt a ztrojnásobuje riziko rozvoje srdečního selhání (55).

Na podkladě tlakového přetížení resp. zvýšení afterloadu dochází k rozvoji adaptačních změn myokardu LK, vedoucích jak k remodelaci či hypertrofii LK, tak ke změnám velikosti dutiny LK. Tyto změny se výsledně projeví na celkové diastolické a systolické funkci LK (56). K rozdělení adaptačních změn myokardu využíváme různé parametry LK: celkovou hmotnost LK, objem LK a RWT (relative wall thickness = relativní tloušťku stěny LK) (57). Hypertrofie LK je definována jako zvýšení indexované hmotnosti LK nad 115 g/m² u mužů a 95 g/m² u žen a norma RWT zpravidla do hodnoty 0,42 (58). U nemocných s normální hmotností LK ale patologicky zvýšeným RWT hovoříme o koncentrické remodelaci LK. Nemocné s hypertrofií LK a normálním RWT řadíme do skupiny s excentrickou hypertrofií LK a s patologickým RWT do skupiny s koncentrickou hypertrofií LK (**Obrázek 2**). Dle míry dilatace LK lze rozdělit adaptační změny ještě na další typy, toto dělení však není v praxi příliš používáno.

K hodnocení těchto adaptačních změn můžeme použít různé diagnostické metody: elektrokardiografii, echokardiografii, magnetickou rezonanci a výpočetní tomografii.

Hlavní metodou je v současné době echokardiografie, jelikož elektrokardiografie vykazuje nízkou senzitivitu a specifitu (59). Magnetická rezonance (MRI) je zlatým standardem ke stanovení hmotnosti LK (60), ale nejedná se v této indikaci o běžně dostupné vyšetření. Výpočetní tomografie (CT) je dostupnějším vyšetřením a dosahuje podobné přesnosti jako MRI. Nevýhodou CT je radiační zátěž a nutnost aplikace kontrastní látky (61).

Vznik adaptačních změn, zejména koncentrické hypertrofie LK, je způsoben zbytněním kardiomyocytů s paralelním zmnožením myofibril díky působení zvýšeného transarietálního stresu (56). Zesílení stěny LK totiž dle Laplaceova zákona normalizuje její systolický stres (62). V myokardu však dochází k mnoha dalším mikroskopickým změnám. Dochází ke zmnožení extracelulární matrix (fibroblastů, kolagenu) a k intersticiální a perivaskulární fibróze (63), která zhoršuje poddajnost LK a tím i prokrvení myokardu v diastole. Ischemie myokardu je dále prohloubena i zmíněnou perivaskulární fibrózou a endoteliální dysfunkcí.



Obrázek 2: Typy geometrické adaptace levé komory: (dle Aleš Linhart, Tomáš Paleček a Michael

Aschermann. *Echokardiografie pro praxi*. Praha: Audioscan, 2002. ISBN (Váz.)

Na rozvoj fibrózy má vliv angiotenzin II, aldosteron, endotelin 1 a další patogenetické mechanismy (64, 65). Nezanedbatelný je i vliv aktivovaného sympatoadrenálního systému při arteriální hypertenzi (66).

Systolická funkce LK zůstává zpočátku při hypertrofii LK zdánlivě v normě, ale to zejména díky zesílení radiální funkce myokardu LK, zatímco longitudinální funkce myokardu LK je zhoršena již v časnější fázi onemocnění a dochází i k poruše diastolické funkce LK (67). Diastolická funkce se postupně se zvýšeným rozsahem intersticiální fibrózy zhoršuje, jelikož dochází jak k poruše aktivní relaxace myokardu LK, tak i pasivní poruše poddajnosti LK. To má za následek zvýšení plnicích tlaků LK a možný rozvoj srdečního selhání se zachovalou EF LK (68-70). K většinou až následnému snížení systolické funkce LK dochází nejspíše kombinovaným mechanismem způsobeným vyššími metabolickými nároky hypertrofického myokardu často ještě umocněné současně přítomnou ischemickou chorobou srdeční, tak narušením kolagenu působením matrixových metaloproteináz (71).

U nemocných s hypertrofií LK je díky její zvýšené citlivosti k ischemii také vyšší výskyt komorových arytmií (72). Obecně je arteriální hypertenze jedním z hlavních rizikových faktorů vzniku fibrilace síní, přičemž právě hypertrofie LK je u hypertoniků jejím hlavním prediktorem (73).

3. Sekundární arteriální hypertenze

V případě sekundární arteriální hypertenze je zvýšení TK důsledkem jiného konkrétního onemocnění. Jednotlivé příčiny sekundární arteriální hypertenze jsou uvedeny v **Tabulce 6**.

3.1. Primární hyperaldosteronismus

Primární hyperaldosteronismus (PA) je nejčastější formou endokrinní hypertenze. Jedná se o onemocnění charakterizované autonomní nadprodukcí aldosteronu vedoucí k rezistentní arteriální hypertenzi (74). Vysoké hodnoty aldosteronu vedou ke zvýšeným ztrátám draslíku močí způsobujícím hypokalémii a také ke spuštění systémové zánětlivé odpovědi s ukládáním kolagenových depozit v cévní stěně (75), myokardiální fibróze (76), remodelaci LK (77, 78) a dalším patologickým fenoménům. Z epidemiologického hlediska je PA nejčastější formou sekundární hypertenze

z endokrinologických příčin. Jeho prevalence v neselektované populaci nemocných s arteriální hypertenzí se pohybuje okolo 6% (79, 80), avšak v populaci nemocných se středně těžkou a těžkou arteriální hypertenzí se blíží k 20% (81).

Tabulka 6: Příčiny sekundární hypertenze (upraveno dle Widimský, Jiří. *Hypertenze*. 5. vydání. Praha: Maxdorf, [2019]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-621-4.)

Endokrinní hypertenze: primární hyperaldosteronismus, Cushingův syndrom, feochromocytom, primární hyperparatyreóza, akromegalie, hypertyreóza, hypotyreóza
Renální parenchymatózní hypertenze: polycystická choroba ledvin, glomerulonefritidy, diabetická nefropatie, intersticiální nefritidy, hypertenze po transplantaci ledvin, obstrukční uropatie a hydronefróza, renální tumory produkující renin, nefroblastom,
Renovaskulární hypertenze: stenózy renálních tepen, okluze, aneurysmata, trombózy, vaskulitidy, sekundární ischemie ledvin,
Hypertenze u syndromu spánkové apnoe
Hypertenze vyvolaná léky a návykovými látkami: imunosupresiva, kortikosteroidy, nesteroidní antirevmatika, hormonální antikoncepce, sympatomimetika, drogy (kokain a další)
Koarktace aorty
Neurogenní příčiny

3.1.1. Etiologie a patofyziologie primárního hyperaldosteronismu

Nadprodukce aldosteronu v nadledvinách může být jak jednostranná tak oboustranná. Jednostranná nadprodukce je většinou způsobena aldosteron produkujícím adenomem (APA) 35-45%, zatímco oboustranná nadprodukce je ve většině případů způsobena bilaterální hyperplázií nadledvin při tzv. idiopatickém hyperaldosteronismu (IHA) 55-65% (82). Vzácněji se vyskytuje unilaterální hyperplázie 5-8% a velmi vzácně karcinom kůry nadledvin a familiární formy PA. Jednotlivé typy PA jsou uvedeny v **Tabulce 7**.

Tabulka 7: Typy primárního hyperaldosteronismu (upraveno dle Widimský, Jiří. *Hypertenze*. 5. vydání.

Praha: Maxdorf, [2019]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-621-4.)

Typ primárního hyperaldosteronismu	Frekvence
Bilaterální forma	55-65%
Bilaterální hyperplazie (IHA)	častá
Bilaterální adenomy	nejspíše velmi vzácné
Unilaterální forma	35-45%
Adenom (APA)	častý
Hyperplazie	méně častá
Karcinom	velmi vzácný
Geneticky podmíněné formy	velmi vzácné

Zatímco mechanismy vzniku familiárních forem jsou relativně dobře objasněny (zárodečné mutace genů *KCNJ5*, *CYP11B2*, *CLCN2*, *CACNA1H*), mechanismy sporadických forem nejsou ještě zcela jasné. V posledních letech bylo identifikováno několik somatických mutací v genech *KCNJ5*, *ATP1A1*, *ATP2B3* a *CACNA1D*, které způsobují až 60% APA a předpokládá se i jejich možný podíl na vzniku IHA ⁽⁸³⁾. Hladina aldosteronu je fyziologicky regulována zejména angiotenzinem II a hladinou draslíku. Zvýšená koncentrace draslíku depolarizuje za klidových podmínek hyperpolarizovanou membránu buněk zona glomerulosa, kde se aldosteron tvoří. Jejich depolarizace vede k otevření vápníkových kanálů a zvýšení intracelulární koncentrace vápníku, která stimuluje syntézu aldosteronu ⁽⁸⁴⁾. Aldosteron působí na mineralokortikoidní receptory, které jsou lokalizovány v distálním tubulu ledvin a jejich aktivace vede ke zvýšené reabsorpci sodíku a ztrátám draslíku. Reabsorpce sodíku následně způsobí expanzi intravaskulárního objemu a tím pádem i zvýšení TK. Tato spíše lehce izotonická hyperhydratace vede k další glomerulární hyperfiltraci a tedy k dalšímu zvýšení reabsorpce sodíku a s tím souvisejícími efekty ⁽⁸⁵⁾.

3.1.2. Postižení srdce u primárního hyperaldosteronismu

Jako jakákoliv forma arteriální hypertenze vede PA k subklinickému a následně i manifestnímu orgánovému poškození se všemi důsledky. Dlouhodobé působení nadprodukce aldosteronu však navíc vede k většímu poškození cílových orgánů než

u EH se stejnými hodnotami TK (86, 87). Předpokládají se aldosteronem navozené zánětlivé změny v perivaskulární tkáni (88) a hypertrofie myokardu díky výraznější stimulaci růstu buněk a hyperplazii kardiomyocytů (89). To se projeví zvýšenou hmotností LK (90, 91) a zvýšením poměru tloušťky média k celkovému průměru cév nízkorezistentních tepen než u EH (75). Podstatné jsou i aldosteronem indukované změny v extracelulární matrix vedoucí k ukládání kolagenu (92), který způsobuje zvýšení tuhosti cév (93), již zmíněné rozšíření intimomediálního komplexu v periferních tepnách (94) a fibrózu myokardu (76). V souvislosti s hypertrofií LK a myokardiální fibrózou se u nemocných s PA vyskytují horší parametry plnění resp. diastolické funkce LK (76). Již předchozí práce našeho pracoviště zjistila vliv nadprodukce aldosteronu k indukci volumové expanze, která vede k zvětšení rozměrů dutiny LK a vyššímu výskytu excentrické hypertrofie LK oproti nemocným s EH (78). Na druhou stranu byly publikovány i práce jiných autorů, které neprokázaly odlišnosti v geometrii LK u nemocných s PA a EH (95, 96).

V současné době převládá názor, že PA je z kardiovaskulárního hlediska prognosticky horším onemocněním než EH i se stejnými hodnotami TK. Nemocní s PA mají totiž vyšší četnost ischemické choroby srdeční, srdečního selhání, komorových arytmií, fibrilace síní a cévních mozkových příhod, a to nezávisle na subtypu APA či IHA (97-100). Vzhledem k rozdílným výsledkům zmíněných prací hodnotící vliv PA na kardiovaskulární systém, jsme se tedy v naší práci zaměřili na jinou příčinu sekundární hypertenze a to feochromocytom (FEO) u kterého jsme vzhledem k jeho mechanismu předpokládali výrazněji negativnější vliv na kardiovaskulární a zejména na srdeční poškození.

3.2. Feochromocytom a funkční paragangliom

Feochromocytom (FEO) a funkční paragangliom (PGL) jsou vzácné a většinou nemetastazující nádory vycházející z chromafinních buněk dřeně nadledvin (FEO) nebo sympatických paravertebrálních ganglií hrudníku, břicha a malé pánve (PGL) (101). Souhrnně se FEO a PGL mohou označovat zkratkou PPGL. Prevalence PPGL v neselektované populaci nemocných s arteriální hypertenzí je mezi 0,2 až 0,6% (102, 103). Prevalence FEO je vyšší než prevalence PGL, kdy 80 až 85% chromafinních

tumorů jsou FEO ⁽¹⁰⁴⁾. Díky stoupajícímu průměrnému věku populace, lepší a časnější diagnostice těchto nádorů jejich incidence v posledních letech vzrůstá ⁽¹⁰⁵⁾. Tyto nádory jsou charakteristické svojí schopností produkovat, metabolizovat a vylučovat katecholaminy. Produkované katecholaminy jsou vzhledem k jejich komplexnímu efektu na hemodynamiku a metabolismus zodpovědné za velké množství často paroxysmálních klinických projevů a příznaků, jako jsou bolesti hlavy, pocení, palpitace a za vznik arteriální hypertenze ^(104, 106). Frekvence výskytu těchto nejčastějších projevů a příznaků je uvedena v **Tabulce 8**.

Tabulka 8: Klinické projevy a příznaky nemocných s feochromocytomem *(upraveno dle* *Widimský, Jiří. Hypertenze. 5. vydání. Praha: Maxdorf, [2019]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-621-4.)*

Příznaky	Frekvence (%)	Příznaky	Frekvence (%)
Hypertenze	>98	Nauzea/zvracení	26-43
trvalá	50-60	Hyperglykémie	42
paroxysmální	50	Únava	15-40
Bolesti hlavy	70-90	Anxieta	20
Palpitace	50-70	Dyspnoe	11-19
Pocení	60-70	Návaly horka	18
Bledost	30-60	Ortostatická hypotenze	12
Horečka	až 66	Zácpa	10
Nervozita	35-40	Průjem	6
Bolesti na hrudi	20-50	Křeče	3-5

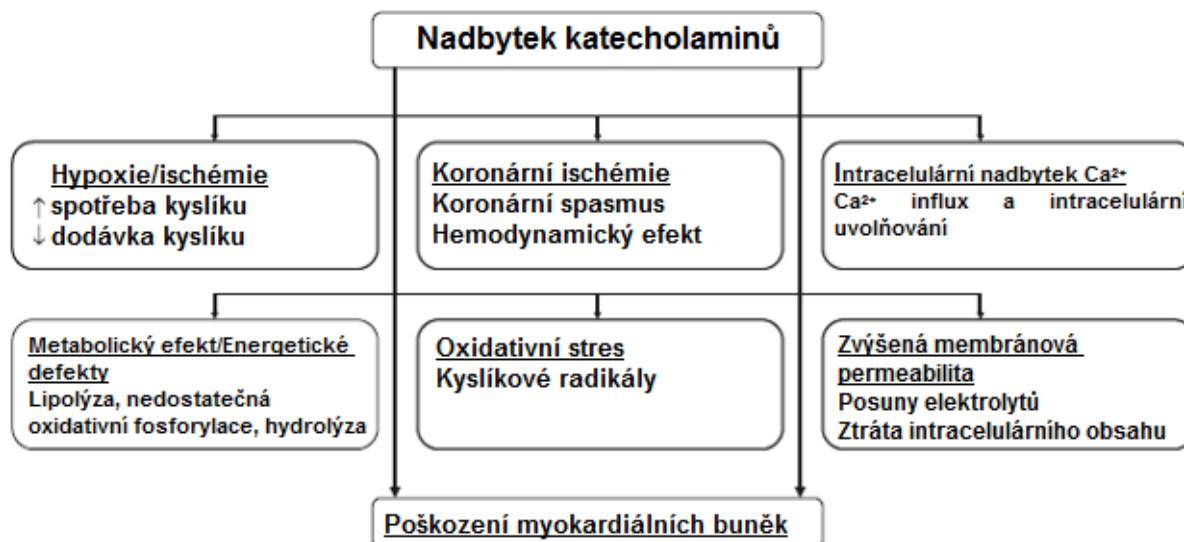
3.2.1. Etiologie a patofyziologie feochromocytomu a funkčního paragangliomu

Většina PPGL se vyskytuje sporadicky, ale mohou se vyskytnout i v rámci genetických syndromů (von Hippel-Lindau, familiární paragangliomatóza, mnohočetná endokrinní neoplazie, neurofibromatóza 1. typu a dalších) a u cca 11-13% forem, které nesplňují diagnostická kritéria těchto syndromů, je přesto zachycena patologická mutace v některém z genů, které tyto syndromy způsobují ⁽¹⁰⁷⁾. Chromafinní buňky produkují katecholaminy z aminokyseliny tyrosinu, kdy konečným produktem v dřeni nadledvin je z větší části adrenalin a v paragangliích zase noradrenalin. Zvýšená produkce

adrenalinu tedy svědčí spíše pro FEO, přičemž zvýšená produkce noradrenalinu může být způsobena jak FEO tak PGL. Zvýšená produkce jiných katecholaminů jako je dopamin nebo jeho metabolit methoxytyramin, může ukazovat na nižší diferenciaci nádorové buňky např. u metastatické formy tohoto nádoru ⁽¹⁰⁸⁾. Katecholaminy mohou být vylučovány jak kontinuálně, tak epizodicky. Kontinuální sekrece je typická zejména pro PGL s produkcí noradrenalinu a epizodická sekrece spíše pro FEO s produkcí adrenalinu. Dle charakteru sekrece katecholaminů se tedy setkáváme s trvalou nebo záchvatovitou resp. paroxysmální arteriální hypertenzí a dalšími symptomy. Charakter arteriální hypertenze závisí také na typu zvýšeně vylučovaného katecholaminu, kdy produkce noradrenalinu je přes stimulaci alfa-receptorů s následnou vasokonstrikcí spojena spíše s diastolickou hypertenzí, zatímco nadprodukce adrenalinu je díky současné stimulaci i beta-receptorů spojena spíše se systolickou formou arteriální hypertenze. Obecně dochází ke zvýšení periferní cévní rezistence se sníženým plasmatickým objemem.

3.2.2. Postižení srdce u feochromocytomu a funkčního paragangliomu

Různé práce prokázaly, že nezávisle na hemodynamickém dopadu způsobeným arteriální hypertenzí mají katecholaminy samy o sobě trofický vliv na cévní stěnu a její remodelaci ^(109, 110). Obecně mají nemocní s PPGL vyšší riziko kardiovaskulárních komplikací jako jsou arytmie (včetně život ohrožujících), srdečního selhání, infarktu myokardu a dalších kardiovaskulárních onemocnění ve srovnání s nemocnými s EH ⁽¹¹¹⁾. Jednotlivé cesty patofyziologického působení katecholaminů na kardiomyocyty jsou shrnuty na **Obrázku 3**.



Obrázek 3: Patofyziologické působení nadbytku katecholaminů na myokardiální buňky (upraveno dle Adameova A et al. *Can J Physiol Pharmacol* 2009;87:493-514)

Nadprodukce katecholaminů je kvůli stimulaci β -receptorů obecně asociována se sinusovou tachykardií, ale objevují se i jiné druhy arytmií. Nejčastěji se jedná o fibrilaci síní, ale s působením katecholaminů na sinusový a atrioventrikulární uzel jsou paradoxně spojeny i různé druhy bradyarytmií, které mohou nejspíše vznikat jako reflexní reakce na náhlé vzestupy krevního tlaku (112, 113). Vzácnější komplikací jsou komorové tachykardie, jelikož katecholaminy mohou u predisponovaných jedinců prodlužovat QT interval a vést k polymorfním komorovým tachykardiím typu torsade de pointes a vzácně mohou být prvním příznakem PPGL (114, 115).

Někteří nemocní mohou rozvinout srdeční selhání na podkladě katecholaminy indukované kardiomyopatie (včetně tzv. Takotsubo-like kardiomyopatie), myokardiální ischemii a infarkt myokardu 1. i 2. typu. Vysoké hladiny katecholaminů totiž vedou k zvýšené spotřebě kyslíku, vazokonstrikci, vysokému afterloadu a produkci kyslíkových radikálů. V této kombinaci se negativně uplatňuje i zmíněný trofický efekt katecholaminů na myokard skrz zvýšenou proteosyntézu s následnou hypertrofií a remodelací srdečních oddílů (116). Toto dále zhoršuje fakt, že nadprodukce katecholaminů akceleruje také aterosklerotický proces periferních cév (117, 118).

Srdeční selhání na podkladě katecholaminy indukované kardiomyopatie (jak s obrazem dilatace LK tak při zmíněné Takotsubo-like kardiomyopatii) je relativně častým projevem zejména FEO a může se objevit jako první projev tohoto onemocnění

bez jiných předchozích příznaků ⁽¹¹⁹⁾. Může se jednat i o těžké srdeční selhání vyžadující intenzivní péči a dokonce i náhradu funkce LK např. extrakorporální membránovou oxygenací ⁽¹²⁰⁾. Echokardiograficky diagnostifikovaný pokles systolické funkce a elevace N-terminálního natriuretického propeptidu typu B se objevuje u okolo 20% nemocných ⁽¹²¹⁾. Pokles systolické funkce je však většinou jen dočasný a obvykle regreduje po několika dnech od zahájení farmakologické léčby alfa-blokátory ⁽¹²²⁾. Kauzální léčbou je však zejména adrenalectomie, která vede u nemocných s FEO k normalizaci hmotnosti a funkce LK ⁽¹²³⁾.

4. Echokardiografické vyšetření srdce

Echokardiografické resp. ultrasonografické vyšetření srdce, je jednou ze základních kardiologických vyšetřovacích metod s velmi širokým uplatněním. Využívá se k odhalení hypertrofie, dilatace a dysfunkce LK jako příčiny srdečního selhání ať už v důsledku arteriální hypertenze, ischemické choroby srdeční nebo některé z forem kardiomyopatií. Dále je základní metodou k odhalení chlopenních vad, intrakardiálních útvarů, perikardiálních výpotků, plicní hypertenze a dalších patologických stavů. Pracuje na principu detekce odrazu ultrazvuku vznikajícího na rozhraní srdečních a okolních struktur o různé akustické hustotě a k posouzení dynamických parametrů taktéž využívá Dopplerova jevu. Ultrazvukový signál je generován piezoelektrickým krystalem přeměnou elektrickým impulzů na mechanické vlnění. Právě echokardiografie je metodou volby při iniciální diagnostice strukturálních změn myokardu při arteriální hypertenzi.

4.1. Echokardiografie u nemocných s arteriální hypertenzí

Kromě identifikace strukturálních změn myokardu, které vznikají na podkladě působení arteriální hypertenze, umožňuje echokardiografie posoudit i celkovou systolickou a diastolickou funkci zejména LK, která může být (a bývá) u nemocných s arteriální hypertenzí narušena. Stanovení hmotnosti LK vychází z geometrických modelů, které byly aplikovány po jejich srovnání s měřením anatomickým. Nejjednodušší výpočty vycházejí z hodnocení velikosti dutiny a tloušťky stěn LK lineárním měřením hodnoceným způsobem M-mode, kdy se jednorozměrný ultrasonografický řez zobrazovanou strukturou postupně zobrazuje v čase. Dle stejných rovnic (i když proto

nebyly původně navrženy) lze získat tyto parametry přímým měřením z dvourozměrného zobrazení (2D) v podobě klasické ultrasonografické výseče.

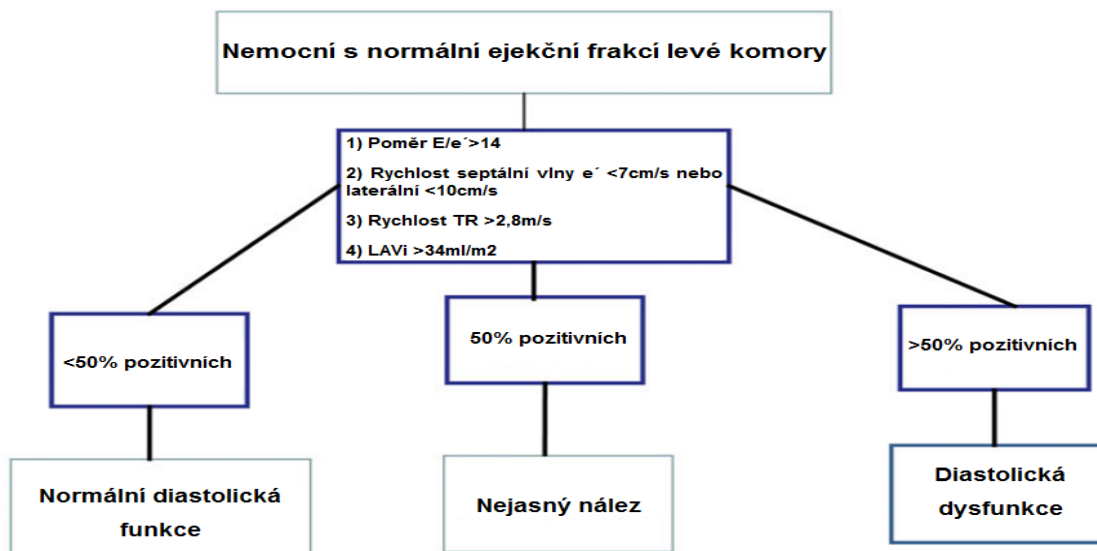
Původní analýza geometrie LK založená na M-mode zobrazení vyhodnocuje tloušťku septa, velikost dutiny LK v systole i diastole a tloušťku zadní stěny dle různých konvencí a jejich výpočetních rovnic (konvence Penn a ASE – American Society of Echocardiography) a tím i kvantifikuje hmotnost LK (124). Tyto geometrické hypotézy předpokládají, že LK má eliptický tvar a víceméně homogenní tloušťku stěn. Úskalím tedy mohou být různé abnormální strukturální změny jako lokalizovaná hypertrofie stěny např. u hypertrofické kardiomyopatie či relativně častá asymetrická hypertrofie bazální části septa LK.

V současné době ustupuje lineární měření způsobem M-mode do pozadí a doporučení začínají preferovat lineární měření ze způsobu 2D neboli tzv. „měř, co vidíš“ (58, 125). Hodnoty jsou pak dosazeny do původních rovnic (preferenčně dle konvence ASE). Pro běžnou klinickou praxi je tento způsob plně dostačující, ale nerespektuje zcela výpočetní vzory výše zmíněných konvencí pro M-mode. Lineární hodnoty určené 2D echokardiografií mohou být totiž menší než ze způsobu M-mode a také nereflektují zcela fyzikální odlišnost M-mode a 2D echokardiografie (126). Přímé sofistikovanější geometrické modely ke stanovení hmotnosti LK ve 2D zobrazení jsou užitečné v případech, kdy LK nemá zcela homogenní či symetrickou strukturu. Vychází tedy z měření ploch determinovaných endokardem a epikardem LK. Jedná se o rovnici tzv. seříznutého elipsoidu, rovnici založenou na modelu válce a hemielipsoidu neboli rovnici „plocha-délka“ a nejčastěji používanou metodu biplanární sumace disků dle Simpsona (126).

Hmotnost LK se běžně indexuje na různé antropometrické ukazatele, aby se uzpůsobily na rozdíly dané adaptačním fyziologickým zvýšením či snížením hmotnosti LK větších či menších jedinců. V praxi jsou nejčastěji užívány dvě indexace, a to na tělesný povrch (BSA) a na mocniny výšky. Indexace na tělesný povrch může podhodnocovat hypertrofii u obézních jedinců (127). Z indexů mocnin výšky je nejčastěji používána indexace na výšku 2,7 (128). Podle nejnovějších doporučení jsou ke stanovení hypertrofie LK pro ženy a muže užívány indexované hodnoty 95 a 115g/m² na BSA a 47 a 50g/m^{2,7} na výšku 2,7 (129). Tyto hodnoty by měly správně platit pro výpočet z lineárního měření způsobem M. Hranice hypertrofie LK pro hodnoty získané z geometrických modelů pro 2D zobrazení jsou lehce nižší (58, 125).

Nezbytnou součástí echokardiografického vyšetření nemocného s arteriální hypertenzí je posouzení diastolické a systolické funkce LK. K posouzení diastolické funkce se využívá dopplerovské echokardiografie a to posouzení vlny E a A transmitrálního průtoku pulsním dopplerovským vyšetřením v kombinaci s posouzením pohybu laterální a septální části mitrálního anulu tkáňovým dopplerovským vyšetřením. Tyto parametry korelují s relaxačními vlastnostmi myokardu LK a tím i s hodnotami plnicích tlaků LK ⁽¹³⁰⁾. Dalšími zásadními parametry k hodnocení diastolické funkce LK je objem levé síně a echokardiografický odhad tlakových gradientů v pravostranných srdečních oddílech resp. plicní hypertenze ⁽¹³¹⁾. Schéma hodnocení diastolické dysfunkce je zobrazeno na **Obrázku 4**. V poslední době se však ukazuje, že posouzení diastolické funkce LK je velmi komplexní problematikou a začíná se využívat mnoha dalších echokardiografických parametrů ^(132, 133).

Systolická funkce bývá narušena až v pozdějším stádiu nežádoucích adaptačních změn, resp. změn geometrie LK a zejména její hypertrofie. V současné době je základním parametrem užívaným k hodnocení systolické funkce LK určení její ejekční frakce (EF LK). EF LK získáme na základě jednoduché rovnice, kdy rozdíl objemu LK v diastole a systole, který odpovídá tepovému objemu, dělíme objemem LK v diastole. Hodnota EF může být vyjádřena jako poměrné číslo nebo v procentech. Hodnoty můžeme získat jak způsobem M-mode, tak v dnešní době již preferovaným zobrazením 2D a to metodou sumace disků dle Simpsona ve dvou na sebe kolmých echokardiografických apikálních projekcích ⁽⁵⁸⁾. Tímto více eliminujeme chyby, které by mohly být způsobeny např. poruchou kinetiky LK lokalizovanými mimo oblast zobrazenou metodou M-mode.



Obrázek 4: Hodnocení diastolické funkce levé komory (upraveno dle: Machino-Ohtsuka et al.

ASE/EACVI recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function. Eur Heart J Cardiovasc Imaging.

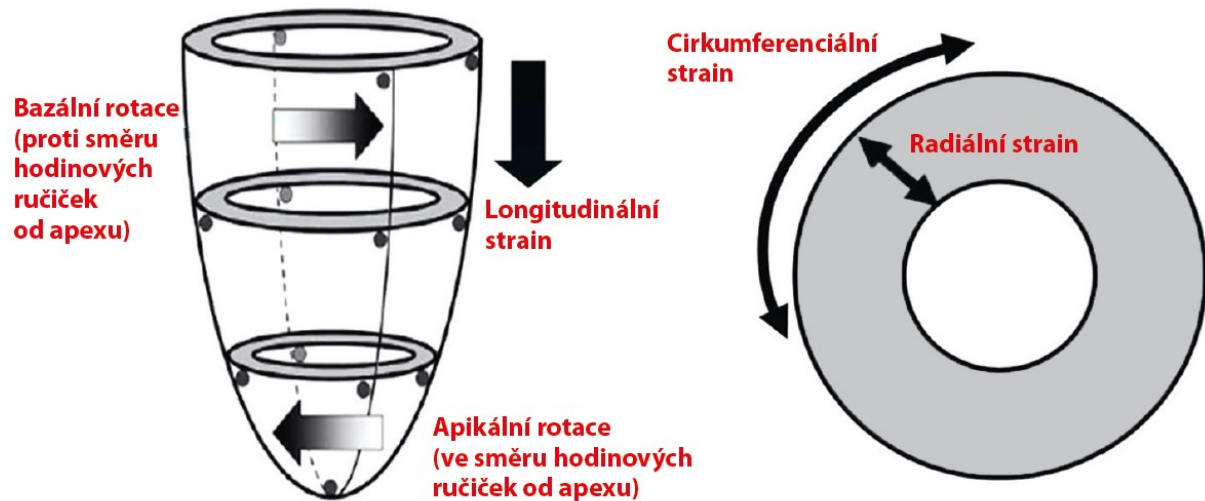
2019;20(10):1129-37.), TR: trikuspidální regurgitace, LAVi: indexovaný objem levé síně

4.2. Speckle tracking echokardiografie

Speckle tracking echokardiografie je novější echokardiografickou metodou užívanou k provedení deformační analýzy myokardu. Obecným principem deformační analýzy je vyhodnocení pohybu určitých částí myokardu vůči sobě a to jednak určením rozsahu této vzdálenosti, tak rychlosti, kterou k této změně dochází. Vzdálenost, kterou tyto myokardiální struktury vůči sobě dosáhnou, je označována jako „strain“ (zátěž, napětí) a rychlost, kterou ji dosahují, jako „strain rate“. Speckle tracking echokardiografií můžeme tyto parametry hodnotit v různých směrech pohybu myokardu LK – longitudinálním, cirkumferenciálním a radiálním (viz. **Obrázek 5**). Strain získaný pomocí speckle tracking echokardiografie (tzv. Lagrangian strain) vypočítáme jako rozdíl nové a počáteční vzdálenosti těchto struktur dělené opět jejich počáteční vzdáleností. Při oddalování myokardiálních struktur od sebe tedy získáváme hodnoty pozitivní a při jejich přibližování hodnoty negativní.

V případě radiálního strainu, kde nová vzdálenost dvou bodů v systole je větší než původní, získáme hodnotu pozitivní. Naopak v případě longitudinálního strainu, který je v praxi nejčastěji vyhodnocovaným a výzkumy nejvíce ověřeným, získáme hodnotu negativní. V longitudinální ose LK totiž dochází k vzájemnému přiblížení myokardiálních struktur. Nicméně, ať hodnotíme deformaci v různých směrech a tím

získáváme negativní či pozitivní hodnoty, absolutní hodnota stejně odpovídá míře schopnosti deformace resp. pohybu myokardu (134-136).

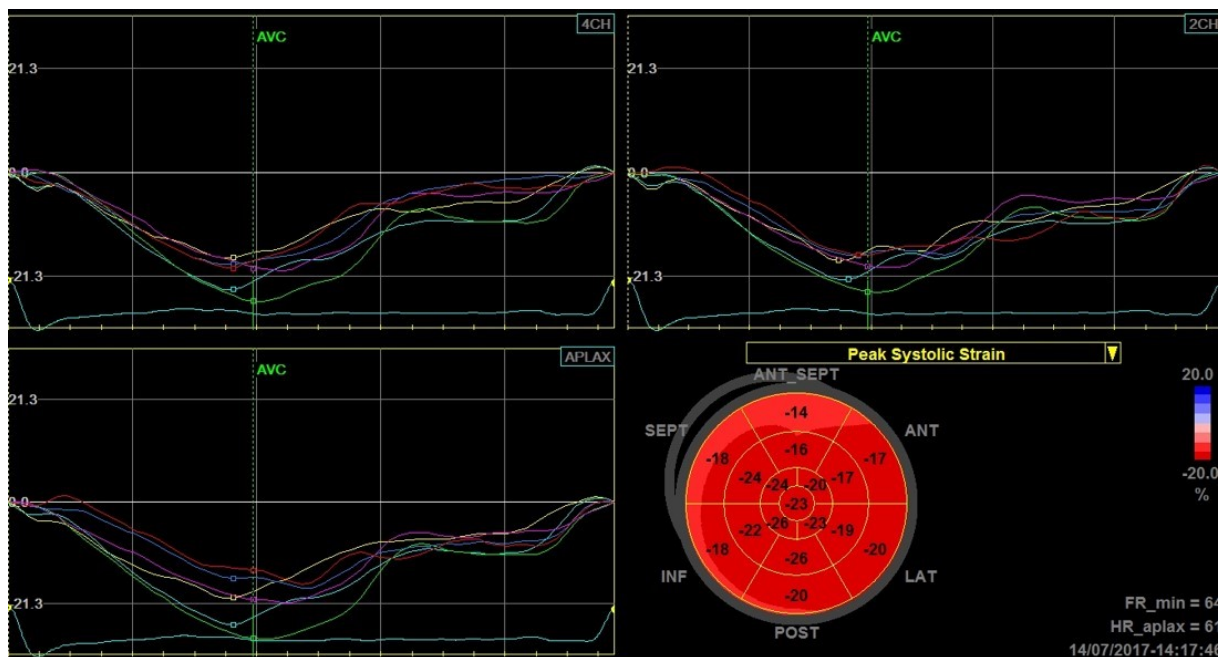


Obrázek 5: Jednotlivé dimenze levé komory – longitudinální, cirkumferenciální, radiální (Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. Indian Heart J. 2013;65(1):117-23.)

Princip speckle tracking echokardiografie spočívá v identifikaci jednotlivých akustických bodů (tzv. speckles) ze kterých je složen echokardiografický obraz. Pohyb těchto akustických bodů je pak vůči sobě vyhodnocován. Volně by se tedy dal termín speckle tracking přeložit jako „sledování echokardiografických bodů nebo odrazů“. Vyhodnocení pohybu těchto akustických bodů je synchronizováno s elektrokardiografickým záznamem. Jak již bylo zmíněno, nejvíce klinicky validovaným parametrem v rámci speckle tracking echokardiografie je hodnocení strainu v longitudinálním směru LK, který hodnotíme ve třech stejných úhlech svírajících projekcích. Tímto postupem získáváme tzv. globální longitudinální strain (GLS). Jedná se o apikální echokardiografické projekce (tzv. čtyřdutinová, dvojdutinová a trojdutinová resp. apikální na dlouhou osu). Získáme tím parametry longitudinální deformace pro celou LK zobrazené následně v sedmnácti segmentovém modelu LK (viz. **Obrázek 6**). Výhodou GLS je, že může detekovat pokles systolické funkce LK ještě ve stádiu, kdy EF LK zůstává v normálním rozmezí (137). V současné době se GLS používá k hodnocení funkce LK v mnoha indikacích.

V praxi se jedná zejména o různé formy hypertrofie LK jak při arteriální hypertenzi, tak třeba při hypertrofické kardiomyopatii (138), k hodnocení kardiotoxicity léčby u

nemocných podstupujících chemoterapii ⁽¹³⁹⁾, závažnosti aortální stenózy na funkci LK a její pooperační prognózy ⁽¹⁴⁰⁾ a v neposlední řadě i při ischemické chorobě srdeční ^(141, 142). Právě u nemocných s arteriální hypertenzí dochází k poklesu longitudinální kontraktility LK již ve stádiu kompenzované hypertrofie ⁽¹⁴³⁾ a hodnoty GLS klesají dokonce ještě před rozvojem manifestní hypertrofie myokardu ⁽¹⁴⁴⁾.



Obrázek 6: Deformační křivky jednotlivých segmentů LK ze třech potřebných echokardiografických projekcí pro vyhodnocení globálního longitudinálního strainu a výsledný sedmnácti segmentový model pro LK

5. Vědecká hypotéza a cíle práce

5.1. Hypotéza

Domníváme se, že u nemocných s různými formami sekundární endokrinní hypertenze by mohlo docházet k významnějšímu srdečnímu poškození srdeční funkce než u nemocných s EH. Vzhledem k nejasným výsledkům zkoumající srdeční poškození u nemocných s PA se domníváme, že výraznější negativní efekt by mohla mít nadprodukce katecholaminů u nemocných s FEO kvůli vyšší stimulaci beta-receptorů spojených se zvýšenou srdeční frekvencí, nadměrným ionotropním efektem a tím pádem zvýšenými metabolickými nároky myokardu, které se projeví na jeho funkci.

Mělo by docházet ke koronární ischemii, poruchám metabolismu vápníku, tvorbě kyslíkových radikálů, zvýšenému oxidativnímu stresu a samotné down-regulaci cílových receptorů. Předpokládá se i vlastní trofický vliv katecholaminů na myokardiální buňky, které poté zvyšují proteosyntézu, což vede opět k další hypertrofii LK.

Domníváme se, že speckle tracking echokardiografie by byla vhodnou metodou k časně detekci již subklinického poškození LK, které by se mělo u nemocných s touto formou endokrinní hypertenze objevit dříve.

5.2. Cíle práce

První část naší práce jsme tedy zaměřili na zjištění, zda u nemocných s FEO dochází k významnějšímu a časnějšímu subklinickému poškození funkce LK detekovatelné pomocí speckle tracking echokardiografie než u nemocných s EH, ale stejným antropologickým, metabolickým a hemodynamickým profilem. Zároveň jsme chtěli i ověřit závěry našich předchozích prací, že u těchto nemocných dochází k negativním strukturálním změnám levé komory.

1. Znovu vyhodnotit strukturální změny u nemocných s FEO a EH.
2. Vyhodnotit systolickou funkci LK standardní a nyní nejrozšířenější metodou pomocí hodnocení EF LK metodou biplanární sumece disků dle Simpsona.
3. Použít speckle tracking echokardiografii k detekci ev. časnější a významnější subklinické dysfunkce LK u nemocných s FEO než u nemocných s EH.

V případě, že by se potvrdily významnější negativní změny u nemocných s FEO než u nemocných s EH, zaměřili bychom se tím na předpokládaný pozitivní efekt adrenalectomie resp. odstranění FEO ve srovnání s běžnou farmakologickou léčbou EH.

1. Vyhodnotit efekt adrenalectomie u nemocných s FEO ve srovnání se standardní léčbou nemocných s EH na jejich strukturální a geometrické parametry LK.
2. Vyhodnotit efekt adrenalectomie na změnu funkce LK u nemocných s FEO ve srovnání s nemocnými s EH opět na standardní antihypertenzní léčbě.

Hodnotit jak klasickou funkci dle EF LK, tak i pomocí speckle tracking echokardiografie.

3. V případě potvrzení subklinické dysfunkce LK se u nemocných s FEO pokusit o vyhodnocení i regionálních změn v jednotlivých segmentech LK.

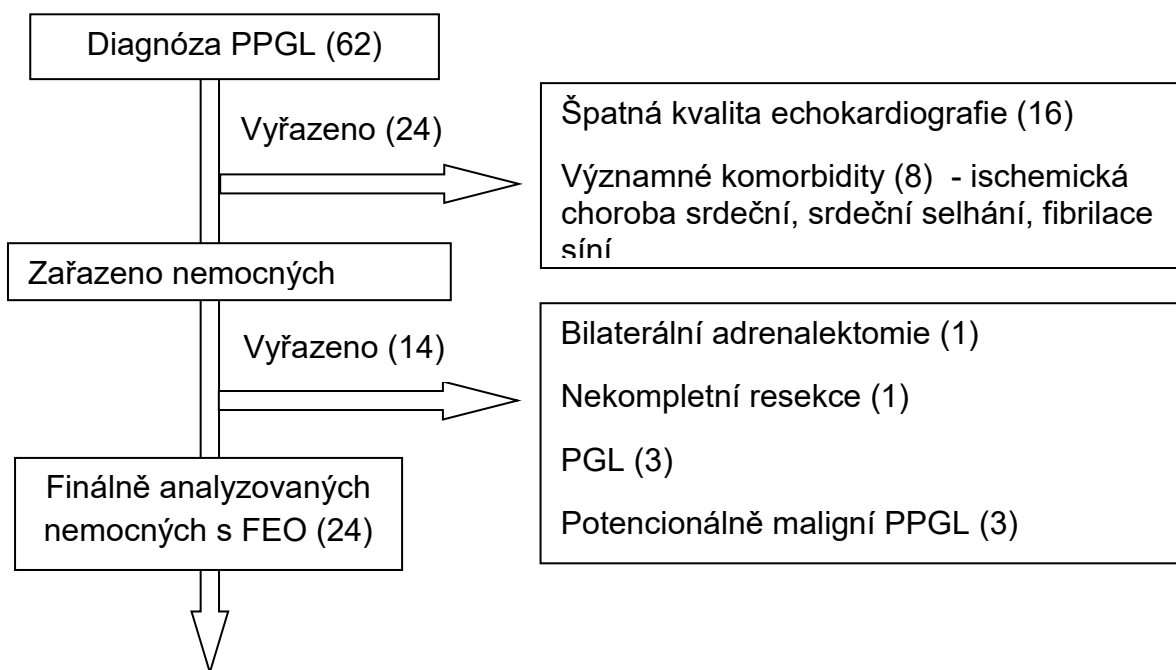
6. Metodologie

Nemocní se rekrutovali z kohorty téměř 1400 nemocných vyšetřovaných pro rezistentní hypertenzi, paroxysmální symptomy suspektní z FEO nebo nádory nadledvin v našem Centru pro hypertenzi na 3. klinice VFN a 1. LF UK v Praze v období od listopadu 2015 do listopadu 2019.

Nález FEO byl v uvedeném období potvrzen u 62 nemocných, což je asi 4% podíl v této vybrané populaci. Diagnóza FEO byla založena na zvýšení hladin plasmatického metanefrinu či normetanefrinu nad horní referenční limit a pozitivním nálezem tumoru nadledvin na počítačové tomografii (CT) nebo magnetické rezonanci (MRI) a/nebo na prokázané práci s pozitronovou emisní tomografií (PET/CT) s fluorodopou/fluorodeoxyglukózou nebo ¹²³I-meta-jodo-benzylguanidinem. Po vyšetření a stanovení diagnózy podstoupili všichni nemocní chirurgické odstranění nádoru a diagnóza tím byla potvrzena i histopatologicky. Noradrenergní (NA) biochemický fenotyp byl definován jako zvýšení pouze normetanefrinu nad horní referenční hladinu doprovázené buď normální plazmatickou hladinou metanefrinu nebo současným zvýšením metanefrinu < 5 % v rámci kombinovaného zvýšení hladiny obou dvou metabolitů. Naopak adrenergní (A) biochemický fenotyp byl definován jako zvýšení plazmatické hladiny metanefrinu nad horní referenční hladinu a současným vzestupem metanefrinu > 5 % taktéž v rámci kombinovaného zvýšené hladin obou metabolitů [\(145, 146\)](#).

Z této skupiny bylo kvůli různým okolnostem vyloučeno 38 nemocných. Zařazovací schéma pro selekci nemocných do práce je na **Obrázku 7**. Jednalo se zejména o nemocnými se špatnou echokardiografickou vyšetřitelností a tím pádem nemožností stanovení GLS. Dále se jednalo o nemocné s významnými komorbiditami včetně významné koronární aterosklerózy, fibrilace síní nebo srdeční dysfunkcí z jiných důvodů než FEO. Jeden nemocný byl vyloučen pro přetrvávající nadprodukcí

katecholaminů i po chirurgickém odstranění z důvodu generalizace metastatického FEO.



Obrázek 7: Zařazovací schéma nemocných do naší práce, *PPGL: feochromocytom = FEO nebo funkční paragangliom = PGL*

Diagnóza arteriální hypertenze byla určena u nemocných, jejichž TK měřený v ordinaci byl $\geq 140/90$ mmHg i po třech opakovaných měřeních v různých dnech nebo TK $\geq 130/80$ mmHg při měření 24h AMTK ⁽¹⁴⁷⁾. Diagnóza diabetes mellitus byla definována jako již zahájená léčba perorálními antidiabetiky a/nebo inzulinem nebo opakovanou hladinou glykémie nalačno $\geq 7,0$ mmol/l ⁽¹⁴⁸⁾. Všichni jedinci s dyslipidemií (LDL $\geq 3,0$ mmol/l) byly edukováni k držení hypolipidemické diety a/nebo užívali hypolipidemickou léčbu ⁽¹⁴⁹⁾.

Nemocní byli vyšetřeni během krátké třídní hospitalizace na terapii, která již neovlivňovala systém RAAS. Minimálně 2 týdny před přijetím byla tedy tento systém ovlivňující antihypertenzní léčba přerušena a byla zahájena léčba α -blokátorem a/nebo verapamilem s pomalým uvolňováním. V případě užívání spironolaktonu, byl tento lék vysazen minimálně 5 týdnů před vyšetřením. Při zjištění diagnózy FEO byla nasazena pro tuto diagnózu standardní farmakologická léčba α -blokátory a následně β -blokátory až do léčby chirurgické. Následná kontrolní dvoudenní hospitalizace včetně

echokardiografického vyšetření v druhé fázi práce byla provedena po dvanácti měsících od adrenalektomie.

Kontrolní skupina nemocných s EH pro první fázi práce byla složena ze stejné prospektivní kohorty jako nemocní s FEO a byla cíleně vybrána ke shodě ve věku, pohlaví, indexu tělesné hmotnosti a hodnotám AMTK. U všech kontrolních nemocných s EH byla vyloučena ev. etiologie sekundární hypertenze (primární hyperaldosteronismus, Cushingův syndrom, renoparenchymatózní a renovaskulární hypertenze, non-compliance k léčbě nebo hypertenze způsobená nežádoucím účinkem jiné užívané medikace či jiných užívaných látek).

6.1. Měření krevního tlaku

TK v ambulanci byl měřen pomocí oscilometrického zařízení (Omron M6, Shimogyoku, Kyoto, Japonsko). Měření bylo prováděno v tiché místnosti s nemocného paží umístěnou v úrovni srdce a ještě na jeho zavedené antihypertenzní léčbě během první návštěvy v naší ambulanci. TK byl měřen po pěti minutách klidu v sedě a celkem třikrát s časovým odstupem. Výsledná hodnota systolického a diastolického TK byla vypočtena jako průměr z druhého a třetího měření. 24h AMTK bylo provedeno následně již během hospitalizace pomocí oscilometrického zařízení (SpaceLabs 90207, SpaceLabs Medical, Redmond, WA, USA) a tím pádem již na medikaci neovlivňující RAAS. Monitory byly naprogramovány tak, aby měřily TK v 20 minutových intervalech od 6:00 do 22:00 hodin a v 30 minutových intervalech od 22:00 do 06:00 hodin. Možné rozdíly hodnot TK při 24h AMTK způsobené rozdílným denním režimem nemocných v domácím prostředí se redukovaly právě díky vyšetření během krátké hospitalizace se stejným denním a nočním nemocničním režimem pro všechny. Denní a noční periody se pohybovaly od 06:00 do 22:00 hodin, respektive od 22:00 do 06:00 hodin. V rámci druhé fáze práce rok po adrenalektomii u nemocných s FEO byl TK v ambulanci (ambulantní návštěva) a i AMTK prováděn stejným způsobem (krátká rehospitalizace). V té době však byla nemocným podávána již žádná nebo pro ně optimalizovaná antihypertenzní léčba.

6.2. Laboratorní analýza

Plasmatické metanefriny (metanefrin a normetanefrin) byly stanoveny vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií fluorometrickým detektorem (HPLC/FLD 1100S, Agilent Technologies Inc., Wilmington, DE, USA) v Laboratoři endokrinologie a metabolismu 3. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) a 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze (1. LF UK) ⁽¹⁵⁰⁾. Systém byl kalibrován za použití testovací soupravy ClinRep (Recipe Chemicals and Instruments GmbH, Mnichov, Německo).

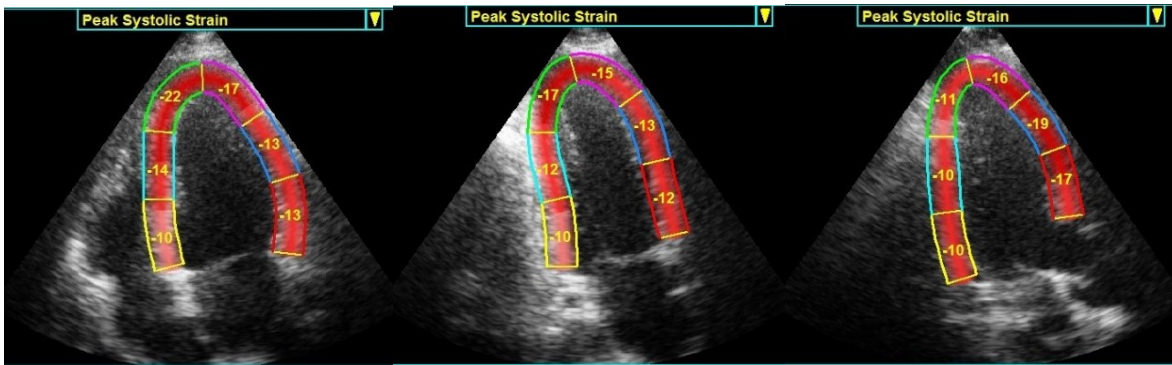
Biochemické vyšetření krve včetně sodíku, draslíku, močoviny, kreatininu, celkového cholesterolu, cholesterolu s nízkou hustotou lipoproteinů (LDL), cholesterolu s vysokou hustotou lipoproteinů (HDL), triglyceridů (TAG) a hladiny glykémie v plazmě, bylo provedeno pomocí multianalyzátoru (Modular SWA, Roche Diagnostics, Basel, Švýcarsko) v Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK s mezinárodní akreditací. Clearance kreatininu byla stanovena během 24h sběru moči.

6.3. Echokardiografické vyšetření

Echokardiografické vyšetření způsobem M-mode, 2D, dopplerovskou a speckle tracking echokardiografií bylo provedeno na ultrazvukovém systému GE Vivid 9 (GE Healthcare, Chicago, IL, USA). Záznamy vyšetření byly analyzovány až následně „offline“ pomocí pracovní stanice EchoPAC (v. 113, Advanced Analysis Technologies; GE Healthcare). V první fázi srovnávající nemocné s FEO a EH, byla analýza záznamů zaslepena vůči ev. diagnóze FEO či EH z prostých časovělogistických důvodů. Jelikož laboratorní analýza plasmatických metanefrinů vyžadovala minimálně dva týdny. Byly získány nahrávky LK jak v M-mode vedené parasternální 2D projekci na dlouhou osu LK i samotné nahrávky v této 2D projekci. Nemocní leželi na levém boku a nahrávky byly pořízeny na konci výdechu. Enddiastolický průměr levé komory (LVED), tloušťka interventrikulárního septa (IVS) a tloušťka zadní stěny levé komory (LVPW) byly měřeny na konci diastoly a relativní tloušťka stěny (RWT) byla měřena pomocí vzorce $2 \times \text{tloušťka LVPW} / \text{LVED}$ dle doporučení American Society of Echocardiography a European Association of Cardiovascular Imaging ⁽⁵⁸⁾. Indexace průměru LVED byla provedena k BSA v metrech čtverečních (průměr LVED/plocha povrchu těla). Odhad

hmotnosti LK byl proveden pomocí konvence American Society of Echocardiography (151): $Hmotnost\ LK\ (v\ gramech) = 0,8 \times 1,04 \times [(LVED + IVS + LVPW)^3 - (LVED)^3] + 0,6$ (s rozměry v centimetrech). Byly použity dvě varianty hmotnostní indexace LK: na BSA v metrech čtverečních a na 2,7mocninu výšky v metrech. EF LK byla měřena biplanární metodou sumace disků dle Simpsona taktéž dle posledních publikovaných doporučení (58).

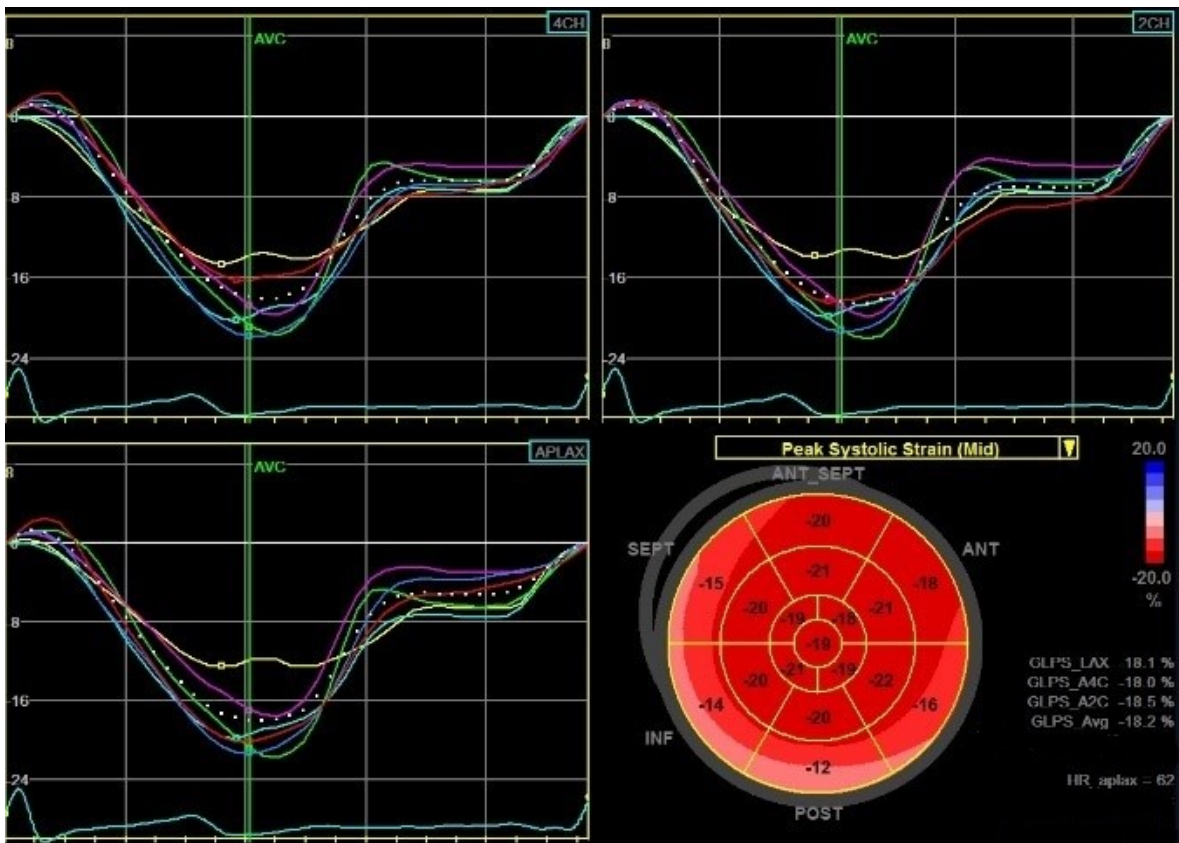
Při pořizování záznamů k použití speckle tracking echokardiografie, byla optimalizována kvalita obrazu, snímkovací frekvence a hloubka obrazu. Vlastní analýza metodou speckle tracking byla provedena automatickou detekcí endokardiální hranice LK po předchozím manuálním definování bazálních a apikálních bodů endokardu LK. V případě potřeby bylo použito manuální korekce k přesnému určení hranic endokardu. Sedmnácti segmentový model LK byl získán ze tří pro to určených projekcí: apikální čtyřkomorové projekce (A4C), apikální dvoukomorové projekce (A2C) a apikální projekce na dlouhou osu LK (APLAX). GLS byl poté vypočten jako průměr vrcholových hodnot longitudinálního strainu z jednotlivých segmentů těchto projekcí (**Obrázek 8**) (136). Dle doporučení byli z práce vyřazeni nemocní, pokud nebyla analýza proveditelná ve více než jednom segmentu v některé z echokardiografických projekcí např. z důvodu špatné vizualizace nebo artefaktů (152). Pokud byla analýza neproveditelná pouze v jednom individuálním segmentu v dané projekci, byl tento segment vyřazen a nebyl použit při výpočtu GLS. Hodnotili jsme tzv. „mid-wall“ GLS získaný deformační analýzou vnitřní části myokardu a i vrcholový „peak“ strain v jednotlivých segmentech LK ve všech třech projekcích. Pro usnadnění analýzy, jsme segmenty ve stejných cirkulárních úrovních LK sjednotili na segmenty bazální, mid-ventrikulární a apikální, jelikož jsme u FEO nepředpokládali lokální poruchy kinetiky jako např. u ischemické choroby srdeční, ale spíše poškození celých cirkulárních segmentů LK závislé na distribuci jednotlivých receptorů citlivých pro nadměrně produkované katecholaminy. Vzhledem k nadále lehce rozdílným „fyziologickým“ hodnotám strainu u jednotlivých výrobců echografických přístrojů a jejich software užívanému k analýze. Je třeba zmínit, že „fyziologické“ hodnoty GLS analyzované pomocí systému GE Healthcare jsou definovány -18,0 až -21,5 % ± 3,7% (152).



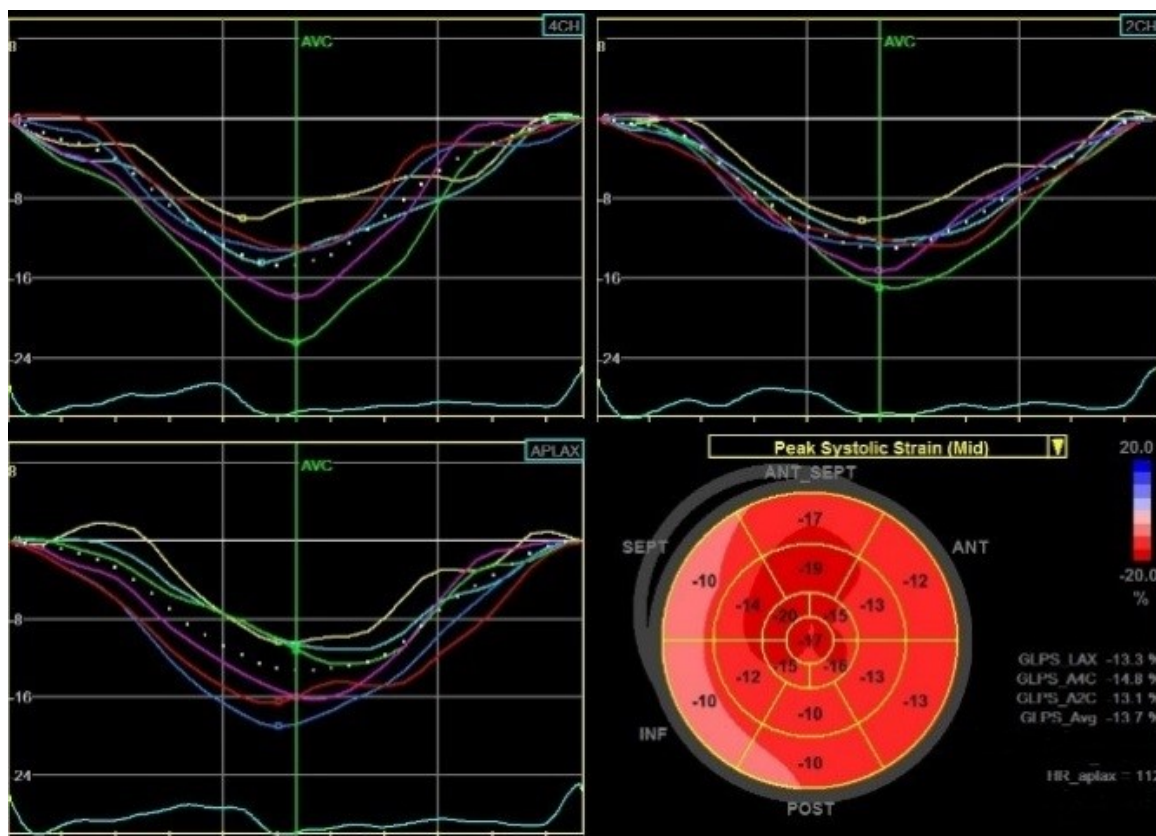
(a)

(b)

(c)



(d)



(e)

Obrázek 8: Standardní speckle tracking analýza k vyhodnocení GLS, která byla provedena u nemocného s esenciální hypertenzí. Deformace se hodnotí v jednotlivých segmentech LK, které jsou softwarem pro názornost barevně odlišeny jak v klasickém obrazu jednotlivých projekcí (A4C apikální čtyřdutinová **8a**, A2C apikální dvoudutinová **8b** a APLAX apikální na dlouhou osu resp. „trojdutinová“ **8c**), tak v odpovídajících křivkách znázorňujících průběh deformace myokardu a finálním zobrazením je sedmnácti-segmentový model LK tzv. „bull eye“ **8d**.

6.4. Statistické zpracování

V první fázi práce byla data analyzována pomocí programu Stata 13.5 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA). Rozdíly mezi dvěma skupinami (PHEO a EH) byly analyzovány pomocí χ^2 testu pro kategorická data a pomocí nepárového t-testu pro normální rozdělení proměnných pro dvě skupiny nemocných. V závislosti na normalitě/nenormalitě distribuci jednotlivých proměnných byly výsledky uvedeny jako střední hodnoty \pm SD nebo střední hodnoty (interkvartilní rozmezí). P-hodnoty $<0,05$

byly považovány za statisticky významné. Statistická analýza druhé fáze práce byla provedena opět programem Stata 13.5 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA). Parametrická data jsou uváděna jako průměr hodnot \pm směrodatná odchylka. Neparametrická data ve formátu medián a mezikvartilové rozpětí. P-hodnoty $<0,05$ byly považovány za statisticky významné. Spojité proměnné s jasně nenormální distribucí (Shapiro–Wilks W-test) byly popsány jako mediány (interkvartilní rozmezí). Párové měření (PHEO před adrenalektomií a po adrenalektomii) bylo porovnáno pomocí t-testu pro závislé vzorky nebo dle potřeby Wilcoxonovým testem. Srovnání více skupin bylo provedeno dle ANOVA, po které následoval Scheffeho test více rozsahů. Změna od výchozích hodnot regionálního longitudinálního strainu byla hodnocena dvoucestnou ANOVA analýzou. Pearsonova korelace byla použita k posouzení vztahu mezi GLS a dalšími klinickými parametry, stejně jako vztah mezi jejich změnou a adrenalektomií. Spearmanova korelace byla použita pro nenormálně distribuované indexy.

7. Výsledky výzkumné práce

7.1. Výsledky první fáze práce

7.1.1 Charakteristika souboru

V první fázi práce tvořilo naši skupinu sedmnáct nemocných s diagnózou FEO (11 s adrenergním a 6 s noradrenergním fenotypem) a byla tvořena celkem 10 ženami a 7 muži. Kontrolní skupina nemocných s EH se sestávala z 9 žen a 9 mužů. Celkový věkový rozsah nemocných byl od 28 do 67 let. Nemocní se významně nelišili ve věku, BMI, v udávané délce trvání arteriální hypertenze, hodnotách srdeční frekvence a TK měřených v ambulanci nebo pomocí 24h AMTK. Třináct nemocných s FEO (76 %) mělo v anamnéze setrvalou neparoxysmální arteriální hypertenzi a užívalo alespoň jedno antihypertenzivum. Čtyři nemocní s FEO (24 %) měli pouze paroxysmální příznaky a během měření v nemocnici vykazovali normální hodnoty TK. Dva nemocní s FEO (12 %) vykazovali trvale velmi vysoké hodnoty TK. Ostatní nemocní s FEO vykazovali pouze mírnou formu hypertenze. Průměrné hodnoty srdeční frekvence u nemocných s FEO byla pouze o 7/min vyšší než u nemocných s EH. Přesto tento nepatrný rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Nemocní s EH užívali před

přechodem na léčbu α -blokátory a/nebo verapamil s pomalým uvolňováním vyšší počet antihypertenziv než nemocní s FEO ($P < 0,01$) (**Tabulka 9**). Signifikantně vyšší podíl nemocných s EH byl léčen β -blokátory ($P < 0,01$), blokátory kalciových kanálů ($P < 0,01$) a diuretiky ($P < 0,05$). Čtyři nemocní s FEO měli diabetes mellitus (dva z nich užívali inzulín a tři perorální antidiabetika) a sedm nemocných v obou skupinách bylo léčeno pro dyslipidémii (**Tabulka 10**).

Tabulka 9: Klinická charakteristika zkoumaného souboru

	FEO (n=17)	EH (n=18)	P - hodnota
Věk (roky)	50 \pm 11	49 \pm 6	NS
Pohlaví: Ž/M (% žen)	10/7(58%)	9/9 (50%)	NS
Výška (cm)	170 \pm 8	173 \pm 7	NS
Váha (kg)	82 \pm 14	88 \pm 11	NS
Body mass index (kg/m²)	29 \pm 5	30 \pm 4	NS
Systolický TK v ambulanci (mmHg)	141 \pm 13	140 \pm 8	NS
Diastolický TK v ambulanci (mmHg)	88 \pm 6	89 \pm 5	NS
Srdeční frekvence v ambulanci	81 \pm 9	74 \pm 8	NS
24h systolický AMTK (mmHg)	127 \pm 9	132 \pm 8	NS
24h diastolický AMTK (mmHg)	76 \pm 7	80 \pm 5	NS
24h srdeční frekvence při AMTK	77 \pm 10	71 \pm 6	NS
Počet užívaných antihypertenziv	1.5 \pm 1.1	3.6 \pm 1.4	<0.001
Délka trvání obtíží/hypertenze (roky)	5.8 \pm 3.4	6.7 \pm 3.6	NS

FEO, feochromocytom; EH, esenciální hypertenze; TK, krevní tlak; AMTK, ambulantní měření krevního tlaku; NS, nesignifikantní

Tabulka 10: Léčba antihypertenzivy, hypolipidemiky a antidiabetickými léky ve zkoumaném souboru

	FEO (n=17)	EH (n=18)	P - hodnota
Diuretika [n (%)]	3 (18)	10 (56)	<0.05
β-blokátory [n (%)]	3 (18)	11 (61)	<0.01
Blokátory kalciových kanálů [n (%)]	5 (29)	14 (78)	<0.01
Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu [n (%)]	5 (29)	10 (56)	NS
Blokátory receptorů pro angiotenzin II [n (%)]	2 (12)	7 (39)	NS
α-blokátory [n (%)]	4 (24)	2 (11)	NS
Centrálně působící antihypertenziva [n (%)]	3 (18)	6 (33)	NS
Antagonisté aldosteronu [n (%)]	1 (6)	4 (22)	NS
Statiny [n (%)]	7 (41)	7 (39)	NS
Inzulin [n (%)]	2 (12)	0 (0)	NS
Perorální antidiabetika [n (%)]	3 (18)	0 (0)	NS

FEO, feochromocytom; EH, esenciální hypertenze; NS, nesignifikantní

7.1.2. Laboratorní výsledky

Skupiny nemocných se nelišily v parametrech lipidového spektra, v hladině kreatininu a ani v jeho clearance. Dle očekávání byly všechny laboratorní hodnoty související s endokrinním systémem u nemocných s FEO (hladina glykémie nalačno, plazmatické hladiny metanefrinu a normetanefrinu) vyšší než u nemocných s EH (**Tabulka 11**).

Tabulka 11: Laboratorní výsledky zkoumaného souboru

	FEO (n=17)	EH (n=18)	P-hodnota
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	69 \pm 12	75 \pm 12	NS
Clearance kreatininu (ml/min)	135 \pm 34	119 \pm 25	NS
Celkový cholesterol (mmol/l)	4.4 \pm 0.5	4.8 \pm 0.5	NS
HDL cholesterol (mmol/l)	1.5 \pm 0.3	1.5 \pm 0.3	NS
LDL cholesterol (mmol/l)	2.4 \pm 0.5	2.5 \pm 0.5	NS
Triglyceridy (mmol/l)	1.2 \pm 0.5	1.4 \pm 0.5	NS
Hladina glykémie nalačno (mmol/l)	6.0 \pm 0.9	5.2 \pm 0.5	<0.05
Plazmatické metanefriny (nmol/l)	4.87 \pm 4.30	0.16 \pm 0.09	<0.01
Plazmatické normetanefriny (nmol/l)	13.65 \pm 13.80	0.27 \pm 0.12	<0.05

FEO, feochromocytom; EH, esenciální hypertenze; HDL, lipoprotein o vysoké hustotě; LDL, lipoprotein o nízké hustotě; NS, nesignifikantní

7.1.3. Echokardiografické parametry

Skupiny nemocných se nelišily v rozměrech a geometrii LK a velikosti levé síně. Měli stejnou indexovanou hmotnost LK a z Dopplerovských technik odvozené parametry charakterizující diastolickou funkci LK (**Tabulka 12**).

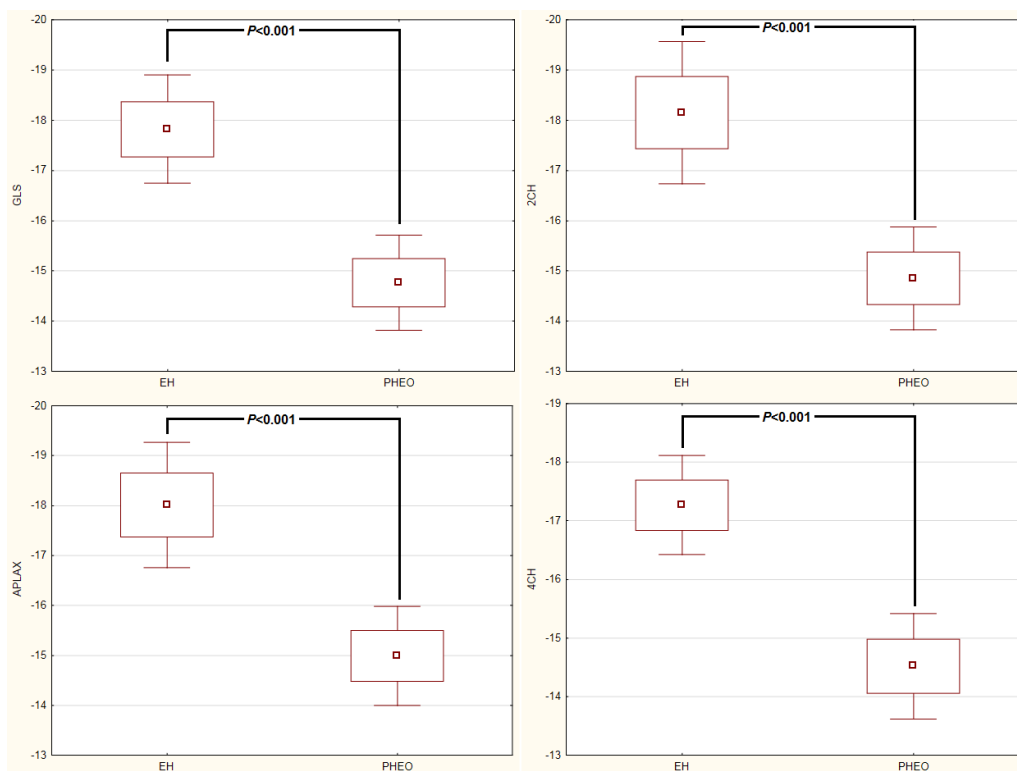
Při hodnocení systolické funkce LK pomocí EF se obě dvě skupiny nelišily v hodnotě EF LK (0,69 \pm 0,04 ve skupině FEO vs. 0,71 \pm 0,05 ve skupině EH, P=0,25), ale v rámci speckle tracking analýzy byla signifikantně nižší absolutní hodnota GLS u nemocných s FEO ve srovnání s nemocnými s EH. Nemocní s FEO vykazovali významně horší hodnoty longitudinálního strainu ve všech třech echokardiografických projekcích užívaných k výpočtu GLS: apikální dvoukomorové projekci (-14,9 \pm 1,6 % vs. -18,2 \pm 2,1 %, P<0,001), apikální projekci na dlouhou osu LK (-15,0 \pm 1,7 % vs. -18,0 \pm 1,9 %, P<0,001) a apikální čtyřkomorové projekci (-14,5 \pm 1,4 % vs. -17,8 \pm 1,7 %, P<0,001).

Tabulka 12: Echokardiografické parametry zkoumaného souboru

	FEO (n=17)	EH (n=18)	P-hodnota
IVS (mm)	9.7 ± 1.6	9.6 ± 1.1	NS
LVED (mm)	49.6 ± 4.7	49.3 ± 3.1	NS
LVES (mm)	30.3 ± 2.6	29.1 ± 2.9	NS
PWT (mm)	9.6 ± 1.6	9.8 ± 1.1	NS
RWT	0.39 ± 0.05	0.40 ± 0.05	NS
LA (mm)	38.2 ± 5.1	37.0 ± 2.9	NS
LVMi/BSA (g/m ²)	91.2 ± 23.3	86.4 ± 16.2	NS
LVMi (g/m ^{2.7})	42.2 ± 12.1	40.3 ± 9.1	NS
LV EF	0.69 ± 0.04	0.71 ± 0.05	NS
E/A	1.04 ± 0.30	1.06 ± 0.25	NS
E/e´	8.5 ± 1.9	8.9 ± 1.6	NS

LV EF, Ejekční frakce levé komory; IVS, tloušťka mezikomorového septa; LVED, rozměr levé komory na konci diastoly; LVES, rozměr levé komory na konci systoly; PWT, tloušťka zadní stěny levé komory; RWT, relativní tloušťka stěn levé komory; LVMi/BSA, hmotnost levé komory indexovaná na tělesný povrch; LVMi, hmotnost levé komory indexovaná na 2.7 mocninu výšky; LA, rozměr levé síně; E/e´, Pulzním Dopplerem měřená vlna E transmitrálního průtoku/tkáňovým Dopplerem měřená; FEO, feochromocytom; EH, esenciální hypertenze; NS, nesignifikantní

Výsledně byl tedy u nemocných s FEO výrazně snížený i v praxi nejvíce využívaný GLS ($-14,8 \pm 1,5$ % ve skupině FEO vs. $-17,8 \pm 1,7$ % ve skupině EH, $P < 0,001$, **Obrázek 9**). Při porovnání jednotlivých segmentů LK vykazovali nemocní s FEO taktéž i signifikantně horší regionální strain ve všech skupinách segmentů LK (apikálních, mid-ventrikulárních a bazálních, $P < 0,001$) ve srovnání s nemocnými s EH (**Tabulka 13**).



Obrázek 9: Signifikantně nižší hodnoty globálního longitudinálního strainu (GLS) a regionálního longitudinálního strainu v apikální dvojduhové (2CH), apikální projekci na dlouhou osu (APLAX) a apikální čtyřduhové projekci (4CH). *FEO*, feochromocytom; *EH*, esenciální hypertenze;

Tabulka 13: Parametry globálního a regionálních longitudinálních strainů ve zkoumaném souboru

	FEO (n=17)	EH (n=18)	P-hodnota
Globalní LS (%)	-14.8 ± 1.5	-17.8 ± 1.7	<0.001
Bazální LK RLS (%)	-14.8 ± 2.1	-17.3 ± 2.3	<0.05
Mid-ventrikulární LK RLS (%)	-15.7 ± 1.9	-18.9 ± 2.1	<0.001
Apikální LK RLS (%)	-16.1 ± 2.6	-19.9 ± 3.9	<0.05

GLS, globální longitudinální strain; *LK*, levá komora; *RLS*, regionální longitudinální strain

7.2. Výsledky druhé fáze práce

7.2.1. Charakteristika souboru

Vzhledem k tomu, že se podařilo od první části práce soubor nemocných s FEO rozšířit, konečný počet zařazených v druhé fázi byl 24 s biochemicky i histologicky potvrzenou diagnózou FEO. Jednalo se o 18 nemocných s adrenergním a 6 s noradrenergním fenotypem. Věkový rozptyl byl od 29 do 78 let a z toho 14 žen a 10 mužů. Klinická charakteristika konečného souboru nemocných je uvedena v **Tabulce 14**.

Tabulka 14: Klinická charakteristika zkoumaného souboru druhé fázi práce

	FEO před adrenalektomií (n=24)	FEO po adrenalektomii (n=24)	P-hodnota
Věk (roky)	54 ± 12	55 ± 12	<0.001
Pohlaví: Ž/M (% žen)		14/10 (58%)	
Fenotyp: A/NA (% adrenergních)		18/6 (75%)	
Body mass index (kg/m²)	26 ± 4	27 ± 4	<0.05
Systolický TK v ambulanci (mmHg)	131 ± 10	134 ± 13	NS
Diastolický TK v ambulanci (mmHg)	81 ± 9	83 ± 7	NS
Srdeční frekvence v ambulanci	79 ± 10	74 ± 5	<0.05
24h systolický AMTK (mmHg)	131 ± 11	122 ± 8	<0.005
24h diastolický AMTK (mmHg)	78 ± 7	74 ± 5	<0.05
24h srdeční frekvence při AMTK	77 ± 8	71 ± 6	<0.05
Počet užívaných antihypertenziv	1.9 ± 1.2	0.6 ± 0.8	<0.001

FEO, feochromocytom; A, adrenergní; NA, noradrenergní; TK, krevní tlak; AMTK, ambulantní měření krevního tlaku; NS, nesignifikantní

Charakteristika jednotlivých subjektivních a objektivních obtíží nemocných je uvedena v **Tabulce 15**.

Tabulka 15: Klinická charakteristika nemocných v druhé fázi naší práce

Klinická charakteristika nemocných		N	(%)
Lokalizace nádoru	Pravá strana	13	(54)
	Levá strana	11	(46)
	Bilaterální	0	(0)
	Mimo nadledviny	0	(0)
Fenotyp	Adrenergní	18	(75)
	Noradrenergní	6	(25)
Genetický podklad	Neurofibromatosa typu 1	1	(4)
	Mutace transmembránového genu protein 127	1	(4)
Stupeň hypertenze	Normotenzní	6	(25)
	Mírná hypertenze	10	(42)
	Středně závažná	5	(21)
	Těžká hypertenze	3	(12)
Kardiální poškození	Infarkt bez ST-elevací	1	(4)
	Takotsubo-like kardiomyopatie	1	(4)
	Hypertenzní krize	1	(4)
Paroxysmální příznaky, které vedly k vyšetření v našem centru pro hypertenzi	Pocení	11	(46)
	Bolest hlavy	10	(42)
	Palpitace	7	(30)
	Arteriální hypertenze	6	(25)
	Vertigo	5	(21)
	Zažívací obtíže	5	(21)
	Zvracení	3	(12)
	Změny koloritu pokožky	1	(4)
	Bolesti na hrudi	1	(4)
Asymptomatictí	7	(30)	

Kontrolní vyšetření bylo provedeno dvanáct měsíců po adrenalektomii. Za tuto dobu po adrenalektomii přibrali nemocní na váze, a proto se jejich BMI významně zvýšilo ($p < 0,05$). Šestnácti nemocným (67 %) se normalizovaly hodnoty TK a jejich antihypertenzní léčba mohla být vysazena. Celkem 8 nemocných stále vyžadovalo antihypertenzní léčbu, ale v nižších dávkách a s nižším počtem účinných látek ve srovnání s výchozím stavem (**Tabulka 16**).

Tabulka 16: Užívání antihypertenziv, perorálních antidiabetik a hypolipidemik u nemocných v druhé fázi práce

	FEO před adrenalektomií (n=24)	FEO po adrenalektomii (n=24)	P- hodnota
Diuretika [n (%)]	6 (25)	3 (13)	NS
β -blokátory [n (%)]	11 (46)	3 (13)	<0.005
Blokátory kalciových kanálů [n (%)]	7 (29)	0 (0)	<0.005
Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu [n (%)]	7 (29)	5 (21)	NS
Blokátory receptorů pro angiotenzin II [n (%)]	4 (17)	1 (4)	NS
α -blokátory [n (%)]	8 (33)	0 (0)	<0.005
Centrálně působící antihypertenziva [n (%)]	2 (8)	0 (0)	NS
Antagonisté aldosteronu [n (%)]	1 (4)	0 (0)	NS
Statiny [n (%)]	8 (33)	8 (33)	NS
Inzulín [n (%)]	3 (13)	0 (0)	<0.05
Perorální antidiabetika [n (%)]	4 (17)	3 (13)	NS

FEO, feochromocytom; NS, nesignifikanční

Významného snížení jednotlivých druhů antihypertenziv bylo pochopitelně dosaženo u α -blokátorů a β -blokátorů, ale i u blokátorů kalciových kanálů ($p < 0,01$) (**Tabulka 16**). TK měřený dle 24h AMTK u nemocných rok po adrenalektomii signifikantně poklesl a

to systolický i diastolický ($p < 0,005$, $p < 0,05$). Zajímavostí ale je, že i přes snížení TK dle nejvíce objektivního měření způsobem AMTK zůstaly hodnoty TK měřené v ordinaci bez signifikantních změn. V případě srdeční frekvence však došlo k poklesu měřením jak pomocí 24h AMTK ($p < 0,05$) tak i ambulantním (**Tabulka 14**).

7.2.2 Laboratorní výsledky

Jak jsme očekávali, chirurgickou léčbou FEO resp. adrenalectomií se hladiny plasmatických metanefrinů normalizovaly ($p < 0,001$) (**Tabulka 17**). Taktéž 6 nemocných na začátku práce s FEO splňovalo zmíněná kritéria pro diagnózu diabetes mellitus, ale po adrenalectomii se u tří z těchto nemocných glykemické parametry natolik upravily, že bylo možné ukončit jejich antidiabetickou léčbu. Celkové zlepšení metabolismu glukózy vedlo k vysazení inzulínu u všech nemocných, kteří si jej vstupně aplikovali. Tito nemocní poté ev. užívali pouze perorální antidiabetika. Hladina glykémie nalačno tedy vykázala významný pokles ($p < 0,001$), ale hodnoty lipidogramu a renální funkce se nezměnily (**Tabulka 17**).

Tabulka 17: Laboratorní výsledky zkoumaného souboru v druhé fázi práce

	FEO před adrenalectomií (n=24)	FEO po adrenalectomií (n=24)	P-hodnota
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	71 \pm 16	75 \pm 12	NS
Clearance kreatininu (ml/min)	108 \pm 31	112 \pm 33	NS
Celkový cholesterol (mmol/l)	4.4 \pm 0.6	4.4 \pm 0.7	NS
HDL cholesterol (mmol/l)	1.4 \pm 0.2	1.4 \pm 0.4	NS
LDL cholesterol (mmol/l)	2.6 \pm 0.7	2.8 \pm 0.8	NS
Triglyceridy (mmol/l)	1.3 \pm 0.5	1.3 \pm 0.5	NS
Hladina glykémie nalačno (mmol/l)	6.1 \pm 1.0	5.0 \pm 0.5	<0.001
Plasmatické metanefriny (nmol/l)	6.55 \pm 5.56	0.14 \pm 0.06	<0.001
Plasmatické normetanefriny (nmol/l)	14.69 \pm 12.37	0.36 \pm 0.22	<0.001

FEO, feochromocytom; EH, esenciální hypertenze; HDL, lipoprotein o vysoké hustotě; LDL, lipoprotein o nízké hustotě; NS, nesignifikanční

7.2.3. Echokardiografické parametry

Rok po adrenalektomii došlo k významným změnám v echokardiografických parametrech, které jsou uvedeny v **Tabulce 18**.

Tabulka 18: Echokardiografické parametry souboru v druhé fázi práce

	FEO před adrenalektomii (n=24)	FEO po adrenalektomii (n=24)	P- hodnota
IVS (mm)	10.3 ± 1.7	9.3 ± 1.1	<0.005
LVED (mm)	47.8 ± 5.0	48.3 ± 3.9	NS
LVES (mm)	29.7 ± 3.9	28.9 ± 4.3	NS
PWT (mm)	10.1 ± 1.5	9.2 ± 0.8	<0.05
RWT	0.43 ± 0.08	0.39 ± 0.05	<0.05
LA (mm)	37.6 ± 5.0	35.2 ± 3.9	<0.05
LVMi/BSA (g/m ²)	95.3 ± 18.7	83.6 ± 17.8	<0.05
LVMi (g/m ^{2.7})	43.2 ± 10.6	37.9 ± 9.7	<0.05
LV EF	0.66 ± 0.07	0.65 ± 0.05	NS
E/e´	9.0 ± 2.1	9.4 ± 2.7	NS

LV EF, Ejekční frakce levé komory; IVS, tloušťka mezikomorového septa; LVED, rozměr levé komory na konci diastoly; LVES, rozměr levé komory na konci systoly; PWT, tloušťka zadní stěny levé komory; RWT, relativní tloušťka stěn levé komory; LVMi/BSA, hmotnost levé komory indexovaná na tělesný povrch; LVMi, hmotnost levé komory indexovaná na 2.7 mocninu výšky; LA, rozměr levé síně; E/e´, Pulzním Dopplerem měřená vlna E transmitrálního průtoku/tkáňovým Dopplerem měřená; FEO, feochromocytom; EH, esenciální hypertenze; NS, nesignifikantní

Došlo k poklesu tloušťky IVS z 10,3 ± 1,7 mm na 9,3 ± 1,1 mm (p<0,005) a tloušťky PWT z 10,1 ± 1,5 mm na 9,2 ± 0,8 mm (p<0,05). Protože velikost LVED i LVES zůstaly nezměněny, RWT se snížil z 0,43 ± 0,08 na 0,39 ± 0,05 (p<0,05). Tyto změny geometrie LK ovlivnily tedy i její celkovou hmotnost. Došlo k významnému poklesu obou indexovaných hmotností LK: LVMi/BSA z 95,3 ± 18,7 g/m² na 83,6 ± 17,8 g/m²

($p < 0,05$) a LVMi z $43,2 \pm 10,6 \text{ g/m}^2$ na $37,9 \text{ g} \pm 9\text{m}^2$ ($p < 0,05$). U nemocných došlo rok po adrenalectomii také ke zmenšení rozměru levé síně z $37,6 \pm 5,0 \text{ mm}$ na $35,2 \pm 3,9\text{mm}$ ($p < 0,05$). Jak se předpokládalo, základní parametr systolické funkce EF LK zůstal i po roce nezměněn, neboť nemocní s FEO měli již před adrenalectomií normální hodnotu EF LK. Parametry pulzního a tkáňového dopplerovského vyšetření k odhadu plicních tlaků LK, vyjádřené jako poměr E/e' zůstaly rovněž nezměněny.

Avšak při hodnocení funkce LK pomocí speckle-tracking echokardiografie (**Tabulka 18**) jsme rok po adrenalectomii pozorovali významné zlepšení absolutních hodnot GLS z $-14,3 \pm 1,8$ na $-17,7 \pm 1,6$ ($p < 0,001$). Tento pozitivní trend byl patrný ve všech segmentech LK (bazálních, mid-ventrikulárních i apikálních). Při podrobnější analýze zaměřené na hodnoty RLS v různých segmentech, se také ukázalo, že po adrenalectomii došlo k nejvýraznějšímu zlepšení v apikálních segmentech při srovnání s ostatními segmenty LK ($-20,7 \pm 3,2$ vs. $-17,5 \pm 2,1$; $-16,2 \pm 2,1$; $p < 0,01$; $p < 0,001$). Nejvíce signifikantní nárůst v rozdílech změn v RLS byl v apikálních segmentech patrný ve srovnání s bazálními segmenty LK, ale i u segmentů mid-ventrikulárních došlo k významnému zlepšení (**Tabulka 19 a 20**). Typický příklad zobrazení tzv. „bull eye“ ze speckle tracking analýzy před a po adrenalectomii je na **Obrázku 10**.

Tabulka 19: Parametry longitudinálního strainu u nemocných po adrenalectomii

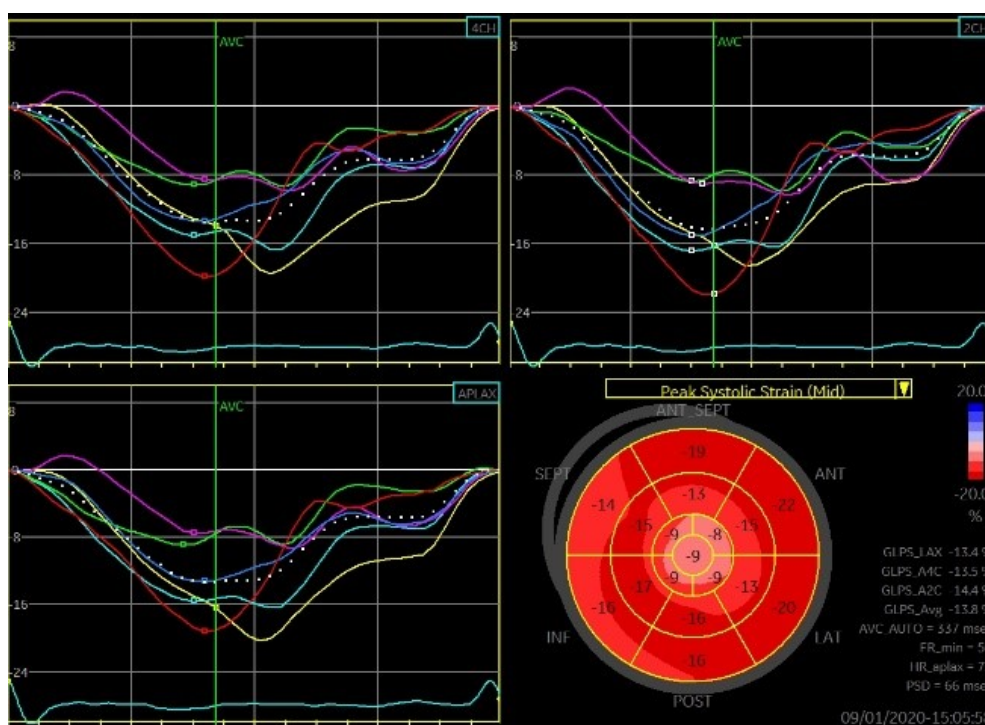
	FEO před adrenalectomií (n=24)	FEO po adrenalectomii (n=24)	P-hodnota
GLS (%)	-14.3 ± 1.8	-17.7 ± 1.6	<0.001
Bazální LK RLS (%)	-14.6 ± 2.7	-16.2 ± 2.1	<0.05
Mid-ventrikulární RLS (%)	-15.6 ± 1.8	-17.5 ± 2.1	<0.005
Apikální RLS (%)	-15.3 ± 3.4	-20.7 ± 3.2	<0.001

FEO, feochromocytom; GLS, globální longitudinální strain; RLS, regionální longitudinální strain

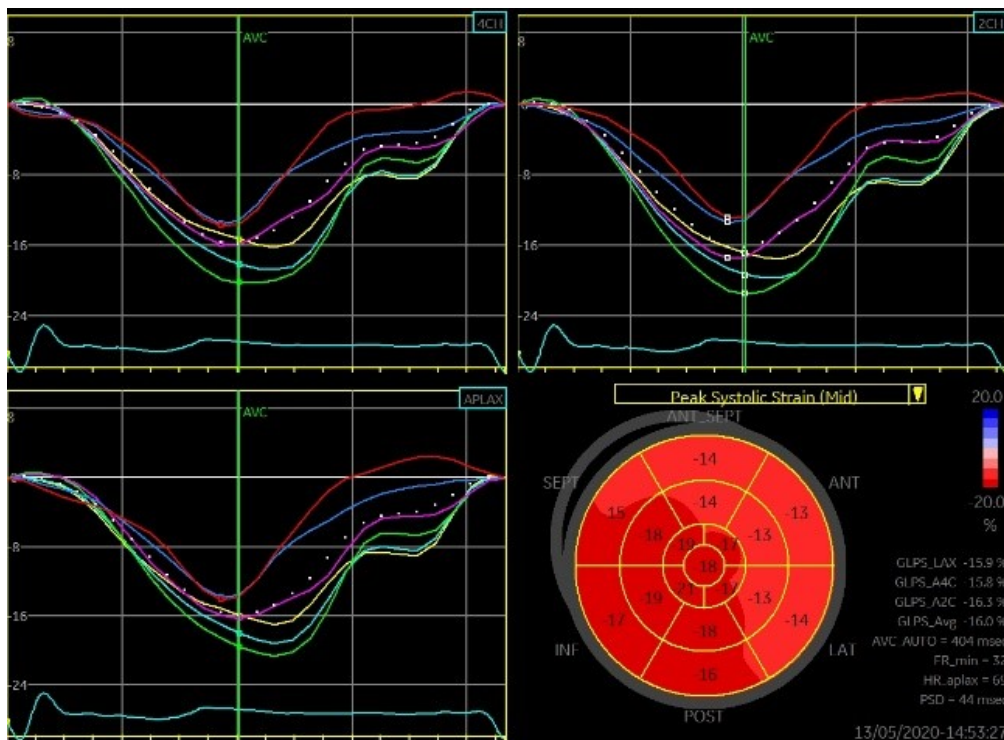
Tabulka 20: Rozdíly v regionálním longitudinálním strainu mezi jednotlivými segmenty levé komory před a po adrenalectomií

Segment LK	Apikální RLS (%) (n=24)	Mid-ventrikulární RLS (%) (n=24)	Bazální RLS (%) (n=24)	ANOVA P-hodnota
FEO před adrenalectomií	-15.3 ± 3.4	-15.6 ± 1.8	-14.6 ± 2.7	0.600
FEO po adrenalectomií	-20.7 ± 3.2 ^{**###}	-17.5 ± 2.1	-16.2 ± 2.1	<0.001
Rozdíl	-5.4 ± 5.0 ^{*##}	-1.9 ± 2.7	-1.6 ± 3.8	<0.01

FEO, feochromocytom; ANOVA, Analysis of variance; LK, levá komora; RLS, regionální longitudinální strain; apikální segmenty *P<0.05, **P<0.01, vs. mid-ventrikulární; ##P<0.01, ###P<0.001 vs. bazální



10(a)



10(b)

Obrázek 10: Zobrazení typických pozitivních změny longitudinálního strainu u nemocných s feochromocytomem před **10a** a rok po adrenalectomii **10b**. Zelené a fialové křivky reprezentují apikální segmenty levé komory. V modelu “bull eye” zobrazení pak vidíme vzestup deformační analýzy v apikálních segmentech.

8. Diskuze

Výsledky první části naší práce ukazují, že nemocní s FEO mají výraznější subklinické poškození LK hodnocené pomocí GLS než nemocní s EH, ačkoliv jejich hemodynamické parametry související s TK jsou stejné a v hodnocení funkce LK dle standardních výpočtů její EF nevykazují rozdíl. Hodnocení funkce LK dle EF je založeno na makroskopickém zobrazení pohybu endokardu bez vyhodnocení strukturálně méně nápadných změn při vlastním pohybu resp. deformaci celého myokardu (153). Hodnocení funkce LK dle EF je také ovlivněno prostými geometrickými rozměry LK jako např. u nemocných s těžkou hypertrofií LK, kdy jejich EF je sice normální, ale srdeční výdej je nízký vzhledem malému objemu LK (154, 155). Nicméně, i u nemocných s EH detekuje speckle-tracking echokardiografie poškození LK dříve, než dojde k poklesu EF a významnějším adaptačním změnám LK (156). V tomto případě se u nemocných s EH znovu negativně projevuje hypertrofie kardiomyocytů a ukládání kolagenu v extracelulární matrix, což více energeticky zatěžuje kardiomyocyty při zvýšeném TK resp. afterloadu (157).

Nadprodukce katecholaminů má i negativní vliv na myokardiální strukturu, jelikož stimuluje proliferační změny kardiomyocytů více, než prosté hemodynamické zatížení (158). V našich předchozích pracích jsme u nemocných s FEO našli vyšší indexovanou hmotnost LK než u nemocných s EH. Následná adrenalectomie poté vedla ke zpětné pozitivní remodelaci LK (123). Katecholaminy indukovaná hypertrofie kardiomyocytů, následné zvýšení hmotnosti LK a ukládání kolagenu v extracelulární matrix mohou vysvětlit pokles GLS u našich nemocných s FEO. Podobné výsledky zobrazením srdce magnetickou rezonancí prokázal Ferreira et al. (159). Nemocní s FEO měli rozsáhlejší myokardiální fibrózu a vyšší hmotnost LK a rozsah těchto změn se významně snížil po adrenalectomii.

Důležitým faktorem je přímý toxický účinek katecholaminů na myokard. Dlouhodobě vysoké hladiny katecholaminů vedou k down-regulaci β -receptorů. To snižuje funkci svalových vláken a postupně může vést až k jejich nekróze (160). Dalším mechanismem, který může mít efekt na hodnoty GLS u nemocných s FEO je obecně vyšší hladina glykémie (161). Nemocní s diabetes mellitus 2. typu mají totiž nižší hodnoty GLS a míra jeho poklesu je spojena s horší prognózou tohoto onemocnění (162).

V naší předešlé práci jsme prokázali, že nadbytek katecholaminů u FEO je také spojen s vyšší hladinou zánětlivých parametrů, která se následně snižuje po adrenalectomii (163). Pokles hodnot GLS je také dobře znám u nemocných se systémovou zánětlivou odpovědí a míra poklesu GLS je opět spojena s jejich horší prognózou (164). Tento efekt systémové zánětlivé odpovědi může mít také negativní vliv na hodnoty GLS u nemocných s FEO.

Druhá fáze naší práce potvrdila předpoklad prvních výsledků, že adrenalectomie by mohla vést k pozitivním remodelačním změnám (123) a k ústupu subklinického poškození LK, které jsme nakonec prokázali (165). Zaměřili jsme se tedy i na vyhodnocení změn RLS v různých segmentech LK po adrenalectomii. V naší práci jsme prokázali, že po adrenalectomii dochází k nejvýraznějšímu ústupu subklinické dysfunkce v apikálních segmentech LK.

Regionální změny mezi segmenty LK jsou již v klinické praxi známy i u jiných onemocnění. Jako je např. HKMP, která je charakteristická snížením RLS v postižených hypertrofických segmentech a jeho snížení koreluje s jednotlivými lokálními fenotypy HKMP (166). V případě srdeční amyloidózy je RLS snížen zejména v bazálních segmentech LK. Mid-ventrikulární a apikální segmenty LK bývají ušetřeny a tento typický obraz se tedy nazývá jako tzv. “apical sparing” (167). Fabryho choroba zase vykazuje lokalizovanější snížení RLS dominantně v inferolaterálních a laterálních segmentech LK (168). U nemocných s FEO nebyla zatím typická lokalizace, ve které dochází ke snížení RLS popsána.

V případě nemocných s FEO se nabízí patofyziologická podobnost s Tako-tsubo syndromem (TTS). FEO je nyní, dle nových doporučení pro diagnostiku TTS považován za jeho specifickou příčinu (169). Přesná patofyziologie TTS zůstává nejasná, ale jistě je významným mechanismem stimulace sympatiku způsobená často emocionálním nebo fyzickým spouštěčem. Ta vede k nadměrnému uvolnění katecholaminů kvůli neadekvátní reakci centrálního nervového systému (170, 171) nebo ji způsobí samotné onemocnění FEO (172). Tento nadbytek katecholaminů může vést k myokardiální dysfunkci mnoha mechanismy. Prvním předpokládaným mechanismem je narušení mikrocirkulace myokardu, která je způsobena účinkem katecholaminů na α 1-receptory a následně endotelinu na jeho receptor typu A (173). Druhým možným

mechanismem vedoucím k poškození myokardu je již zmíněný přímý toxický účinek katecholaminů na kardiomyocyty. Tato extrémní nadprodukce katecholaminů je charakterizována nekrózou filament, hyperkontrakcí sarkomer a rozvojem zánětlivého procesu, který je i histopatologicky potvrzen v endomyokardiálních biopsiích (174). Tyto histopatologické změny, které jsou spuštěny v případě FEO indukovaným TTS jsou pak totožné se změnami způsobenými „běžným“ TTS (175, 176). Při nadprodukcí katecholaminů je nadměrná reakce myokardu zprostředkována prostřednictvím β 1- a β 2-receptorů. Nejvyšší hustota β -receptorů je většinou lokalizována v apikálních segmentech LK a v ostatních segmentech je jejich zastoupení nižší. Proto nadměrná produkce katecholaminů jako u TTS častěji postihuje tuto oblast a morfologicky je popisována jako tzv. „apical ballooning“ (177, 178).

V našem souboru nemocných s FEO jsme před adrenalectomií pozorovali pokles regionálního longitudinálního strainu ve všech segmentech LK. Dvanáct nemocných mělo nejnižší hodnoty v apikálních segmentech LK a dvanáct v bazálních segmentech LK. Ani TTS však nemusí postihnout pouze apikální segmenty LK, ale může způsobit dysfunkci LK i v jiných rozsáhlých segmentech LK nebo dysfunkci zcela fokálního charakteru v levé i pravé komoře (169). Atypická lokalizace poruch kinetiky je u TTS vzácnější a její prevalence se pohybuje kolem 18 % (179). Reverzní forma TTS, kdy jsou dominantně poškozeny bazální segmenty LK, je asi nejvzácnější, kolem 1-2,2 %. Výskyt mid-ventrikulárních forem TTS je častější a to kolem 14,6-17 % (179, 180).

Naše výsledky jsou však v souladu s prací Y-Hassana, která potvrdila častější výskyt reverzních forem TTS spouštěných PPGL a to dokonce s prevalencí až 30 % oproti výše uvedeným 2,2 % v neselektované populaci s TTS (172). Tato práce také popisuje relativně častý výskyt (okolo 20 %) tzv. globálního TTS, který je specifický pro dysfunkci myokardu právě v důsledku PPGL. Toto je také v souladu s výsledky naší práce, kde jsme zaznamenali difuznější pokles longitudinálního strainu ve všech analyzovaných segmentech.

Po adrenalectomii následně došlo u všech nemocných, kromě jednoho, ke zlepšení parametru GLS. Také se celkově zlepšily hodnoty jednotlivých RLS, přičemž tyto regionální pozitivní změny se nejvíce projevily v apikálních segmentech LK. Nicméně v první fázi naší práce byl výraznější pokles RLS zaznamenán u třech nemocných v

mid-ventrikulárních segmentech a dokonce u devíti nemocných v bazálních segmentech LK. Nejvýraznější změny v apikálních segmentech LK by mohly souviset s uvedenou hypotézou o vyšší hustotě β -receptorů právě v těchto segmentu. Na druhou stranu zůstává u některých nemocných nejasná méně výrazná úprava nebo dokonce i snížení RLS v bazálních a mid-ventrikulárních segmentech. Vysvětlením by mohlo být rozdílné patofyziologické působení katecholaminů na jednotlivé segmenty LK. Již samotná arteriální hypertenze resp. zvýšení afterloadu vede k více difúznímu poklesu LS ve všech segmentech LK (181) a proto může nadprodukce katecholaminů vést k poškození myokardu i prostým hemodynamickým zatížením LK. Zpětná up-regulace β -receptorů po odstranění nadbytku katecholaminů je poměrně rychlá (182), ale změny v převážně hypertenzí poškozeném myokardu regredují pomaleji. Patologický vliv katecholaminy zvýšeného TK na hodnoty LS tedy může přetrvávat i delší dobu po adrenalectomii. Negativní efekt arteriální hypertenze způsobené FEO je patrný i na remodelaci LK podobné jako u nemocných s EH. Dalším negativně působícím faktorem může být zvýšená variabilita krevního tlaku u nemocných s FEO (183) včetně absence nočního poklesu TK (non-dipping) zaznamenané při AMTK nebo dokonce jeho reverzního zvýšení (reverse-dipping), což je spojeno s častějším poškozením cílových orgánů (184).

Navzdory podobné patofyziologii FEO a TTS vedoucí k dysfunkci LK si musíme být vědomi několika rozdílů mezi těmito onemocněními. FEO se častěji projevuje jako onemocnění chronické, ale TTS je onemocněním akutního charakteru, které se v současné době řadí do akutních koronárních syndromů kategorie MINOCA (Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries) (185). Navíc FEO způsobuje i další již zmíněné metabolické poruchy. Již bylo zmíněno, že u nemocných s FEO dochází k poruchám metabolismu glukózy (186). I když se metabolismus glukózy po adrenalectomii normalizuje (187, 188), nelze vyloučit, že subklinické poškození LK může určitou dobu přetrvávat. Podobně i vliv systémové zánětlivé odpovědi na hodnotu GLS i jednotlivých RLS může přetrvávat delší dobu.

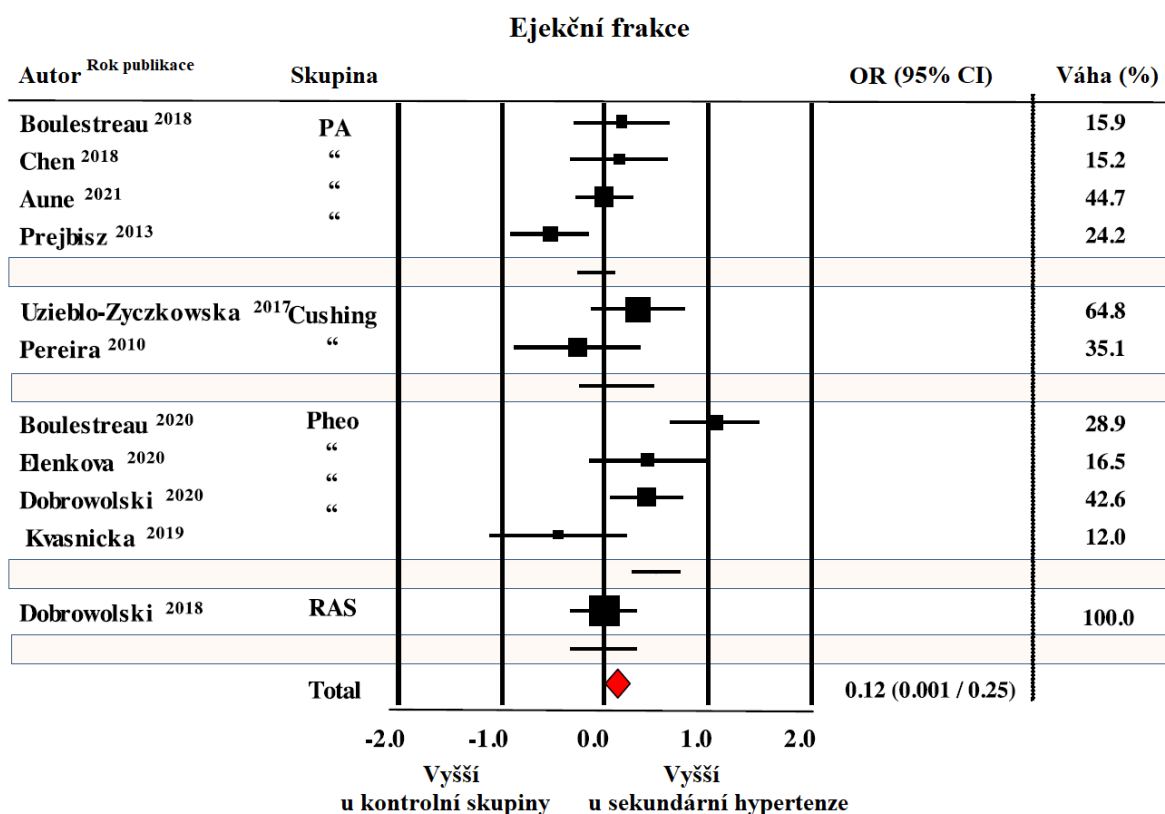
Jsme si vědomi, že tato práce má několik limitací. Počet nemocných je relativně malý, což nám zamezilo ve vyhodnocení vztahu mezi GLS a jednotlivými fenotypy FEO. Navíc speckle tracking vyžaduje dobrou kvalitu echokardiografických záznamů, a proto museli být špatně vyšetřitelní nemocní z práce vyloučeni. Jedná se však o první práci,

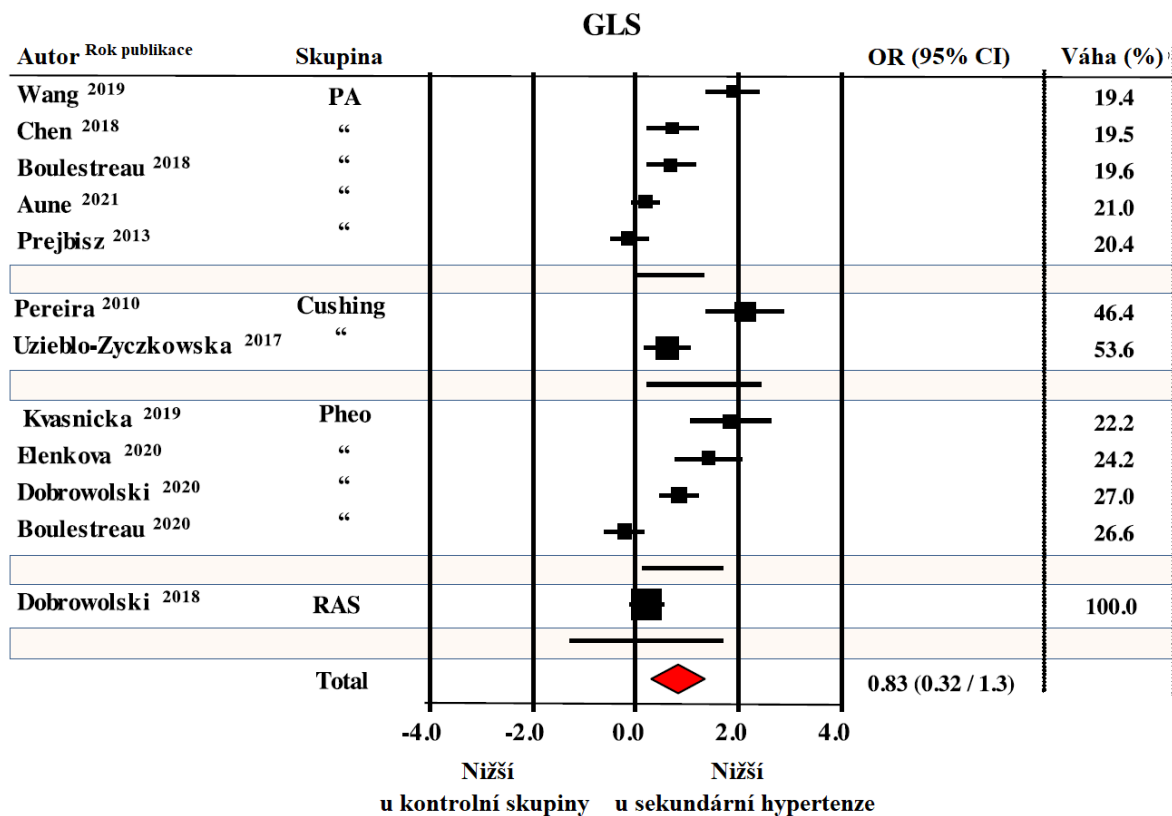
kteřá prokázala subklinické poškození funkce LK u nemocných s FEO pomocí speckle tracking echokardiografie. K potvrzení souvislosti mezi GLS a zejména změnami RLS s jednotlivými fenotypy FEO jsou zapotřebí další rozsáhlejší práce. Dále nebyla antihypertenzivní terapie v obou skupinách nemocných stejná. V naší práci byli nemocní s EH léčení inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory kalciových kanálů častěji než nemocní s FEO (56 % vs. 29 % a 78 % vs. 29 %). Další limitací naší práce je neprovedená analýza 24h sběru volných močových katecholaminů, který více reprezentuje jejich celkovou nadprodukcii. To nám neumožnilo korelovat tuto reprezentativnější hodnotu se všemi echokardiografickými, biochemickými a klinickými parametry. Nedostatečné je také zastoupení nemocných s noradrenergním biochemickým fenotypem, které nám neumožnilo vyhodnotit změny v RLS u jednotlivých fenotypů FEO. Změny v RLS mohou u nich být totiž způsobeny rozdílnou afinitou adrenalinu a noradrenalinu k β 1- a β 2-receptorům. Adrenalin má vyšší afinitu k β 2- a noradrenalin k β 1-receptorům. Bazální segmenty LK disponují méně β 2-receptory, ale apikální segmenty mají naopak β 2-receptorů více. Výraznější stimulace β 2-receptorů u nemocných s adrenergním fenotypem a může spustit jejich „molekulární spínač“ z G_s pozitivně inotropní dráhy na G_i negativně inotropní dráhu (189, 190). Tento mechanismus, který se často předpokládá i u TTS, totiž může ve výsledku šetřit kardiomyocyty apikálních segmentů z jejich hyperkontrakce, poškození kontraktálních filament a výsledně jejich nekrózy. Po ukončení nadprodukce katecholaminů u TTS nebo odstranění jejich nadprodukce po adrenalectomii FEO je tím rychleji obnovena jejich funkce. Na druhou stranu bazální segmenty LK mají více β 1-receptorů, které jsou citlivější k noradrenalinu. U nemocných s noradrenergním fenotypem tedy nemusí docházet k tak výrazné stimulaci β 2-receptorů, která by vedla ke zmíněné aktivaci „molekulárního spínače“ z G_s na G_i . Naopak výraznější stimulace β 1-receptorů, které nejsou tímto mechanismem chráněny, vede k nadměrné kontrakci, poškození filament jejich svalových buněk a nekróze. To by mohlo vysvětlit horší obnovu funkce bazálních segmentů u některých nemocných s FEO.

9. Závěr, zhodnocení hypotéz a cílů práce

První část naší práce ověřila již výsledky našich předešlých prací, že nemocní s FEO mají výraznější změny strukturální změny než nemocní s EH. Zásadním nálezem pak bylo, že nemocní s FEO mají nižší hodnoty GLS než nemocní s EH i když standardní hodnocení funkce LK dle EF zůstává v té době stejné. Toto byl originální výsledek naší práce, který byl následně potvrzen i dalšími následujícími pracemi jiných autorů resp. jejich následnou meta-analýzou (**Obrázek 11**) ⁽¹⁹¹⁾. Tento nálezn je pravděpodobně způsoben přídatným efektem katecholaminy indukovaného poškození myokardu.

Druhá část naší práce potvrdila, že u nemocných s FEO adrenalektomií dochází po adrenalektomií k pozitivním remodelačním změnám LK, což však bylo výsledkem již našich předešlých prací. Taktéž potvrdila, že dochází k významnému zlepšení GLS, jako u práce Dobrowolski al. ⁽¹⁶⁵⁾. Originálním zjištěním je, že po adrenalektomií dochází u pacientů s FEO k nejvíce pozitivním změnám v apikálních segmentech LK. Vysvětlením by mohla být vyšší koncentrace specifických β -receptorů v této oblasti LK a tím více citlivější změna v její funkci závislá na produkci jednotlivých katecholaminů.





Obrázek 11: Poměry šancí (OR) průměrných hodnot ejekční frakce (EF) levé komory (LK) (**horní část**) a globálního longitudinálního strainu (GLS) (**dolní část**) u esenciálních hypertenzních kontrol a u nemocných se sekundární hypertenzí klasifikovaných podle její specifické etiologie.: primární aldosteronismus (PA), Cushingův syndrom, feochromocytom (Pheo) a onemocnění renálních tepen (RAS). Relativní váha každé práce je uvedena na pravé straně. CI, intervaly spolehlivosti.

10. Souhrn

Tato disertační práce byla zaměřena na studium funkčních a strukturálních změn u pacientů s feochromocytomem v porovnání s pacienty s esenciální hypertenzí. Zkoumán byl jednak počáteční dopad onemocnění, tak i následný efekt léčby feochromocytomu adrenalektomií a esenciální hypertenze standardní farmakoterapií.

První fáze naší práce prokázala, že u pacientů s feochromocytomem dochází k časnějšímu poškození funkce levé komory. Toto poškození se zpočátku jeví jako relativně difuznější pro celou levou komoru. Absolutní hodnoty regionálního longitudinálního strainu pro apikálních segmentů levé komory byly nižší, než segmentů ostatních.

V druhé fázi naší práce jsme se tedy zaměřili nejen na efekt adrenalektomie, u kterého jsme předpokládali pozitivní vliv na geometrii a funkci levé komory, ale vyhodnotili jsme i její jednotlivé segmenty mezi sebou. To nám umožnilo zjistit, že v apikálních segmentech levé komory dochází k rychlejší úpravě jejich funkce než v ostatních. Domníváme se, že by tato skutečnost mohla mít spojitost z rozdílným zastoupením β -receptorů v jednotlivých segmentech.

Speckle tracking echokardiografie se prokázala jako velmi senzitivní metodou k vyhodnocování jak primárních, tak následně i sekundárních změn způsobenou specifickou terapií tohoto onemocnění. Dysfunkce longitudinální funkce myokardu může být totiž delší dobu kompenzována myokardiální funkcí v jiné geometrické orientaci srdečního svalstva. Tato kompenzatorní funkce však není běžnějším echokardiografickým vyšetřením zjistitelná.

11. Summary

This dissertation was focused on the study of functional and structural changes in patients with pheochromocytoma compared to patients with essential hypertension. Both the initial impact of the disease and the subsequent effect of treatment of pheochromocytoma with adrenalectomy and essential hypertension with standard pharmacotherapy were investigated.

The first phase of our work demonstrated that patients with pheochromocytoma suffer earlier impairment of left ventricular function. This damage initially appears relatively more diffusely throughout the left ventricle. The absolute values of the regional longitudinal strain for the apical segments of the left ventricle were lower than for the other segments.

In the second phase of our work, we focused not only on the effect of adrenalectomy, which as we had assumed had a positive effect on the geometry and function of the left ventricle, but we also evaluated its individual segments among themselves. This allowed us to find out that the apical segments of the left ventricle there adjust their function than the other segments. We believe that this fact could be related to the different distribution of β -receptors in individual segments.

Speckle tracking echocardiography has proven to be a very sensitive method for evaluating both primary and subsequently secondary changes caused by the specific therapy of this disease. Dysfunction of the longitudinal function of the myocardium can be compensated for a longer time by myocardial function in a different geometric orientation of the heart muscle. However, this compensatory function is not detectable by the more common echocardiographic examination.

Vlastní publikace autora

Publikace s IF jako první autor:

1. Kvasnicka J, Zelinka T, Petrak O, Rosa J, Strauch B, Kratka Z, et al. Catecholamines Induce Left Ventricular Subclinical Systolic Dysfunction: A Speckle-Tracking Echocardiography Study. *Cancers*. 2019;11(3):318.
2. Kvasnicka J, Petrak O, Zelinka T, Klimova J, Kolosova B, Novak K, et al. Effect of adrenalectomy on remission of subclinical left ventricular dysfunction in patients with pheochromocytoma: a speckle-tracking echocardiography study. *Endocr Connect*. 2021;10(12):1538-49.

Publikace s IF jako spoluautor:

1. Petrak O, Rosa J, Holaj R, Strauch B, Kratka Z, Kvasnicka J, et al. Blood Pressure Profile, Catecholamine Phenotype and Target Organ Damage in Pheochromocytoma/Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019.
2. Klimova J, Zelinka T, Rosa J, Strauch B, Haluzikova D, Haluzik M, Kvasnicka J et al. FGF21 Levels in Pheochromocytoma/Functional Paraganglioma. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4).
3. Petrak O, Rosa J, Holaj R, Strauch B, Kratka Z, Kvasnicka J, et al. Blood Pressure Profile, Catecholamine Phenotype, and Target Organ Damage in Pheochromocytoma/Paraganglioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(11):5170-80.
4. Klimova J, Mraz M, Kratochvilova H, Lacinova Z, Kvasnicka J, Novak K, Michalsky D, et al. Gene Profile of Adipose Tissue of Patients with Pheochromocytoma/Paraganglioma. *Biomedicines*. 2022;10(3).
5. Oreska S, Storkanova H, Kudlicka J, Tuka V, Mikes O, Kvasnicka J, Krupickova Z, et al. Cardiovascular Risk in Myositis Patients Compared to the General Population: Preliminary Data From a Single-Center Cross-Sectional Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:861419.
6. Holaj R, Waldauf P, Wichterle D, Kvasnicka J, Zelinka T, Petrak O, et al. Adrenal Venous Sampling Could Be Omitted before Surgery in Patients with Conn's Adenoma Confirmed by Computed Tomography and Higher Normal Aldosterone Concentration after Saline Infusion Test. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7).
7. Petrak O, Haluzikova D, Klimova J, Zitek M, Kvasnicka J, Holaj R, Michalsky D, et al. Hypermetabolism and Substrate Utilization Rates in Pheochromocytoma and Functional Paraganglioma. *Biomedicines*. 2022;10(8).
8. Kolosova B, Waldauf P, Wichterle D, Kvasnicka J, Zelinka T, Petrak O, Kratka Z, Forejtova L, Kavan J, Widimsky J Jr., Holaj R. Validation of Existing Clinical Prediction Tools for Primary Aldosteronism Subtyping. *Diagnostics*. 2022; 12(11):2806.

Publikace bez IF:

1. Kvasnička J., Beneš J. Jr., Holaj R.: Péče o pacienta s disekcí aorty typu B a umělou chlopenní náhradou. *Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře* 2015, 7(1), 35-37.
2. Rosa J., Kvasnička J., Widimský J. Znovuzrození katéetrové renální denervace?. *Intervenční a akutní kardiologie*, 2018, vol. 17, s. 159-163. ISSN 1213-807X.

3. Kvasnička J., Lambert L., Waldauf P., Zelinka T., Petrák O., Štrauch B., Holaj R., Indra T., Krátká Z., Klímová J., Václavík J., Kociánová E., Nykl I., Jiravský O. Predikce dlouhodobé účinnosti renální denervace. *Cor et Vasa*, 2019, vol. 61. ISSN 0010-8650.

Přehled použité literatury

1. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50.
2. Cífková R, Bruthans J, Adámková V, Jozífová M, Galovcová M, Wohlfahrt P, et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006-2009. *Studie Czech post-MONICA*. *Cor et vasa : časopis České kardiologické společnosti*. 2011;53(4-5):220-9.
3. Widimský J. J., Filipovský J, Ceral J, Cífková R, Linhart A, Monhart V, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*. 2018;7(Supplementum):1-20.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
5. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899-911.
6. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
7. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245-54.
8. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. *Hypertension*. 2005;46(2):280-6.
9. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100(21):1673-80.
10. Widimský J. J, Zelinka T. Endokrinní hypertenze. In: Widimky J, editor. *Hypertenze*. Praha: Triton; 2002. p. 362-79.
11. Simonetti GD, Mohaupt MG, Bianchetti MG. Monogenic forms of hypertension. *Eur J Pediatr*. 2012;171(10):1433-9.
12. Tetti M, Monticone S, Burrello J, Matarazzo P, Veglio F, Pasini B, et al. Liddle Syndrome: Review of the Literature and Description of a New Case. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):812.
13. Castrop H, Schiessl IM. Physiology and pathophysiology of the renal Na-K-2Cl cotransporter (NKCC2). *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;307(9):F991-F1002.
14. Agarwal A, Williams GH, Fisher ND. Genetics of human hypertension. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2005;16(3):127-33.
15. Tiago AD, Badenhorst D, Nkeh B, Candy GP, Brooksbank R, Sareli P, et al. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system gene variants on the severity of hypertension in patients with newly diagnosed hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16(12):1006-10.
16. Matsubara M, Suzuki M, Fujiwara T, Kikuya M, Metoki H, Michimata M, et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and hypertension: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20(6):1121-6.
17. Fernandez-Llama P, Poch E, Oriola J, Botey A, Rivera F, Revert L. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms in essential hypertension: relation with target organ damage. *Am J Hypertens*. 1998;11(4 Pt 1):439-44.
18. Staessen JA, Wang JG, Brand E, Barlassina C, Birkenhager WH, Herrmann SM, et al. Effects of three candidate genes on prevalence and incidence of hypertension in a Caucasian population. *J Hypertens*. 2001;19(8):1349-58.

19. Tomaszewski M, Brain NJ, Charchar FJ, Wang WY, Lacka B, Padmanabahn S, et al. Essential hypertension and beta2-adrenergic receptor gene: linkage and association analysis. *Hypertension*. 2002;40(3):286-91.
20. Thomas GN, Tomlinson B, Critchley JA. Modulation of blood pressure and obesity with the dopamine D2 receptor gene TaqI polymorphism. *Hypertension*. 2000;36(2):177-82.
21. Tiret L, Poirier O, Hallet V, McDonagh TA, Morrison C, McMurray JJ, et al. The Lys198Asn polymorphism in the endothelin-1 gene is associated with blood pressure in overweight people. *Hypertension*. 1999;33(5):1169-74.
22. Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N, Yoshimura M, Shimasaki Y, Nakayama M, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension*. 1998;32(1):3-8.
23. Yang W, Huang J, Ge D, Yao C, Duan X, Shen Y, et al. Lipoprotein lipase gene is in linkage with blood pressure phenotypes in Chinese pedigrees. *Hum Genet*. 2004;115(1):8-12.
24. Gharavi AG, Phillips RA, Finegood DT, Lipkowitz MS. Glycogen synthase polymorphism, insulin resistance and hypertension. *Blood Press*. 1996;5(2):86-90.
25. Thomas GN, Tomlinson B, Chan JC, Lee ZS, Cockran CS, Critchley JA. An insulin receptor gene polymorphism is associated with diastolic blood pressure in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome. *Am J Hypertens*. 2000;13(7):745-52.
26. O'Donnell M, Mente A, Yusuf S. Sodium Intake and Cardiovascular Health. *Circ Res*. 2015;116(6):1046-57.
27. Kurtz TW, Dominiczak AF, DiCarlo SE, Pravenec M, Morris RC, Jr. Molecular-based mechanisms of mendelian forms of salt-dependent hypertension: questioning the prevailing theory. *Hypertension*. 2015;65(5):932-41.
28. Mariniello B, Ronconi V, Sardu C, Pagliericcio A, Galletti F, Strazzullo P, et al. Analysis of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene (HSD11B2) in human essential hypertension. *American journal of hypertension*. 2005;18(8):1091-8.
29. Furuhashi M, Kitamura K, Adachi M, Miyoshi T, Wakida N, Ura N, et al. Liddle's syndrome caused by a novel mutation in the proline-rich PY motif of the epithelial sodium channel beta-subunit. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(1):340-4.
30. Eljovitch F, Weinberger MH, Anderson CA, Appel LJ, Bursztyn M, Cook NR, et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68(3):e7-e46.
31. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. State-of-the-art-lecture: Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension*. 1999;33(1 Pt 2):537-41.
32. Duvnjak L, Duvnjak M. The metabolic syndrome - an ongoing story. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60 Suppl 7:19-24.
33. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *The New England journal of medicine*. 1996;334(6):374-81.
34. Pan H, Guo J, Su Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiology & behavior*. 2014;130:157-69.
35. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens*. 2006;24(5):789-801.
36. Grassi G, Mark A, Esler M. The Sympathetic Nervous System Alterations in Human Hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):976-90.
37. Julius S, Krause L, Schork NJ, Mejia AD, Jones KA, van de Ven C, et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens*. 1991;9(1):77-84.

38. Lohmeier TE, Iliescu R, Tudorancea I, Cazan R, Cates AW, Georgakopoulos D, et al. Chronic Interactions Between Carotid Baroreceptors and Chemoreceptors in Obesity Hypertension. *Hypertension*. 2016;68(1):227-35.
39. Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *The New England journal of medicine*. 1992;327(27):1912-8.
40. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nature reviews Neuroscience*. 2006;7(5):335-46.
41. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Arenare F, Spaziani D, et al. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension*. 2009;53(2):205-9.
42. Borst JG, Borst-De Geus A. Hypertension explained by Starling's theory of circulatory homeostasis. *Lancet*. 1963;1(7283):677-82.
43. Guyton AC. Kidneys and fluids in pressure regulation. Small volume but large pressure changes. *Hypertension*. 1992;19(1 Suppl):12-8.
44. Cowley AW, Jr. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev*. 1992;72(1):231-300.
45. Blaustein MP, Zhang J, Chen L, Song H, Raina H, Kinsey SP, et al. The pump, the exchanger, and endogenous ouabain: signaling mechanisms that link salt retention to hypertension. *Hypertension*. 2009;53(2):291-8.
46. Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular Noxs, and hypertension: focus on translational and clinical research. *Antioxidants & redox signaling*. 2014;20(1):164-82.
47. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S170-80.
48. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens*. 2006;24(6):983-91.
49. Fountain JH, Lappin SL. *Physiology, Renin Angiotensin System*. StatPearls. Treasure Island (FL)2020.
50. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nature reviews Immunology*. 2019;19(8):517-32.
51. Ren L, Lu X, Danser AHJ. Revisiting the Brain Renin-Angiotensin System-Focus on Novel Therapies. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(4):28.
52. Nehme A, Zouein FA, Zayeri ZD, Zibara K. An Update on the Tissue Renin Angiotensin System and Its Role in Physiology and Pathology. *Journal of cardiovascular development and disease*. 2019;6(2).
53. Sztzechman D, Czarzasta K, Cudnoch-Jedrzejewska A, Szczepanska-Sadowska E, Zera T. Aldosterone and mineralocorticoid receptors in regulation of the cardiovascular system and pathological remodelling of the heart and arteries. *J Physiol Pharmacol*. 2018;69(6).
54. Santos RAS, Oudit GY, Verano-Braga T, Canta G, Steckelings UM, Bader M. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *American journal of physiology*. 2019;316(5):H958-H70.
55. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996;275(20):1571-6.
56. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet*. 2006;367(9507):356-67.
57. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1733-40.
58. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.

59. Crow RS, Prineas RJ, Rautaharju P, Hannan P, Liebson PR. Relation between electrocardiography and echocardiography for left ventricular mass in mild systemic hypertension (results from Treatment of Mild Hypertension Study). *The American journal of cardiology*. 1995;75(17):1233-8.
60. Pohost GM, Hung L, Doyle M. Clinical use of cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2003;108(6):647-53.
61. Sharma A, Einstein AJ, Vallakati A, Arbab-Zadeh A, Mukherjee D, Lichstein E. Meta-analysis of global left ventricular function comparing multidetector computed tomography with cardiac magnetic resonance imaging. *The American journal of cardiology*. 2014;113(4):731-8.
62. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2015;29(1):1-6.
63. Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Current opinion in cardiology*. 2000;15(4):264-72.
64. Horky K. [Aldosterone as an endogenous cardiovascular toxin and the options for its therapeutic management]. *Vnitr Lek*. 2011;57(12):1012-6.
65. Drawnel FM, Archer CR, Roderick HL. The role of the paracrine/autocrine mediator endothelin-1 in regulation of cardiac contractility and growth. *Br J Pharmacol*. 2013;168(2):296-317.
66. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003;108(5):560-5.
67. Yip GW, Fung JW, Tan YT, Sanderson JE. Hypertension and heart failure: a dysfunction of systole, diastole or both? *J Hum Hypertens*. 2009;23(5):295-306.
68. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Conlon C, Patle A, et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation*. 2007;115(7):888-95.
69. Frenneaux M, Williams L. Ventricular-arterial and ventricular-ventricular interactions and their relevance to diastolic filling. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007;49(4):252-62.
70. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart failure clinics*. 2008;4(1):23-36.
71. Heymans S, Schroen B, Vermeersch P, Milting H, Gao F, Kassner A, et al. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart. *Circulation*. 2005;112(8):1136-44.
72. Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ, Dunn FG, Frohlich ED. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med*. 1984;77(1):18-22.
73. Lau YF, Yiu KH, Siu CW, Tse HF. Hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications. *J Hum Hypertens*. 2012;26(10):563-9.
74. Kaplan NM. Primary aldosteronism. In: Kaplan NM, editor. *Kaplan's Clinical Hypertension*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 410-33.
75. Rizzoni D, Paiardi S, Rodella L, Porteri E, De Ciuceis C, Rezzani R, et al. Changes in Extracellular Matrix in Subcutaneous Small Resistance Arteries of Patients with Primary Aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(7):2638-42.
76. Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, Sacchetto A, Cesari M, Bertini A, et al. Excess Aldosterone Is Associated With Alterations of Myocardial Texture in Primary Aldosteronism. *Hypertension*. 2002;40(1):23-7.
77. Schmidt BM, Schmieder RE. Aldosterone-induced cardiac damage: focus on blood pressure independent effects. *Am J Hypertens*. 2003;16(1):80-6.
78. Indra T, Holaj R, Zelinka T, Petrák O, Štrauch B, Rosa J, et al. Left ventricle remodeling in men with moderate to severe volume-dependent hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012;13(4):426-34.

79. Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(5):1863-7.
80. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2293-300.
81. Štrauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimský J, Jr. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens*. 2003;17(5):349-52.
82. Dempsey PC, Sacre JW, Larsen RN, Straznický NE, Sethi P, Cohen ND, et al. Interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities reduces resting blood pressure and plasma noradrenaline in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2016;34(12):2376-82.
83. Monticone S, Buffolo F, Tetti M, Veglio F, Pasini B, Mulatero P. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: The expanding genetic horizon of primary aldosteronism. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2018;178(3):R101-R11.
84. Felizola SJ, Maekawa T, Nakamura Y, Satoh F, Ono Y, Kikuchi K, et al. Voltage-gated calcium channels in the human adrenal and primary aldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144PB(0):410-6.
85. Fourkiotis VG, Hanslik G, Hanusch F, Lepenies J, Quinkler M. Aldosterone and the kidney. *Horm Metab Res*. 2012;44(3):194-201.
86. Rocha R, Funder JW. The Pathophysiology of Aldosterone in the Cardiovascular System. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;970(1):89-100.
87. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int*. 2004;66(1):1-9.
88. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EA, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *American journal of physiology*. 2002;283(5):H1802-10.
89. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*. 1991;83(6):1849-65.
90. Muiesan ML, Salvetti M, Painsi A, Agabiti-Rosei C, Monteduro C, Galbassini G, et al. Inappropriate Left Ventricular Mass in Patients With Primary Aldosteronism. *Hypertension*. 2008;52(3):529-34.
91. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):80-5.
92. Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, Salvetti M, Castellano M, Bettoni G, et al. Relations between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(4):985-92.
93. Štrauch B, Petrák O, Wichterle D, Zelinka T, Holaj R, Widimský J, Jr. Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2006;19(9):909-14.
94. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrak O, Strauch B, Majtan B, et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in pheochromocytoma in comparison with essential hypertension. *Kidney & Blood Pressure Research*. 2007;30(6):373-.
95. Yoshihara F, Nishikimi T, Yoshitomi Y, Nakasone I, Abe H, Matsuoka H, et al. Left ventricular structural and functional characteristics in patients with renovascular hypertension, primary aldosteronism and essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1996;9(6):523-8.
96. Goldkorn R, Yurenev A, Blumenfeld J, Fishman D, Devereux RB. Echocardiographic comparison of left ventricular structure and function in hypertensive patients with primary aldosteronism and essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15(4 Pt 1):340-5.

97. Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Endocrine reviews*. 2018;er.2018-00139-er.2018-.
98. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1243-8.
99. Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, et al. Cardiovascular and Cerebrovascular Comorbidities of Hypokalemic and Normokalemic Primary Aldosteronism: Results of the German Conn's Registry. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(4):1125-30.
100. Amar L, Plouin P-F, Steichen O. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010;5(1):9.
101. Pacak K, Keiser HR, Eisenhofer G. Pheochromocytoma. In: DeGroot LJ, Jamenson JL, editors. *Endocrinology*, 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 2501-34.
102. Ariton M, Juan CS, AvRuskin TW. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. *Endocr Pract*. 2000;6(3):249-52.
103. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res*. 2004;27(3):193-202.
104. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. *Lancet*. 2005;366(9486):665-75.
105. Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, Veeger N, van der Horst-Schrivers ANA, Links TP, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med*. 2018.
106. Zelinka T, Eisenhofer G, Pacak K. Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: implications for clinical practice. *Stress*. 2007;10(2):195-203.
107. Brito JP, Asi N, Bancos I, Gionfriddo MR, Zeballos-Palacios CL, Leppin AL, et al. Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(3):338-45.
108. Rao D, Peitzsch M, Prejbisz A, Hanus K, Fassnacht M, Beuschlein F, et al. Plasma Methoxytyramine: Clinical Utility with Metanephrines for Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2017;177(2):103-13.
109. Zhang H, Faber JE. Trophic effect of norepinephrine on arterial intima-media and adventitia is augmented by injury and mediated by different alpha1-adrenoceptor subtypes. *Circ Res*. 2001;89(9):815-22.
110. Nakaki T, Nakayama M, Yamamoto S, Kato R. Alpha 1-adrenergic stimulation and beta 2-adrenergic inhibition of DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol*. 1990;37(1):30-6.
111. Zelinka T, Petrák O, Turková H, Holaj R, Štrauch B, Kršek M, et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metab Res*. 2012;44(5):379-84.
112. Brouwers FM, Eisenhofer G, Lenders JW, Pacak K. Emergencies caused by pheochromocytoma, neuroblastoma, or ganglioneuroma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35(4):699-724, viii.
113. Haine SE, Miljoen HP, Blankoff I, Vrints CJ. Atrioventricular dissociation due to pheochromocytoma in a young adult. *Clin Cardiol*. 2010;33(12):E65-7.
114. Methe H, Hinterseer M, Wilbert-Lampen U, Beckmann BM, Steinbeck G, Kaab S. Torsades de Pointes: a rare complication of an extra-adrenal pheochromocytoma. *Hypertens Res*. 2007;30(12):1263-6.
115. Stenstrom G, Swedberg K. QRS amplitudes, QTc intervals and ECG abnormalities in pheochromocytoma patients before, during and after treatment. *Acta Med Scand*. 1988;224(3):231-5.

116. Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J Hypertens.* 2011;29(11):2049-60.
117. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Štrauch B, Vránková A, et al. Increased carotid intima-media thickness in patients with pheochromocytoma in comparison to essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2009;23(5):350-8.
118. Graham JB. Pheochromocytoma and hypertension; an analysis of 207 cases. *International abstracts of surgery.* 1951;92(2):105-21.
119. Agarwal V, Kant G, Hans N, Messerli FH. Takotsubo-like cardiomyopathy in pheochromocytoma. *Int J Cardiol.* 2011;153(3):241-8.
120. Hekimian G, Kharcha F, Brechot N, Schmidt M, Ghander C, Lebreton G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pheochromocytoma-induced cardiogenic shock. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):117.
121. Agarwal G, Sadacharan D, Kapoor A, Batra A, Dabadghao P, Chand G, et al. Cardiovascular dysfunction and catecholamine cardiomyopathy in pheochromocytoma patients and their reversal following surgical cure: Results of a prospective case-control study. *Surgery.* 2011;150(6):1202-11.
122. Park JH, Kim KS, Sul JY, Shin SK, Kim JH, Lee JH, et al. Prevalence and patterns of left ventricular dysfunction in patients with pheochromocytoma. *Journal of cardiovascular ultrasound.* 2011;19(2):76-82.
123. Majtan B, Zelinka T, Rosa J, Petrák O, Krátká Z, Štrauch B, et al. Long-Term Effect of Adrenalectomy on Cardiovascular Remodeling in Patients With Pheochromocytoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2017;102(4):1208-17.
124. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
125. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(7):727-54.
126. Linhart A. Echokardiografické hodnocení strukturálních změn levé komory u hypertenze. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence.* 2015;4(2):39-43.
127. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension.* 1994;23(5):600-6.
128. Lauer MS, Anderson KM, Larson MG, Levy D. A new method for indexing left ventricular mass for differences in body size. *The American journal of cardiology.* 1994;74(5):487-91.
129. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
130. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1321-60.
131. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, Hamada-Harimura Y, Yamamoto M, Sato K, et al. Clinical utility of the 2016 ASE/EACVI recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function in the stratification of post-discharge prognosis in patients with acute heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(10):1129-37.
132. Henein MY, Lindqvist P. Diastolic function assessment by echocardiography: A practical manual for clinical use and future applications. *Echocardiography.* 2020;37(11):1908-18.

133. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317.
134. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1(3):154-70.
135. Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging--clinical applications. *Int J Cardiol*. 2009;132(1):11-24.
136. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(3):167-205.
137. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*. 2016;37(15):1196-207.
138. Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, Donnell RO, Leon AR, Felner JM, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. *The American journal of cardiology*. 2009;103(3):411-5.
139. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-39.
140. Lancellotti P, Donal E, Magne J, Moonen M, O'Connor K, Daubert JC, et al. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart*. 2010;96(17):1364-71.
141. Grenne B, Eek C, Sjøli B, Dahlslett T, Uchto M, Hol PK, et al. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart*. 2010;96(19):1550-6.
142. Gjesdal O, Vartdal T, Hopp E, Lunde K, Brunvand H, Smith HJ, et al. Left ventricle longitudinal deformation assessment by mitral annulus displacement or global longitudinal strain in chronic ischemic heart disease: are they interchangeable? *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(7):823-30.
143. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, et al. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(11):1190-8.
144. Imbalzano E, Zito C, Carerj S, Oreto G, Mandraffino G, Cusma-Piccione M, et al. Left ventricular function in hypertension: new insight by speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2011;28(6):649-57.
145. Eisenhofer G, Lenders JW, Goldstein DS, Mannelli M, Csako G, Walther MM, et al. Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines. *Clin Chem*. 2005;51(4):735-44.
146. Eisenhofer G, Timmers HJ, Lenders JW, Bornstein SR, Tiebel O, Mannelli M, et al. Age at diagnosis of pheochromocytoma differs according to catecholamine phenotype and tumor location. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(2):375-84.
147. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(12):2284-309.

148. Ramaraj R, Movahed MR. Reverse or inverted takotsubo cardiomyopathy (reverse left ventricular apical ballooning syndrome) presents at a younger age compared with the mid or apical variant and is always associated with triggering stress. *Congest Heart Fail.* 2010;16(6):284-6.
149. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
150. Lenders JW, Eisenhofer G, Armando I, Keiser HR, Goldstein DS, Kopin IJ. Determination of metanephrines in plasma by liquid chromatography with electrochemical detection. *Clin Chem.* 1993;39(1):97-103.
151. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American journal of cardiology.* 1986;57(6):450-8.
152. Farsalinos KE, Daraban AM, Unlu S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(10):1171-81, e2.
153. Park K, Chang SA, Kim HK, Park HE, Na SH, Kim YJ, et al. Normal ranges and physiological changes of midwall fractional shortening in healthy korean population. *Korean Circ J.* 2010;40(11):587-92.
154. Krzesinski P, Uzieblo-Zyczkowska B, Gielerak G, Stanczyk A, Kurpaska M, Piotrowicz K. Global longitudinal two-dimensional systolic strain is associated with hemodynamic alterations in arterial hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH.* 2015;9(9):680-9.
155. Mayet J, Ariff B, Wasan B, Chapman N, Shahi M, Senior R, et al. Midwall myocardial shortening in athletic left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol.* 2002;86(2-3):233-8.
156. Kouzu H, Yuda S, Muranaka A, Doi T, Yamamoto H, Shimoshige S, et al. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial, and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(2):192-9.
157. Ishizu T, Seo Y, Kameda Y, Kawamura R, Kimura T, Shimojo N, et al. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease. *Hypertension.* 2014;63(3):500-6.
158. Galetta F, Franzoni F, Bernini G, Poupak F, Carpi A, Cini G, et al. Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma: a mini-review. *Biomed Pharmacother.* 2010;64(7):505-9.
159. Ferreira VM, Marcelino M, Piechnik SK, Marini C, Karamitsos TD, Ntusi NA, et al. Pheochromocytoma Is Characterized by Catecholamine-Mediated Myocarditis, Focal and Diffuse Myocardial Fibrosis, and Myocardial Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(20):2364-74.
160. de Miguel V, Arias A, Paissan A, de Arenaza DP, Pietrani M, Jurado A, et al. Catecholamine-induced myocarditis in pheochromocytoma. *Circulation.* 2014;129(12):1348-9.
161. Turnbull DM, Johnston DG, Alberti KG, Hall R. Hormonal and metabolic studies in a patient with a pheochromocytoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1980;51(4):930-3.
162. Holland DJ, Marwick TH, Haluska BA, Leano R, Hordern MD, Hare JL, et al. Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart.* 2015;101(13):1061-6.
163. Zelinka T, Petrák O, Štrauch B, Holaj R, Kvasnička J, Mazoch J, et al. Elevated inflammation markers in pheochromocytoma compared to other forms of hypertension. *Neuroimmunomodulation.* 2007;14(1):57-64.
164. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Tritapepe L, Lorini FL, Arcadipane A, et al. Left ventricular systolic function evaluated by strain echocardiography and relationship with mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2018;22(1):183.
165. Dobrowolski P, Januszewicz A, Klisiewicz A, Gosk-Przybyłek M, Peczkowska M, Kabat M, et al. Left Ventricular Structural and Functional Alterations in Patients With

- Pheochromocytoma/Paraganglioma Before and After Surgery. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(12):2498-509.
166. Inoue K, Okayama H, Nishimura K, Nagai T, Suzuki J, Ogimoto A, et al. Impact of septal curvature on regional strain in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2013;77(4):1040-5.
167. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popovic ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442-8.
168. Kramer J, Niemann M, Liu D, Hu K, Machann W, Beer M, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J*. 2013;34(21):1587-96.
169. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032-46.
170. Finsterer J, Wahbi K. CNS disease triggering Takotsubo stress cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):322-9.
171. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 2015;373(10):929-38.
172. S YH. Clinical Features and Outcome of Pheochromocytoma-Induced Takotsubo Syndrome: Analysis of 80 Published Cases. *The American journal of cardiology*. 2016;117(11):1836-44.
173. Cohen RA, Shepherd JT, Vanhoutte PM. Prejunctional and postjunctional actions of endogenous norepinephrine at the sympathetic neuroeffector junction in canine coronary arteries. *Circ Res*. 1983;52(1):16-25.
174. Wittstein IS. Stress cardiomyopathy: a syndrome of catecholamine-mediated myocardial stunning? *Cell Mol Neurobiol*. 2012;32(5):847-57.
175. Frustaci A, Loperfido F, Gentiloni N, Caldarulo M, Morgante E, Russo MA. Catecholamine-induced cardiomyopathy in multiple endocrine neoplasia. A histologic, ultrastructural, and biochemical study. *Chest*. 1991;99(2):382-5.
176. Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation*. 2007;116(1):77-84.
177. Mori H, Ishikawa S, Kojima S, Hayashi J, Watanabe Y, Hoffman JI, et al. Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovasc Res*. 1993;27(2):192-8.
178. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(1):22-9.
179. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA*. 2011;306(3):277-86.
180. Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, Jurisic S, Diekmann J, Bataiosu DR, et al. Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol*. 2016;1(3):335-40.
181. Trivedi SJ, Altman M, Stanton T, Thomas L. Echocardiographic Strain in Clinical Practice. *Heart, lung & circulation*. 2019;28(9):1320-30.
182. Wang X, Sentex E, Saini HK, Chapman D, Dhalla NS. Upregulation of beta-adrenergic receptors in heart failure due to volume overload. *American journal of physiology*. 2005;289(1):H151-9.
183. Zelinka T, Štrauch B, Petrák O, Holaj R, Vranková A, Weissarová H, et al. Increased blood pressure variability in pheochromocytoma compared to essential hypertension patients. *J Hypertens*. 2005;23(11):2033-9.

184. Petrak O, Rosa J, Holaj R, Strauch B, Kratka Z, Kvasnicka J, et al. Blood Pressure Profile, Catecholamine Phenotype, and Target Organ Damage in Pheochromocytoma/Paraganglioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(11):5170-80.
185. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143-53.
186. La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin PF. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2003;21(9):1703-7.
187. Komada H, Hirota Y, So A, Nakamura T, Okuno Y, Fukuoka H, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity before and after surgical treatment of pheochromocytoma or paraganglioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(9):3400-5.
188. Wiesner TD, Bluher M, Windgassen M, Paschke R. Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(8):3632-6.
189. Heubach JF, Ravens U, Kaumann AJ. Epinephrine activates both Gs and Gi pathways, but norepinephrine activates only the Gs pathway through human beta2-adrenoceptors overexpressed in mouse heart. *Mol Pharmacol*. 2004;65(5):1313-22.
190. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, Tranter MH, Mansfield C, O'Gara P, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation*. 2012;126(6):697-706.
191. Tadic M, Sala C, Carugo S, Mancina G, Grassi G, Cuspidi C. Left ventricular global longitudinal strain in secondary hypertension: A meta-analysis of echocardiographic studies. *Eur J Intern Med*. 2022;96:81-9.

Poděkování

Na závěr mé práce bych chtěl poděkovat kolektivu Centra pro hypertenzi 3. IK 1. LK UK a VFN, který mi aktivně a vytrvale pomáhal se sběrem dat pro moji práci. Tento kolektiv pod vedením prof. MUDr. Jiřímu Widimského, CSc., mého konzultanta doc. MUDr. Jana Rosy, PhD. a dále doc. MUDr. Tomáše Zelinky, CSc., MUDr. Branislava Štraucha, PhD., doc. MUDr. Ondřeje Petráka, PhD., MUDr. Zuzaně Krátké, PhD., MUDr. Judity Klímové, PhD., MUDr. Matěje Zítka a MUDr. Barbory Kološové mi byl oporou, zdrojem cenných připomínek a rad v průběhu přípravy této práce. Tato práce byla pro mne, jako lékaře, velkým přínosem, jelikož mi umožnila za krátkou dobu seznámit i s praktikou echokardiografie, resp. její vysoce specializovanou metodou.

Velmi si vážím, že mým školitelem byl doc. MUDr. Robert Holaj, MBA, CSc. Byl školitelem do práce motivujícím, napomáhajícím, ale zároveň i vlídným a chápavým v okamžicích, kdy se vědě nebylo možné věnovat.

Na závěr bych chtěl poděkovat své rodině, která mi byla velikou oporou v provedení a sepsání této práce. Doufám, že výsledky této práce vynahradí čas, který by jinak patřil mé ženě a mým dvěma dcerám.