

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Bohumil Majtan

**Remodelace intimo-mediálního komplexu společné karotidy a myokardu levé komory
srdeční u nemocných s primární a sekundární hypertenzí**

**Remodeling of the intima-media complex of the common carotid artery and left
ventricle myocardium in patients with primary and secondary hypertension**

Disertační práce

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

Praha, 2023

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V

MUDr. Bohumil Majtan

Identifikační záznam

Majtan, Bohumil. *Remodelace myokardu levé komory srdeční a intimo-mediálního komplexu společné karotidy u nemocných s primární a sekundární hypertenzí. [Remodeling of the myocardium of the left ventricle and the intima-media complex of the common carotid artery in patients with primary and secondary hypertension]*. Praha, 2023. 115 s. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, 3. interní klinika VFN. Vedoucí práce Holaj, Robert.

[illegible]

Poděkování

Mé upřímné poděkování směřuje především k mému školiteli prof. MUDr. Robertu Holajovi, MBA, CSc. za odborné vedení studia, vlídnost, chápavost a neocenitelnou všestrannou podporu a pomoc.

Rád bych také vyjádřil vděk všem kolegům z Centra pro výzkum, diagnózu a léčbu arteriální hypertenze v čele s prof. MUDr. Jiřím Widimským, CSc, a dále také doc. MUDr. Ondřejem Petrákovi, Ph.D., MUDr. Branislavu Štrauchovi, Ph.D., prof. MUDr. Tomáši Zelinkovi, CSc., MUDr. Tomáši Indrovi, PhD. a MUDr. Janu Kvasničkovi, PhD. za jejich cenné názory a poznatky, které obohatily mé doktorské studium.

Poděkování patří též přednostovi 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN prof. MUDr. Michalu Krškovi, MBA, CSc. a emeritnímu přednostovi prof. MUDr. Štěpánu Svačinovi, DrSc. a všem ostatním kolegům a sestřičkám ze 3. interní kliniky.

Děkuji také prof. dr. Toshiro Fujitovi, MD., Ph.D. a prof. dr. Tatsuo Shimosawovi, MD., Ph.D. z Kliniky nefrologie a endokrinologie University of Tokyo za podporu, kterou mi poskytli v průběhu mé zahraniční stáže a kterou mi poskytují i nadále.

Dík patří také primáři MUDr. Alexandru Schee a doc. MUDr. Martinu Matesovi, CSc. za jejich mentorskou podporu a přispění k mému klinickému růstu.

V neposlední řadě bych obzvlášť rád poděkoval mé rodině, manželce Lence a synům Martínkovi a Pét'ovi, za shovívavost, trpělivost a podporu.

ABSTRAKT

Arteriální hypertenze patří mezi nejčastější kardiovaskulární onemocnění a je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů kardiovaskulární morbidity a mortality. V patologickém mechanismu vedoucím ke strukturálním změnám kardiovaskulárního systému se nad rámec hypertenze uplatňují i další hemodynamické a neuroendokrinní vlivy. V tomto procesu hraje významnou roli také nadprodukce aldosteronu a katecholaminů.

Cílem práce je studium vlivu nadprodukce aldosteronu a katecholaminů na remodelaci intimo-mediálního komplexu společné karotidy a myokardu levé komory srdeční u nemocných s primárním aldosteronismem (PA) a feochromocytomem (FEO).

V první části práce jsme analyzovali změny v textuře intimo-mediálního komplexu společné karotidy u 33 nemocných s PA, 52 nemocných s esenciální hypertenzí (EH) a 33 normotenzních jedinců. Hodnocení textury jsme provedli analýzou 140 Haralickových příznaků a 10 waveletů, které jsme následně použili pro trénování XGBoost klasifikátoru. V další části jsme zkoumali intimo-mediální tloušťku (IMT) společné karotidy a index hmotnosti levé komory srdeční (LVMi) u 50 nemocných s FEO před a 5 let po provedení adrenalektomie. Výsledky jsme následně srovnali s 50 nemocnými s EH.

V rozlišování mezi PA a EH jsme dosáhli v porovnání se správností endokrinologických testů sloužících v klinice jako zlatý standard a dosahujících klasifikační přesnosti 92 % úspěšnosti klasifikace na úrovni 73 %. U nemocných s FEO eliminace nadbytku katecholaminů vedla k významnému poklesu IMT společné karotidy a LVMi z hodnot $0,86 \pm 0,17$ na $0,83 \pm 0,18$ mm ($P < 0,05$) a z $3,2 \pm 0,9$ na $2,9 \pm 0,9$ g/LBM ($P < 0,001$). U nemocných s EH jsme naopak zaznamenali významné zvýšení IMT a LVMi z hodnot $0,78 \pm 0,14$ na $0,81 \pm 0,15$ mm ($P < 0,05$) a z $3,1 \pm 0,7$ na $3,2 \pm 0,6$ g/LBM ($P < 0,05$).

Ze závěrů studie vyplynulo, že u nemocných s PA vede dlouhodobá expozice nadbytku aldosteronu ke strukturálním změnám cévní stěny, které lze detekovat analýzou texturních příznaků. U nemocných s FEO dochází po adrenalektomii k významnému snížení IMT společné karotidy a LVMi, což kontrastuje se zhoršením těchto parametrů u nemocných s EH v průběhu stejného období.

Klíčová slova:

arteriální hypertenze, primární aldosteronismus, feochromocytom, esenciální hypertenze, Haralickovy příznaky, wavelety, XGBoost, intimo-mediální komplex

ABSTRACT

Arterial hypertension ranks among the most prevalent cardiovascular disorders and represents one of the most significant risk factors for cardiovascular morbidity and mortality. Beyond hypertension itself, additional hemodynamic and neuroendocrine influences contribute to the pathological mechanisms that induce structural alterations in the cardiovascular system. Of notable importance in this process is the excessive production of aldosterone and catecholamines.

The objective of the research has been to study the impact of aldosterone and catecholamine excess on intima-media complex remodeling in the common carotid artery and left ventricular wall in primary aldosteronism (PA) and pheochromocytoma (PHEO) patients.

Texture analysis of the intima-media complex of the common carotid artery was conducted in 33 PA patients, 52 EH patients, and 33 normotensive individuals. 140 Haralick features and 10 wavelets were analyzed and utilized to train an XGBoost classifier. Additionally, the intima-media thickness (IMT) of the common carotid artery and left ventricular mass index (LVMI) were examined in 50 PHEO patients before and 5 years post-adrenalectomy and compared to 50 EH patients.

In differentiating between PA and EH, we achieved a classification accuracy of 73 %, compared to the clinical gold standard endocrinological tests with a classification accuracy of 92%. Among patients with PHEO, the elimination of catecholamine excess resulted in a significant decrease in common carotid artery IMT and LVMI, from 0.86 ± 0.17 to 0.83 ± 0.18 mm ($P < 0.05$) and from 3.2 ± 0.9 to 2.9 ± 0.9 g/LBM ($P < 0.001$), respectively. In contrast, patients with EH showed a significant increase in IMT and LVMI, from 0.78 ± 0.14 to 0.81 ± 0.15 mm ($P < 0.05$) and from 3.1 ± 0.7 to 3.2 ± 0.6 g/LBM ($P < 0.05$), respectively.

In patients with PA, long-term exposure to excess aldosterone leads to structural changes in the vascular wall, detectable through texture features analysis. In patients with PHEO, a significant reduction in the common carotid IMT and LVMI is observed post-adrenalectomy, which contrasts with the deterioration of these parameters in EH patients over the same observational period.

Keywords:

arterial hypertension, primary aldosteronism, pheochromocytoma, essential hypertension, Haralick features, wavelets, XGBoost classifier, intima-media complex

OBSAH

ÚVOD	9
1 ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE.....	10
2 ESENCIÁLNÍ HYPERTENZE	11
2.1 Etiologie a patofyziologie esenciální hypertenze.....	11
2.1.1 Genetické vlivy.....	11
2.1.2 Mozaiková teorie	12
2.1.3 Renální mechanismy	13
2.1.4 Vaskulární mechanismy	15
2.1.5 Neurální mechanismy	18
2.1.6 Systém renin–angotenzin–aldosteron	19
2.1.7 Faktory zevního prostředí.....	19
3 SEKUNDÁRNÍ HYPERTENZE.....	20
3.1 Primární aldosteronismus	20
3.1.1 Regulace sekrece aldosteronu.....	22
3.1.2 Účinky aldosteronu.....	24
3.1.3 Etiologie	25
3.1.4 Klinické projevy	26
3.1.5 Diagnostika	27
3.1.5.1 Laboratorní diagnostika	27
3.1.5.2 Morfologická diagnostika.....	28
3.1.6 Terapie.....	29
3.2 Feochromocytom	30
3.2.1 Molekulární biologie.....	31
3.2.2 Hereditární syndromy.....	33
3.2.3 Patofyziologie.....	35
3.2.4 Klinické projevy.....	36
3.2.5 Diagnostika.....	38
3.2.5.1 Laboratorní diagnostika	38
3.2.5.2 Zobrazovací metody	39
3.2.6 Terapie	40
4 MORFOLOGICKÉ A FUNKČNÍ ZMĚNY KARDIOVASKULÁRNÍHO SYSTÉMU U RŮZNÝCH DRUHŮ HYPERTENZE	42
4.1 Poškození cílových orgánů u esenciální hypertenze	42
4.1.1 Postižení srdce.....	43
4.1.2 Postižení tepen.....	44
4.2 Poškození cílových orgánů u sekundární hypertenze	45
4.2.1 Poškození cílových orgánů u primárního aldosteronismu.....	45
4.2.2 Poškození cílových orgánů u feochromocytomu.....	47
4.3 Intimo-mediální tloušťka	49

5	HYPOTÉZA	51
6	CÍLE PRÁCE.....	52
7	METODIKA	53
7.1	Výběr nemocných a určení diagnózy	53
7.2	Laboratorní analýza.....	56
7.3	Měření krevního tlaku.....	57
7.4	Ultrazvukové vyšetření karotid a měření intimo-mediální tloušťky.....	57
7.5	Echokardiografické vyšetření	59
7.6	Analýza textury	60
7.7	Statistické zpracování	65
8	VÝSLEDKY VÝZKUMNÉ PRÁCE	66
8.1	Texturní příznaky intimo-mediálního komplexu u nemocných s primárním aldosteronismem a esenciální hypertenzí	66
8.1.1	Charakteristika souboru.....	66
8.1.2	Laboratorní výsledky a sonografické parametry.....	69
8.1.3	Testování přesnosti klasifikace.....	70
8.2	Dlouhodobý vliv adrenalektomie na remodelaci kardiovaskulárního systému u nemocných s feochromocytomem	72
8.2.1	Charakteristika souboru.....	72
8.2.2	Laboratorní výsledky a klinické charakteristiky.....	73
8.2.3	Výsledky echokardiografie a sonografie karotid.....	74
9	DISKUZE	78
10	ZHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ A CÍLŮ PRÁCE	84
	ZÁVĚR	87
	SOUHRN	88
	SUMMARY	89
	PUBLIKAČNÍ ČINNOST AUTORA.....	90
	OCENĚNÍ AUTORA.....	92
	REFERENCE.....	93
	SEZNAM OBRÁZKŮ.....	113
	SEZNAM TABULEK	114
	SEZNAM ZKRATEK	115

ÚVOD

Systémová arteriální hypertenze (AH) patří mezi nejčastější kardiovaskulární onemocnění. Společně s diabetem, dyslipidemií, obezitou a kouřením se řadí mezi nejvýznamnější ovlivnitelné rizikové faktory kardiovaskulární morbidity a mortality, zejména ischemické choroby srdeční, ischemické choroby periferních tepen, cévních mozkových příhod, srdečního a renálního selhání a demence (Harrison D. G. et al., 2021).

AH je často zprvu asymptomatické onemocnění, postupně však vede k subklinickému a následně manifestnímu kardiovaskulárnímu či renálnímu poškození. U nemocných s AH, u kterých již došlo k rozvinutí kardiovaskulárních komplikací, je prognóza horší než u osob s normálním krevním tlakem (Franco O. H. et al., 2005).

Prevalence AH se v průmyslově vyspělých zemích pohybuje mezi 30–35 % v dospělé populaci, se zřetelným nárůstem ve vyšších věkových skupinách. V české populaci je prevalence hypertenze u dospělých 43,6 %, u mužů 50,2 % a u žen 37,2 % (Cifkova R. et al., 2010).

Morfologické a funkční změny kardiovaskulárního systému při hypertenzi nejsou pouze reakcí na tlakové přetížení, ale také výsledkem interakce s dalšími faktory, jako jsou hemodynamické a neurohumorální vlivy. Jedním z patologických procesů, kterými se AH podílí na vzniku a progresi kardiovaskulárních onemocnění, by mohlo být urychlení aterosklerózy (Crouse J. R. et al., 1996).

V naší práci jsme se zaměřili na detekci a sledování subklinického orgánového poškození u některých nemocných se sekundární hypertenzí – konkrétně změn intimo-mediální tloušťky a textury sonografického obrazu stěny společné karotidy u primárního aldosteronismu a regresi intimo-mediální tloušťky společné karotidy a remodelaci myokardu u nemocných s feochromocytomem po jeho odstranění.

1 ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

Podle doporučení European Society of Hypertension, European Society of Cardiology (ESH/ESC) a České společnosti pro hypertenzi (ČSH) se za hypertenzi v dospělosti považuje opakované zvýšení krevního tlaku (TK) na hodnoty rovné nebo větší 140/90 mm Hg, naměřené minimálně při dvou návštěvách (Widimský jr J. et al., 2022).

I u osob s normálním TK dle výše uvedené definice jsou jeho hodnoty blíže rozděleny do dalších kategorií. Klasifikace hodnot TK je uvedena v tabulce 1. Pokud hodnoty systolického a diastolického TK spadají do různých kategorií, klasifikujeme tíži AH u nemocného dle hodnoty vyšší.

Tabulka 1: Klasifikace hodnot krevního tlaku.
(Převzato z Doporučení České společnosti pro hypertenzi 2022.)

Kategorie	Systolický TK (mm Hg)	Diastolický TK (mm Hg)
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 (středně závažná)	160–179	100–109
Hypertenze 3. stupně (těžká)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

TK: krevní tlak

Z hlediska etiopatogeneze rozdělujeme arteriální hypertenzi na esenciální a sekundární. Jejich problematice jsou věnovány následující kapitoly.

2 ESENCIÁLNÍ HYPERTENZE

Esenciální (primární, idiopatická) hypertenze (EH) s výskytem 85–95 % představuje epidemiologicky nejpočetnější skupinu nemocných s hypertenzí. Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění, jejíž přesný patofyziologický mechanismus vzniku není doposud zcela objasněn, i když mechanismy, které ji způsobují, zůstávají předmětem diskusí a výzkumu již více než sto let.

Nejspíše se jedná o výsledek interakce mezi geneticky určenými variacemi endogenních řídicích systémů a konečný fenotyp je modulován podmínkami vnějšího prostředí.

Existuje mnoho exogenních a endogenních faktorů, které ve vzniku a rozvoji hypertenze hrají roli. Ty zahrnují zvýšenou aktivitu sympatického nervového systému, ovlivněnou psychosociálními faktory a stresem, nadměrný příjem soli, nedostatečný příjem vápníku a draslíku, změny v přenosu iontů na buněčné úrovni, nadprodukcí vazokonstrikčních působků, nedostatek látek s vazodilatačním účinkem a abnormity komplementu. Mezi další faktory patří endoteliální dysfunkce, oxidativní stres, obezita, inzulinová rezistenci a diabetes mellitus. Všechny tyto anomálie mají také vliv na funkci myokardu a srdeční výdej, poruchy renální mikrocirkulace, vaskulární remodelaci a sníženou pružnost cévní stěny (Bakris G. L. a Sorrentino M. 2017).

2.1 Etiologie a patofyziologie esenciální hypertenze

2.1.1 Genetické vlivy

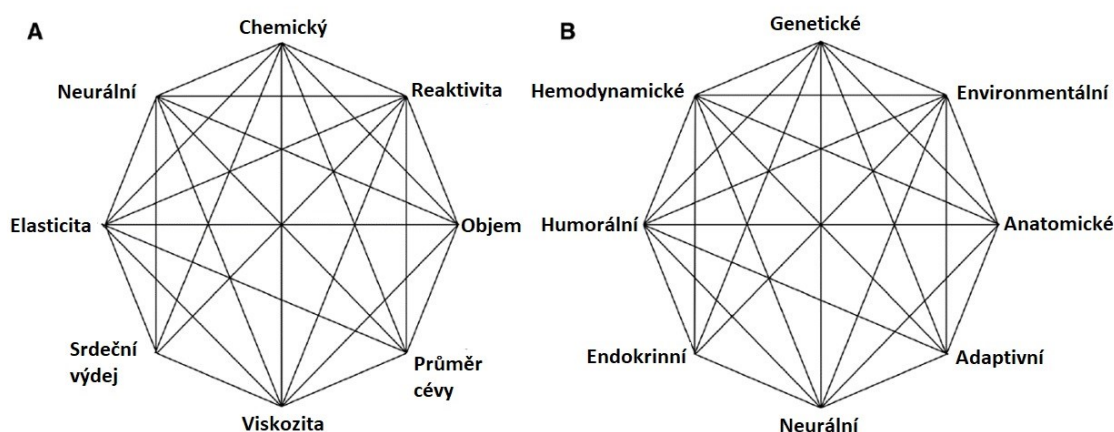
Arteriální hypertenze může být podmíněna jak monogenně, tak polygenně. Vzácné jsou monogenně podmíněné formy AH s mendelovským typem dědičnosti, které jsou geneticky determinovány jedinou mutací v genech velkého účinku. Tyto mutace postihují především renální funkce a jsou spojeny zejména s poruchami kotransportérů odpovědných za zpětné vstřebávání sodíku, jako je například Bartterův, Gitelmanův a Liddleův syndrom.

V naprosté většině případů je však rozvoj AH způsoben polygenně kombinací genetického pozadí, které zahrnuje geny s malým účinkem a vlivy prostředí. S rozvojem metod sekvenování DNA se objevují další kandidátní geny. Významnou skupinou jsou geny ovlivňující renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS) (Tiago A. D. et al., 2003),

angiotenzinový receptor typu AT1 (Tiago A. D. et al., 2003) a adducin (Balkestein E. J. et al., 2002). Z dalších genů asociovaných se vznikem AH byly popsány např. polymorfismy genů pro adrenoreceptory (Tomaszewski M. et al., 2002), D2 dopaminergní receptory (Thomas G. N. et al., 2000) nebo geny pro endotelin a NO-syntázu (Miyamoto Y. et al., 1998).

2.1.2 Mozaiková teorie

Irvine Page publikoval již v roce 1949 článek, ve kterém nazval multifaktoriální podstatu vzniku a rozvoje esenciální hypertenze termínem „mozaika“, poukazujícím na skutečnost, že na procesu vzniku a rozvoje EH se větší či menší mírou podílí více mechanismů (PAGE I. H. 1949). Následně byl představen dnes již ikonický osmiúhelníkový diagram (obrázek 1A), který byl často reprodukován pro ilustraci Pageovy koncepce, že hypertenze je způsobena více faktory, včetně chemických a neurálních perturbací, změnami cévní elasticity, kardiovaskulární reaktivity, srdečního výdeje, krevního objemu a viskozity a průměru cév (Page I. H. 1963). Doktor Page následně revidoval mozaikovou teorii a doplnil ji obecnějšími pojmy (obrázek 1B) (Page I. H. 1982), nicméně princip jeho mozaikové teorie platí dodnes.



Obrázek 1: Originální a revidovaný oktogram mozaikové teorie.
Znázornění provázanosti jednotlivých vlivů a mechanismů na vznik a rozvoj hypertenze.
(Upraveno dle Harisson et al., *Pathophysiology of Hypertension*, 2021.)

2.1.3 Renální mechanismy

V posledních letech přibývá důkazů, že ledviny zaujímají v patogenezi hypertenze klíčovou roli tím, že zajišťují vyrovnanou bilanci solí a tekutin organismu při normálním krevním tlaku (Crowley S. D. a Coffman T. M. 2014).

Guyton et al. představil komplexní dynamický matematický model, kdy základním principem funkce ledvin je tlaková diuréza, která se fyziologicky zvyšuje s růstem systémového arteriálního tlaku. Pokles arteriálního tlaku vede naopak k redukci množství moči a k retenci sodných iontů a tekutin. Hypertenze je dle tohoto modelu tedy sekundární reakcí oběhu na primární poruchu ledvinných funkcí, která je modulována centrálním nervovým a cévním systémem a zajistí vyrovnanou bilanci solí a tekutin organismu na úkor zvýšení krevního tlaku (Guyton A. C. 1992).

Kritická úloha ledvin byla opakovaně prokázána studiemi, v nichž byla hypertenze vyvolána transplantací ledvin hypertenzních zvířat do té doby normotenzním zvířatům (Fasciolo J. C. et al., 1938). Dahl et al. provedli zkříženou transplantaci ledviny mezi sůl senzitivními a sůl rezistentními potkany a prokázali, že hypertenze je vázána na sůl senzitivní ledvinu (Dahl L. K. et al., 1972). Transplantace ledvin normotenzním nemocným trpícím selháním ledvin, způsobeném benigní nefrosklerózou následkem hypertenze, vedla v některých případech k pomalému zvratu jejich hypertenze a některých průvodních jevů orgánového poškození (Curtis J. J. et al., 1983). Crowley et al. prokázali, že transplantace ledvin myši s knockoutovaným receptorem pro angiotenzin I chránila myši s divokým typem ledviny před hypertenzí vyvolanou angiotenzinem II, zatímco opačná transplantace ledviny divokého typu myším s knockoutovaným receptorem pro angiotenzin I schopnost vyvinout hypertenzi po infuzi angiotenzinu II obnovila (Crowley S. D. et al., 2006).

Ledviny se na vzniku AH podílejí nejméně čtyřmi mechanismy: produkcí reninu, regulací tlakové diurézy, modulací tonu sympatiku a modulací imunitního systému. Prvním mechanismem je produkce reninu, asparagové proteázy, která štěpí angiotenzinogen na angiotenzin I, který je následně štěpen enzymem ACE (angiotenzin konvertující enzym) na angiotenzin II. Renin je klíčovým limitujícím krokem aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron a jeho syntéza a sekrece ledvinami je přísně a důsledně regulována. Renin je syntetizován jako neaktivní prekurzor prorenin, který je na aktivní renin konvertován proprotein konvertázou 1.

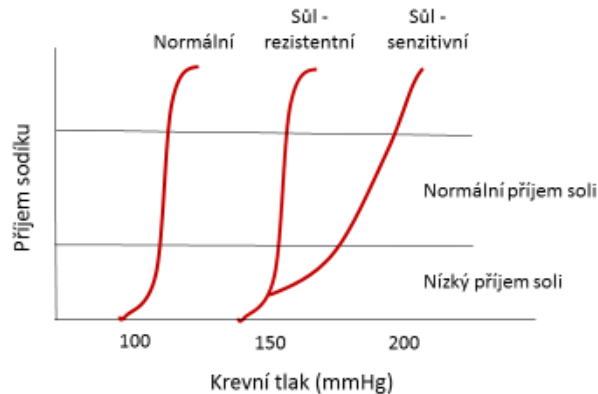
Za normálních podmínek je renin produkován téměř výhradně specializovanými buňkami juxtaglomerulárního aparátu. Je uvolňován v reakci na snížení perfuzního tlaku nebo dodávky sodíku buňkám macula densa, nebo zvýšením sympatické stimulace (Kurtz A. et al., 2010). Dlouhodobá stimulace renálního sympatiku transformuje podskupinu cévních hladkých svalových buněk aferentních arteriol na buňky produkující renin (Saleem M. et al., 2020). Renin může být produkován také hlavními buňkami sběrného kanálku, což je částečně zprostředkováno ztrátou produkce oxidu dusnatého (NO) (Curnow A. C. et al., 2020) v důsledku oxidačního stresu, nebo v reakci na zvýšenou glomerulární filtraci bílkovin (Cao W. et al., 2011).

Renin kromě štěpení angiotenzinogenu působí také jako konvertáza C3 složky komplementu. Zvýšená hladina C3 predikuje následný rozvoj hypertenze (Engström G. et al., 2007) pravděpodobně vlivem na vrozenou a získanou imunitní odpověď (Wenzel U. O. et al., 2019).

Druhou významnou úlohou ledvin z aspektu hypertenze je udržování a modulace tlakové diurézy a natriurézy, kdy zvýšení krevního tlaku vyvolává rychlou diurézu a natriurézu, pomocí kterých se krevní tlak vrací k normálním hodnotám při redukci cévního objemu. I malý nárůst perfuzního tlaku v ledvinném glomerulu má za následek pokles reabsorpce sodíku ve vzestupném úseku Henleovy kličky (Cowley A. W., Jr. 2008).

U jedinců s vysokým krevním tlakem dojde k přizpůsobení tohoto mechanismu, což umožňuje udržení vodní homeostázy, ale za cenu zvýšeného krevního tlaku. Obrázek 2 ukazuje závislost křivky TK na příjmu soli. U sůl rezistentní hypertenze je křivka posunuta doprava, zatímco při sůl senzitivní hypertenzi se mění také sklon křivky. Nicméně tato adaptace se děje za cenu vyššího arteriálního krevního tlaku.

Přestože mechanismy tlakové natriurézy a jejího resetování jsou multifaktoriální, přibývá důkazů, že se na tomto ději podílí zvýšení intersticiálního tlaku a změny v systému transportérů sodíku, jako je NHE3 a sodíko-fosfátový kotransportér 2 v proximálním tubulu (Wilcox C. S. et al., 1984). Při akutním zvýšení krevního tlaku dochází k relokaci těchto transportérů z lumenální části na bázi apikálních mikrovilů proximálního tubulu, kde se nemohou podílet na reabsorpci sodíku. Nicméně během chronické hypertenze jsou tyto transportéry přemístěny zpět do apikálních částí mikrovilů, kde zvyšují reabsorpci sodíku, a tím udržují hypertenzi (McDonough A. A. a Nguyen M. T. 2015).



Obrázek 2: Resetování tlakové natriurézy u hypertenze.

(Upraveno dle Hall, Guyton et al., *Pressure-volume regulation in Hypertension*, 1996.)

Třetí, nedávno objevený renální mechanismus, se děje modulací systémového tonu sympatiku generováním reflexních signálů prostřednictvím renálních aferentních nervů. Přibližně 90 % renální inervace je tvořeno eferentními nervy, jejichž stimulace vede ke zvýšené tubulární reabsorpci sodíku, uvolňování reninu a zvýšenému tonu renálních cév. Zbývajících 10 % renální inervace je aferentní. Signály vedoucí do mozkového kmene mohou iniciovat reflexy stimulující eferentní sympatikus, a tím se podílí na navození hypertenze (Dibona G. F. 2000). Schopnost renálních aferentních nervů iniciovat zvýšení tonu sympatiku by mohlo vysvětlovat pleiotropní účinky renální denervace (Donazzan L. et al., 2014).

Čtvrtý mechanismus, kterým se ledviny podílejí na vzniku hypertenze, probíhá prostřednictvím modulační imunitního systému. Angiotenzin II aktivuje v ledvinách antigen prezentující dendritické buňky, které následně migrují do sekundárních lymfoidních orgánů, kde aktivují T lymfocyty, jež následně migrují zpět do ledvin (Xiao L. et al., 2015) a přispívají ke vzniku hypertenze.

2.1.4 Vaskulární mechanismy

Zásadní úlohu v procesu vzniku a progresi hypertenze hrají strukturální a funkční změny jak rezistenčních arteriol, tak i velkých arterií (Montezano A. C. a Touyz R. M. 2014). Hned několik bodů v mozaikovém oktogramu doktora Page (viz výše) se vztahuje k vaskulárním mechanismům, včetně vaskulární reaktivity a elasticity, průsvitu cév, cévní rezistence

a nepřímo také srdečního výdeje. U většiny případů AH je pozorováno zvýšení odporu periferního cévního řečiště, přestože srdeční výdej zůstává normální. Podle Hagenova-Poiseuilleova zákona je krevní tlak přímo úměrný srdečnímu výdeji, ale nepřímo úměrný čtvrté mocnině průměru cév. To znamená, že i malá změna ve velikosti cévního průměru může vyvolat výrazné změny krevního tlaku.

Zvýšení srdečního výdeje vede vlivem systémové autoregulace k vazokonstrikci a dalšímu zvýšení krevního tlaku. To vede k tlakové natriuríze a snížení krevního objemu, ovšem na úkor trvalého zvýšení krevního tlaku (Coleman T. G. et al., 1971). Tento mechanismus se alespoň částečně podílí na vzniku hypertenze u mladých hypertoniků, u kterých byl prokázán zvýšený srdeční výdej, naopak u starších hypertoniků je srdeční výdej v normě (Fagard R. a Staessen J. 1991).

Cévní systém se na vzniku hypertenze podílí nejméně třemi mechanismy, mezi které patří: zvýšené množství a působení vazokonstrikčních a snížené množství vazodilatačních hormonů, perturbace mikrocirkulace a velkých cév a ztráta elasticity velkých cév.

Primárním mechanismem je zvýšená produkce a účinek vazokonstrikčních hormonů, včetně angiotenzinu II, katecholaminů a vazopresinu. Tyto hormony spolu s adaptivními změnami cévního tonu vyvolávají vazokonstrikci a snižují vazodilataci, přičemž nepostradatelnou podmínkou pro adekvátní funkci arteriálního řečiště je správná endoteliální aktivita. Endoteliální dysfunkce se vyznačuje poruchou rovnováhy mezi vazodilatačními faktory (EDHF, NO) a faktory, které působí vazokonstrikčně, protrombogenně, prozánětlivě a podporují růst cévní stěny (endothelin, thromboxan, TGF- β).

Experimentální práce prokázaly, že arterioly získané sekci zvířat s arteriální hypertenzí vykazují zvýšenou vazokonstrikci na různé látky. Tato reakce je alespoň částečně zprostředkována geny RGS 1 a 2, které moduluji receptory vázané na G protein a zvyšují odpověď na vazokonstrikční působky včetně tromboxanu, angiotenzinu II a noradrenalinu. Gurley a Patel ve svých studiích prokázali, že přítomnost RGS2 v renálních cévách je rozhodující pro rozvoj hypertenze (Gurley S. B. et al., 2010), (Patel J. et al., 2018).

Buňky cévního endotelu tvoří enzym NO-syntázu, která je aktivována acetylcholinem, bradykininem či smykovým napětím způsobeným krevním proudem. Enzym NO-syntáza přeměňuje L-arginin na citrullin a oxid dusnatý. NO, který je hlavním efektoem

vazodilatace, následně difunduje do hladkých svalových buněk cévní stěny a aktivuje kaskádu G-kináz, což vede k vazodilataci. V kontextu endoteliální dysfunkce jeden z mechanismů zahrnuje také produkci oxidačních radikálů, jako jsou superoxidový radikál a peroxid vodíku, které interakcí s NO omezují jeho dostupnost.

Již mnoho let je známo, že endotelem zprostředkovaná vazodilatace je u hypertenze snížena, přičemž existují zásadní rozdíly v mechanismech, které zprostředkují vazodilataci velkých cévních conduitů, tepen svalového typu a rezistenčních arteriol (Li Q. et al., 2015). Zatímco vazodilatace velkých tepen je převážně závislá na NO, u menších tepen a arteriol je vazodilatace modulována také na endotelu závislou hyperpolarizací a prostaglandiny.

Jeden z mechanismů vazodilatace arterií svalového typu a arteriol je zprostředkován přímou komunikací endotelu a hladkých svalových buněk cévní stěny prostřednictvím myoendoteliálních spojů (Little T. et al., 1995), které byly následně identifikovány jako otvory lamina elastica interna.

Druhým mechanismem jsou perturbace mikrocirkulace a velkých cév. Folkow et al. (Folkow B. et al., 1958) prokázali, že hypertrofie hladké svaloviny cév a současné zúžení lumen arteriol zvyšuje systémovou cévní rezistenci. Wong et al. (Wong T. Y. et al., 2004) naznačili, že arteriolární remodelace může předcházet a možná i predisponovat ke vzniku AH. Tento model byl následně potvrzen i pomocí umělé inteligence a metod strojového učení (Poplin R. et al., 2018). Mechanismy arteriolární remodelace jsou u hypertenze multifaktoriální (Heagerty A. M. et al., 2010). Mezi tyto faktory patří např. přímé hypertrofické a růst podporující účinky angiotenzinu II a katecholaminů, oxidační stres a zánětlivé cytokiny uvolňované imunitními buňkami, které zvyšují expresi nebo aktivitu metaloproteináz extracelulární matrix a stimulují buněčnou migraci, hypertrofii a reorganizaci.

Dalším vaskulárním mechanismem přispívajícím k hypertenzi je i postupující tuhnutí a ztráta funkce pružníku velkých elastických cév, zejména proximální aorty. Zdravá aorta se během systoly rozpíná a v diastole se zpětně stahuje. To vede ke snížení systolického tlaku při současném udržení diastolického tlaku a perfuze. Zvýšená tuhost aorty může být jak příčinou, tak i důsledkem hypertenze. Bylo prokázáno, že u spontánně hypertenzních potkanů se zvýšená tuhost aortální stěny vyvíjí dlouho před manifestací AH (van Gorp A. W. et al., 2000), naproti tomu Wolinsky (Wolinsky H. 1970) uvedl, že naopak u Goldblatovy hypertenze (hypertenze podmíněné unilaterální konstrikcí renální arterie)

(Goldblatt H. et al., 1934) dochází v aortě k navýšení zastoupení kolagenu a cévní tuhosti následkem hypertenze a mechanického protažení fibroblastů kultivovaných z myši aorty, což zvyšuje jejich expresi genu pro kolageny I, III a V. Je tedy pravděpodobné, že zvýšená aortální tuhost a hypertenze působí ve vzájemné shodě, přičemž každá z nich vede ke vzniku té druhé (Humphrey J. D. et al., 2016) a následkem vlastního poškození cílových orgánů je nejspíše zvýšené šíření tlaku do mikrocirkulace, což vede k barotraumatu.

2.1.5 Neurální mechanismy

Měření nervové aktivity hladkého svalstva, inervovaného sympatikem, zvýšená variabilita srdeční frekvence a zvýšená variabilita výdeje noradrenalinu naznačují, že hypertenici běžně mívají zvýšený tonus sympatiku a zvýšenou vazokonstrikci zprostředkovanou katecholaminy (Diedrich A. et al., 2003). Sympatikus moduluje hypertenzi mnoha mechanismy, které zahrnují zvýšenou vazokonstrikci a remodelaci cév, zvýšený srdeční výdej, zvýšenou produkci reninu prostřednictvím $\beta 1$ adrenergických receptorů juxtaglomerulárního aparátu, zvýšenou resorpci sodíku ledvinami (Grassi G. et al., 2015) a modulaci imunity ve smyslu prozánětlivého stavu.

Jedním z center sympatiku, hrajících významnou roli při vzniku hypertenze, je lamina terminalis, lokalizovaná před 3. komorou, která při stimulaci angiotenzinem II a sodíkem vede ke zvýšení sympatického tonu a přispívá tak ke vzniku hypertenze indukované solí (Kinsman B. J. et al., 2017). Xiao et al. (Xiao L. et al., 2019) nedávno popsali úlohu prostaglandinů, které vedou ke kaskádě produkce ROS (reaktivních forem kyslíku) v renálních arteriolách a aktivaci imunitního systému, čímž poskytují příklad mozaikové interakce mezi nervovou regulací, vaskulárními mechanismy a zánětem.

Na vzniku hypertenze se nepodílí pouze eferentní část sympatiku, ale také část aferentní. Tonus sympatiku není regulován výhradně aferentní signalizací z ledvin, ale také aferentními nervy tukové tkáně, kdy dieta s vysokým obsahem tuku reflexně zvyšuje krevní tlak a inzulinovou rezistenci (Cao W. et al., 2019). Důležitým zdrojem aferentní stimulace je také srdce. Infuze fyziologického roztoku nemocným po transplantaci srdce nedokázala snížit aktivitu sympatiku, inhibovat produkci reninu, angiotenzinu a aldosteronu (Braith R. W. et al., 1996). Tato hypertenzní reakce souvisela s chybějící bloádou produkce angiotenzinu II prostřednictvím volumoexpanze a naopak jí bylo zabráněno pomocí inhibice angiotenzin konvertujícího enzymu (Braith R. W. et al., 2000).

2.1.6 Systém renin–angotenzin–aldosteron

Na vzniku a rozvoji hypertenze se také význačnou měrou podílí systém renin–angiotenzin–aldosteron (RAAS) (Montezano A. C. a Touyz R. M. 2014). RAAS je jedním z klíčových neurohumorálních mechanismů řídících homeostázu, zároveň ale představuje patofyziologickou podstatu endoteliální dysfunkce, vaskulárního zánětu a remodelace myokardu a cév.

Problematika reninu byla uvedena v podkapitole věnované renálním mechanismům esenciální hypertenze a bude zmíněna i v kapitole věnované primárnímu aldosteronismu. Angiotenzin a konečný článek RAAS aldosteron budou rovněž popsány v kapitole věnované primárnímu aldosteronismu.

2.1.7 Faktory zevního prostředí

V procesu vzniku EH se projevuje i mnoho zevních faktorů, jako jsou nadměrné solení, zvýšená citlivost na natrium, nedostatečný nebo naopak nadbytečný příjem kalia, kalcia a magnezia, nadměrný kalorický příjem vedoucí k obezitě, zvýšená konzumace alkoholu, stres a socioekonomický status (Widimský jr J. a kol. 2019).

Efekt na zvýšení TK se začíná projevovat již od příjmu cca 6 g soli denně, naopak jedinci s příjmem soli pod 3 g trend hypertenze stoupající s věkem nevykazují (O'Donnell M. et al., 2015). Na hodnoty TK nemá ovšem vliv pouze příjem, ale i snížený výdej sodíku z organismu při různých poruchách funkce ledvin nebo efektem různých endogenních působků, např. aldosteronu (Elijovich F. et al., 2016).

Výskyt hypertenze je rovněž spojen s abdominálním typem obezity (Mark A. L. et al., 1999). Obezita a AH v kombinaci s dyslipidemií a poruchou metabolismu glukózy se označují jako metabolický syndrom. Nejdůležitějším mechanismem podmiňujícím vznik AH obézních jedinců je zvýšená aktivita sympatiku a inzulinorezistence (Reaven G. M. et al., 1996). Dále hraje roli zvýšený příjem sodíku a větší citlivost na něj, stejně jako hormonální faktory, jako je například působení leptinu (Pan H. et al., 2014).

3 SEKUNDÁRNÍ HYPERTENZE

Sekundární neboli symptomatická hypertenze se vyskytuje u 5–10 % nemocných s hypertenzí. Jedná se o stav s přesně známou etiopatogenezí. Mezi časté příčiny¹ sekundární hypertenze patří:

- endokrinopatie: primární aldosteronismus, Cushingův syndrom, akromegalie, feochromocytom, hyperthyreóza, primární hyperparathyreóza, hyperreninismus nebo adrenogenitální syndrom
- renální a renovaskulární hypertenze způsobená onemocněním renálního parenchymu, respektive stenózou renální tepny
- medikamentózně navozená hypertenze vyvolaná podáváním léků, především glukokortikoidů, nesteroidních antiflogistik, imunosupresiv, kontraceptiv
- hypertenze v těhotenství
- hypertenze způsobená koarktací aorty
- hypertenze při syndromu spánkové apnoe

Důležitost přesné identifikace vyvolávajícího faktoru sekundární hypertenze tkví v možnosti její specifické kauzální léčby, ať už farmakologické nebo invazivní, s perspektivou úplného vyléčení.

3.1 Primární aldosteronismus

Primární aldosteronismus (PA) je definován jako syndrom způsobený autonomní nadprodukcí aldosteronu kůrou nadledvin. Ve většině případů je způsoben jednostranným adenomem produkujícím aldosteron, nebo bilaterální hyperplazií nadledvin (Funder J. W. et al., 2016). Další, méně časté varianty PA zahrnují kombinaci hyperplazie a adenomu, unilaterální adrenální hyperplazii, familiární aldosteronismus či karcinom kůry nadledviny.

Většina případů PA vykazuje sporadický výskyt, jen asi přibližně 6 % nemocných jsou nositeli dědičné mutace s familiární formou onemocnění (Mulatero P. et al., 2011). Dosud byly zjištěny čtyři specifické mutace autozomálně dominantních dědičností, které toto onemocnění podmiňují (Choi M. et al., 2011), (Scholl U. I. et al., 2015).

¹ Výčet příčin sekundární hypertenze byl upraven dle *Hypertenze* (Widimský a kol., Maxdorf, 2019).

Do povědomí veřejnosti se PA dostal v roce 1954 po zveřejnění práce amerického endokrinologa Jerome Conna, po němž bývá nazýván jako Connův syndrom. V téže roce byl Sylvií Simpson a Jamesem Taitem objeven také nový steroidní hormon s mineralokortikoidním účinkem, pojmenovaný aldosteron.

PA je nejčastější, ale zároveň léčitelnou endokrinně podmíněnou formou hypertenze. Bývá diagnostikován v 5–14 % mezi neselektovanými hypertoniky, častěji u žen ve věku 30–50 let (Gordon R. D. et al., 1994), (Loh K. C. et al., 2000). Prevalence stoupá s tíží hypertenze – PA se vyskytuje dokonce až u 20 % nemocných s těžkou hypertenzí (Štrauch B. et al., 2003).

PA zvyšuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nad rámec primární hypertenze, a to i při její dobré kompenzaci (Milliez P. et al., 2005). Nadbytek aldosteronu má, kromě klasického účinku v epitelu distálního nefronu, tlustého střeva a slinných žláz, kde reguluje homeostázu tekutin a elektrolytů, také škodlivé účinky zejména při nadměrném příjmu soli, kdy dochází k poškození v cévním systému a ledvinách, v nichž podporuje oxidační stres, zánět a fibrózu (Briet M. a Schiffrin E. L. 2010). Včasná diagnostika a zahájení specifické léčby je tedy stěžejní. Pouze malý zlomek nemocných s PA je však správně diagnostikován a léčen (Funder J. W. 2013) a PA i nadále zůstává nedostatečně rozpoznáván jak internisty, tak specialisty. Screening PA je přitom jednoduchý a dostupný a měl by být rutinně prováděn u nemocných s rezistentní hypertenzí, eventuálně doprovázenou hypokalémií.

Nadprodukce aldosteronu kůrou nadledvin nezávislá na systému renin-angiotenzin, příznačná pro PA, zapříčiňuje zadržování vody a natria, ztrátu kalía močí a omezuje sekreci reninu. Mezi charakteristické symptomy PA se řadí arteriální hypertenze a sklony k hypokalémii. Nicméně hypokalémie nebývá často manifestována a objevuje se pouze u zhruba 9–37 % nemocných (Mulatero P. et al., 2004). To může být jeden z důvodů, které přispívají k nízké detekci této nemoci, kdy v minulosti především přítomnost hypokalémie vedla k detailnějšímu vyšetřování. Dalším důvodem, proč je PA poddiagnostikován, je, že se na diagnózu pomýšlí pouze tehdy, překročí-li plazmatická hladina aldosteronu danou mezní hodnotu, obvykle stanovenou na 15 ng/dl (416 pmol/l). To je ovšem v rozporu s následujícími skutečnostmi: sekrece aldosteronu je pulzatilní, závislá na příjmu soli a existuje řada případů, kdy jedinou známkou onemocnění je nízká plazmatická reninová aktivita (Rossi G. P. et al., 2015). Tyto normoaldosteronické případy PA jsou v současné době chybně diagnostikovány jako primární (esenciální) hypertenze.

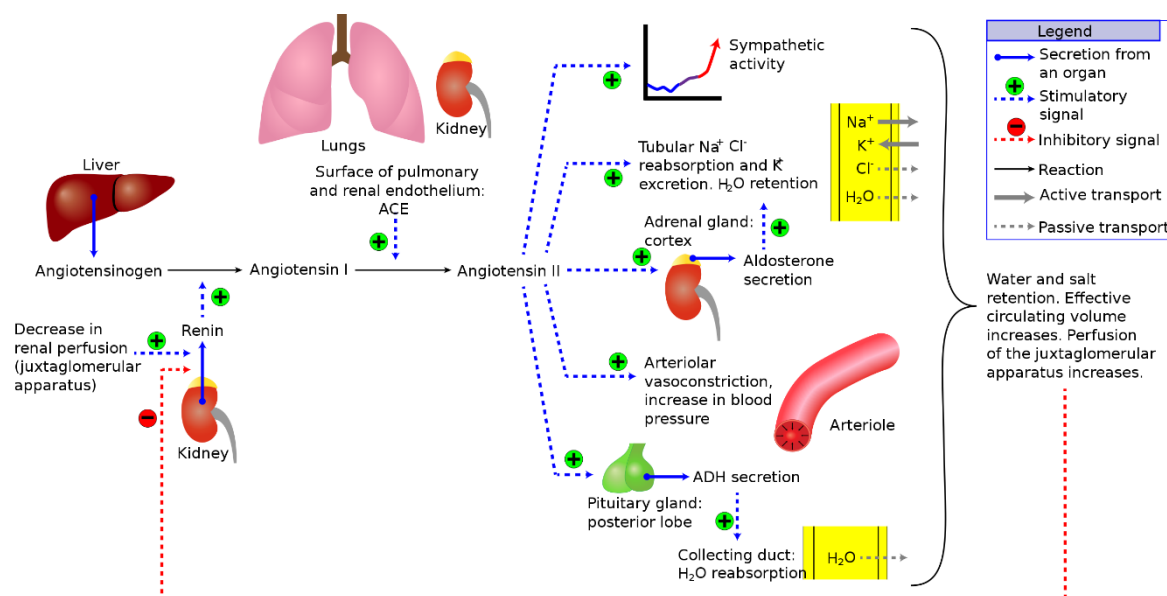
3.1.1 Regulace sekrece aldosteronu

Hlavním mechanismem, kterým je regulována sekrece aldosteronu, je systém renin-angiotenzin-aldosteron. Při poklesu krevního tlaku nebo snížení objemu krve uvolňují ledviny do krevního oběhu enzym renin, což je enzym produkovaný v juxtaglomerulárních buňkách ledvin, který katalyzuje první krok aktivace systému RAAS – přeměnu angiotenzinogenu (glykoprotein vytvářený játry) na dekaeptid angiotenzin I.

Angiotenzin I má pouze mírný vazokonstrikční účinek a jeho biologická aktivita je velmi nízká. Jedná se o prekurzor, který je štěpen v klasické vazokonstrikční ose enzymem ACE (angiotenzin konvertujícím enzymem) na oktaeptid angiotenzin II. ACE se nachází hlavně ve vaskulárním endotelu plic a ledvin. Alternativní přeměna angiotenzinu I na angiotenzin II je zajišťována chymázou – proteázou lokalizovanou v srdci a systémových cévách. Angiotenzin II představuje hlavní efektor RAAS. Jeho účinek je zprostředkován receptory typu I (AT1) a typu II (AT2), spřaženými s G-proteinem.

AT1 receptory jsou přítomny v srdci, cévách, ledvinách, nadledvinách, játrech a mozku. Jejich aktivací je zprostředkována většina známých účinků angiotenzinu II. Receptory AT2 se u dospělých nacházejí pouze ve dřeni nadledvin, uteru, ovariích, vaskulárním endotelu a určitých oblastech mozku. Jejich úloha u lidí je prozatím nejasná. Některé studie však naznačují jejich protizánětlivé, antiproliferační, hypotenzní, natriuretické a neuroprotektivní účinky (Kaplan et al., 2015). Ve fyziologickém prostředí převažuje aktivita receptoru AT1 (Nehme A. et al., 2019).

Vlivem angiotenzinu II dochází k vazokonstrikci renálních vasa efferentia a reabsorpci sodíku v proximálním tubulu. Zvýšení natremie zvyšuje osmolaritu krve a vede k přesunu tekutiny do extracelulárního kompartmentu a zvýšení TK. V arteriolách angiotenzin II působí silně vazokonstrikčně a zvyšuje periferní odpor. V hypothalamu posiluje pocit žízně a podporuje příjem vody, zatímco v neurohypofýze stimuluje uvolňování vazopresinu. Dále angiotenzin II způsobuje uvolnění katecholaminů z dřene nadledvin a centrálně zvyšuje tonus sympatiku (Nehme, Zouein, Deris Zayeri, & Zibara, 2019). V neposlední řadě angiotenzin II působením na zona glomerulosa stimuluje uvolňování aldosteronu. Různorodost orgánových účinků RAAS je demonstrována na obrázku 3.



Obrázek 3: Účinky systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS).
(Převzato od A. Rad, *Renin-angiotensin-aldosterone systém*, 2006, GFDL License.)

Výsledná aktivita RAAS závisí na rovnováze mezi klasickou vazokonstrikční osou angiotenzin I – angiotenzin II – AT1 a protichůdnou vazorelaxační osou, ve které je angiotenzin II prostřednictvím ACE 2 štěpen na výsledný angiotenzin (1–7), jenž se následně váže na MAS receptor a spouští NO dependentní vazorelaxaci.

Kromě RAAS může být sekrece aldosteronu regulována také dalšími hormony, jako je např. adrenokortikotropní hormon (ACTH), ale i draslíkem. ACTH je produkován hypofýzou a stimuluje nadledviny k produkci kortizolu, který též může podněcovat produkci aldosteronu. Hladina draslíku v krvi může přímo ovlivňovat sekreci aldosteronu, přičemž vysoká hladina vede ke zvýšené sekreci a nízká ke snížené sekreci. Celkově je sekrece aldosteronu přísně regulována složitou zpětnovazební smyčkou zahrnující více hormonů a faktorů, jejímž cílem je udržet správnou rovnováhu tekutin a krevního tlaku v těle.

Zásoby aldosteronu v zona glomerulosa kůry nadledvin jsou omezené. Proto je k zachování vodní a elektrolytové homeostázy důležitá přesná regulace syntézy aldosteronu z prekursoru cholesterolu. Za fyziologických podmínek se v tomto procesu uplatňuje regulace transkripce, ale také posttranskripční modifikace steroidogenních enzymů. Limitujícím krokem syntézy je konverze 11-deoxykortikosteronu na aldosteron enzymem aldosteron-syntázy. Exprese genu tohoto enzymu CYP11B2 je regulována především angiotenzinem II (jako součást osy renin–angiotenzin II–aldosteron), extracelulární koncentrací kalia a v menší míře také ACTH.

Vlivem změny koncentrace draslíku dochází k depolarizaci membrány buněk zóna glomerulosa, což je signál pro vtok kalcia přes kanály typu T a L do buňky, kde se navíc kalcium působením angiotenzinu II uvolňuje z nitrobuněčných rezerv. Kalcium navázáním na kalmodulin uvede v činnost kalcium/kalmodulin dependentní proteinkinázy I a IV, které následně aktivují další transkripční faktory, navázané na promotorová místa genu CYP11B2, což vede k transkripci aldosteron-syntázy (Beuschlein F. 2013).

3.1.2 Účinky aldosteronu

Podobně jako ostatní steroidní hormony je i aldosteron lipofilní substancí, která se na plazmatické proteiny váže jen slabě, snadno a rychle prochází plazmatickou membránou a napojuje se na mineralokortikoidní receptory lokalizované v plazmě. Po navázání aldosteronu dochází ke konformační změně komplexu receptor – ligand a jeho následné translokaci do jádra buňky, kde vazbou na promotory genů reguluje jejich transkripci.

Renální účinky aldosteronu jsou zprostředkovány mineralokortikoidními receptory umístěnými v cytosolu buněk distálního tubulu a sběrných kanálcích ledviny. Stimulace těchto receptorů vede k expanzi plazmatického volumu, retenci natria, zvýšené kaliuríze, acidifikaci moči, zvýšené periferní rezistenci a následné hypertenzi. Hladina natrémie nebývá příliš zvýšena, neboť při překročení určité hranice se začne uplatňovat takzvaný „escape fenomén“ s únikem sodíku do moči, zřejmě důsledkem působení natriuretických peptidů a zvýšeného perfúzního intrarenálního tlaku (Opocher G. et al., 1992). V podstatě se jedná o krajní formu sůl senzitivní (nízkoreninové) hypertenze.

Ačkoliv aldosteron nepřetržitě podněcuje vylučování kalia prostřednictvím exprese draslíkových kanálů, paralelně také stimuluje H^+/K^+ -ATPázy, které naopak kalium reabsorbují (Greenlee M. M. et al., 2011), čímž celkové renální vylučování kalia obvykle zůstává neměnné. Mechanismus vzniku hypokalémie by tak mohl spočívat ve stimulaci všudypřítomných Na^+/K^+ -ATPáz, které zajišťují transport draslíku z extracelulárního do intracelulárního prostoru (Rabinowitz L. 1996).

Aldosteron způsobuje hypertenzi vícero mechanismy. Dříve se vznik hypertenze a poškození kardiovaskulárního systému aldosteronem vysvětloval regulací metabolismu vody a sodíku, kdy baroreceptorovým mechanismem následkem expanze extracelulární tekutiny a zvýšeného tlaku dochází ve stěnách aferentních arteriol ledvin k supresi sekrece reninu (Conn J. W. et al., 1964).

Aldosteron má ale i extrarenální účinky – moduluje kontraktilitu hladké svaloviny cév, působí fibrózu myokardu, srdeční ionotropii a hraje významnou roli při regulaci buněčného růstu a apoptózy (Feldman R. D. a Gros R. 2013). Tyto efekty jsou realizovány nejen prostřednictvím tradičních mineralokortikoidních receptorů, ale také zahrnují další signální dráhy, spřažené s různými membránovými receptory a intracelulárními posly, včetně cAMP, tyrosinkináz, mitogen-aktivovaných proteinkináz, a s intracelulárními modifikacemi koncentrace kalcia (Wendler A. et al., 2010).

Aldosteron zvyšuje tonus hladké svaloviny cév, reaktivitu na vazokonstriktory, jako je adrenalin, noradrenalin, angiotenzin II a vazopresin, a současně omezuje vasodilataci svým působením na produkci oxidu dusnatého prostřednictvím ovlivňování exprese endoteliální NO-syntázy (Nishizaka M. K. et al., 2004). Aldosteron zvyšuje produkci endotelinu a podporuje perivaskulární fibrózu (Gumz M. L. et al., 2003).

3.1.3 Etiologie

Nejfrekventovanějšími příčinami PA jsou bilaterální hyperplazie nadledvin, známá jako idiopatický aldosteronismus, přibližně 50–60 %, a unilaterální adenom produkující aldosteron, tzv. Connův syndrom, cca 35–40 %. Méně častými formami PA jsou unilaterální hyperplazie (cca 5–8 %) a vzácné jsou karcinomy kůry nadledviny a familiární formy PA (1–5 %). U idiopatického aldosteronismu zůstává patogeneze neznámá. Naopak byly popsány 4 familiární formy PA.

Familiární aldosteronismus typu I je genetické onemocnění s autosomálně dominantní dědičností. Vyznačuje se těžkou formou hypertenze a časným výskytem bilaterální hyperplazie nadledvin (Sutherland D. J. et al., 1966). Podstatou je splynutí regulační části genu pro 11 β -hydroxylázu (CYP11B1), který reguluje syntézu kortizolu, s genem pro aldosteron-syntázu (CYP11B2) na 8. chromozomu. Tento chimérický gen poté nadměrně stimuluje produkci aldosteronu v zona fasciculata, která je regulována hormonem ACTH, a proto může být účinně potlačena glukokortikoidy (Lifton et al., 1992).

Familiární aldosteronismus typ II je taktéž autosomálně dominantně dědičné onemocnění, způsobené mutací genu CLCN2, jenž kóduje napětově řízený chloridový kanál exprimovaný v zona glomerulosa. Otevření kanálu vede k depolarizaci buněk a ke zvýšené expresi aldosteron syntázy, a tím ke zvýšené syntéze aldosteronu.

Familiární aldosteronismus typ III je charakterizován brzkým výskytem rezistentní AH, vysokou hladinou aldosteronu, nadprodukcí steroidů 18-hydroxykortizolu a 18-oxokortizolu a hypokalémií. Je způsoben bodovou mutací genu *KCNJ5*, který kóduje jeden z podtypů draslíkového kanálu v buňkách zona glomerulosa (Choi M. et al., 2011).

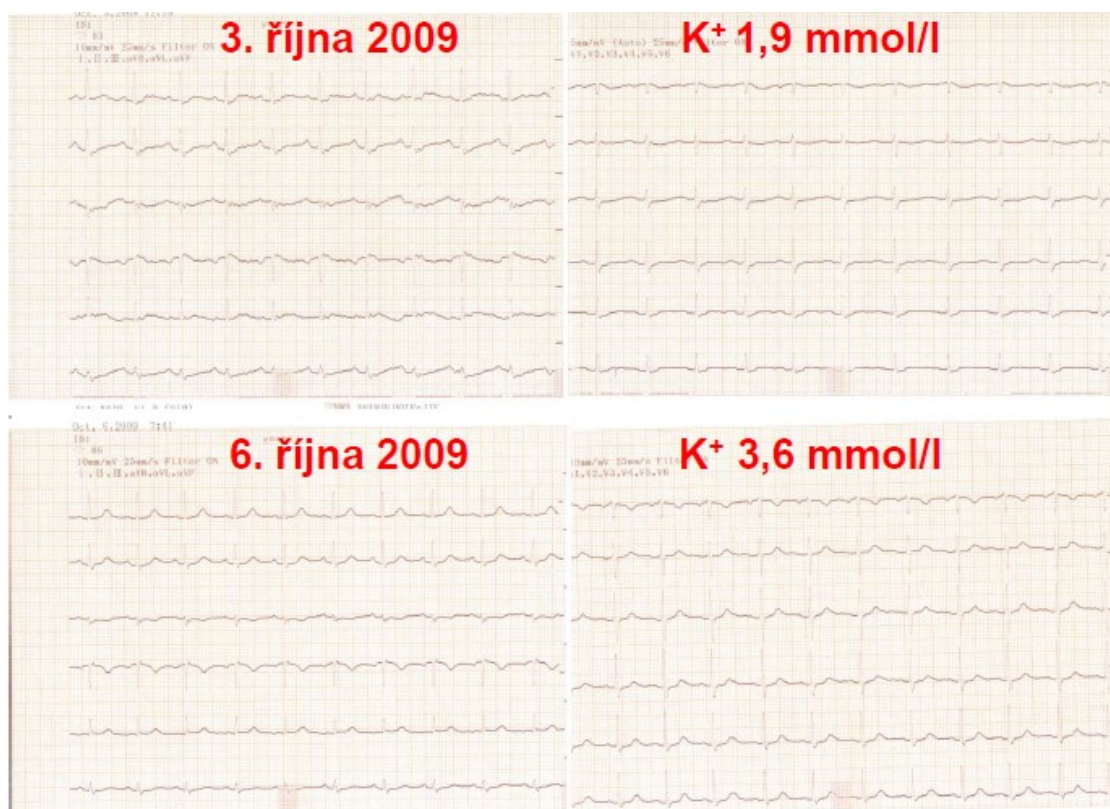
Familiární aldosteronismus typ IV je způsoben mutací genu *CACNA1*, jenž kóduje napěťově řízený vápníkový kanál *CaV3.2* exprimovaný v zóna glomerulosa nadledvin. Kanál *CaV3.2* následně vykazuje výrazně zhoršenou aktivaci, což vede k navýšení intracelulárního kalcia, nadprodukcí aldosteronu a manifestací hypertenze v mladém věku.

Existuje ještě další hereditární forma aldosteronismu, která se však jakožto familiární neoznačuje – tzv. PASNA syndrom, způsobený zárodečnou mutací v genu *CACNA1D*. Je charakterizován kombinací PA, epileptickými paroxysmy a neurologickými abnormalitami.

3.1.4 Klinické projevy

Primární aldosteronismus se klasicky projevuje arteriální hypertenzí, hypokalémií, hypernatremií, zvýšenou exkrecí kalia ledvinami a může vést k metabolické alkalóze.

Systémová arteriální hypertenze bývá středně těžká až těžká a často rezistentní k léčbě. Při 24-hodinové monitoraci tlaku je u nemocných popisován „non-dipping fenomén“, kdy ve spánku nedochází k fyziologickému poklesu krevního tlaku, ale naopak je paradoxně pozorován vzestup (Zelinka T. 2004). Tento chybějící pokles se pravděpodobně spolupodílí na častějších orgánových komplikacích ve srovnání s esenciálními hypertoniky. Po úspěšné adrenalektomii se diurnální variabilita obnovuje. Hypokalémie se projevuje poruchami srdečního rytmu, ale mohou se objevit i poruchy neuromuskulární. Vzácně se může PA projevovat maligní komorovou arytmií typu torsade de pointes při prodloužení QT intervalu (Maule S. et al., 2006). Obrázek 4 zobrazuje záznam EKG demonstrující prodloužení QT intervalu u nemocné s neléčeným primárním aldosteronismem s doprovodnou hypokalémií.



Obrázek 4: Prodloužení QT intervalu u nemocné s neléčeným primárním aldosteronismem a hypokalémií. Na vstupním EKG vlna T prakticky splývá s vlnou P před následujícím QRS komplexem. Po 3 dnech substituční léčby kaliem se objevuje normální délka QT intervalu a EKG se normalizuje. (Obrázek laskavě zapůjčen školitelem.)

3.1.5 Diagnostika

3.1.5.1 Laboratorní diagnostika

Základním screeningovým vyšetřením v diagnostice PA je poměr aldosteronu ku reninu (aldosteron / renin ratio, (ARR)) (Stowasser M. et al., 2001). Hranice významnosti je dle různých autorů 30–50 (ng/dl) / (ng/ml/h). Přitom by měla být hladina aldosteronu alespoň na horní hranici normy, protože supresi plazmatické aktivity reninu nacházíme i u dalších forem nízkoreninové hypertenze (Kaplan N. M. 2006). ARR může být také zvýšena po vertikalizaci nebo při vysokém příjmu NaCl v potravě (Montori V. M. et al., 2001).

Před samotným vyšetřením je nezbytné vysadit antihypertenzní terapii, poněvadž některé skupiny antihypertenziv mohou hladinu aldosteronu a reninu ovlivňovat (spironolakton, eplerenon, ACE inhibitory, sartany, beta-blokátory, diuretika). Medikace by měla být vysazena alespoň 2 týdny (u spironolaktonu či eplerenonu 6 týdnů) před vyšetřením.

Nemocní s těžkou hypertenzí s nezbytností medikace mohou být v mezičase převedeni na terapii alfablokátory a blokátory kalciového kanálu, které hladinu aldosteronu a reninu ovlivňují nejméně.

Přestože screeningový test s využitím poměru aldosteronu k reninu (ARR) vykazuje vysokou senzitivitu, může někdy vykazovat i falešně pozitivní výsledky. Z tohoto důvodu je nutné potvrdit diagnózu PA pomocí konfirmačních testů. Nejčastěji se užívá test s fyziologickým roztokem. Jeho základem je zhodnocení stupně potlačení hladiny aldosteronu po aplikaci infuze 2 litrů fyziologického roztoku v průběhu 4 hodin. V případě PA nedochází k supresi plazmatického aldosteronu. Pravděpodobnost PA se považuje za vysokou u hodnot nad 100ng/l. Naopak, pokles plazmatické koncentrace aldosteronu pod hodnotu 50 ng/l přítomnost PA nenaznačuje. Hodnoty v rozmezí 50–100 ng/l se považují za šedou zónu (Funder et al., 2008). K ověření diagnózy se také uplatňují konfirmační zkoušky s orálním podáním soli, nebo supresní test s fludrokortisonem nebo kaptoprilem.

3.1.5.2 Morfologická diagnostika

V případě pozitivního laboratorního stanovení diagnózy PA se přistupuje k morfologické diagnostice, jež zahrnuje sonografické, CT nebo MRI vyšetření nadledvin.

Zobrazovací metody mají své limity, a samotný pozitivní nález k indikaci operace nestačí. Onemocnění může být způsobeno např. mikroadenomem, který je pod detekčním prahem příslušné metody, nebo naopak – někdy i incidentně diagnostikovaná expanze nadledviny může být jen afunkční adenom. Výjimkou, kdy lze přímo přistoupit k operaci, je nález jednostranného hypodenzního solitárního adenomu s průměrem větším než 1 cm u osob mladších 40 let, s plně vyjádřenou klinickou symptomatologií a výrazně zvýšenou plazmatickou hladinou aldosteronu (≥ 300 ng/l). V ostatních případech k posouzení lateralizace nadprodukce aldosteronu provádíme selektivní odběry aldosteronu a kortizolu z nadledvinových žil (Young W. F. et al., 2004). Dalším diagnostickým způsobem je scintigrafie nadledvin pomocí $[^{131}\text{I}]\text{-6-}\beta\text{-jodomethyl-19-norcholesterolu}$ po supresi dexametazonem (Sarkar et al 1977). Limitací této metody je možnost zobrazení pouze tumoru větších než 1,5 cm (Nomura et al 1990) a omezená prostorová rozlišovací schopnost. Nemocný je rovněž vystaven menší dávce radiace.

3.1.6 Terapie

Pokud výše popsaným mechanismem diagnostikujeme jednostrannou nadprodukcí aldosteronu následkem adenomu či hyperplazie nadledviny, je indikována jednostranná laparoskopická adrenalektomie, která je nejefektivnější metodou léčby vedoucí k trvalému vyléčení. K poklesu krevního tlaku dochází po operaci téměř u všech nemocných. V dlouhodobém horizontu normotenze přetrvává u 30–72 % nemocných (Lumachi F. et al., 2005), přičemž pozitivními faktory jsou věk nemocného a délka trvání onemocnění do 5 let, dále hodnoty renálních funkcí, nepřítomnost remodelace cévní stěny, a naopak pozitivní odpověď na léčbu spironolaktonem (Young W. F. 2007).

Chybná nebo nepřesná diagnostika, rozvoj bilaterální nadprodukce aldosteronu a koincidence PA s EH jsou faktory, které mohou přispět k terapeutickému neúspěchu adrenalektomie. V případech, kdy se nepodaří arteriální hypertenzi zcela vyléčit, je obvykle dosaženo alespoň snížení počtu užívaných antihypertenziv a zlepšení její kontroly (Rossi et al., 2008).

V situacích, kdy je chirurgický zákrok kontraindikován nebo kdy není prokázána unilaterální nadprodukce aldosteronu, či v případě preference nemocného volíme konzervativní terapii, jejíž základem je farmakologická léčba blokátorem mineralokortikoidního receptoru spironolaktonem, nebo selektivním antagonistou eplerenonem. V porovnání se spironolaktonem vyžaduje léčba eplerenonem vyšší dávky léku pro dosažení srovnatelného účinku na snížení krevního tlaku, jak ukázala studie (Karashima S. et al., 2016). Pro dosažení normotenze je však většinou nutná ještě kombinace s dalšími antihypertenzivy. Častým vedlejším účinkem při léčbě spironolaktonem je bolestivá gynekomastie, ztráta libida a poruchy menstruačního cyklu, což je způsobeno tím, že molekula spironolaktonu obsahuje stejné strukturní prvky jako molekula progesteronu. U eplerenonu tyto nežádoucí účinky téměř nenacházíme (Struthers A. et al., 2008).

Dalším prozatím experimentálním lékem patřícím do třídy antagonistů mineralokortikoidního receptoru je finerenon. Podobně jako eplerenon se i finerenon zaměřuje na blokádu aldosteronového receptoru, což vede ke snížení jeho negativních účinků. Finerenon se ukázal jako slibný lék, který může ovlivnit remodelaci kardiovaskulárního systému. Studie naznačují, že může snižovat fibrózu, zánět a hypertrofii myokardu a může mít příznivé účinky na snížení výskytu srdečního selhání (Filippatos G. et al., 2021).

Jiné potencionální látky, které by v budoucnu mohly sloužit v léčbě PA, zahrnují například kvapikon, který ovlivňuje draslíkové kanály, a tím se podílí i na potlačení nadměrné aldosteronové aktivity. Rovněž se zkoumají inhibitory enzymů spojených se syntézou aldosteronu, jako například látky ovlivňující aldosteron-syntázu nebo 11-beta-hydroxylázu (Bogman K. et al., 2017).

3.2 Feochromocytom

Feochromocytom (FEO) je neuroendokrinní nádor vznikající z chromafinních buněk dřeně nadledvin, které mají schopnost produkovat, skladovat a metabolizovat katecholaminy (Lenders J. W. M. a Eisenhofer G. 2017). Jako funkční paragangliom (PGL) označujeme nádory z chromafinní tkáně ganglií vegetativního nervového systému mimo oblast nadledvin (Lloyd R. V. et al., 2017). PGL pochází z prevertebrálních a paravertebrálních sympatických ganglií, které jsou lokalizovány hlavně v dutině hrudní, břišní a pánvi. Tyto sympatické paragangliomy se liší od paragangliomů parasympatického původu, které jsou lokalizovány v oblasti hlavy a krku a obvykle nejsou schopny vylučovat katecholaminy (Dahia P. L. 2014). FEO se vyskytuje častěji – v 80 % případů, PGL tvoří zbývajících 20 % (Gupta G. et al., 2017).

Název feochromocytom odkazuje k hnědočernému zbarvení způsobenému oxidací katecholaminů chromem. Zavedl jej v roce 1912 Ludwig Pick (Pick L. 1912). První případ FEO byl publikován v roce 1886 Felixem Frankelem, který popsal jeho klasické symptomy u 18leté nemocné s bilaterálním tumorem nadledviny. Nemocná zemřela o dva roky dříve a pitvu provedl Max Schottelius. Při ní Schottelius postřehl, že pokud je tento doposud neznámý tumor fixován Müllerovým roztokem, zbarví se dohněda.

Prevalence FEO je velmi nízká a tvoří 0,1–0,5 % všech hypertoniků. Prevalence PGL je ještě nižší (Antonio K. et al., 2020). Většina FEO je benigních, ale některé se již primárně prezentují jako metastazující, s přibližnou incidencí jednoho případu na milion obyvatel za rok. Nemocní s metastatickým FEO vykazují míru přežití 40–77 % za pět let (Hescot S. et al., 2019). Dle klinických doporučení Endokrinologické společnosti by nemocní s FEO a PGL měli podstoupit genetické testování, které může přinést cenné informace využitelné při screeningu, v diagnostice a při určování prognózy tohoto onemocnění (Gunawardane P. T. K. a Grossman A. 2017).

Pro výskyt FEO donedávna platilo tzv. „pravidlo 10“, poprvé představené v roce 1951 Johnem Grahamem (Graham J. B. 1951). Dle něj 10 % výskytu FEO tvoří PGL (v současnosti se udává vyšší procento výskytu, 15–20 %), 10 % maligní nádor (dnes více než 20 % (Gunawardane P. T. K. a Grossman A. 2017)), 10 % bilaterální postižení nadledviny, 10 % dědičně vázaný, 10 % je diagnostikován u symptomatických nemocných a 10 % u dětí (častěji extraadrenálně).

FEO se může vyskytovat buď ve formě sporadické, nebo může být součástí hereditárních syndromů. Většina těchto forem je dědičná autosomálně dominantně s neúplnou penetrací (Antonio K. et al., 2020). Sporadická forma FEO se nejčastěji manifestuje mezi 40. až 50. rokem života, ale může se objevit i u dětí, nebo naopak nemocných starších 80 let. Geneticky podmíněné formy se většinou manifestují dříve.

Incidence mutací je u FEO a PGL mnohem vyšší než u jiných typů nádorů. Až 70 % FEO a PGL je podmíněno zárodečnou nebo somatickou mutací v jednom z predispozičních genů (Gunawardane P. T. K. a Grossman A. 2017), (Khatami F. et al., 2018). Z těchto 70 % jsou zárodečné mutace zodpovědné za cca 40 % všech výskytů, zatímco sporadické mutace vedou ke 30 % všech výskytů. 30 % mutací je lokalizováno v genu VHL (Von Hippel-Lindau), (Pacak K. a Wimalawansa S. J. 2015), (Khatami F. et al., 2018).

Doposud bylo popsáno více než 30 genů asociovaných se vznikem FEO nebo PGL. Tyto geny ovlivňují např. buněčnou diferenciaci, specifickou produkci katecholaminů, lokalizaci nádoru, maligní potenciál a jiné (Khatami F. et al., 2018).

3.2.1 Molekulární biologie

V posledních letech zaznamenal výzkum v molekulární biologii nebývalého rozvoje. Jedním z dílčích cílů je snaha o kategorizaci FEO a PGL do různých skupin dle jejich molekulární definice. Někteří autoři takto vyčleňují dvě kategorie (Dahia P. L. 2014), (Khatami F. et al., 2018), jiní se přiklání k rozdělení do kategorií tří (Antonio K. et al., 2020), (Crona J. et al., 2017), (Farrugia F. et al., 2017), (Fishbein L. et al., 2017).

Dle našeho názoru je příhodnější dělení na tři skupiny, které je použito v atlasu genomu rakoviny (Cancer Genome Atlas). Tyto tři skupiny jsou: 1) skupina signální dráhy spojené s kinázou, 2) skupina hypoxie/pseudohypoxie a 3) skupina signální dráhy Wnt.

1) Skupina spojená s kinázou

Tato skupina se skládá ze somatických a zárodečných mutací v genu pro NF1, RET, TMEM127 a HRAS. U nemocných s těmito mutacemi se kvůli vysoké expresi fenyletanolamine-N-metyltransferázy (PNMT), která konvertuje noradrenalin na adrenalin, obvykle vyvine FEO s adrenergním fenotypem. Většina těchto FEO je benigních, ale vykazují vysoký stupeň recidivy a multiplicity (Antonio K. et al., 2020).

2) Skupina metabolické dráhy hypoxie/pseudohypoxie

Většina rakovinných buněk vykazuje Warburgerův efekt, který spočívá v upřednostnění tvorby ATP cestou glykolýzy před aerobní částí buněčného dýchání (Warburg O. et al., 1927). Tento stav, kdy rakovinné buňky i za podmínek normálního parciálního tlaku kyslíku preferují anaerobní metabolismus, označujeme jako pseudohypoxie.

Skupina je dále dělena do dvou podskupin. První souvisí se zárodečnými mutacemi, které ovlivňují Krebsův cyklus – především aktivitu sukcinát-dehydrogenázy, fumarát-hydratázy, malát-dehydrogenázy 2 a isocitrát-dehydrogenázy. Druhá podskupina zahrnuje mutaci v genu VHL/EPAS1, která vykazuje vyšší expresi růstového faktoru VEGF zvyšujícího neoangiogenezi (Crona J. et al., 2017). V důsledku alterace Krebsova cyklu při pseudohypoxii dochází k akumulaci sukcinátu a fumarátu. Zvýšené hladiny těchto metabolitů deaktivují KG-dependentní dioxygenázy – enzymy, které dále deaktivují HIF (Hypoxia-Inducible Factor) – propyl hydroxylázu. Ta degraduje HIF, a tím aktivuje onkogenezi (Jochmanova I. a Pacak K. 2016).

Pseudohypoxie tedy vede k epigenetické alteraci cílových genů HIF, které ovlivňují četné buněčné procesy včetně angiogeneze, migrace, apoptózy, proliferace a tkáňové invaze (Gunawardane P. T. K. a Grossman A. 2017).

3) Skupina signální dráhy Wnt

Nemocní v této skupině se prezentují FEO asociovaným se somatickou mutací genu CSDE1 (Cold-Shock Domain Containing E1), která vytváří fúzní gen s MAML3 (mastermind like transcriptional coactivator 3), jenž aktivuje signální cestu Wnt (Fishbein L. et al., 2017). Wnt je třída proteinů zprostředkovávajících komunikaci mezi sousedícími nebo sobě blízkými buňkami. Proteiny Wnt hrají důležitou roli v embryogenezi

a organogenezi a jsou nezbytné pro přežití buněk, migraci a chemotaxi. Wnt signální cesta je dysregulována u různých onemocnění, jako je nádorové bujení, kardiovaskulární onemocnění, dědičný kolorektální karcinom, vitreoretinopatie, či neurodegenerativní onemocnění (Farrugia F. et al., 2017). Mutace Wnt proteinu je v naprosté většině sporadická a u nemocných v této skupině lze nalézt rekurentní, nebo metastazující FEO (Antonio K. et al., 2020).

3.2.2 Hereditární syndromy

Hereditární FEO může být součástí čtyř genetických syndromů, jimiž jsou 1) mnohočetná endokrinní neoplázie typu 2, 2) Von Hippel-Lindauova choroba, 3) Von Recklinghausenova neurofibromatóza a 4) syndrom mnohočetné familiární paragangliomatózy.

1) Mnohočetná endokrinní neoplázie typu 2

Mnohočetná endokrinní neoplázie typu 2 (MEN 2) je způsobena mutací protoonkogenu RET. Onemocnění se vyskytuje ve formě sporadické i hereditární a dědí se autozomálně dominantně, s vysokým stupněm penetrance genetické vlohy, ale s variabilní expresivitou. U sporadické formy se mutace genu vyskytují pouze v nádorové tkáni, kdežto u hereditárních forem se vyskytují mutace zárodečné. Protoonkogen RET kóduje transmembránový tyrozinkinázový receptor, jenž váže růstové faktory ze skupiny GDNF (glial-derived neurogenic factor) a je důležitý při diferenciaci a vývoji tkání odvozených z neurální lišty. Mutace, která vede k patologické aktivaci tohoto receptoru, se klinicky manifestuje ve dvou formách: Typ A – medulární karcinom, FEO, hyperparathyreóza a kožní lichen amyloidóza, a Typ B – medulární karcinom, FEO, mnohočetné neurinomy a marfanoidní habitus (Marini F. et al., 2006). Prakticky vždy je první manifestací tohoto syndromu medulární karcinom.

2) Von Hippel-Lindauova choroba

Von Hippel-Lindauova choroba (VHL) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění, zapříčiněné mutací tumor supresorového genu VHL, který kóduje VHL protein. Nemoc je nazvána po německém oftalmologu Eugenu von Hippelovi a švédském patologu Arvidu Lindauovi. Nemocní s VHL zdědí jednu mutovanou alelu, ke sporadické mutaci druhé alely dochází pak v průběhu života. VHL protein spolu s elonginem B a C a cullinem-2 tvoří VBC

komplex, který má ubiquitin-ligáza E3 aktivitu a procesem ubiquitizace se účastní inaktivace a degradace hypoxií indukovaného faktoru 1a. Mutace VBC komplexu vede k akumulaci atypické proteinkinázy λ , což ústí k nadprodukci inhibitoru B-jun.

Nemoc je klinicky charakteristická tvorbou cyst a nádorů – hemangioblastomy a hemangiomy centrálního nervového systému a sítnice, cystami ledvin, pankreatu, nadvarlete, karcinomem ledvin a buněk pankreatických ostrůvků a FEO (Kaelin W. G., Jr. 2008). Klinická klasifikace zahrnuje typ 1, bez FEO a typ 2, s FEO. Typ 2 se dále dělí dle přítomnosti tumorů dalších orgánů na A–C (Shuin T. et al., 2006).

3) Von Recklinghausenova neurofibromatóza

Von Recklinghausenova neurofibromatóza, nazvána po německém patologu Friedrichu von Recklinghausenovi, je charakterizována přítomností benigních kožních neurofibromů, café-au-lait skvrn, Lischových uzlů duhovky a pih v oblasti axil a inguin. Dále bývá nemoc doprovázena muskuloskeletárními abnormalitami (sfenoidální dysplázií, hydrocefalem a neurologickými vadami), skoliózou, poruchami zraku, mentální retardací a epilepsií. FEO bývá součástí tohoto syndromu maximálně do 5 %. Příčinou onemocnění je mutace protoonkogenu NF-1, který kóduje protein neurofibromin, negativní regulátor intracelulárních signálních proteinů ze skupiny Ras. Ty se podílejí na přenosu signálu od receptoru s tyrosinkinázovou aktivitou do nitra jádra (Theos A. et al., 2006).

4) Syndrom mnohočetné familiární paragangliomatózy

Syndrom mnohočetné familiární paragangliomatózy je způsoben mutací SDH genu, který kóduje enzym Krebsova citrátového cyklu sukcinátdehydrogenázu. Tento enzym se účastní závěrečné fáze aerobní oxidace na mitochondriální úrovni a skládá se ze 4 podjednotek značených A–D. Hlavní funkcí SDH je dehydrogenace sukcinátu na fumarát v Krebsově cyklu a redukce ubichinonu v dýchacím řetězci za tvorby ATP.

Zárodečné mutace postihující funkci všech čtyř SDH podjednotek jsou spojeny s výskytem dědičného PGL a/nebo FEO, méně často pak s výskytem karcinomu ledvin nebo gastrointestinálních stromálních nádorů (GIST). In vivo a in vitro pokusy objasnily, že klíčovým prvkem v patogenezi těchto nádorů je hromadění sukcinátu v důsledku ztráty aktivity SDH. Sukcinát ovlivňuje stabilitu a degradaci HIF proteazomem, což vede

k aktivaci dráhy hypoxie/pseudohypoxie (viz výše) (Farrugia F. A. a Charalampopoulos A. 2019). Mutace SDH bývají častěji spojeny se sporadickým výskytem FEO a jsou asociovány s kratším přežitím (Amar L. et al., 2007).

3.2.3 Patofyziologie

Katecholaminy jsou syntetizovány, skladovány a metabolizovány chromafinními buňkami, které se vyskytují především v dřeni nadledvin, méně pak v sympatických gangliích a paragangliích. Schopnost konverze noradrenalinu na adrenalin mají ovšem jen chromafinní buňky situované v tkáni nadledviny, proto mohou produkovat adrenalin pouze adrenergní tumory.

Výchozí zdroj pro syntézu katecholaminů je aminokyselina tyrosin, která je konvertována přes DOPA a dopamin na noradrenalin. V nadledvinách je 75 % noradrenalinu methylováno na adrenalin. Katecholaminy jsou v buňce skladovány v sekrečních granulích a z buňky se uvolňují exocytózou. Charakter klinických obtíží je závislý na sekreční schopnosti, která je velmi variabilní a není závislá na velikosti tumoru. Zatímco malé tumory mají sklon k produkci spíše aktivních forem katecholaminů, objemnější léze mají větší rezervoár, a sekrece do oběhu může být výrazně menší i v důsledku konzumpce hormonu vlastní tkání nebo vyplavení již inaktivních forem (Crout J. R. a Sjoerdsma A. 1960).

Trvalá nadprodukce katecholaminů může způsobit jen mírnou hypertenzi důsledkem desenzitizace adrenergních receptorů při jejich dlouhodobé stimulaci (Tsujimoto G. et al., 1987). Naopak FEO, které jsou sekrečně méně aktivní, ale secernují v cyklech, se vyznačují výraznější paroxysmální symptomatologií typickou pro tento nádor.

Klinická symptomatologie závisí také na typu dominantně secernovaného biogenního aminu a jeho afinitě k příslušnému adrenergnímu receptoru. Noradrenalin se přednostně váže na α -adrenergní receptory a vede k vazokonstrikci a následnému vzestupu diastolického tlaku (Ito Y. et al., 1992).

Účinky adrenalinu jsou zprostředkovány především vazbou na β -adrenergní receptory. Vazba na β_1 -receptory ovlivňuje zejména buňky myokardu a vede k systolické hypertenzi a tachykardii. Vazba na β_2 -receptory navozuje naopak vazodilataci cév s možným poklesem diastolického krevního tlaku.

Hypertenzi způsobují častěji tumory s nadprodukcí převážně noradrenalinu (noradrenergí fenotyp) než tumory s nadprodukcí adrenalinu (adrenergí fenotyp), kdy pozorujeme spíše paroxysmální symptomy (Ito Y. et al., 1992). Klinické symptomy většinou chybí u vzácných tumorů produkujících vazodilatačně působící dopamin (Eisenhofer G. et al., 2005), (Proye C. et al., 1986). Stimulace receptorů D1 a D2 vyvolaná dopaminem může způsobit průjem, nevolnost a zvracení (Van Der Horst-Schrivers A. N. et al., 2010).

FEO mohou vedle hlavního hormonu produkovat také další biologicky aktivní látky (adrenomedulin, angiotenzin konvertující enzym, chromograniny, atriální natriuretický peptid, endothelin, IL-6, IGF II, substance P, neuropeptid Y, VIP a řadu dalších), které mohou dále modifikovat klinické i laboratorní projevy tumoru (Fonseca V. a Bouloux P. M. 1993).

Biochemické hodnocení je důležitým krokem v diagnostice každého FEO. Ne všechny PGL produkují a vylučují katecholaminy. Ty, které je neprodukují vůbec, jsou označovány jako biochemicky tiché. FEO a PGL tedy dělíme do 4 hlavních biochemických profilů, a to: adrenergí, noradrenergí, dopaminergí a tiché (Crona J. et al., 2017).

3.2.4 Klinické projevy

Nadprodukce katecholaminů se projevuje řadou symptomů různorodých jak v četnosti, tak v projevech, s často záchvatovitým charakterem, což znesnadňuje diagnostiku FEO. V anglické literatuře je tak nádor někdy označován jako „great mimic“ (Farrugia F. A. a Charalampopoulos A. 2019) nebo „great masquerader“. Doposud bylo popsáno více než 80 různých projevů FEO (Reyes H. A. et al., 2018).

Mezi typické projevy přítomnosti FEO patří trias palpitace, nadměrné pocení a bolesti hlavy. FEO se ale také může projevovat zvýšenou náchylností k depresi či zblednutím. Tyto projevy jsou způsobeny buď nadprodukcí katecholaminů, lokálním tlakem, nebo metastázami. Frekvence a tíže příznaků je značně individuální – od několikrát denně až po výskyt jen několikrát ročně (Kaplan N. M. 2006). AH je většinou mírná s paroxysmy náhlého výrazného vzestupu TK. Vyvolávajícím faktorem může být fyzická aktivita, defekace, anestetika, kouření, ale také farmakoterapie (opiáty, tricyklická antidepresiva atd.). Nadprodukce katecholaminů s náhlými vzestupy krevního tlaku ohrožuje nemocného ischemií myokardu, rozvojem katecholaminové kardiomyopatie s akutním srdečním selháním nebo maligními arytmiemi, nezávisle na přítomnosti ischemické choroby srdeční (Scott H. W., Jr. et al., 1982).

U adrenalin produkujících nádorů můžeme vzácněji pozorovat i hypotenzi doprovázenou tachykardií a vegetativním doprovodem (Erem C. et al., 2005). Protrahovaná hypotenze byla popsána po zahájení terapie alfa blokátory (Bravo E. L. 1994). Tyto ortostatické projevy jsou nejspíše projevem „down“ regulace α -receptorů cév v důsledku předchozí nadměrné stimulace a potlačení vlivu vegetativního nervového systému.

Méně často se tumor může projevovat lokálními příznaky (bolesti břicha či náhlá příhoda břišní při ruptuře objemného tumoru). Vzácnou manifestací jsou horečnaté stavy, které nejspíše souvisí s nadměrnou produkcí pyrogenních faktorů (IL-6) (Kang J. M. et al., 2005).

K metabolickým projevům patří poruchy glukózové tolerance až rozvoj sekundárního diabetu mellitu (Turnbull D. et al., 1980). Příčinou je stimulace adrenergických receptorů, která vede ke zvýšení glykogenolýzy a moduluje účinek inzulínu a glukagonu (Niklasson M. et al., 1998). Chronická nadprodukce katecholaminů vede k hypermetabolickému stavu organismu, projevujícím se zvýšením klidové energetické potřeby. Adrenalektomie vede naopak k normalizaci metabolismu, nárůstu body mass indexu a poklesem hladiny zánětlivých parametrů a cytokinů (Petrak O. et al., 2013). U hereditárních forem FEO bývají subjektivní obtíže i klinické projevy oproti sporadickým formám méně vyjádřené (Pacák K. 2005). Výčet četnosti jednotlivých klinických příznaků a projevů u nemocných s FEO je uveden v tabulce 2.

Tabulka 2: Klinické příznaky a projevy u nemocných s feochromocytomem.
(Upraveno dle Pacák & Küchel 2004 a Farrugia 2019.)

Příznaky	Procento
Bolesti hlavy	60–90
Palpitace ± tachykardie	50–70
Pocení	60–70
Anxieta	20–25
Nervozita	30–40
Bolesti na hrudi / břicha	20–50
Nausea	25–45
Únava	15–40
Dyspnoe	11–19
Závratě	3–11
Intolerance horka	13–15
Parestézie / bolesti	až 11
Poruchy zraku	3–21
Zácpa	10
Průjem	6

Projevy	Procento
Hypertenze	80–98
- trvalá	50–60
- paroxysmální	45–55
Ortostatická hypotenze	12–20
Bledost	30–60
Návaly horka	18
Horečka	až 66
Hyperglykémie	42–50
Zvracení	26–43
Křeče	3–5

3.2.5 Diagnostika

3.2.5.1 Laboratorní diagnostika

V laboratorní diagnostice je rozhodující průkaz nadprodukce katecholaminů nebo jejich metabolitů. Výběr laboratorního testu závisí především na konkrétní laboratoři, s níž spolupracujeme. Vzhledem k potenciální letalitě nádoru je nutné, aby diagnostické testy měly co největší senzitivitu, i za cenu falešné positivity.

Dle Evropské společnosti pro klinickou praxi (ESCPG) je doporučovaným testem stanovení plazmatických koncentrací metabolitů katecholaminů (metanefrinu a normetanefrinu) pro jejich relativně velmi dobrou senzitivitu při dobré specifitě. Metabolity katecholaminů je možné ve frakcionované podobě za 24 hodin stanovit i v moči. Frakcionované močové metanefriny mají úplně stejnou senzitivitu jako plazmatické, ale jejich specifita je nižší (Eisenhofer G. et al., 2018). Předností stanovení metanefrinů proti mateřským katecholaminům je, že metabolismus katecholaminů v buňce FEO probíhá neustále pomocí enzymu katechol-O-metyltransferázy, a tato metabolická cesta je pro FEO specifická. Stanovení kyseliny vanilmandlové v moči je v současnosti opouštěno pro nízkou senzitivitu. Výjimkou jsou malé nádory (<1 cm), které neuvolňují katecholaminy, a vzácný FEO produkující pouze dopamin (Pacak K. a Wimalawansa S. J. 2015). Plazmatické metanefriny jsou nejčastěji měřeny jako volné formy, zatímco močové bývají konjugované s kyselinou sírovou. Konjugace probíhá v buňkách gastrointestinálního traktu. Stanovení dopaminu či methyroxaminu může poskytnout doplňující diagnostické informace. Nadprodukce dopaminu může ukazovat na maligní potenciál tumoru (John H. et al., 1999).

Laboratorní vyšetření je nutno provádět dle pokynů příslušné laboratoře při omezené antihypertenzní terapii a s vyloučením léků, které stanovení katecholaminů nejvíce ovlivňují (Grossman E. a Messerli F. H. 2008). Samotné výsledky mohou být ovlivněny přidruženými onemocněními jako syndrom spánkové apnoe, AH, srdeční selhání a další stavy spojené s aktivací sympatického nervového systému.

V případě diagnostických rozpaků např. při hraničním zvýšení katecholaminů nebo metanefrinů se přikračuje k provedení farmakologických supresních testů. Nejčastěji se používá klonidinový test. Principem je stimulace postsynaptických α_2 -adrenoreceptorů centrálního nervového systému navozující hyperpolarizaci a následně potlačení aktivity autonomního nervového systému. Pozitivita testu s absencí poklesu noradrenalinu nebo normetanefrinu svědčí s 97 % pravděpodobností pro diagnózu FEO (Eisenhofer G. et al., 2003). Výčet testů používaných k diagnostice FEO včetně jejich senzitivity a specifity je uveden v tabulce 3.

Tabulka 3: Senzitivita a specifita testů pro diagnostiku feochromocytomu. (Převzato z Eisenhofer, 2018.)

Parametr	Senzitivita (%)	Specifita (%)
Plazmatické metanefriny	98	95
Plazmatické katecholaminy	96	95
Močové frakciované metanefriny	93	94
Močové katecholaminy	92	94
Vanilmandlová kyselina	64	95

3.2.5.2 Zobrazovací metody

Teprve poté, co je biochemickými metodami stanovena diagnóza FEO, přistupujeme k lokalizaci tumoru. Jako první je vhodné provést CT vyšetření dutiny břišní s malou pávní, protože v dané oblasti bývá lokalizováno téměř 98 % všech tumorů. U dětí, těhotných a u nemocných s alergií na kontrastní látku provádíme vyšetření pomocí magnetické rezonance (T2 – vážené sekvence). Obě vyšetření mají téměř stejnou senzitivitu a specifitu, magnetická rezonance je vhodnější v diagnostice paragangliomu (Lenders J. W. et al., 2014). Při negativním nálezu, diagnostických rozpacích, nebo extraadrenálně lokalizovaných lézí

velikosti > 5 cm přistupujeme k provedení funkčního vyšetření pomocí radionuklidových metod s využitím [123I]-metajodobenzylguanidinu (MIBG) nebo pozitronovou emisní tomografií s [18F] fluorodeoxyglukózou, [18F] fluorodopou nebo [68Ga] DOTA (Alrezk R. et al., 2018). Těmito metodami lze zobrazit i případné metastázy či multilokulární formy FEO (Mercado-Asis L. B. et al., 2018).

3.2.6 Terapie

Jediný a definitivní způsob léčby spočívá v provedení adrenalektomie nebo extirpaci extraadrenálně uloženého tumoru. Před provedením zákroku je nutná medikamentózní příprava, která neutralizuje případné perioperační vyplavení katecholaminů. Nebezpečí hrozí zejména při úvodu do anestézie a při následné manipulaci s tumorem v dutině břišní. Proto je vhodné, aby zákrok prováděl zkušený tým.

Základním lékem je neselektivní α -blokátor (v našich podmínkách prazosin, doxazosin nebo terazosin) v postupně se zvyšující dávce. Následně po nastoupení účinku α -blokátoru přidáváme β -blokátor ovlivňující sklon k tachykardii způsobený α -blokátory jako odpověď na vasodilataci tepenného řečiště. Podávání samotných β -blokátorů je kontraindikováno, protože může vyvolat akutní hypertenzní krizi. V případě intolerance α -blokátoru můžeme použít blokátory kalciového kanálu. Jednoznačná shoda o způsobu vedení předoperační přípravy zatím neexistuje (Bravo E. L. a Tagle R. 2003), (Lenders J. W. M. et al., 2014).

Adrenalektomie se dnes provádí nejčastěji laparoskopicky (Walz M. K. et al., 2006). Při bilaterálním postižení je vhodná „adrenal sparing surgery“ (výkon zachovávající kůru nadledviny). Pooperačně je nemocný ohrožen hypoglykemií a hypotenzí, které jsou způsobeny náhlým poklesem hladiny katecholaminů v krvi.

Po úspěšné operaci péče o nemocného s FEO nekončí. Je nutné provést kontrolní laboratorní testy, zda operace vedla k jejich normalizaci. Nemocného je nutné nadále průběžně sledovat, poněvadž je ohrožen rizikem recidivy tumoru (zejména v případě hereditárního FEO), nebo maligním zvratem (Farrugia F. A. a Charalampopoulos A. 2019). Sledování by mělo být dlouhodobé. U benigních nádorů je prognóza dobrá, i přesto je v desetiletém horizontu možné očekávat až 10% recidivu tumoru s projevy vzdálených metastáz. K recidivě však může dojít i po dvaceti letech (Chen H. et al., 2010).

AH může přetrvávat i po operaci, většinou však dosáhneme alespoň poklesu krevního tlaku a snížení počtu antihypertenziv. Pro přetrvávání AH je především rozhodující délka trvání hypertenze před operací a případná koincidence s esenciální arteriální hypertenzí (Kaplan et al., 2015).

FEO se může také vyskytovat v primárně maligní formě. Jediným kritériem malignity je nález chromafinních buněk ve tkáních, kde se normálně nevyskytují. FEO typicky metastázuje do kostí (až 70 %), lymfatických uzlin, jater a plic. Způsob, jakým nádor metastázuje, ovlivňuje prognózu. U nemocných s izolovanými kostními metastázami může tumor progredovat velmi pomalu (nemocní můžou přežívat i 20 let), naopak u metastáz do parenchymatózních orgánů může onemocnění progredovat velmi rychle a nemocní umírají v řádu měsíců (Chen H. et al., 2010).

Pro maligní formu FEO není v současnosti k dispozici radikální léčba. Pokud má nemocný pozitivní scintigrafii s MIBG, pak léčba spočívá primárně v podání [¹³¹I]-MIBG. Dalším postupem je chemoterapie nebo opakované chirurgické zmenšení masy tumoru. Výsledky jsou ale zatím rozporuplné (Ahlman H. 2006).

4 MORFOLOGICKÉ A FUNKČNÍ ZMĚNY KARDIOVASKULÁRNÍHO SYSTÉMU U RŮZNÝCH DRUHŮ HYPERTENZE

4.1 Poškození cílových orgánů u esenciální hypertenze

Arteriální hypertenze (AH) přispívá ke vzniku a rozvoji kardiovaskulárních onemocnění a zvýšené mortality. AH vede ke zvýšení rizika ischemické choroby srdeční a náhlé srdeční smrti, a to více než dvojnásobně a více než ztrojnásobuje riziko rozvoje srdečního selhání (Kannel W. B. 1996). Většina nemocných trpících AH na sobě zprvu nepocítuje žádné obtíže. Avšak zvýšené hodnoty TK již od počátku, ještě před manifestací vlastního onemocnění, patofyziologicky působí na mnoho orgánových systémů a způsobují jejich subklinické poškození (Chobanian A. V. et al., 2003). To je definováno jako strukturální a funkční změny orgánů, které nejsou dostatečně závažné, aby vyvolaly klinické příznaky, ale mohou představovat důležité rizikové faktory pro další progresi onemocnění.

Cílovými orgány subklinického poškození jsou především srdce, cévy, mozek a ledviny. Nemocní s AH vykazují abnormality srdeční struktury a funkce, které zahrnují hypertrofii levé komory srdeční, její systolickou a diastolickou dysfunkci. Pro přehlednost je výčet různých forem subklinického orgánového poškození uveden v tabulce 4. Subklinické poškození srdce neustále progreduje a později se může manifestovat rozvojem ischemické choroby srdeční, rozvojem srdečního selhání a vznikem arytmií (Cuspidi C. et al., 2012).

Tabulka 4: Subklinické orgánové poškození při arteriální hypertenzi.
(Upraveno dle Doporučení České společnosti pro hypertenzi 2022.)

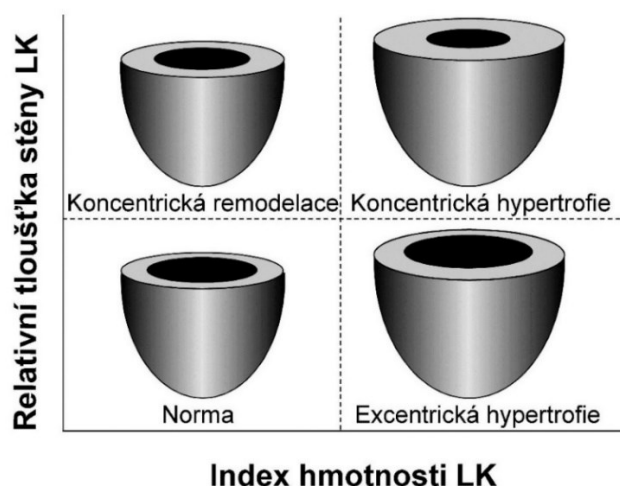
EKG známky hypertrofie LK: výška kmitu R ve svodu aVL ≥ 8 mm, Sokolow-Lyonův index (výška kmitu R ve svodu V1 + výška kmitu R ve svodu V5/6) ≥ 35 mm, Cornellův index (výška kmitu R ve svodu aVL + hloubka kmitu S ve V3) > 20 mm u žen, 28 mm u mužů
Echokardiografické známky: zvýšená tloušťka stěn a hmotnosti LK, remodelace LK, systolická a diastolická dysfunkce LK
Sonograficky prokázané ztlustění arteriální stěny: intimo-mediální tloušťka společné karotidy $\geq 0,9$ mm, nebo přítomnost aterosklerotického plátu
Aortální 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/1,73m ²
Albuminurie: poměr albumin/kreatinin v prvním vzorku ranní moči 3–29,9 mg/mmol kreatininu nebo 30–300 mg ve 24h sběru moči

LK: levá komora, TK: krevní tlak

4.1.1 Postižení srdce

Arteriální hypertenze vede k tlakovému přetížení, resp. zvýšení afterloadu levé komory (LK) srdeční a k postupnému rozvoji adaptivních změn. Tyto změny zahrnují hypertrofii a remodelaci LK, stejně jako změny ve velikosti její dutiny. Tato adaptace nakonec vede k celkové systolické a diastolické dysfunkci (Cuspidi C. et al., 2012). K hodnocení těchto změn lze využít různé parametry: celkovou hmotnost LK, objem LK a RWT (relativní tloušťku stěny LK) (Gaasch W. H. a Zile M. R. 2011).

Hypertrofie levé komory je definována jako zvýšení indexované hmotnosti LK nad 115 g/m^2 u mužů a 95 g/m^2 u žen, a normální RWT bývá zpravidla udáváno do hodnoty 0,42 (Lang R. M. et al., 2015). Na základě těchto kritérií jsme schopni rozlišit mezi koncentrickou remodelací a koncentrickou či excentrickou hypertrofií LK. Typy adaptace LK jsou demonstrovány na obrázku 5.



Obrázek 5: Typy adaptace levé komory na tlakovou zátěž.
(Převzato z Aleš Linhart, Tomáš Paleček a Michael Aschermann.
Echokardiografie pro praxi. Praha: Audioscan, 2002.)

Počáteční stádia hypertrofie LK obvykle vykazují normální, nebo i supranormální systolickou funkci, zejména díky zesílení radiální funkce myokardu, zatímco longitudinální funkce je již snížena. V ranějších fázích onemocnění dochází už také k narušení diastolické funkce LK (Yip G. et al., 2009).

V posledním desetiletí se pro klinické a výzkumné účely stále více používá metoda speckle tracking echokardiografie s cílem kvantitativně stanovit systolickou výkonnost LK včetně pohybu a deformace myokardu a překonat omezení konvenčních ukazatelů systolické funkce (Saeed S. et al., 2021). Speckle tracking echokardiografie hraje zvláště významnou roli v klinickém hodnocení nemocných se zachovalou ejekční frakcí (EF) LK. Tato metoda poskytuje důležité informace o potenciálním zhoršení systolické funkce LK, které nemusí být zřejmé pouze na základě snížení její EF. To je obzvláště klíčové u nemocných se sekundární hypertenzí, kteří běžně vykazují normální nebo dokonce supranormální hodnoty EF, přesto však mohou mít již existující subklinické poškození systolické funkce levé komory.

AH však vede i k diastolické dysfunkci LK (Kane G. C. et al., 2011), vlivem níž dochází jak k poruše aktivní relaxace myokardu LK, tak i pasivní poruše poddajnosti LK. To má za následek zvýšení plicních tlaků LK (navýšení preloadu) s možným rozvojem srdečního selhání se zachovalou EF LK (Borlaug B. A. a Kass D. A. 2011).

4.1.2 Postižení tepen

Působením vysokého krevního tlaku dochází taktéž k remodelaci velkých i malých tepen. AH může postihnout všechny vrstvy arteriální stěny, tedy intimu, medii i adventicii. Nejvíce postižená bývá media, jež obsahuje hladké svalové buňky a elastická vlákna. Při hypertenzi dochází k hypertrofii a hyperplazii hladkých svalových buněk, což vede ke zvýšení intimo-mediální tloušťky. Současně dochází k poškození elastických vláken, která jsou nahrazena kolagenem, zvyšujícím tuhost cévy (Intengan H. D. a Schiffrin E. L. 2000).

AH patří mezi jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů vzniku a progresu aneurysmatu břišní aorty. (Simon G. et al., 1996). Další komplikací neléčené AH může být i disekce aorty (Kaplan N. M. et al.,).

Dalším z klíčových aspektů hypertenzního poškození arterií je porucha funkce endotelu. Endotel je jedním z nejdůležitějších regulátorů cévního tonu a má také antitrombotické a antiaterogenní vlastnosti. U hypertenzních nemocných dochází ke snížení produkce oxidu dusnatého, klíčového vazodilatačního mediátoru, a zvýšené produkci endotelinu-1, výkonného vazokonstriktoru, což přispívá ke zvýšenému cévnímu tonu a progresi aterosklerózy (Flammer A. J. et al., 2012).

4.2 Poškození cílových orgánů u sekundární hypertenze

Vztah mezi sekundární hypertenzí a subklinickým orgánovým postižením (SOP) je předmětem více než čtyřicetiletého zkoumání (Wilkins G. 1976). Různé studie prokázaly, že nemocní se sekundární hypertenzí mají závažnější remodelaci a diastolickou dysfunkci LK než nemocní s EH (Cuspidi C. et al., 2017), (Tsai C.-H. et al., 2021).

Včasná detekce sekundární příčiny hypertenze umožňuje plánovat vhodné farmakologické nebo chirurgické postupy směřující k zabránění progresi SOP, a co je důležitější, také rozvoji zjevného kardiovaskulárního onemocnění (Cingolani O. H. 2019). Ukázalo se, že sekundární formy hypertenze jsou spojeny se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem a pokročilejším SOP ve srovnání s EH, a to nejen v důsledku vyšších, setrvalých hodnot TK často pozorovaných u těchto stavů, ale také v důsledku aktivace nepříznivých neurohormonálních procesů (Monticone S. et al., 2018).

4.2.1 Poškození cílových orgánů u primárního aldosteronismu

Primární aldosteronismus (PA) byl dlouho považován za relativně benigní formu hypertenze spojenou s nízkým výskytem orgánových komplikací (Conn J. W. et al., 1964). V posledních letech však narůstá evidence, že nadprodukce aldosteronu může vést ke kardiovaskulárnímu (Rocha R. a Funder J. W. 2002) a ledvinnému poškození (Hollenberg N. K. 2004), a to nezávisle na výšce krevního tlaku.

Studie PAPY (Rossi G. P. et al., 2006) odhalila, že PA je významně rozšířenější u nemocných trpících arteriální hypertenzí, než se předpokládalo. Nemocní s PA měli v této studii vyšší pravděpodobnost výskytu orgánového poškození, včetně hypertrofie LK, mikroalbuminurie a vaskulárního onemocnění, ve srovnání s nemocnými trpícími esenciální hypertenzí. Tyto výsledky ukázaly, že PA je významným klinickým problémem a podtrhují důležitost jeho správné diagnostiky a léčby.

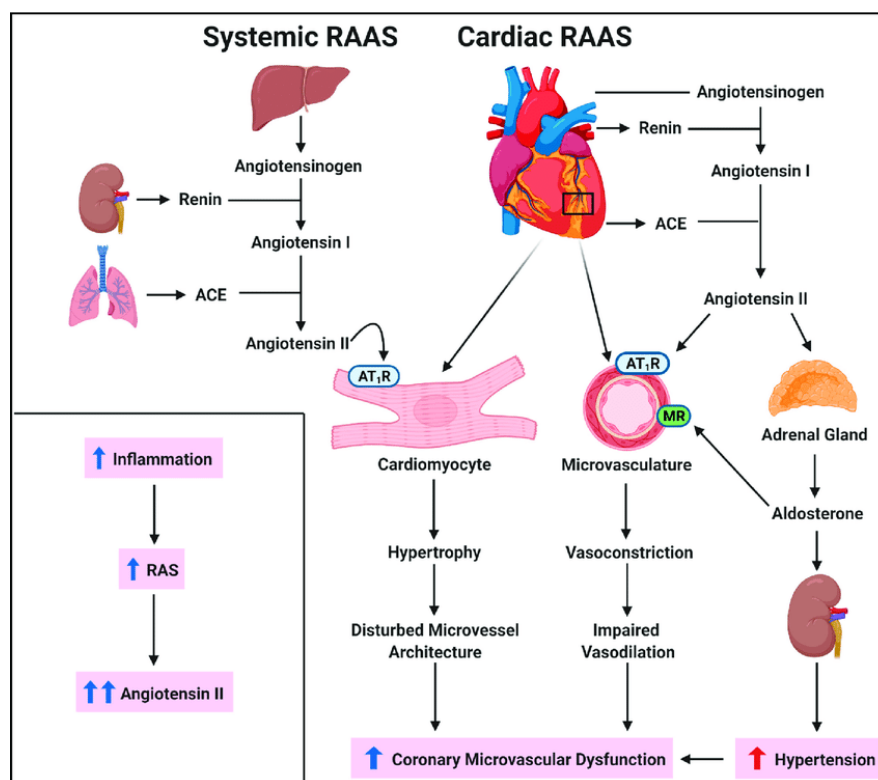
Nadbytek aldosteronu za přítomnosti diety s vysokým obsahem sodíku zvyšuje krevní tlak. Vysoký krevní tlak, spolu s přímým prozánětlivým a fibrotizačním účinkem aldosteronu na cévní stěny, způsobuje a prohlubuje kardiovaskulární aterosklerózu (Calhoun D. A. 2006), (Funder J. W. a Reincke M. 2010).

Catena et al. (Catena C. et al., 2007) ukázali, že nadbytek aldosteronu navozoval hypertrofii a diastolickou dysfunkci LK nezávisle na výši krevního tlaku. Patologické abnormality vedoucí k hypertrofii levé komory zahrnují jak hypertrofii samotných kardiomyocytů (Anversa P. et al., 1990), tak i změny extracelulární matrix a rozvoj fibrózy (Campbell S. E. et al., 1993).

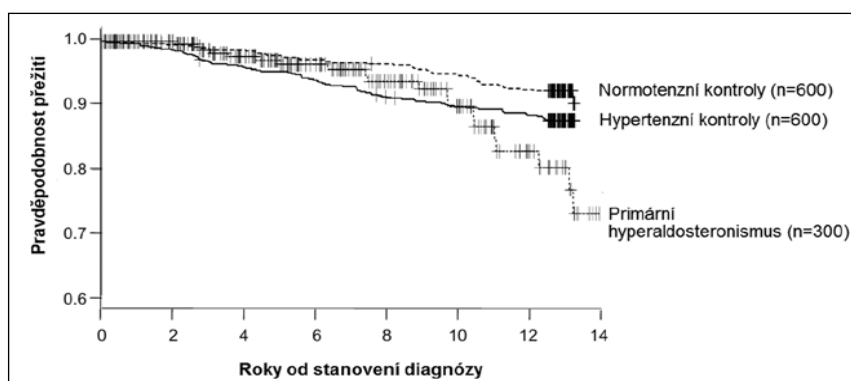
Bylo prokázáno, že vysoké hladiny aldosteronu jsou spojeny se zvýšenou mortalitou nemocných se srdečním selháním (Güder G. et al., 2007). Naopak léčba spočívající v blokádě systému RAAS nebo antagonisty mineralokortikoidních receptorů zlepšuje výsledky ve studiích se srdečním selháním a po infarktu myokardu (Pitt B. et al., 1999). Několik studií také ukázalo vyšší výskyt kardiovaskulárních a cévních mozkových příhod u nemocných s PA ve srovnání s esenciální hypertenzí (Milliez P. et al., 2005).

Podobně byla u nemocných s PA zjištěna histologicky zřetelnější fibróza malých rezistenčních tepen (Rizzoni D. et al., 1996). Zvýšené hladiny aldosteronu stimulují růst svalových buněk a vyvolávají hyperplazii a hypertrofii (Oberleithner H. et al., 2004) svalových buněk cévní hladké svaloviny, což vede k remodelaci stěny cévy a zvýšení poměru tunica media k lumen malých rezistentních arteriol (Rizzoni D. et al., 2006). Nadprodukce aldosteronu navíc spouští hluboké změny v extracelulární matrix, včetně akumulace kolagenu a změn ve struktuře kolagenních vláken, což vede ke zvýšení arteriální tuhosti (Štrauch B. et al., 2006) a sonograficky ke zvýšené intimo-mediální tloušťce společné karotidy v porovnání s nemocnými s esenciální hypertenzí, kteří mají odpovídající hodnoty krevního tlaku (Holaj R. et al., 2007). Různorodost poškození cílových orgánů systémem RAAS je demonstrována na obrázku 6.

Jelikož nadbytek aldosteronu je obvykle dlouhodobý, jeho prozánětlivé účinky mohou vést k nezvratnému poškození cévní stěny, myokardu a ledvin, a tedy ke zvýšení dlouhodobé mortality i přes zahájení specifické léčby. Zvýšená mortalita nemocných s PA proti nemocným s EH a normotenzními osobami je prostřednictvím Kaplan-Meierových křivek ukázána na obrázku 7.



Obrázek 6: Poškození cílových orgánů systémem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS).
(Převzato z Najjar S., et al. *Berries and their polyphenols as a potential therapy for coronary microvascular dysfunction*. 2021.)



Obrázek 7: Kaplanova-Meierova křivka přežití nemocných s primárním aldosteronismem.
(Upraveno dle Reincke, M., et al. *Observational Study Mortality in Treated Primary Aldosteronism The German Conn's Registry*. 2012.)

4.2.2 Poškození cílových orgánů u feochromocytomu

Více studií prokázalo, že katecholaminy mají samy o sobě trofický vliv na cévní stěnu a její remodelaci (Zhang H. a Faber J. E. 2001). Nemocní s FEO nebo funkčním paragangliomem vykazují vyšší riziko výskytu kardiovaskulárních komplikací, včetně maligních arytmií, infarktu myokardu, srdečního selhání, a dalších kardiovaskulárních onemocnění ve srovnání s nemocnými s EH (Zelinka T. et al., 2012).

Excesivní produkce katecholaminů je tradičně spojena se sinusovou tachykardií, ale aktivace β -adrenergických receptorů vede i k dalším arytmiím, nejčastěji k fibrilaci síní. Překvapivě jsou katecholaminy také spojeny s různými druhy bradyarytmií v důsledku jejich působení na sinusový a atrioventrikulární uzel (Moerenhout C. M. et al., 2010).

Mezi méně frekventované komplikace patří komorové tachykardie, neboť katecholaminy mohou u jedinců s predispozicí prodlužovat QT interval a způsobovat polymorfní komorové tachykardie typu torsade de pointes. Tyto komplikace se vzácně objevují i jako iniciační příznak onemocnění (Methe H. et al., 2007).

U některých nemocných může dojít k rozvoji srdečního selhání na podkladě katecholaminy indukované kardiomyopatie, koronární ischemii a infarktu myokardu (Wittstein I. S. et al., 2005). Nadbytek katecholaminů rovněž urychluje aterosklerózu periferních cév (Holaj R. et al., 2009).

Pokles systolické funkce při srdečním selhání vyvolaným katecholaminy však bývá většinou jen přechodný a obvykle odeznívá po několika dnech od nasazení léčby alfa-blokátory (Park J. H. et al., 2011). Nicméně kauzální léčbu představuje adrenalectomie, která vede u nemocných s FEO k normalizaci hmotnosti a funkce LK (PH H. a Eng C. 2019). In vitro (Zhang H. a Faber J. E. 2001) a in vivo (Nakaki T. et al., 1990) studie ukázaly, že taktéž katecholaminy ovlivňují růst a remodelaci cévní stěny, a to nezávisle na jejich hemodynamickém účinku a zvýšení TK. Toto přímé působení katecholaminů na cévní řečiště se děje prostřednictvím modifikace proteinů extracelulární matrix (Faber J. E. et al., 2001), (Erami C. et al., 2002).

Katecholaminy stimulují eutrofickou hypertrofii a proliferaci hladkých svalových buněk a indukují proliferaci adventiciálních fibroblastů a jejich migraci do tuniky medie (O'Callaghan C. J. a Williams B. 2002). Tato stimulace je zprostředkována adrenergními α -receptory, konkrétně podtypu $\alpha 1A$, $\alpha 1B$ a $\alpha 1D$, které jsou exprimovány na membránách jak hladkých svalových buněk, tak buněk fibroblastů.

Stimulace $\alpha 1$ receptorů exprimovaných adventiciálními fibroblasty vede k jejich proliferaci a diferenciaci v hladké svalové buňky. Stimulace $\alpha 1$ receptorů hladkých svalových buněk vede mimo jiné k produkci TGF β -1, který stimuluje expresi kolagenu a fibronectinu. Dalším mechanismem přispívajícím k remodelaci je adrenalinem zprostředkováná alterace matrix-metaloproteináz (Faber J. E. et al., 2001).

O vlivu chronické nadprodukce katecholaminů na cévní systém lidí existují pouze omezené údaje. Aktivace adrenergního systému může hrát významnou roli při rozvoji eutrofické remodelace arteriol (Porteri E. et al., 2003), zatímco ve velkých tepnách může docházet jak k hypertrofické, tak i k eutrofické remodelaci.

K nárůstu IMT může přispívat i chronický zánětlivý proces (Makita S. et al., 2005). Bylo prokázáno, že chronickou nadprodukcí katecholaminů provází zvýšená hladina zánětlivých parametrů a po odstranění tumoru dochází k její normalizaci (Zelinka T. et al., 2007).

Nedávno publikované studie potvrdily, že pokročilé strukturální změny karotických tepen, reprezentované zvýšenou IMT u nemocných s FEO v porovnání s nemocnými s esenciální hypertenzí (Holaj R. et al., 2009), můžou vlivem kauzální léčby po provedení adrenalektomie dokonce regredovat (Bernini G. et al., 2008).

Strukturální změny arteriálního řečiště na podkladě fibrózy byly u nemocných s FEO rovněž detekovány pomocí sonografické metody detekce zpětného odrazu (backscatter) (Bernini G. et al., 2008) nebo měření rychlosti pulzní vlny (Petrák O. et al., 2010). Rovněž tyto změny po provedení adrenalektomie regredovaly.

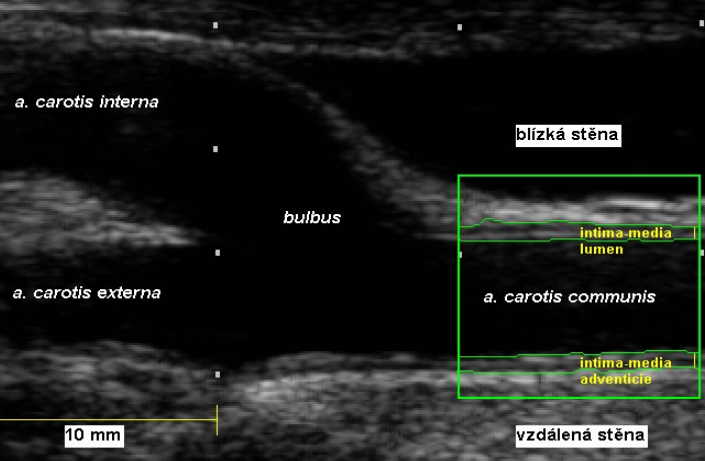
4.3 Intimo-mediální tloušťka

Intimo-mediální tloušťka (IMT) je definována jako vzdálenost dvou echogenních linií vnitřní části tepny pozorovaná v sonografickém obrazu. První linie odpovídá přechodu lumen – intima, druhá pak přechodu lumen – adventicie (Pignoli P. et al., 1986).

Měření IMT by mělo být prováděno na vzdálené stěně tepny vzhledem k sondě, protože dle fyzikálních principů odpovídá anatomická lokalizace zobrazenému rozhraní pouze tehdy, procházejí-li ultrazvukové paprsky z méně denzní tkáně do více denzní (Wendelhag I. et al., 1991).

Důležitá je též standardizace vyšetření, aby byla zajištěna jeho dobrá reprodukovatelnost. Hodnotíme bilaterálně distální úsek karotidy v místě vzdáleném 1 cm od bifurkace, který vyšetřujeme ve dvou na sebe kolmých přesně stanovených rovinách (Espeland M. A. et al., 1996). Dle doporučení bychom získané obrázky měli následně digitálně zpracovat a vlastní měření IMT provést pomocí semiautomatického softwaru (Baldassarre D. et al., 2000). V praxi ale postačí manuální měření zkušeným sonografistou.

Nejdůležitějšími fyziologickými faktory ovlivňujícími hodnotu IMT jsou věk (Howard G. et al., 1993) – průměrný roční přírůstek šíře IMT byl u zdravé populace prokázán v rozsahu 0,01 až 0,015 mm/rok, v případě manifestní ICHS 0,06 mm/rok (Bots M. L. et al., 1993) – a pohlaví. Mezi známé patologické faktory patří AH (Ferrara L. A. et al., 1994), dyslipidemie (Wendelhag I. et al., 1992), kouření, diabetes mellitus (Bonithon-Kopp C. et al., 1996) a obezita.



a. carotis interna

a. carotis externa

bulbus

blízká stěna

intima-media lumen

IMT

a. carotis communis

intima-media adventitia

IMT

vzdálená stěna

10 mm

50

5 HYPOTÉZA

Domníváme se, že u nemocných s různými formami sekundární endokrinní hypertenze dochází k významnějším strukturálním změnám kardiovaskulárního systému (mimo jiné k remodelaci intimo-mediálního komplexu společné karotidy a remodelaci levé komory srdeční) než u nemocných s esenciální arteriální hypertenzí.

U nemocných s primárním aldosteronismem zvýšené hladiny aldosteronu stimulují buněčný růst a vyvolávají hyperplazii a hypertrofii buněk hladkého svalstva cév a proliferaci a migraci fibroblastů, což vede k remodelaci cévní stěny a zvýšení poměru tuniky medie k cévnímu lumen.

Domníváme se, že tyto změny, vedoucí k pokročilejší fibróze u nemocných s primárním aldosteronismem, lze kvantitativně i kvalitativně zachytit pomocí analýzy textury sonografického obrazu.

U nemocných s FEO dochází vlivem nadprodukce katecholaminů ke strukturálním změnám cévní a srdeční stěny charakterizovaným nárůstem intimo-mediální tloušťky společné karotidy a hypertrofií levé komory srdeční ve srovnání s nemocnými s esenciální hypertenzí. Tyto změny jsou částečně reverzibilní po eliminaci nadbytku katecholaminů chirurgickým odstraněním tumoru (adrenalektomií).

6 CÍLE PRÁCE

V první části naší práce jsme se zaměřili na změnu charakteru a vlastností textury intimo-mediálního komplexu společné karotidy u nemocných s primárním aldosteronismem a pomocí Haralickových příznaků a waveletů ji srovnali s vlastnostmi textury u nemocných s esenciální hypertenzí a normotenzními jedinci.

Také jsme se pokusili pomocí strojového učení vytrénovat algoritmus XGBoost, který by byl schopen na základě hodnocení změn textury sonografického obrazu obě onemocnění, tj. primární aldosteronismus a esenciální hypertenzi, s jistou mírou přesnosti automaticky rozpoznávat.

Ve druhé části jsme se zaměřili na zkoumání hodnot intimo-mediální tloušťky společné karotidy a hypertrofie levé komory srdeční u nemocných s feochromocytomem, esenciální hypertenzí a normotenzními jedinci. Naším cílem bylo prokázat, že nadprodukce katecholaminů přispívá k nárůstu intimo-mediální tloušťky a k hypertrofii myokardu nezávisle na přítomnosti hypertenze a pokusit se identifikovat další faktory, které by k tomuto procesu mohly přispívat.

V třetí části jsme se zaměřili na reverzibilitu těchto strukturálních změn. Naším cílem bylo prokázat regresi intimo-mediální tloušťky a hypertrofie levé komory srdeční pět let po odstranění vyvolávající příčiny nadprodukce katecholaminů provedením adrenalektomie.

7 METODIKA

7.1 Výběr nemocných a určení diagnózy

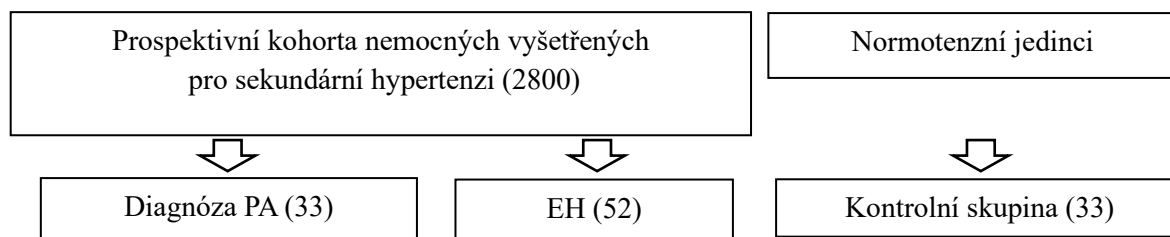
Nemocní zahrnutí do prospektivních kohort obou hlavních oddílů naší práce (primární aldosteronismus a feochromocytom) byli vybráni z téměř 2800 nemocných vyšetřených v období od roku 2003 do roku 2011 v našem Centru pro hypertenzi VFN a 1. LF UK z důvodu středně těžké nebo rezistentní hypertenze a/nebo záchvatovitých příznaků s podezřením na feochromocytom (FEO), primární aldosteronismus (PA) nebo jiný nádor nadledvin. Chronická antihypertenzní léčba byla nemocným vysazena nejméně dva týdny před přijetím do centra a provedením laboratorních odběrů. V případě potřeby byli nemocní převedeni na léčbu a-blokátory a/nebo verapamil s pomalým uvolňováním a byla jim korigována případná hypokalémie za účelem co nejmenšího ovlivnění osy renin-angiotenzin-aldosteron. Každý účastník poskytl písemný informovaný souhlas, přičemž protokol studie byl schválen místní etickou komisí.

Skupina nemocných, u které byly v práci hodnoceny změny ultrazvukového obrazu stěny společné karotidy, čítala celkem 118 osob, z toho 33 nemocným ve věku 42–72 let byl diagnostikován PA. 16 těchto nemocných podstoupilo chirurgický zákrok, jímž byla potvrzena přítomnost adenomu produkujícího aldosteron, u 4 nemocných se vyskytl idiopatický aldosteronismus a u 13 nemocných blíže neklasifikovaná forma aldosteronismu – tito nemocní buď odmítli další vyšetřování, nebo byl u nich neúspěšný odběr z nadledvinových žil. Skupina 33 nemocných s PA byla porovnána s 52 nemocnými s esenciální hypertenzí (EH) a 33 normotenzními jedinci sloužícími jako kontrolní skupina. Ze studie byli vyloučeni nemocní po karotické endarterektomii nebo perkutánní transluminální angioplastice, nemocní s aterosklerotickými plakami a nemocní se špatnou kvalitou ultrazvukového obrazu karotických tepen.

Primární aldosteronismus

Primární aldosteronismus byl u nemocných diagnostikován na základě zvýšeného poměru aldosteronu ku plazmatické reninové aktivitě (PRA), tzv. aldosteron to renin ratio (ARR) ≥ 30 (ng/100 ml) / (ng/ml za hod) a zvýšené hladiny aldosteronu (≥ 150 ng/l), které byly měřeny po 2 hodinách v poloze ve stoje. Diagnóza byla ověřena testem s infuzí

fyziologického roztoku. PA byl potvrzen v případě postinfuzní koncentrace aldosteronu nad 80ng/l, při hodnotách nižších než 50ng/l byl naopak vyloučen. Nemocní v tzv. „šedé zóně“ s hodnotami 50–80 ng/l nebyli do studie zařazeni. Nemocní s PA dále za účelem určení etiologie PA absolvovali CT nadledvin a odběry z nadledvinových žil, přičemž stranový poměr aldosteron : kortizol větší než 4 : 1 byl pokládán za příznak lateralizace. Schéma zařazení do části studie srovnávající nemocné s PA s nemocnými s EH a normotenzními jedinci je zobrazeno na obrázku 9.



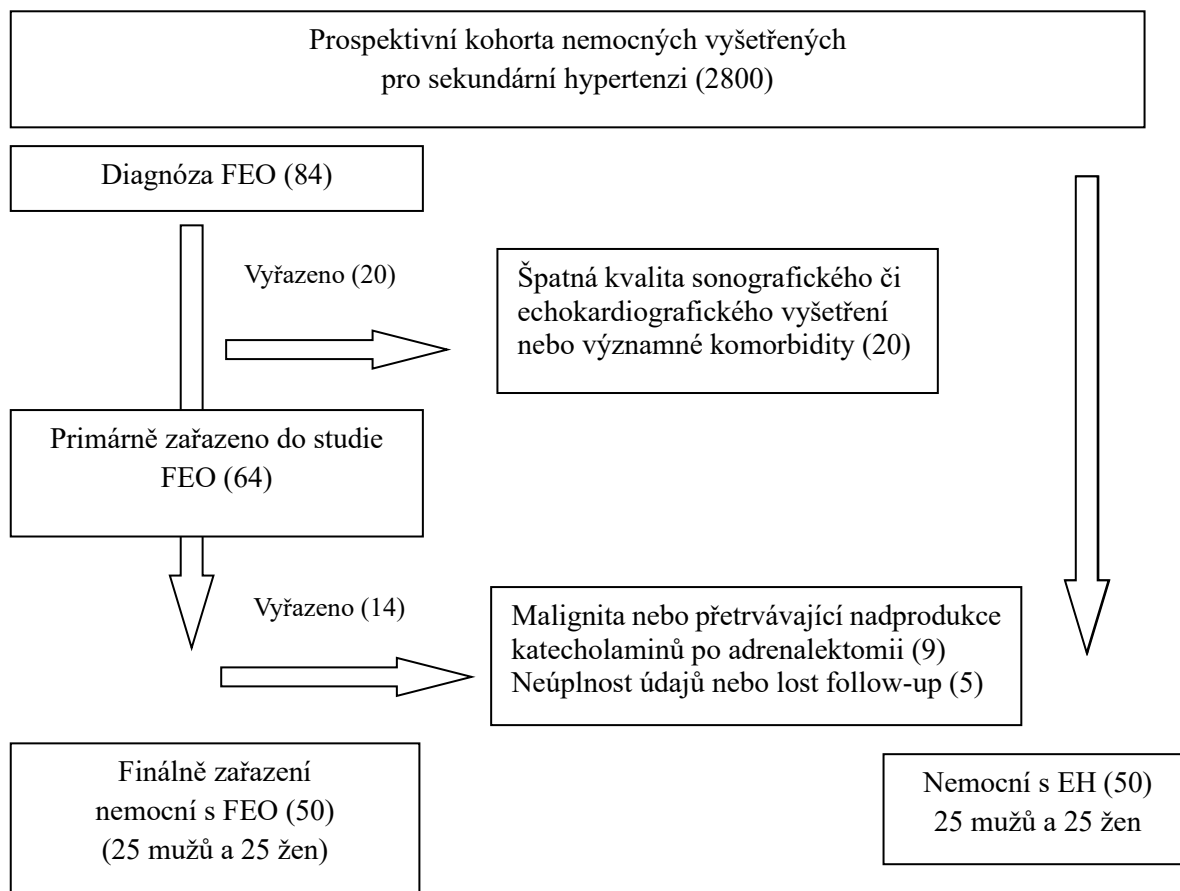
Obrázek 9: Schéma zařazení nemocných do části studie s primárním aldosteronismem.
(PA: primární aldosteronismus; EH: esenciální hypertenze)

Feochromocytom

Feochromocytom byl z výchozího vzorku cca 2800 nemocných s hypertenzí nově objeven u 84 osob, tj. u 3 %. Diagnóza FEO byla stanovena na základě zvýšené hladiny plazmatických metanefrinů nebo normetanefrinů a/nebo 24hodinového sběru katecholaminů v moči, kdy jejich výskyt překročil referenční mez. Zároveň byl FEO potvrzen pozitivním nálezem na počítačové tomografii nebo magnetické rezonanci. Všichni nemocní s FEO podstoupili chirurgické odstranění tumoru (adrenalektomii) a diagnóza byla následně vždy ověřena histopatologicky.

Z celkového počtu 84 nemocných s FEO bylo do naší studie zahrnuto 50 osob ve věku 30 až 77 let, a to 25 mužů a 25 žen. 20 nemocných nemohlo být zařazeno z důvodu špatné kvality ultrazvukových snímků, nebo z důvodu významných komorbidit, včetně aterosklerózy karotid a/nebo koronárních tepen. 9 nemocných bylo následně vyřazeno kvůli malignitě nádoru, nebo přetrvávající nadprodukci katecholaminů po adrenalektomii. 5 nemocných se studie neúčastnilo z důvodu neúplných údajů nebo nedostatečného sledování. Z výše zmíněných 50 nemocných splňujících kritéria výzkumu měly 3 osoby (6 %) bilaterální nádory, u 5 osob (10 %) byla zjištěna extraadrenální lokalizace nádoru a 6 osob (12 %) trpělo dědičnou formou onemocnění. Všichni nemocní s FEO zařazení

do studie byli v našem centru sledováni a znovu vyšetřeni po nejméně 4 letech od vstupního vyšetření. Schéma zařazení nemocných do části studie porovnávající nemocné s FEO a esenciální hypertenzí je zobrazeno na obrázku 10.



Obrázek 10: Schéma zařazení nemocných do části studie s feochromocytomem.
(FEO: feochromocytom, EH: esenciální hypertenze)

Esenciální hypertenze

Do skupiny esenciální hypertenze byli zařazení nemocní ze stejné kohorty jako v případě FEO a PA, a to na základě shodného věku, pohlaví a TK. Diagnóza esenciální hypertenze byla stanovena per exclusionem po eliminaci sekundární etiologie u nemocných, jejichž krevní tlak (průměr ze tří různých měření provedených v ambulanci, přičemž každé vyšetření bylo provedeno v jiný den) byl vyšší než 140/90 mm Hg (Mancia G. et al., 2007). Pokud byli nemocní před zařazením do studie léčeni antihypertenzivy, byla jejich léčba 14 dní (tzv. washout period) před měřením TK vysazena.

Kontrolní skupina

Do kontrolní skupiny byli rekrutováni jedinci bez anamnézy hypertenze nebo kardiovaskulárního onemocnění a bez antihypertenzní léčby. Za normotenzní byly vybrány osoby považovány tehdy, byl-li jejich systolický tlak nižší než 140 mm Hg a jejich diastolický krevní tlak byl nižší než 90 mm Hg.

Jakožto současní kuřáci, přítomni ve všech částech výzkumu (PA, EH, FEO a kontrolní skupina), byly označeny osoby, které vykouřily alespoň 1 cigaretu denně, nebo ty, jež přestaly kouřit méně než 1 rok před prvním vyšetřením.

Diagnóza diabetes mellitus byla definována jako opakovaná hladina glykémie nalačno $\geq 7,0$ mmol/l, nebo jako již zahájená léčba perorálními antidiabetiky. Diabetici závislí na inzulinu nebyli do studie zařazeni, s výjimkou dvou nemocných s FEO, u kterých byla antidiabetická terapie eskalována na inzulin krátce před adrenalektomií.

Všichni jedinci s dyslipidemií (celková plazmatická koncentrace cholesterolu $\geq 5,0$ mmol/l, LDL cholesterol $\geq 3,0$ mmol/l, HDL $\leq 1,0$ mmol/l u mužů nebo $\leq 1,2$ mmol/l u žen, nebo triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/l) byli na hypolipidemické dietě a/nebo užívali hypolipidemickou terapii (Mach F. et al., 2020).

7.2 Laboratorní analýza

Hodnoty hladin plazmatického aldosteronu a plazmatická reninová aktivita byly získány radioimunoanalýzou (Immunotech, Prague, Czech Republic) (Funder J. W. et al., 2016). Močové katecholaminy byly analyzovány pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie s fluorometrickým detektorem (Agilent 1100S; Agilent Technologies, Wilmington, Německo) v Laboratoři endokrinologie a metabolismu 3. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) a 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze (1. LF UK). Systém byl kalibrován pomocí standardu katecholaminů s použitím ClinRep (Recipe Chemicals and Instruments, Mnichov, Německo). Plazmatické metanefriny (metanefrin a normetanefrin) byly kvantifikovány kapalinovou chromatografií s elektrochemickou detekcí (Agilent 1100; Agilent Technologies) (Lenders J. W. et al., 1993).

Biochemické vyšetření krve včetně sodíku, draslíku a močoviny, kreatininu, celkového cholesterolu, triglyceridů, HDL, LDL a hladiny glykémie v plazmě bylo provedeno

multianalyzátořem (Modular SWA, Roche Diagnostics, Basel, Švýcarsko) v laboratoři Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK s mezinárodní akreditací. Clearance kreatininu byla vypočtena pomocí Cockcroft-Gaultovy rovnice.

7.3 Měření krevního tlaku

Před sonografickým a echokardiografickým vyšetřením byl nejprve nemocným v ambulanci změřen krevní tlak. Měření probíhalo pomocí standardního rtuťového tonometru dle doporučeného postupu České společnosti pro hypertenzi, tj. po pěti minutách klidu vsedě, s paží umístěnou v úrovni srdce a celkem třikrát ve dvouminutovém intervalu. Výsledná hodnota systolického a diastolického TK byla vypočtena coby průměr z druhého a třetího měření. U nemocných, kteří již byli na antihypertenzivní terapii, byl TK změřen ještě před změnou jejich doposud užívané medikace na medikaci neovlivňující RAAS.

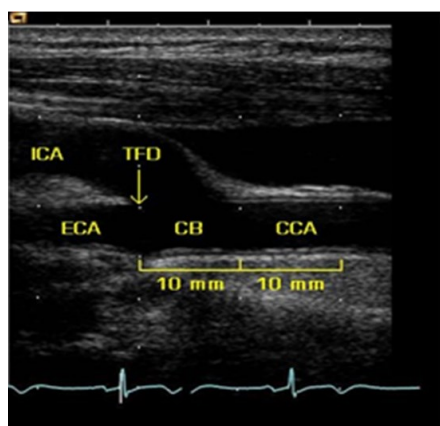
Všichni nemocní v průběhu hospitalizace podstoupili také 24hodinové ambulantní monitorování TK (AMTK). Jednodenní ambulantní monitorování tlaku bylo prováděno pomocí oscilometrického zařízení (SpaceLabs 90207 Medical, Richmond, WA, USA), které bylo nastaveno na hodnotu měření tlaku každých 20 minut během dne (od 6:00 do 22:00) a každých 30 minut během noci (od 22:00 do 6:00).

7.4 Ultrazvukové vyšetření karotid a měření intimo-mediální tloušťky

Ultrazvukové vyšetření karotid bylo provedeno pomocí multifrekvenční (5–10 MHz) lineární sondy přístrojem Acuson Sequoia 512 (Siemens Medical Solutions, Kalifornie, USA). Standardizované podélné snímky v B-módu vzdálené stěny byly získány proximálně od bodu bifurkace toku (nulového referenčního bodu). Karotické segmenty (karotická bifurkace [CB] a distální úsek společné karotidy [CCA]) byly definovány jako segmenty mezi 0 a 10 mm a mezi 10 a 20 mm od tohoto nulového referenčního bodu. Ultrazvukové snímky byly pořízeny ve dvou úhlech 90 a 150 stupňů na pravé krční tepně a v úhlech 210 a 270 stupňů na levé krční tepně za pomoci Meierova karotického úhloměru (Meyer Medical Ultrasound, Utrecht, Nizozemsko). Optimální obraz byl zmrazen na vrcholu R-vlny komplexu QRS a byl uložen ve formátu DICOM.

Měření IMT byla prováděna offline. Zmrazené obrázky byly zobrazeny na obrazovce počítače pomocí programu pro automatizovanou detekci rozhraní Image Pro-Plus verze 4.0 (Media Cybernetics, Silver Spring, Maryland, USA). Na každém obrázku byla vizualizovaná rozhraní krev-intima a media-adventicia (včetně přítomných aterosklerotických plátů) vzdálené stěny označena posuvným měřítkem ovládaným v definovaném segmentu počítačovou myší. Největší vzdálenost mezi těmito dvěma čarami byla považována pro každý segment za reprezentativní hodnotu IMT. Průměrná maximální (mean-max) hodnota IMT byla vypočtena pro společnou karotidu (CCA-IMT) a pro karotické bifurkační segmenty (CB-IMT) jako průměr ze čtyř měření IMT (v obou úhlech na obou stranách).

Měření IMT bylo provedeno 2 sonografisty, kteří neznali diagnózy účastníků studie. Tito sonografisté znovu provedli identická duplicitní ultrazvuková vyšetření u náhodně vybraných 20 účastníků studie během 3 týdnů. Reprodukovatelnost měření IMT byla vyhodnocena stanovením variačních koeficientů mezi dvojicemi měření pro každého účastníka studie. Tyto byly následně zprůměrovány tak, aby byl získán průměrný variační koeficient s odpovídající standardní odchylkou (SD). Reprodukovatelnost jednotlivých indexů byla následující: 3,4 % $\pm$ 1,8 % pro CCA-IMT, 4,4 % $\pm$ 4,9 % pro CB-IMT, 3,2 % $\pm$ 2,1 % pro kombinovanou hodnotu IMT.



a)



b)

Obrázek 11: Metodika měření IMT karotidy.

- a) Podélný B-mode snímek karotické tepny zobrazující rozhraní pro měření tloušťky intimy-médie distální stěny společné karotidy a karotického bulbu. (CB: karotický bulbus; CCA: arteria carotis communis; ECA: arteria carotis externa; ICA: arteria carotis interna; TFD: bod bifurkace toku [tip of the flow divider])
- (b) Mejjerův úhelník umožňující standardizované vyšetření v předem definovaných polohách

7.5 Echokardiografické vyšetření

Všichni nemocní byli vyšetřeni dle tehdy platného standardního protokolu dle doporučení American Society of Echocardiography (ASE) (Gottdiener J. S. et al., 2004) s použitím M-mode, dvourozměrného a dopplerovského záznamu. K vyšetření byly použity přístroje Phillips SONOS 5500 (Phillips Medical Systems, Andover, Massachusetts, USA) a GE Medical System VIVID 7 Dimension (GE Vingmed, Ultrasound AS, Norsko).

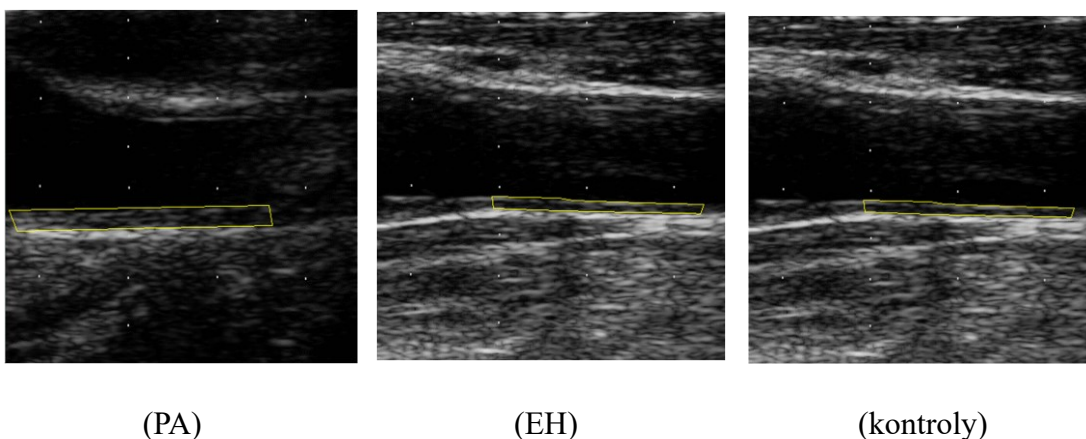
M-mode snímky levé komory byly pořízeny v úrovni anulu mitrální chlopně v parasternální projekci na krátkou a dlouhou osu, ve standardní pozici nemocného ležícího na levém boku, na konci výdechu. Takto byly získány enddiastolický (LVED) a endsystolický (LVES) rozměr levé komory srdeční a tloušťka mezikomorového septa (IVS) a zadní stěny (PWT), která byla měřena na konci diastoly. LVED byla také indexována na tělesný povrch (BSA). Relativní tloušťka stěn LK byla vypočtena jako $(2 \times \text{PWT})/\text{LVED}$. Hmotnost levé komory (LWM) byla spočtena dle doporučení ASE, konvence podle Devereaux (Devereux R. B. 1987), jako: $\text{hmotnost LK (v gramech)} = 0.8 \times [1.04 \times (\text{IVS} + \text{LVED} + \text{PWT})^3 - \text{LVED}] + 0.6$, indexována třemi různými způsoby na tělesný povrch v metrech čtverečních, na tělesnou výšku v metrech umocněnou na 2,7 a na štíhlou tělesnou hmotnost LBM.

Za hypertrofii LK byla při indexaci na BSA považována hmotnost LK $\geq 115 \text{ g/m}^2$ u žen a $\geq 125 \text{ g/m}^2$ u mužů. Při indexaci na tělesnou výšku byla jako cutoff použita hodnota $\geq 53 \text{ g/m}^{2.7}$. Hypertrofie LK byla hodnocena jako koncentrická při RWT ≥ 0.42 , při hodnotě nižší byla naopak hodnocena jako excentrická.

EF LK byla měřena biplanární metodou sumace disků dle Simpsona. Echokardiografické vyšetření bylo provedeno dvěma vyšetřujícími jako zaslepené, neboť v době vyšetření nebyla ještě forma hypertenze stanovena. Z důvodu reprodukovatelnosti studie bylo stejnými vyšetřujícími u 20 nemocných z každé ze skupin provedeno identické, duplicitní echokardiografické vyšetření v průběhu 3 týdnů po úvodním vyšetření. Reprodukovatelnost vyšetření byla kvantifikována prostřednictvím variačního koeficientu.

7.6 Analýza textury

Před vlastní analýzou textury byly provedeny následující úpravy: byly upraveny rozměry snímků oříznutím, normalizována jejich intenzita a odbarveny přítomné bodové markery. Následně byla analyzována distální stěna společné karotidy v úseku, kde bylo provedeno měření IMT, tedy segment ve vzdálenosti 10–20 mm od bodu bifurkace toku. Nemocní s přítomným karotickým plakem byli ze studie vyloučeni. Polygon zobrazující oblast zájmu (ROI) byl umístěn v místě maximální hodnoty IMT tak, aby byly jasně viditelné hranice krev-intima a medie-adventicie vzdálené stěny. Minimální délka polygonu byla 10 mm. Příklady zakreslených polygonů jsou uvedeny na obrázku 12.



Obrázek 12: Příklady zakreslených polygonů intimo-mediálního komplexu.

ROI je vyznačena žlutě.

(PA: primární aldosteronismus, EH: esenciální hypertenze, ROI: oblast zájmu)

Oblast zájmu byla zakreslena kolegou z Katedry kybernetiky FEL ČVUT, spoluautorem studie, který prostřednictvím námi vyvinutého softwaru provedl analýzu textury. ROI kopírovala linie ohraničení vyznačené programem Image Pro-Plus, náčrtek byl zkontrolován kardiologem provádějícím sonografické vyšetření za účelem minimalizace variability mezi pozorovateli. Uvnitř ROI bylo vypočteno 152 texturních příznaků zahrnujících 140 Haralickových a 10 Haarových vlnkových transformací (waveletů).

Základní dva texturní příznaky jsou průměrná intenzita pixelů: $\mu = \frac{1}{|\Omega|} \sum_{i \in \Omega} f(i)$ a směrodatná odchylka intenzity pixelů: $\sigma = \left(\frac{1}{|\Omega|} \sum_{i \in \Omega} (f(i) - \mu)^2 \right)^{\frac{1}{2}}$, přičemž $f(i)$ je intenzita obrazu v pixelu i , Ω je množina pixelů ROI a $|\cdot|$ označuje počet prvků.

Haralickovy příznaky jsou významnou metodou pro extrakci texturních informací z digitálních obrazů. Tyto příznaky byly vyvinuty Robertem Haralickem a jeho kolegy v roce 1973 a od té doby se staly důležitým nástrojem v oblasti analýzy obrazu. Využívají statistických vlastností textury na základě rozložení intenzit pixelů v obrazu (Haralick R. M. 1979). Mezi nejznámější Haralickovy příznaky patří:

Kontrast: měří rozdílnost intenzit mezi sousedními pixely v obrazu.

Homogenita: popisuje, jak rovnoměrně jsou intenzity v obrazu rozloženy.

Korelace: určuje, jak lineární jsou intenzity souvisejících pixelů mezi sebou.

Energie: měří rozptýlení intenzitních hodnot v obrazu.

Entropie: popisuje nejistotu nebo nepravidelnost textury obrazu.

Tyto příznaky poskytují užitečné informace o texturních vlastnostech obrazu a mohou být využity v různých aplikacích, jako je rozpoznávání objektů, detekce anomálií, segmentace obrazu a dalších úlohách analýzy obrazu (Haralick R. M. a Shapiro L. G. 1993).

Následně jsme intenzity obrazu f rozdělili do 16 jednotných binů (intervalů) a spočetli konkurenční matice šedých úrovní (GLCM), definované jako:

$$P_{d,\theta}(a,b) = \frac{1}{Z} |\{i,j \in \Omega; f(i) = a, g(j) = b, |i - j|_1 = d, \angle(i - j) = \theta\}|.$$

GLCM je statistická metoda používaná v oblasti zpracování obrazu a analýzy textur. Jedná se o matici, která měří výskyt kombinací úrovní šedi nebo intenzit pixelů v obrazu. Každý prvek GLCM reprezentuje počet výskytů určité kombinace šedých úrovní v daném vzorku obrazu. Kombinace jsou definovány pomocí dvou parametrů: posun (offset) a směr.

GLCM poskytuje informace o textuře obrazu, které lze následně použít pro klasifikaci, rozpoznávání vzorů nebo další analýzy obrazů. Výhody GLCM spočívají v tom, že zachycuje vztahy mezi sousedními pixely, což umožňuje zachytit texturní informace, které by jinak mohly být ztraceny při jednoduchém porovnání pixelů. Tímto způsobem může GLCM přispět k lepšímu porozumění obsažených textur a jejich kvantifikaci.

GLCM počítá, kolikrát se kvantifikované intenzity pixelů a a b vyskytují ve dvou pixelových lokacích i, j v rámci ROI, a to tak, že vzdálenost mezi těmito pixely je $d \in \{1, 2, \dots, a\}$ ve směru $\theta \in \{0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ\}$ (odpovídá směru nahoru, šikmo nahoru doprava, doprava atd.). Každá GLCM byla normalizována pomocí Z tak, že $\sum_{a,b} P_{d,\theta}(a,b) = 1$.

Použitím GLCM jsme následně vypočetli 7 skalárních příznaků, jejichž matematické vyjádření je uvedeno níže, a to tak, že jednotlivé příznaky byly spočteny pro jednotlivé vzdálenosti 1–5 pixelů v úhlech 0°, 45°, 90° a 135°, tedy celkem 140 Haralickových příznaků.

- Moment inverzního rozdílu

$$H_{d,\theta,1} = \sum_{a,b;a \neq b} \frac{P_{d,\theta}(a,b)}{|a-b|^2}$$

- Korelace

$$H_{d,\theta,2} = \sum_{a,b} \frac{(a - \mu_a)(b - \mu_b)P_{d,\theta}(a,b)}{\sigma_a \sigma_b}$$

$$\text{když: } \mu_a = \sum_{a,b} a P_{d,\theta}(a,b), \mu_b = \sum_{a,b} b P_{d,\theta}(a,b)$$

$$\text{a zároveň: } \sigma^2 = \sum (a - \mu_a)^2 P_{d,\theta}(a,b), \sigma^2 = \sum (b - \mu_b)^2 P_{d,\theta}$$

- Kontrast

$$H_{d,\theta,3} = \sum_{a,b} |a-b|^2 P_{d,\theta}(a,b)$$

- Maximum

$$H_{d,\theta,4} = \max_{a,b} P_{d,\theta}(a,b)$$

- Energie

$$H_{d,\theta,5} = \sum_{a,b} P_{d,\theta}(a,b)^2$$

- Různorodost

$$H_{d,\theta,5} = \sum_{a,b} P_{d,\theta}(a,b)^2$$

- Entropie

$$H_{d,\theta,7} = \sum_{a,b} P_{d,\theta}(a,b)$$

Zbývajících 10 texturních příznaků bylo založeno na Haarových vlnkových transformacích (waveletech) (Unser M. 1995). Tyto deskriptory, které lze vypočítat pomocí banky filtrů, se také osvědčily v řadě aplikací (Khatami A. et al., 2017). Wavelety byly definovány dolnoproputným filtrem $H(z) = (1 + z^l)/2$ a hornoproputným filtrem $G(z) = (z^l - 1)/2$, kde z je argument z -transformace a $l = 2^i$ je velikost filtru.

Dolnoproustný filtr propouští signály s frekvencemi blízkými nule, což umožňuje zachycení hlavní informace o nízkých frekvencích. Hornoproustný filtr naopak propouští signály s frekvencemi blízkými nekonečnu, což umožňuje zachytit detaily a vysoko-frekvenční složky signálu (Proakis J. G. 2007).

V časové oblasti byly filtry označeny $[h]_{\uparrow 2^i}$ a $[g]_{\uparrow 2^i}$, kde $\uparrow$ označuje převzorkování. Vycházíme-li ze vstupního obrazu $f^{(0)} = f$ s rozlišením $i = 0$, rekurzivně, tzn. opakováním na základě předchozích výsledků, získáme jedno dolnoproustné a tři hornoproustná dílčí pásma pro $i \in \{1, 2 \text{ a } 3\}$, která jsou matematicky vyjádřena následovně:

$$\begin{aligned} f &= [h_x]_{\uparrow 2^i} * [h_y]_{\uparrow 2^i} * f^{(i)} \\ d_1^{(i+1)} &= [g_x]_{\uparrow 2^i} * [h_y]_{\uparrow 2^i} * f^{(i)} \\ d_2^{(i+1)} &= [h_x]_{\uparrow 2^i} * [g_y]_{\uparrow 2^i} * f^{(i)} \\ d_3^{(i+1)} &= [g_x]_{\uparrow 2^i} * [g_y]_{\uparrow 2^i} * f^{(i)} \end{aligned}$$

kde indexy x, y označují směr, ve kterém byl filtr aplikován. Díky separabilitě je zapotřebí pouze šesti operací 1D s jádry obsahujícími pouze dvě nenulové hodnoty. Filtrace je proto extrémně efektivní.

Vlnkové texturní příznaky W jsou poté definovány jako jednoduché průměry energie.

$$\begin{aligned} W_{i,j} &= \frac{1}{|\Omega|} \|d_j^{(i)}\|^2 \\ W_0 &= \frac{1}{|\Omega|} \|f^{(3)}\|^2 \end{aligned}$$

W_0 odpovídá průměrné energii dolní propusti a $W_{i,j}$ průměrné energii horní propusti ve skupině i a orientaci $j \in \{1, 2 \text{ a } 3\}$.

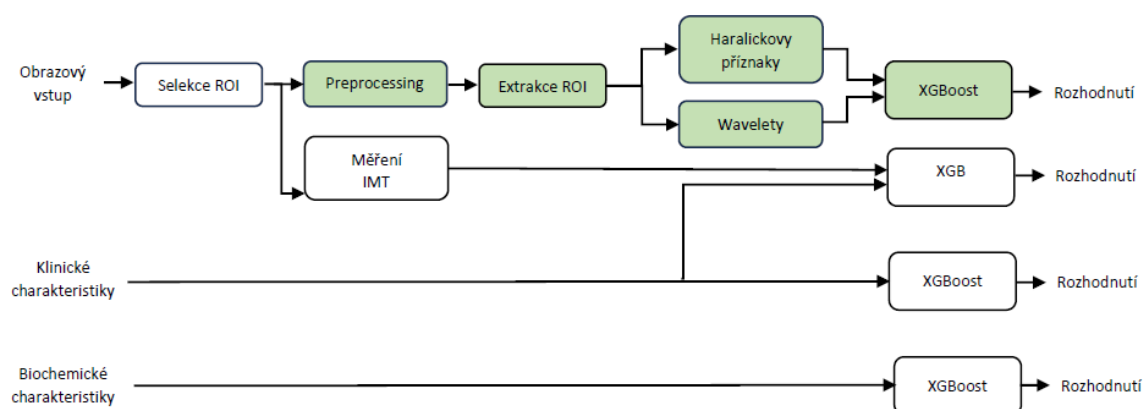
Dosažené výsledky texturních příznaků byly vyhodnoceny pomocí vlastního softwaru sestaveného v programovacím jazyce Julia (www.julialang.org). Program Julia je vysokoúrovňový, všeobecný programovací jazyk, který byl navržen pro vědecké výpočty, numerické analýzy a vývoj softwaru. Vyznačuje se vysokou efektivitou, produktivitou a snadnou čitelností kódu (Bezanson J. et al., 2017).

Následně byly tyto výsledky náhodně selektovány k trénování XGBoost klasifikátoru (Chen T. a Guestrin C. 2016), a to pro skupiny PA, EH a kontroly. Do klasifikátoru XGBoost byly implementovány také klinické charakteristiky a laboratorní výsledky.

XGBoost je efektivní implementace gradientního posilování vytvářející inkrementálně a stochasticky klasifikátor jako lineární kombinaci třídění, které se provádí pomocí metody rozhodovacích stromů. XGBoost byl úspěšně aplikován na velké množství úloh strojového učení (Chen T. a Guestrin C. 2016).

Přesnost klasifikace byla hodnocena pomocí křížové validace metodou "leave-one-out". Při "leave-one-out" křížové validaci se každý vzorek v trénovacích datech v každé iteraci postupně vynechá a model je trénován na všech ostatních vzorcích. Poté je model testován na vynechaném vzorku a proces se opakuje pro všechny vzorky v datasetu. Tato metoda poskytuje odhad výkonnosti modelu a pomáhá identifikovat případné problémy s přetrénováním (overfittingem) nebo nedotrénováním (underfittingem). Při procesu trénování jsou jednotlivé výsledky agregovány zprůměrováním, tj. většinovým hlasováním (Vehtari A. et al., 2017).

Jelikož model hodnotil několik obrázků každého nemocného, byly jednotlivé predikce agregovány zprůměrováním, tj. většinovým hlasováním. V době trénování byly tréninkové vzorky váženy tak, že každý nemocný měl jednotkovou váhu a v příslušné iteraci byly ostatní snímky stejného nemocného z testování vynechány. Rozhodovací blokový diagram je uveden na obrázku 13.



Obrázek 13: Blokový diagram metodiky analýzy struktury.

(Nově implementované části naší metody jsou zvýrazněny zeleně, starší fragmenty nebo součásti experimentálního srovnání jsou bez zvýraznění.)

7.7 Statistické zpracování

Hodnocení dosažených výsledků bylo provedeno pomocí softwaru Statistica vers. 12.1 (StatSoft, Tulsa, OK, USA) a pomocí vlastního softwaru napsaného v programovacím jazyce Julia.

V závislosti na normalitě/nenormalitě distribuce jednotlivých proměnných byly výsledky uvedeny coby střední hodnoty $\pm$ SD nebo mediány (interkvartilní rozmezí).

Rozdíly mezi oběma skupinami (před a po adrenalektomií) byly analyzovány pomocí párového t-testu pro normální rozložení nebo Kruskal-Wallisova testu pro neparametrická data. Pro kategorické údaje byl použit McNemarův test. Pearsonova korelační analýza byla použita k posouzení vztahu mezi IMT a dalšími klinickými parametry, jakož i vztahu změn navozených léčbou. Pro nenormální rozložení byla použita Spearmanova korelace. Za statisticky významnou byla považována hodnota $P < 0,05$.

8 VÝSLEDKY VÝZKUMNÉ PRÁCE

8.1 Texturní příznaky intimo-mediálního komplexu u nemocných s primárním aldosteronismem a esenciální hypertenzí

8.1.1 Charakteristika souboru

V části práce hodnotící texturní příznaky intimo-mediálního komplexu (IMC) jsme porovnali skupinu 33 nemocných s primárním aldosteronismem (PA), skupinu 52 nemocných s esenciální hypertenzí (EH), kteří společně vytvořili ještě další skupinu 85 nemocných s hypertenzí (hypertonici), a skupinu 33 normotenzních jedinců tvořících kontrolní skupinu. Všechny skupiny jsme se snažili srovnat z hlediska základních demografických charakteristik. Primárním cílem bylo zařadit do výzkumu co nejvíce nemocných, abychom získali dostatek sonografických obrázků pro trénování XGBoost algoritmu.

Obě skupiny hypertoniků vykazovaly podobné hodnoty TK při chronické antihypertenzní medikaci. Nemocní s PA měli vyšší hmotnost než normotenzní jedinci. Ti naopak měli významně vyšší hladinu HDL než nemocní s PA a EH, a mírně vyšší celkový cholesterol než nemocní s PA. Obě hypertenzní skupiny měly významně vyšší intimo-mediální tloušťku (IMT), měřenou v distálním segmentu CCA, než normotenzní jedinci. Navíc u nemocných s PA byla zjištěna významně vyšší IMT stěny společné karotidy (CCA) ve srovnání s nemocnými s EH. Tento rozdíl zůstal statisticky významný i po adjustaci na věk a průměrný 24hodinový systolický tlak ($p < 0,001$). Naopak IMT měřená v segmentu karotického bulbu (CB) se mezi oběma skupinami hypertoniků významně nelišila. Základní klinické charakteristiky zkoumaných skupin jsou uvedeny v tabulce 5, laboratorní výsledky jsou uvedeny v tabulce 6 a hodnoty IMT jsou uvedeny v tabulce 7. Proměnné jsou v tabulkách uvedeny jako průměry $\pm$ S.D., mediány (mezikvartilové rozpětí) nebo absolutní čísla a procenta.

Tabulka 5: Klinické charakteristiky zkoumaných skupin studie s PA.

	PA (n = 33)	EH (n = 52)	Hypertonici (n = 85)	Kontroly (n = 33)
Věk (roky)	57 ± 8	55 ± 7	56 ± 7	54 ± 8
Pohlaví (Ž/M (%Ž))	13/20 (39)	20/32 (38)	33/52 (39)	16/17 (48)
Body mass index (kg·m ⁻²)	29.0 ± 3.9 #	28.4 ± 4.6 #	28.7±4.3 #	26.6 ± 4.2
Systolický TK (mm Hg)	164 ± 23 ##	170 ± 30 ##	168±28 ##	125 ±15
Diastolický TK (mm Hg)	97 ± 14 ##	99 ± 17 ##	98±16 ##	78 ± 9
Současní kuřáci (n (%))	11 (33)	20 (38)	31 (36)	8 (24)
Hypolipidemická léčba (n (%))	10 (30)	21 (40)	31 (36)	9 (27)
Diabetes mellitus (n (%))	8 (24)	11 (21)	19 (22)	-

Hypertonici = nemocní s PA a EH, Kontroly = normotenzní jedinci

Statisticky významné rozdíly v kategoriích PA, EH nebo hypertonici vs normotenzní kontroly jsou pro přehlednost zvýrazněny tučně a označeny # pro $p < 0.05$, ## pro $p < 0.001$

PA: primární aldosteronismus, EH: esenciální hypertenze, TK: krevní tlak

Tabulka 6: Laboratorní výsledky zkoumaných skupin studie s PA.

	PA (n = 33)	EH (n = 52)	Hypertonici (n = 85)	Kontroly (n = 33)
Celkový cholesterol (mmol/L)	4.98 ± 1.05 #	5.28 ± 1.00 #	5.16 ± 1.02 #	5.59 ± 0.97
LDL cholesterol (mmol/L)	2.99 ± 0.87	3.06 ± 0.77	3.03 ± 0.81	3.19 ± 0.84
HDL cholesterol (mmol/L)	1.30 ± 0.34 #	1.38 ± 0.33 #	1.35 ± 0.34 #	1.61 ± 0.40
Triglyceridy (mmol/L)	1.54 ± 0.54	1.85 ± 0.97	1.73 ± 1.02	1.73 ± 1.02
Glykémie na lačno (mmol/L)	4.9 ± 0.5	5.2 ± 0.9	5.1 ± 0.8	5.0 ± 0.6
Kalémie (mmol/L)	3.6 ± 0.5 **,##	4.0 ± 0.3 ##	3.8 ± 0.4 ##	4.4 ± 0.4
Natrémie (mmol/L)	143 ± 3	142 ± 3	143 ± 3	141 ± 2
Aldosteron vestoje (ng/dL)	38.9 ± 26.0 **	15.7 ± 7.4	NA	NA
PRA (ng/mL per h)	0.36 ± 0.20 **	0.66 ± 1.02	NA	NA
ARR (ng/dL)/(ng/mL per h)	103 ± 54 **	17 ± 24	NA	NA
Kaliuréza/den (mmol/24 h)	62 ± 38 *	46 ± 15	NA	NA

Hypertonici = nemocní s PA a EH, Kontroly = normotenzní jedinci

*Statisticky významné rozdíly v kategoriích PA, EH, hypertonici a normotenzní kontroly jsou pro přehlednost zvýrazněny tučně a označeny # $p < 0.05$, ## $p < 0.001$ pro PA, EH nebo hypertonici vs normotenzní kontroly a * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ pro PA vs EH*

PA: primární aldosteronismus, EH: esenciální hypertenze, Aldosteron: hladina aldosteronu vestoje, PRA: plazmatická reninová aktivita vestoje, ARR: poměr aldosteronu k plazmatické reninové aktivitě vestoje

Tabulka 7: Hodnoty IMT.

	PA (n = 33)	EH (n = 52)	Hypertonici (n = 85)	Kontroly (n = 33)
CCA-IMT (mm)	0.987 ± 0.152 ^{*,##}	0.892 ± 0.155 [#]	0.93 ± 0.16 [#]	0.812 ± 0.126
CB-IMT (mm)	1.157 ± 0.243 [#]	1.131 ± 0.275 [#]	1.14 ± 0.26 [#]	0.994 ± 0.203
Kombinovaná hodnota IMT (mm)	1.066 ± 0.162 ^{##}	0.974 ± 0.196 [#]	1.01 ± 0.19 [#]	0.884 ± 0.141

*Hypertonici = nemocní s PA a EH, Kontroly = normotenzní jedinci, Kombinovaná hodnota IMT: CCA-IMT + CB-IMT; Statisticky významné rozdíly v kategoriích PA, EH, hypertonici a normotenzní kontroly jsou pro přehlednost zvýrazněny tučně a označeny # $p < 0.05$, ## $p < 0.001$ pro PA, EH nebo hypertonici vs normotenzní kontroly a * $p < 0.05$ pro PA vs EH*

PA: primární aldosteronismus, EH: esenciální hypertenze, CCA: arteria karotis communis, CB karotický bulbus, IMT intimo-mediální tloušťka

Tabulka 8 srovnává antihypertenzní léčbu u nemocných s PA a EH. U obou skupin nebyl zjištěn významný rozdíl v množství a typu užívaných antihypertenziv před započítáním a po ukončení dlouhodobé léčby. Hodnoty systolického a diastolického TK a celkové hypertenzní zátěže vyjádřené 24hodinovým monitorováním TK zůstaly mezi oběma skupinami srovnatelné i po převodu na α -blokátor a/nebo verapamil s pomalým uvolňováním. Odhadovaná doba trvání hypertenze byla v obou skupinách srovnatelná.

Tabulka 8: Srovnání antihypertenzní léčby a hodnoty TK studie s PA.

	PA (n = 33)	EH (n = 52)
Odhadovaná doba trvání hypertenze (roky)	11.5 ± 7.8	14.5 ± 11.2
Chronická antihypertenzní terapie		
Diuretika (n (%))	20 (61)	31 (60)
β -Blokátory (n (%))	20 (61)	39 (75)
Blokátory kalciového kanálu (n (%))	28 (85)	41 (79)
ACE inhibitory (n (%))	19 (58)	33 (63)
Sartany (n (%))	15 (45)	18 (35)
α -Blokátory (n (%))	8 (24)	17 (33)
Centrálně působící látky (n (%))	18 (55)	23 (44)
Antagonisté aldosteronu	-	-
Počet antihypertenzivních léků	4.0 ± 1.5	4.0 ± 1.8
TK po ukončení antihypertenzní terapie		
Systolický TK v ambulanci (mm Hg)	164 ± 23	170 ± 30
Diastolický TK v ambulanci (mm Hg)	97 ± 14	99 ± 17
Průměrný 24h systolický TK (mm Hg)	150 ± 14	148 ± 15
Průměrný 24h diastolický TK (mm Hg)	90 ± 8	89 ± 10

PA: primární aldosteronismus, EH: esenciální hypertenze, ACE: angiotenzin konvertující enzym, TK: krevní tlak

8.1.2 Laboratorní výsledky a sonografické parametry

Tabulka 9 zobrazuje statisticky významné rozdíly v biomarkerech klinicky souvisejících s IMT, včetně hladin aldosteronu a reninu, které byly použity k rozlišení PA a EH, a také TK a IMT. Tyto parametry se dle očekávání statisticky významně lišily mezi skupinami PA a EH, a hypertoniky a kontrolní skupinou na hladině významnosti $p < 0,05$. Hypertenzní a normotenzní skupina se statisticky významně lišila v hodnotách BMI a plazmatické hladině, zejména HDL cholesterolu. Tato zjištění jsou v souladu s dříve publikovanými studiemi, včetně našich vlastních prací (Holaj R. et al., 2007), (Bernini G. et al., 2008).

Tabulka 9: Srovnání vybraných klinických a laboratorních parametrů studie s PA.

	PA vs EH			Hypertonici vs Kontroly		
	<i>t</i> -Test	KS Test	MW Test	<i>t</i> -Test	KS Test	MW Test
Plazm. hladina aldosteronu	<0.001	<0.001	<0.001	NA	NA	NA
ARR	<0.001	<0.001	<0.001	NA	NA	NA
PRA	0.004	0.002	<0.001	NA	NA	NA
CCA-IMT	0.007	0.012	0.013	<0.001	<0.001	<0.001
CB-IMT	NS	NS	NS	0.004	NS	0.016
Kombinovaná hodnota IMT	0.022	NS	0.025	<0.001	0.008	0.001
Celkový cholesterol	NS	NS	NS	0.041	NS	NS
HDL cholesterol	NS	NS	NS	0.002	0.004	<0.001
Systolický TK	NS	NS	NS	<0.001	<0.001	<0.001
Diastolický TK	NS	NS	NS	<0.001	<0.001	<0.001
Body mass index	NS	NS	NS	0.024	NS	0.019

Tabulka uvádí *p* hodnoty výsledků Welchova *t*-testu nerovnoměrného rozptylu, Kolmogorov-Smirnova (KS) a Mann-Whitneyho (MW) U testu srovnávajících skupiny PA vs EH a hypertoniky vs. normotenzní kontroly. NS znamená, že rozdíl není statisticky významný, zatímco NA označuje nedostupná měření z důvodu nehodnocených hladin aldosteronu a reninu u zdravých jedinců.

Hypertonici = nemocní s PA a EH, Kontroly = normotenzní jedinci

PA: primární aldosteronismus, EH esenciální hypertenze, ARR: poměr aldosteronu k plazmatické reninové aktivitě, PRA: plazmatická reninová aktivita, CB: karotický bulbus, CCA: arteria karotis communis, IMT: intimo-mediální tloušťka

Většina texturních příznaků (111 ze 150) prokázala statisticky významný rozdíl mezi skupinou hypertoniků (PA + EH) a kontrolní skupinou, a to ve všech třech různých statistických testech. Žádný ze samotných texturních příznaků však nedokázal jednoznačně rozlišit skupinu nemocných s PA a EH. Rozdíly mezi PA vs EH a hypertoniky vs kontrolní skupinou v prvních deseti texturních příznacích jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: Rozdíly v texturních příznacích.

Parametr	PA vs EH			Hypertonici vs Kontroly		
	<i>t</i> -Test	KS Test	MW Test	<i>t</i> -Test	KS Test	MW Test
$W_{2,2}$	NS	NS	NS	<0.001	<0.001	<0.001
$W_{3,3}$	NS	NS	NS	<0.001	0.034	0.003
$W_{3,2}$	NS	NS	NS	<0.001	<0.001	<0.001
$W_{3,1}$	NS	NS	NS	<0.001	0.001	<0.001
$H_{1,0,2}$	NS	NS	NS	0.001	<0.001	<0.001
$H_{1,135,2}$	NS	NS	NS	0.001	<0.001	<0.001
$W_{2,3}$	NS	NS	NS	<0.001	0.017	0.005
$H_{2,135,2}$	NS	NS	NS	<0.001	<0.001	<0.001
$H_{2,0,2}$	NS	NS	NS	<0.001	<0.001	<0.001
W_0	NS	NS	NS	<0.001	<0.001	<0.001

Tabulka uvádí *p* hodnoty výsledků Welchova *t*-testu nerovnoměrného rozptylu, Kolmogorov-Smirnova (KS) a Mann-Whitneyho (MW) U testu srovnávajících skupiny PA vs. EH a hypertoniky vs. normotenzní kontroly. NS znamená, že rozdíl není statisticky významný.

Hypertonici = nemocní s PA a EH, Kontroly = normotenzní kontroly

PA: primární aldosteronismus, EH: esenciální hypertenze

8.1.3 Testování přesnosti klasifikace

Tabulka 11 ukazuje přesnost klasifikace algoritmu XGBoost vyhodnocenou metodou leave-one-out pro různé podmnožiny charakteristik ve dvou binárních klasifikačních úlohách rozlišování mezi PA a EH a hypertoniky a kontrolní skupinou. Jednotlivé charakteristiky zahrnovaly jednak znaky klinické (věk, pohlaví, systolický a diastolický TK a kouření), jednak laboratorní výsledky (glykémie, hladina celkového cholesterolu, hladina HDL a LDL cholesterolu a hladina triglyceridů). Podařilo se nám docílit velmi dobré přesnosti v odlišení skupiny hypertoniků vůči normotenzním kontrolám. Přesnost rozlišení PA od EH byla slibná, ne však optimální.

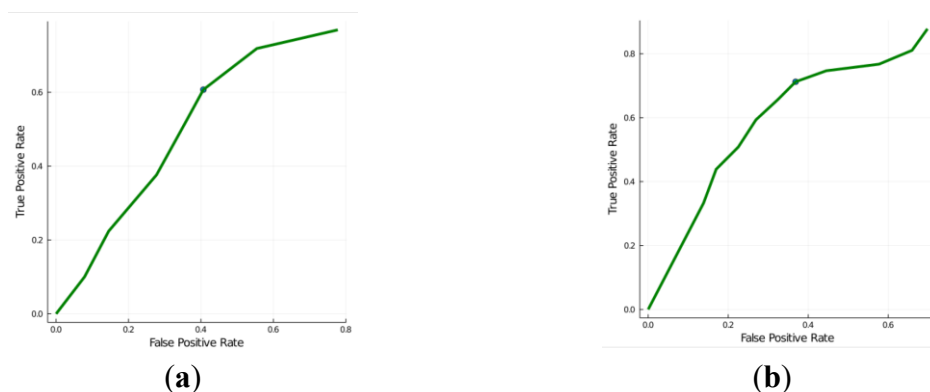
Pro úplnost je v tabulce demonstrována také přesnost klasifikace diagnostických laboratorních testů používaných v současnosti pro stanovení klinické diagnózy PA. Kvalita binárního klasifikátoru je ukázána pomocí ROC křivek na obrázku 14.

Tabulka 11: Přesnost klasifikačního modelu XGBoost.

Parametr	Přesnost klasifikačního modelu	
	PA vs EH	Hypertonici vs Kontroly
Klinické charakteristiky	0.57	0.89
Klinické charakteristiky + IMT parametry	0.63	0.92
Texturní příznaky	0.73	0.86
Hodnoty aldosteronu, reninu a ARR	0.92	NA

Hypertonici = nemocní s primárním aldosteronismem a esenciální hypertenzí, Kontroly = normotenzní kontroly

PA: primární aldosteronismus, EH: esenciální hypertenze, IMT: intimo-mediální tloušťka, ARR: poměr aldosteronu k plazmatické reninové aktivitě



Obrázek 14: ROC křivky přesnosti klasifikátoru XGBoost.

(a) PA versus EH, (b) PA + EH versus kontroly

(C: kontroly; EH: esenciální hypertenze; PA: primární aldosteronismus)

8.2 Dlouhodobý vliv adrenalectomie na remodelaci kardiovaskulárního systému u nemocných s feochromocytomem

8.2.1 Charakteristika souboru

Průměrná doba sledování nemocných s FEO byla $5,0 \pm 0,9$ let po odstranění nádoru a $5,1 \pm 2,3$ roku u nemocných s hypertenzí. Žádný z vyšetřovaných nemocných neměl po adrenalectomii recidivu onemocnění. Věk, pohlaví, BMI, jakož i zastoupení hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění byly na počátku mezi oběma porovnávanými skupinami srovnatelné, s výjimkou podílu nemocných s diabetem, který byl vyšší u nemocných s FEO. Základní klinické charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12: Základní klinické charakteristiky studie s FEO.

	FEO (n = 50)	EH (n = 50)	P hodnota
Věk (roky)	52 ± 14	54 ± 9	NS
Pohlaví (Ž/M (%Ž))	25/25 (50)	25/25 (50)	NS
Výška (m)	1.71 ± 0.09	1.73 ± 0.10	NS
Body mass index (kg·m ⁻²)	26.8 ± 5.2	27.7 ± 4.9	NS
Délka trvání nemoci (roky)	6.4 ± 4.7	6.9 ± 6.5	NS
Současní kuřáci (n (%))	16 (32)	10 (20)	NS
Diabetes mellitus (n (%))	19 (38)	4 (8)	<0.01
Dyslipidemie (n (%))	18 (36)	24 (48)	NS
Poškození myokardu, n (%)	5 (10)	0 (0)	NS
Fibrilace síní (n (%))	1 (2)	2 (4)	NS
Mozková příhoda (n (%))	0 (0)	1 (2)	NS

Statisticky významné rozdíly jsou pro přehlednost zvýrazněny tučně. NS znamená, že rozdíl není statisticky významný.

FEO: feochromocytom, EH esenciální hypertenze

38 (76 %) nemocných s FEO bylo přijato pro paroxysmální příznaky nadbytku katecholaminů. 10 (20 %) nemocných s FEO mělo trvalou hypertenzi a současně tumor nadledviny. FEO byl také diagnostikován u 1 nemocného s asymptomatickým tumorem nadledvin a u 1 asymptomatického nemocného byl diagnostikován paragangliom v rámci rutinního screeningu kvůli mutaci predispozičního genu kódujícího podjednotku D sukcinát dehydrogenázy. 3 (6 %) nemocní s FEO měli v anamnéze akutní infarkt myokardu bez ST elevací.

U 15 z 19 nemocných (79 %) s FEO vymizel po odstranění nádoru diabetes, zatímco u 3 případů s EH se diabetes nově vyvinul. Podíl nemocných s dyslipidemií se zvýšil v obou skupinách (významně ve skupině nemocných s EH) a 5 nemocných v obou skupinách přestalo kouřit během pětiletého období sledování. V průběhu trvání studie prodělali 2 nemocní s EH infarkt myokardu a u 4 nemocných se nově vyvinula fibrilace síní. Naproti tomu u nemocných s FEO jsme po provedení adrenalektomie v průběhu trvání studie novou kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární příhodu nezaznamenali.

8.2.2 Laboratorní výsledky a klinické charakteristiky

Dle očekávání se u nemocných s FEO po provedení adrenalektomie veškeré laboratorní výsledky týkající se endokrinních funkcí (vyšší plazmatické metanefriny, normetanefriny, stejně jako vyšší epinefrin, norepinefrin a dopamin v moči) normalizovaly. Nemocní s FEO měli významně nižší plazmatickou koncentraci kreatininu, nicméně pouze nesignifikantně vyšší clearance kreatininu a signifikantně vyšší HDL cholesterol a glykémii nalačno ve srovnání s jedinci s EH. Hladiny lipidů se u obou skupin v průběhu sledování obecně snížily, nicméně nebyly zjištěny žádné konzistentní a klinicky významné rozdíly mezi oběma skupinami. Hladina glykémie po odstranění nádoru zřetelně poklesla.

Po odstranění nádoru se TK normalizoval u 29 (58 %) nemocných a jejich antihypertenzní léčba byla ukončena, zatímco 16 nemocných stále vyžadovalo antihypertenzní léčbu, i když v menších dávkách a s menším počtem přípravků ve srovnání s výchozím stavem. Významného snížení bylo dosaženo u a-blokátorů, b-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů. Jeden nemocný zůstal na léčbě doxazosinem kvůli benigní hyperplazii prostaty a u jednoho nemocného byl nasazen spironolakton k léčbě přetrvávající hypokalémie. Podrobnosti srovnávající léčbu na začátku a na konci studie jsou uvedeny v tabulce 13.

Systolický a diastolický krevní tlak měřený v ambulanci se na začátku studie mezi oběma skupinami shodoval, poněvadž při zařazování nemocných do studie bylo snahou vybrat nemocné se stejným systolickým TK. V průběhu sledování se systolický i diastolický TK významně snížil v obou skupinách, přičemž snížení TK bylo významně vyšší ve skupině FEO (viz tabulky 14 a 15). Rozdíl v počtu antihypertenziv před a po odstranění nádoru byl u FEO ve srovnání se skupinou nemocných s EH statisticky významný.

Tabulka 13: Terapie na začátku a na konci studie s FEO.

	Začátek studie			Konec studie		
	FEO (n = 50)	EH (n = 50)	P hodnota	FEO (n = 50)	EH (n = 50)	P hodnota
Diuretika	10 (20)	20 (40)	<0.001	7 (14)	27 (54)*	<0.001
b-Blokátory	21 (42)	23 (46)	NS	3 (6) [#]	20 (40)	<0.001
Blokátory Ca kanálu	19 (38)	24 (48)	<0.01	6 (12) [#]	24 (48)	<0.001
ACE inhibitory	12 (24)	24 (48)	<0.001	7 (14)	24 (48)	<0.001
Sartany	9 (18)	10 (20)	NS	3 (6)	10 (10)	<0.05
a-Blokátory	31 (62)	11 (22)	<0.001	1 (2) [#]	11 (22)	<0.001
Centrálně působící látky	5 (10)	12 (24)	<0.01	0 (0)	5 (10)**	<0.05
Antagonisté aldosteronu	0 (0)	4 (8)	<0.05	1 (2)	8 (16)	<0.01
Statiny	12 (24)	15 (30)	NS	18 (36) [#]	28 (56)**	<0.001
Ostatní hypolipidemika	6 (12)	9 (18)	NS	6 (12)	9 (18)	NS
Inzulin	2 (4)	0 (0)	NS	0 (0)	0 (0)	NS
Perorální antidiabetika	11 (22)	2 (4)	<0.01	4 (8) [#]	5 (10)	NS

*Hodnoty jsou uvedeny v absolutních číslech a v závorce v procentech. Statisticky významné rozdíly jsou pro přehlednost zvýrazněny tučně a označeny # $p < 0.05$, ## $p < 0.001$ pro FEO na začátku vs konci studie a * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ pro EH na začátku vs konci studie. NS znamená, že rozdíl není statisticky významný. FEO: feochromocytom, EH: esenciální hypertenze, ACE: angiotenzin konvertující enzym*

Na začátku studie byla tělesná hmotnost mezi studijními skupinami srovnatelná a významný přírůstek hmotnosti pozorovaný během sledování v obou skupinách byl statisticky vyšší u nemocných s FEO, což se víceméně promítlo do rozdílného nárůstu LBM (lean body mass) mezi skupinami (viz tabulky 14 a 15).

8.2.1 Výsledky echokardiografie a sonografie karotid

Ze sledovaných echokardiografických parametrů a měření IMT byl na počátku studie vyšší pouze CCA-IMT u nemocných s FEO ve srovnání s nemocnými s EH, jak je patrné z tabulky 14. Tloušťka IVS, hmotnost LK a index hmotnosti LK (bez ohledu na typ indexace) se po adrenalectomii významně snížily ve srovnání s nulovou změnou nebo naopak zvýšením u nemocných s hypertenzí, přičemž tyto rozdíly mezi skupinami byly statisticky významné, jak je patrné z tabulky 15 a obrázku 15 (A–C).

Tabulka 14: Sledované parametry na začátku a na konci studie s FEO.

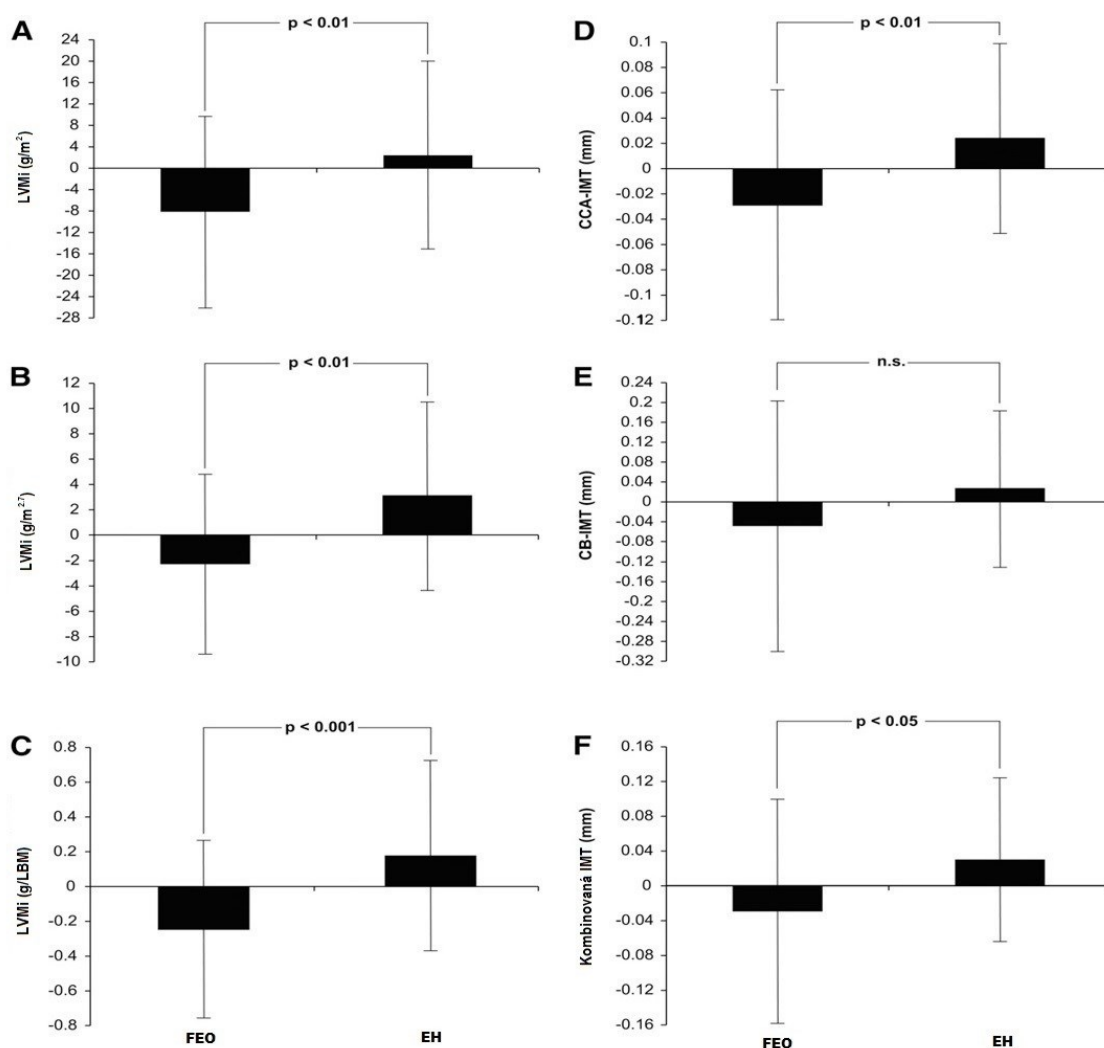
	Začátek studie			Konec studie		
	FEO	EH	P	FEO	EH	P
Hmotnost (kg)	78±15	82±17	0,16	82±15	84±18	0.43
LBM (kg)	55±9	57±11	0.22	56±10	58±11	0.7
Syst. TK (mm Hg)	147±16	148±20	0.76	131±12	142±21	<0.001
Diastol. TK (mm Hg)	91±13	89±12	0.40	82±9	85±10	0.19
Počet léků	2.1±1.2	2.6±2.0	0.20	0.6±0.9	2.6±1.8	<0.001
IVS (mm)	10.1±1.7	9.7±1.6	0.30	9.5±1.4	10.0±1.5	0.18
LVED (mm)	48.5±4.9	50.3±5.0	0.09	47.9±5.6	51.4±5.1	<0.01
LVEDi (mm/m ²)	25.7±2.7	25.5±2.3	0.81	24.9±2.6	26.0±2.3	0.06
LVPW (mm)	9.6±1.6	9.6±1.7	0.94	9.2±1.4	9.7±1.4	0.17
LVM (g)	173±50	180±60	0.51	159±45	190±55	<0.01
LVMi (g/m ²)	91±25	90±23	0.81	83±23	95±20	<0.05
LVMi (g/m ^{2.7})	41±12	41±12	0.86	38±12	43±11	0.05
LVMi g/LBM	3.2±0.9	3.1±0.7	0.52	2.9±0.9	3.2±0.6	<0.05
CCA-IMT (mm)	0.86±0.17	0.78±0.14	<0.05	0.83±0.18	0.81±0.05	0.48
CB-IMT (mm)	1.24±0.43	1.11±0.35	0.13	1.18±0.38	1.5 0.31	0.68
Komb. hod. IMT (mm)	1.05±0.26	0.95±0.23	0.06	1.00±0.25	0.98±0.22	0.63

Statisticky významné rozdíly jsou zvýrazněny tučně. Kombinovaná hodnota IMT = CCA-IMT + CB-IMT
 FEO: feochromocytom, EH: esenciální hypertenze, p: p hodnota, LBM: lean body mass, TK: krevní tlak, IVS: intraventrikulární septum, LVED: endiastolický rozměr levé komory, LVEDi: indexovaný endiastolický rozměr levé komory, LVPW: zadní stěna levé komory, LVM: hmotnost levé komory, LVMi indexovaná hmotnost levé komory, IMT: intimo-mediální tloušťka, CCA: společná karotida, CB: karotický bulbus, Kombinovaná hodnota IMT = CCA-IMT + CB-IMT

Po adenalektomii se snížily všechny parametry IMT karotid, ale pouze změna naměřená v CCA dosáhla statistické významnosti. V případě nemocných s EH se během sledování všechny parametry IMT karotidy zvýšily. Rozdíl dosáhl statistické významnosti pro CCA a kombinovanou IMT, jak je patrné z obrázku 15 (D–F).

IMT a hmotnostní indexy LK u obou skupin pozitivně korelovaly s věkem, s korelačními koeficienty 0,43 až 0,52 a 0,21 až 0,31. U nemocných s EH korelovaly indexy hmotnosti LK se systolickým tlakem měřeným v ambulanci (korelační koeficient 0,50 až 0,57), zatímco u nemocných s FEO byly tyto korelace mnohem slabší (korelační koeficient 0,29 až 0,34).

V podskupině 35 nemocných s FEO jsme po adrenalectomii nepozorovali žádné významné korelace mezi změnou indexů IMT nebo hmotnosti LK a poklesem TK nebo snížením hladiny katecholaminů v moči. Stejně tak nebyla zjištěna významná korelace mezi změnou IMT a hmotnostními indexy LK.



Obrázek 15: Změny LVMI a IMT karotidy na konci sledovacího období.

Nemocní s feochromocytomem [FEO] jsou porovnáváni s nemocnými s esenciální hypertenzí [EH]. Kombinovaná hodnota $IMT = CCA-IMT + CB-IMT$; IMT: intimo-mediální tloušťka, CCA: společná karotida, CB: karotický bulbus

Tabulka 15: Výsledné parametry a srovnání účinků léčby studie s FEO.

	Změna proti výchozímu stavu u FEO (n = 50)		Změna proti výchozímu stavu u EH (n = 50)		Rozdíl ve změnách mezi skupinami	
	Medián (kvartily)	P hodn.	Medián (kvartily)	P hodn.	Medián (kvartily)	P hodn.
Hmotnost (kg)	3.8 (2.4, 5.2)	<0.001	1.9 (0.6, 3.2)	<0.01	1.9 (0.02, 3.8)	<0.05
LBM (kg)	1.3 (0.8, 1.7)	<0.001	0.6 (0.2, 1.1)	<0.01	0.6 (0.006, 1.2)	<0.05
Syst. TK (mm Hg)	-15 (-20, -10)	<0.001	-6 (-11, -2)	<0.01	-9 (-16, -3)	<0.001
Diastol. TK (mm Hg)	-8 (-12, -4)	<0.001	-4 (-6, -2)	<0.001	-4 (-9, 0)	<0.05
Počet léků	-1.6 (-2.0, -1.2)	<0.001	0.02 (-0.3, 0.3)	0.90	-1.6 (-2.1, -1.1)	<0.001
IVS (mm)	-0.5 (-1.0, -0.08)	<0.05	0.3 (-0.08, 0.6)	0.12	-0.8 (-1.3, -0.2)	<0.01
LVED (mm)	-0.4 (-1.6, 0.8)	0.49	1.2 (0.2, 2.1)	<0.05	-1.6 (-3.1, -0.1)	<0.05
LVEDi (mm/m ²)	-0.8 (-1.4, -0.2)	<0.05	1.2 (0.4, 2.0)	<0.05	-2.0 (-2.9, -1.0)	<0.001
LVPW (mm)	-0.4 (-0.9, 0.08)	0.10	-0.04 (-0.4, 0.3)	0.80	-0.4 (-0.9, 0.2)	0.20
LVM (g)	-12.9 (-23.6, -2.3)	<0.05	9.1 (0.1, 18.0)	<0.05	-22.0 (-35.6, -8.4)	<0.01
LVMi (g/m ²)	-8.7 (-14.6, -2.8)	<0.01	3.3 (23.4, 9.9)	0.33	-11.2 (-20.6, -1.8)	<0.05
LVMi (g/m ^{2.7})	-2.5 (-4.7, -0.3)	<0.05	2.6 (-0.1, 5.3)	0.06	-4.5 (-8.1, -0.9)	<0.05
LVMi g/LBM	-0.2 (-0.4, -0.04)	<0.05	0.2 (-0.05, 0.3)	0.13	-0.4 (-0.6, -0.1)	<0.01
CCA-IMT (mm)	-0.03 (-0.06, -0.003)	<0.05	0.02 (0.003, 0.05)	<0.05	-0.05 (-0.09, -0.02)	<0.01
CB-IMT (mm)	-0.1 (-0.2, 0.009)	0.07	0.008 (-0.05, 0.06)	0.80	-0.07 (-0.20, 0.03)	0.15
Kombinovaná hodnota IMT (mm)	-0.08 (-0.2, 0.003)	0.06	0.03 (0.002, 0.05)	<0.05	-0.06 (-0.1, -0.01)	<0.05

Statisticky významné rozdíly jsou pro přehlednost zvýrazněny tučně. FEO: feochromocytom, EH: esenciální hypertenze, LBM: lean body mass, TK: krevní tlak, IVS: intraventrikulární septum, LVED: endiastolický rozměr levé komory, LVEDi: indexovaný endiastolický rozměr levé komory, LVPW: zadní stěna levé komory, LVM: hmotnost levé komory, LVMi indexovaná hmotnost levé komory, IMT: intimo-mediální tloušťka, CCA: společná karotida, CB: karotický bulbus, Kombinovaná hodnota IMT = CCA-IMT + CB-IMT

9 DISKUZE

Klasifikace textury ultrazvukových snímků již byla v minulosti použita v diagnostice patologie různých parenchymatózních orgánů, např. štítné žlázy (Smutek D. et al., 2002) nebo jater (Virmani J. et al., 2013). Avšak hodnocení ultrazvukového obrazu struktury cév byla v předchozích pracích popsána spíše sporadicky. Tyto práce se zaměřovaly spíše pouze na distribuci úrovní šedi a prostorové vztahy jednotlivých pixelů intimo-mediálního komplexu (IMC) (Berroug J. et al., 2019), nebo na jednoduché texturní vlastnosti vrstev intimy a média u nemocných s esenciální hypertenzí (EH) (Loizou C. P. et al., 2009).

V našem výzkumu se podařilo prokázat, že lze rozlišit PA a EH s přesností 73 % pouze kombinací texturních příznaků IMC společné karotidy, což je lepší výsledek než 57% přesnost predikce při použití samotných parametrů intimo-mediální tloušťky (IMT) nebo 63% přesnost při použití kombinace klinických charakteristik a parametrů IMT používaných v současném klinickém procesu včasné detekce primárního aldosteronismu (PA). Přesnost endokrinologických testů, které se používají jako zlatý standard pro diagnostiku PA, dosáhla 92 %. Stoprocentní spolehlivosti nedosahují testy proto, že diagnóza PA není určována z jedné referenční cutoff hodnoty, ale z rozmezí hodnot; navíc ne všichni nemocní splňují všechna tři diagnostická kritéria (tj. vysoká hladina aldosteronu, potlačená plazmatická reninová aktivita a zvýšený poměr aldosteronu ku reninu [ARR]). U některých nemocných s PA, zejména na začátku onemocnění, nemusí hladiny aldosteronu přesahovat horní hranici hodnoty normálního rozmezí, nebo se některé z těchto hodnot mohou nacházet v šedé zóně (Gordon R. D. et al., 2001). U těchto nemocných je třeba za účelem definitivního potvrzení diagnózy PA provést další pomocné testy, jako jsou hodnoty aldosteronu a reninu vleže a supresní testy.

Rozdíly v jednotlivých texturních příznacích mezi oběma skupinami nemocných s hypertenzí nebyly statisticky významné. Jedním z možných vysvětlení je, že fibrotizace cévní stěny je primárně způsobena celkovou tlakovou zátěží. Vzhledem k tomu, že tlaková zátěž byla u obou skupin hypertoniků stejná, lze předpokládat, že cévní změny způsobené samotným vysokým tlakem budou v obou případech stejné a aditivní vliv zvýšené hladiny aldosteronu se na změnách podílí spíše minoritně. Dalším důvodem může být šum obsažený v ultrazvukových snímcích, jenž může mít negativní dopad na výsledky klasifikace. Nicméně šum také může nést informaci, kterou se naopak snažíme vyhodnotit. V naší práci

jsme posuzovali komplexní signál včetně šumu, poněvadž předpokládáme, že jeho potlačením bychom mohli přijít o důležitou část informace, a domníváme se, že jediný způsob, jak posoudit výkonnost klasifikačního algoritmu, je pouze na základě konečných výsledků klasifikace celého systému.

Diagnózu PA musíme zvažovat u nemocných s klinickými a laboratorními charakteristikami typicky rezistentní hypertenze a hypokalémie. Klinická diagnóza je stále založena na endokrinologických parametrech, nicméně stanovení těchto parametrů, např. plazmatické reninové aktivity, je obtížné, a ne každá biochemická laboratoř je rutinně vyhodnocuje. I proto by definitivní diagnóza měla být potvrzena ve specializovaných centrech pro hypertenzi. Podle naší studie byla diagnóza PA stanovena v průměru po 11,5 letech léčby rezistentní hypertenze. Jinými slovy, nemocní s PA byli nedostatečně léčeni a trpěli vysokým krevním tlakem v průměru po dobu 11,5 roku, což je důvod, abychom se snažili zaměřit pozornost lékařů pečujících o nemocné s rezistentní hypertenzí na některá běžně dostupná vyšetření, která by mohla ukázat patologické nálezy nemocí způsobené, a vést tak k časnějšímu diagnostikování PA jakožto nejčastější formy rezistentní hypertenze (Štrauch B. et al., 2003).

V naší práci jsme k rozlišení PA a EH použili jak klinické parametry (klinické charakteristiky a laboratorní hodnoty), tak texturní příznaky – zejména proto, že na rozdíl od stanovení reninové aktivity je ultrazvuk krčních tepen běžně dostupným vyšetřením.

Naše studie zahrnovala nemocné s hypertenzí, kteří byli odesláni do našeho centra pro podezření na sekundární hypertenzi. Relativně nižší věk ve skupině s EH ve srovnání s četností výskytu ve věkových skupinách v populaci obecně mohl být způsoben výběrem nemocných, kterým bylo vyšetření v našem centru doporučeno. Starší nemocní s hypertenzí nemusí být do našeho centra odesíláni tak často, například z důvodu nižší pravděpodobnosti diagnózy sekundární hypertenze.

V části našeho výzkumu věnujícímu se PA si jsme vědomi jistých omezení. Především se jedná o retrospektivní studii ověřující koncepci provedenou na datech použitých pro jiné účely. Ultrazvukové snímky byly původně určeny k měření vzdálenosti mezi dvěma optickými rozhraními pomocí automatického softwaru, a proto nebyly zaměřeny na zachycení všech znaků v nejlepší možné kvalitě. Z tohoto důvodu bude k ověření našich výsledků jistě nutná prospektivní studie s optimálním a stejným nastavením všech parametrů

ultrazvukového přístroje pro každé vyšetření. Dále je třeba zlepšit přesnost klasifikace tak, aby byla klinicky využitelná, což by mělo být možné trénováním klasifikátoru a extrakcí příznaků z většího souboru dat. Kromě velikosti souboru dat jsou dalšími faktory, které přispívají k nižší přesnosti klasifikace, malá tloušťka ROI (někdy pouze 6–8 pixelů) a anotace ROI. Nesrovnalosti v ruční anotaci lze vyřešit metodou automatické lokalizace, která je jedním ze základních bodů zpracování obrazu, a optimalizací analýzy a klasifikace textury. Tento proces, jenž nám umožní oddělit IMT od pozadí a okolních tkání a identifikovat a vyloučit aterosklerotický plát z hodnocení IMT i zvětšit ROI na jednom snímku, byl již popsán v předchozích pracích (Hassan M. et al., 2019).

Předpokládáme, že tyto změny by měly vést k dalšímu zlepšení přesnosti klasifikace. Automatické hodnocení textury by pak mohlo být prováděno u každého sonografického vyšetření karotid a sloužit v podstatě jako "bezplatný" screeningový postup pro PA, který zvyšuje šanci na jeho odhalení, a tím vede ke včasné diagnóze a odpovídající léčbě.

Nejdůležitějším zjištěním části práce zabývající se účinky katecholaminů na kardiovaskulární systém u nemocných s FEO je, že dlouhodobý vliv eliminace nadbytku katecholaminů pozitivně ovlivňuje remodelaci stěny karotických cév a myokardu po odstranění nádoru (Zelinka T. et al., 2012).

Snížení systolického tlaku (≈ 15 mm Hg, tj. o 12 %) u nemocných s FEO by mohlo samo o sobě snížit index hmotnosti levé komory (LK) ≈ 9 g/m² (10 %). Ve velké metaanalýze účinnosti léčby u nemocných s EH (Klingbeil A. U. et al., 2003) bylo snížení systolického TK o 12 % spojeno se snížením indexu hmotnosti LK o 9 % (vážený průměr napříč všemi medikamentózními terapiemi), tedy s téměř stejně výrazným relativním účinkem jako v naší studii. Pokles diastolického TK (o 13 % v této metaanalýze), který byl shledán jako hlavní determinant snížení indexu hmotnosti LK, byl však prakticky dvakrát vyšší než pokles pozorovaný v naší studii (≈ 8 mm Hg, tj. 6 %). To může naznačovat ještě další specifické příznivé účinky adrenalektomie, tedy kromě prostého snížení tlaku.

Regresi hypertrofie myokardu po vymizení nadprodukce katecholaminů publikoval Denolle et al. (Denolle T. et al., 1993). Mezi nemocnými s různými typy sekundární hypertenze bylo pozorováno ve skupině 9 nemocných s FEO, vyšetřených sedm měsíců po adrenalektomii, snížení LVMi o 12 g/m² (5 %), zatímco průměrné snížení jejich 24hodinového tlaku bylo $\approx 5/5$ mm Hg (5/6 %). Vzhledem k malé velikosti skupiny nedosáhl

tento rozdíl statistické významnosti. Na rozdíl od výsledků výše uvedené studie Denolle et al., kteří pozorovali zvýšení objemu LK po adrenalektomii, my tento jev nemůžeme potvrdit, podobně jako nedávno publikovaná studie Ferreira et al., (Ferreira V. M. et al., 2016) využívající magnetickou rezonanci.

Regresi IMT karotidy popsal Bernini et al. (Bernini G. et al., 2008) u 10 normotenzních nemocných s FEO vyšetřených 21 a 32 měsíců po chirurgickém odstranění nádoru. Autoři se domnívají, že příznivý vliv na remodelaci stěny karotidy je způsoben přímo eliminací nadprodukce katecholaminů.

V naší studii byla většina nemocných (85 %) s FEO hypertenzní. Po adrenalektomii došlo k významnému snížení tlaku ($\approx 15/8$ mm Hg), ale remodelace karotid byla srovnatelná s remodelací ve studii Berniniho et al. To opět podněcuje spekulace o dalších nepřímých účincích vyvolaných eliminací nadprodukce katecholaminů.

Jedním z dalších mechanismů, které se mohou podílet na negativní remodelaci cévních a srdečních struktur, je variabilita krevního tlaku. V naší dřívější studii jsme zjistili, že nadbytek katecholaminů u nemocných s FEO byl spojen se zvýšenou variabilitou krevního tlaku ve srovnání s osobami s EH (Zelinka T. et al., 2005).

Bylo prokázáno, že tato zvýšená 24hodinová variabilita systolického tlaku vede k zesílení karotické IMT a že zvýšená variabilita systolického tlaku během noci je nezávislým prediktorem rozvoje aterosklerózy a vzniku kardiovaskulárních příhod, a to nezávisle na výši TK či přítomnosti jiných rizikových faktorů (Sander D. et al., 2000).

Dalším mechanismem, který může hrát roli při rozvoji kardiovaskulární hypertrofie, je vyšší hladina glykémie nalačno u osob s FEO (Turnbull D. et al., 1980). Existují důkazy, že hyperglykémie může přispívat k proliferaci hladkých svalových buněk arteriální stěny (Henry R. M. et al., 2003), zejména hromaděním koncových produktů glykace a tvorbou zkřížených vazeb bílkovin (Singh R. et al., 2001).

K výraznějšímu navýšení IMT karotidy může vést také chronický zánětlivý proces (Makita S. et al., 2005). V naší předchozí studii jsme doložili, že chronický nadbytek katecholaminů u nemocných s FEO byl doprovázen zvýšením hladiny zánětlivých markerů, které byly korigovány odstraněním tumoru (Zelinka T. et al., 2007).

Vzhledem k nedostatečné korelaci mezi rozdílem ve změně IMT karotidy nebo indexů hmotnosti LK před a po adrenalectomii a efektem léčby je obtížné určit, který z jmenovaných mechanismů je nejsilnější.

Výpovědní hodnotu studie, co se týče aspektu prokázání asociace mezi poklesem hladiny katecholaminů a ukazateli výsledných morfologických změn, oslabila skutečnost, že stanovení nadprodukce katecholaminů vylučováním močí bylo před počátkem diagnostiky založené na metanefrinech provedeno pouze u 70 % nemocných s FEO.

Snažili jsme se, aby se obě studijní skupiny (PA a EH) na začátku studie co nejvíce shodovaly ve většině základních charakteristik, především věku, systolického TK a zastoupení mužů a žen. To je však velmi obtížně dosažitelný cíl, neboť nemocní s EH se v zásadě liší od běžné populace a většina z nich má rysy metabolického syndromu s dopadem na kardiovaskulární zdraví. Proto by skupina nemocných s EH měla být považována spíše za skupinu srovnávací než referenční.

V průběhu výzkumu se nám nepodařilo dosáhnout dostatečného poklesu krevního tlaku u nemocných s EH, u nichž bylo sledované snížení TK méně výrazné ve srovnání s nemocnými s FEO po adrenalectomii (~ 6/4 u EH vs ~ 15/8 mm Hg u PA). Kromě toho u významné části nemocných s EH (42 %) nedosáhl výsledný TK cílové hodnoty <140/90. V důsledku toho nebyly u nemocných s EH pozorovány příznivé účinky na hmotnost LK a IMT karotidy.

Důslednější kontrola krevního tlaku nebo zařazení nemocných s neléčenou nově diagnostikovanou hypertenzí by lépe "vyrovnaly" obě skupiny z hlediska snížení krevního tlaku během sledování. Pokud by rozdíl v primárních cílech mezi nemocnými s FEO a hypertenzí přetrvával ve výše uvedeném scénáři, podporovalo by to hypotézu přímého účinku nadbytku katecholaminů.

Četnost různých skupin antihypertenziv, které nemocní užívali na začátku studie, nebyla u obou skupin nemocných identická. Intervenční studie u nemocných s EH ukázaly, že léčba léky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém a blokátory vápníkových kanálů může mít nadřazený účinek na regresi aterosklerózy a hypertrofii levé srdeční komory ve srovnání s léčbou diuretiky a beta-blokátory, nezávisle na snížení krevního tlaku. V naší studii byli nemocní s EH, léčení inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu nebo blokátory vápníkových kanálů, ve vyšším procentuálním zastoupení než nemocní s FEO

(54 % vs. 24 % a 52 % vs. 38 %). Nicméně tato nerovnováha v terapii mohla spíše snížit meziskupinový efekt rozdílu v účincích léčby, než aby zkreslovala výsledky ve prospěch skupiny nemocných s FEO.

Hodnocení hmotnosti levé srdeční komory bylo provedeno pouze pomocí metody hodnotící tloušťky stěny. Validace výsledků pomocí jiné metody, například „plocha-délka“ (Lang R. M. et al., 2015), nebyla provedena, protože relevantní echokardiografické ukazatele nebyly shromážděny v časném stádiu naší studie.

Také postižení levé komory u 5 nemocných (10 %) s FEO zjištěným na počátku studie pravděpodobně umožnilo větší míru zlepšení, která byla zjištěna na konci studie.

10 ZHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ A CÍLŮ PRÁCE

V naší práci jsme se zaměřili na remodelaci intimo-mediálního komplexu společné karotidy u nemocných s primární a sekundární hypertenzí.

V první části jsme zkoumali změnu charakteru a vlastností textury intimo-mediálního komplexu společné karotidy u nemocných s primárním aldosteronismem (PA) a pomocí Haralickových příznaků a waveletů ji srovnali s vlastnostmi textury u nemocných s esenciální hypertenzí (EH) a normotenzními jedinci.

Zjistili jsme, že nemocní s PA a EH, kteří spolu vytvořili ještě další skupinu nemocných s hypertenzí (hypertonici), měli významně vyšší intimo-mediální tloušťku (IMT), měřenou v distálním segmentu společné karotidy, než normotenzní jedinci tvořící kontrolní skupinu. Nemocní s PA měli navíc signifikantně vyšší hodnoty IMT společné karotidy ve srovnání s nemocnými s EH. Tento rozdíl zůstal statisticky významný i po adjustaci na věk a průměrný 24hodinový systolický tlak. Naopak IMT měřená v segmentu karotického bulbu se mezi oběma skupinami hypertoniků významně nelišila. Tato zjištění jsou v souladu s dříve publikovanými studiemi, včetně našich vlastních prací.

Analýza texturních příznaků odhalila statisticky významný rozdíl mezi skupinou hypertoniků a kontrolní skupinou. Většina ze 150 zkoumaných příznaků, konkrétně 111 z nich, vykazovala signifikantní rozdíl. Nicméně žádný z těchto texturních příznaků nedokázal samostatně jednoznačně rozlišit mezi skupinou nemocných s PA a EH.

V rámci studie jsme využili strojového učení k trénování algoritmu XGBoost. Cílem bylo, aby tento algoritmus na základě hodnocení změn textury sonografického obrazu dokázal automaticky rozpoznat obě onemocnění s určitou mírou přesnosti.

V zásadním klinickém úkolu rozlišování mezi PA a EH jsme dosáhli úspěšnosti klasifikace na úrovni 73 %, vyhodnocenou metodou leave-one-out. Tento výsledek je nadějný i při porovnání se správností endokrinologických testů sloužících v klinice jako zlatý standard, které dosahují klasifikační přesnosti 92 %. Naše metoda dosáhla lepšího skóre, než 57% přesnost predikce založené na klinických charakteristikách, včetně věku a hodnot krevního tlaku v kombinaci s laboratorními hodnotami, jež zahrnovaly hladinu glykémie, triglyceridů a hladiny HDL, LDL a celkového cholesterolu, nebo než 63% přesnost výše uvedených charakteristik a laboratorních hodnot v kombinaci s parametry IMT.

Výsledky naší práce tedy potvrdily naši hypotézu, že u nemocných s PA zvýšené hladiny aldosteronu vedou k remodelaci cévní stěny a zvýšení poměru tuniky medie k cévnímu lumen. Analýzou textury sonografického obrazu se nám podařilo odlišit nemocné s hypertenzí od normotenzních jedinců. Vytrénováním algoritmu XGBoost jsme dosáhli nadějně klasifikační predikce i v rozlišení nemocných s PA od EH, a to přesto, že se nemocní v jednotlivých texturních příznacích signifikantně nelišili.

Pokud by se nám podařilo přesnost naší metody ještě zvýšit a integrovat ji do standardních klinických postupů, mohli bychom v konečném důsledku přispět k včasné diagnostice a správné léčbě PA, což by v budoucnosti mohlo vést k odvrácení pozdních kardiovaskulárních komplikací u těchto nemocných.

Ve druhé části studie jsme se zaměřili na zkoumání hodnot IMT společné karotidy u nemocných s FEO, EH a normotenzními jedinci. Naším cílem bylo prokázat, že nadprodukce katecholaminů přispívá k nárůstu IMT nezávisle na přítomnosti hypertenze, a pokusit se identifikovat další faktory, které by k tomuto procesu mohly přispívat.

Třetí část naší práce se soustředila na reverzibilitu těchto strukturálních změn. Naším cílem bylo prokázat regresi IMT a hypertrofie levé komory srdeční (LK) 5 let po odstranění vyvolávající příčiny nadprodukce katecholaminů provedením adrenalektomie.

Ze sledovaných echokardiografických parametrů a měření IMT se nám na počátku studie podařilo prokázat vyšší hodnoty IMT pouze v distální části společné karotidy (CCA) u nemocných s FEO, ve srovnání s nemocnými s EH.

Po adrenalektomii se snížily všechny parametry IMT karotidy, ale pouze změna naměřená v CCA dosáhla statistické významnosti. V případě nemocných s EH se během sledování všechny parametry IMT karotidy zvýšily. Rozdíl dosáhl statistické významnosti u CCA a v hodnotě kombinované IMT (CCA-IMT + CB-IMT).

Tloušťka IVS, hmotnost LK a index hmotnosti LK (bez ohledu na typ indexace) se po adrenalektomii významně snížily, ve srovnání s nulovou změnou nebo naopak zvýšením u nemocných s EH, přičemž tyto rozdíly mezi skupinami byly statisticky významné.

Hodnoty IMT a hmotnostní indexy LK na začátku studie jak u nemocných s FEO, tak i u nemocných s EH pozitivně korelovaly s věkem a krevním tlakem změřeným před zařazením do studie, přičemž u nemocných s EH byla tato korelace mnohem silnější.

Po odstranění nádoru adrenalektomií jsme však nepozorovali žádné významné korelace mezi změnou indexů IMT nebo hmotnosti LK a poklesem TK nebo snížením hladin katecholaminů v moči. Stejně tak nebyla zjištěna významná korelace mezi změnou IMT a hmotnostními indexy LK.

Částečně jsme tedy potvrdili naši hypotézu, že u nemocných s FEO dochází vlivem nadprodukce katecholaminů ke strukturálním změnám cévní stěny a že adrenalektomie může vést k regresi těchto změn.

ZÁVĚR

V rámci naší studie se nám podařilo vytrénovat automatický klasifikační algoritmus XGBoost pro kvantitativní a kvalitativní hodnocení textury cévní stěny ultrazvukových snímků distální části společné karotidy. Prezentované změny textury u nemocných s hypertenzí by mohly pomoci upozornit na diagnózu primárního aldosteronismu při rutinním ultrazvukovém vyšetření karotid.

Přestože přesnost predikce v současnosti nedosahuje dostatečné úrovně na to, aby byla přímo použitelná v klinické praxi, ukázali jsme, že je přesto možné rozlišovat rozdíly v textuře karotické stěny mezi esenciální hypertenzí a primárním aldosteronismem. Pokud by tato metoda byla začleněna do standardních klinických postupů, mohlo by to potenciálně vést ke zlepšení časné diagnostiky a léčby primárního aldosteronismu, což by mohlo vést k odvrácení pozdních kardiovaskulárních komplikací u těchto nemocných.

Naše dlouhodobá studie u nemocných s feochromocytomem potvrdila, že po adrenalectomii může docházet k regresi přítomných abnormalit cév a myokardu. Tyto účinky kontrastují s téměř opačným trendem u nemocných s esenciální hypertenzí. Přesný mechanismus této reverzní pozitivní remodelace po adrenalectomii zůstává neznámý, protože nebyla zjištěna korelace s poklesem krevního tlaku ani s hladinou katecholaminů po operaci.

SOUHRN

V naší práci jsme se zaměřili na studium remodelace intimo-mediálního komplexu společné karotidy u nemocných s primární a sekundární hypertenzí. Práce se skládá ze dvou částí. V první části jsme analyzovali změny v textuře intimo-mediálního komplexu společné karotidy u nemocných s primárním aldosteronismem (PA). Ze 150 zkoumaných texturních příznaků 111 vykazovalo statisticky významný rozdíl mezi skupinou hypertoniků, sestávající z nemocných s PA a esenciální hypertenzí (EH), a normotenzními jedinci, avšak tyto příznaky nedokázaly jednotlivě spolehlivě rozlišit mezi nemocnými s PA a EH.

V rámci studie jsme také vytrénovali algoritmus XGBoost za použití strojového učení s cílem rozpoznat obě onemocnění na základě hodnocení textury sonografických obrazů. Algoritmus dosáhl úspěšnosti klasifikace 73 %, což je nadějný výsledek, a to i ve srovnání s klasifikační přesností standardních endokrinologických testů, které v naší práci dosáhly přesnosti 92 %. Naše studie potvrdila, že u nemocných s PA lze sonografickým vyšetřením detekovat specifické strukturální změny ve stěně karotidy a že trénovaný algoritmus XGBoost představuje nadějný nástroj pro rozpoznání těchto nemocných, přestože jednotlivé texturní příznaky obě hypertenzní skupiny od sebe neodlišovaly.

Ve druhé části našeho výzkumu jsme se zaměřili na studium intimo-mediální tloušťky (IMT) společné karotidy u nemocných s feochromocytomem (FEO), EH a u normotenzních jedinců. Naše výsledky ukázaly, že nadměrná produkce katecholaminů může přispívat ke zvýšení IMT, a to nezávisle na přítomnosti hypertenze. Pozorovali jsme vyšší hodnoty IMT v distální části společné karotidy u nemocných s FEO ve srovnání s nemocnými s EH. Po provedení adrenalektomie došlo k poklesu těchto hodnot, přičemž změna v distální části karotidy byla statisticky významná.

Naše dlouhodobá studie u nemocných s FEO potvrdila, že po adrenalektomii může dojít k regresi stávajících cévních a myokardiálních abnormalit, což je v kontrastu s téměř opačným trendem u nemocných s EH. I když přesný mechanismus této reverzní pozitivní remodelace po adrenalektomii zůstává nejasný, jelikož jsme nezjistili žádnou korelaci s poklesem krevního tlaku nebo snížením hladiny katecholaminů po operaci, naše výsledky podporují hypotézu, že adrenalektomie může vést k regresi strukturálních změn cévní stěny způsobených nadměrnou produkcí katecholaminů.

SUMMARY

Our research focused on the remodeling of the intima-media complex of the common carotid artery in patients with primary and secondary hypertension. The work is divided into two parts. In the first part, we analyzed texture changes in the intima-media complex in patients with primary aldosteronism (PA). Out of 150 texture features examined, 111 indicated a statistically significant difference between hypertensive patients, which included those with PA and essential hypertension (EH), and normotensive individuals. However, these features could not individually distinguish reliably between PA and EH.

As a part of this study, we trained the XGBoost algorithm using machine learning to recognize both diseases based on the evaluation of the texture of sonographic images. The algorithm achieved a 73% classification success rate, a promising outcome compared to the 92% accuracy of standard endocrinological tests. Our study confirmed that specific structural changes of the carotid wall can be identified in patients with PA, and that the trained XGBoost algorithm presents a promising tool for the classification of these patients, despite the fact that individual texture features did not distinguish between the two hypertensive groups.

In the second part, we studied the intima-media thickness (IMT) of the common carotid artery in patients with pheochromocytoma (PHEO), EH, and normotensive individuals. Findings indicate that excessive catecholamines production can contribute to an increased IMT, independent of the presence of hypertension. We observed elevated IMT values in the distal part of the carotid artery in patients with PHEO, compared to those with EH. Following adrenalectomy, these values decreased, with the alteration in the distal part of the carotid artery proving to be statistically significant.

We confirmed in a longitudinal PHEO study that adrenalectomy can trigger a regression of pre-existing vascular and myocardial abnormalities. This contrasts with the near-opposite trend seen in EH patients. The exact mechanism of this post-adrenalectomy reverse positive remodeling remains unclear, as there was no correlation with decreased blood pressure or post-operative catecholamine levels. However, our results support the hypothesis that adrenalectomy can induce a regression of vascular wall changes due to excessive catecholamine production.

PUBLIKAČNÍ ČINNOST AUTORA

První autor a spoluautor:

Majtan B, Zelinka T, Rosa J, Petrák O, Krátká Z, Štrauch B, Tuka V, Vráňková A, Michalský D, Novák K, Wichterle D, Widimský J Jr, Holaj R: *Long-Term Effect of Adrenalectomy on Cardiovascular Remodeling in Patients With Pheochromocytoma*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2017, vol. 102, s. 1208–1217. ISSN 0021-972X (IF 5,455)

Kaushik S, **Majtan B**, Holaj R, Baručić D, Kološová B, Widimský J Jr, & Kybic J: *The Effect of Primary Aldosteronism on Carotid Artery Texture in Ultrasound Images*. Diagnostics, 2022, vol. 12 (12), 3206. (IF 3,992)

Spoluautor:

Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Štrauch B, Vráňková A, **Majtan B**, Spáčil J, Malík J, Widimský J Jr.: *Increased carotid intima-media thickness in patients with pheochromocytoma in comparison to essential hypertension*. Journal of human Hypertension, 2009, 23(5):350–358. (IF 2,289)

Jimbo R, Kawakami-Mori F, Hirohama D, Shimizu Y, Yatomi Y, Fukumoto S, **Majtan B**, Fujita T, Shimosawa T: *Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in the absence of Klotho deficiency*, Kidney international. 2014, 85(5): 1103–11. (IF 6,606)

Shimosawa T, Kaneko T, Qingyou X, Miyamoto Y, Mu Shengyu, Wang H, Ogura S, Jimbo R, **Majtan B**, Uetake Y, Hirohama D, Kawakami-Mori F, Fujita T, Yatomi Y: *Oxidative Stress in Multiple Organ Damage in Hypertension, Diabetes and CKD, Mechanisms and New Therapeutic Possibilities*. INTECH Open Access Publisher. 2012 (IF 1,23)

Mořovská Z, Hlinomaz O, Miklík R, Hromádka M, Varvařovský I, Dušek J, Knot J, Jarkovský J, Kala P, Rokyta R, Toušek F, Kramaříkova P, **Majtan B**, Šimek S, Branny M, Mrózek J, Červinka P, Ostřanský J, Widimský: *Prasugrel versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study*, Circulation, 2016 Nov 22;134(21):1603–1612. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823. (IF 23.054)

Mořovská Z, Hlinomaz O, Miklík R, Hromádka M, Varvařovský I, Dušek J, Knot J, Jarkovský J, Kala P, Rokyta R, Toušek F, Kramaříkova P, **Majtan B**, Šimek S, Branny M, Mrózek J, Červinka P, Ostřanský J, Widimský: *PRAGUE-18 Study Group, 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor*, Journal of the American College of Cardiology, 2018; 71(4):371–381. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.008. (IF 18.639)

Hlinomaz O, Sabbah, M, Knot J, Miklík R, Hromádka M, Varvařovský I, Dušek J, Jarkovský J, Jarkovský J, Toušek F, **Majtan B**, Šimek S, Branny M, Svoboda M, Widimský P, Mořovská Z: *Clinical outcomes with drug-eluting stents, bare-metal stents, and bioresorbable scaffolds implanted in patients with AMI treated with primary PCI. Data from the Prague-18 trial*. European Heart Journal, 2021; 42 (Supplement_1), ehab724-2158. (IF 22,673)

Hlinomaz O, Mořovská Z, Knot J, Miklík R, Hromádka M, Varvařovský I, Dušek J, Jarkovský J, Toušek F, **Majtan B**, Šimek S, Branny M, Svoboda M, Widimský P: *P1727 Prognosis predictors of patients with initial cardiogenic shock complicated acute myocardial infarction treated with primary angioplasty and intense antiplatelet therapy. PRAGUE-18 shock substudy*. 2019; European Heart Journal, 40(Supplement_1), ehz748-0482. (22.673)

Hlinomaz O, Mořovská Z, Knot J, Miklík R, Sabbah, M, Hromádka M, Varvařovský I, Dušek J, Jarkovský J, Svoboda M, Toušek F, **Majtan B**, Šimek S, Branny M, Jarkovský J: *Stent Selection for Primary Angioplasty and Outcomes in the Era of Potent Antiplatelets. Data from the Multicenter Randomized Prague-18 Trial*. Journal of Clinical Medicine, 2021; 10(21), 5103. (IF 4,964)

Hromádka M, Mořovská Z, Hlinomaz O, Kala P, Varvařovský I, Dušek J, Svoboda M, Jarkovský J, Toušek F, **Majtan B**, Šimek S, Branny M, Mrózek J, Červinka P, Widimský P: *Relationship between symptom-onset-to-balloon time and outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention*. European Heart Journal, 2020 41(Supplement_2), ehaa946-1648. (IF 22,673)

Dušek J, Mořovská Z, Hlinomaz O, Miklík R, Hromádka M, Varvařovský I, Jarkovský J, Toušek F, **Majtan B**, Šimek S, Branny M, Mrózek J, Widimský P: *The prognostic significance of periprocedural infarction in the era of potent antithrombotic therapy. The PRAGUE-18 substudy*. International Journal of Cardiology, 2020; 319, 1–6. (IF 4,164)

Pavlovič J, Střítecký J, Čvančara M, **Majtan B**, Volman H, Beer M, Sabolová L, Lenártová J, Macháček T: *Possible Pitfalls of Autocapture and Automatic Capture Management Algorithms or Trust but Verify-Post Marketing Study*. 2017; Int J Cardiovasc Res 6: 4. doi: 10.4172/2324, 8602, 2. (IF 2,316)

OCENĚNÍ AUTORA

Majtan B, Holaj R: *Texturní příznaky intimo-mediální tloušťky*, Dny mladých internistů Olomouc 2007 – 1. místo v sekci Studentská vědecká práce

Majtan B, Shimosawa T, Holaj R: *The Haralick texture features of the intima-media complex of the common carotid artery in patients with primary aldosteronism*. Hypertension 2006 Berlin – oceněno travel grantem

Majtan B, Jimbo R, Holaj R, Fujita T, Shimosawa T: *Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification*, The 14th International Congress of Endocrinology (ICE 2010) in Kyoto – oceněno travel grantem

Majtan B, Zelinka T, Štrauch B, Holaj R: *Long-term effect of adrenalectomy on cardiovascular remodeling in patients with pheochromocytoma*. XXVI. Výroční sjezd České kardiologické společnosti Brno 2018 – prezentována v sekci To nejlepší z české kardiologie

REFERENCE

- Ahlman, H. (2006). "Malignant pheochromocytoma: state of the field with future projections." Ann N Y Acad Sci 1073: 449-464.
- Alrezk, R., A. Suarez, I. Tena and K. Pacak (2018). "Update of Pheochromocytoma Syndromes: Genetics, Biochemical Evaluation, and Imaging." Frontiers in Endocrinology 9.
- Amar, L., E. Baudin, N. Burnichon, S. Peyrard, S. Silvera, J. Bertherat, X. Bertagna, M. Schlumberger, X. Jeunemaitre, A. P. Gimenez-Roqueplo and P. F. Plouin (2007). "Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas." J Clin Endocrinol Metab 92(10): 3822-3828.
- Antonio, K., M. M. N. Valdez, L. Mercado-Asis, D. Taïeb and K. Pacak (2020). "Pheochromocytoma/paraganglioma: recent updates in genetics, biochemistry, immunohistochemistry, metabolomics, imaging and therapeutic options." Gland Surgery 9(1): 105-123.
- Anversa, P., T. Palackal, E. H. Sonnenblick, G. Olivetti and J. M. Capasso (1990). "Hypertensive cardiomyopathy. Myocyte nuclei hyperplasia in the mammalian rat heart." J Clin Invest 85(4): 994-997.
- Bakris, G. L. and M. Sorrentino (2017). Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease E-Book, Elsevier Health Sciences.
- Baldassarre, D., M. Amato, A. Bondioli, C. R. Sirtori and E. Tremoli (2000). "Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors." Stroke 31(10): 2426-2430.
- Balkestein, E. J., J. G. Wang, H. A. Struijker-Boudier, C. Barlassina, G. Bianchi, W. H. Birkenhäger, E. Brand, E. Den Hond, R. Fagard and S.-M. Herrmann (2002). "Carotid and femoral intima-media thickness in relation to three candidate genes in a Caucasian population." Journal of hypertension 20(8): 1551-1561.
- Bernini, G., F. Galetta, F. Franzoni, M. Bardini, C. Taurino, M. Bernardini, L. Ghiadoni, M. Bernini, G. Santoro and A. Salvetti (2008). "Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism." Journal of hypertension 26(12): 2399-2405.
- Bernini, G., F. Galetta, F. Franzoni, M. Bardini, C. Taurino, A. Moretti, M. Bernini, P. Berti, P. Miccoli and A. Salvetti (2008). "Normalization of catecholamine production following resection of phaeochromocytoma positively influences carotid vascular remodelling." European journal of endocrinology 159(2): 137-143.
- Berroug, J., C. E. Korcarz, C. K. Mitchell, J. M. Weber, L. Tian, M. M. McDermott and J. H. Stein (2019). "Brachial artery intima-media thickness and grayscale texture changes in patients with peripheral artery disease receiving supervised exercise training in the PROPEL randomized clinical trial." Vasc Med 24(1): 12-22.

Beuschlein, F. (2013). "Regulation of aldosterone secretion: from physiology to disease." Eur J Endocrinol 168(6): 13-0263.

Bezanson, J., A. Edelman, S. Karpinski and V. B. Shah (2017). "Julia: A fresh approach to numerical computing." SIAM review 59(1): 65-98.

Bogman, K., D. Schwab, M.-L. Delporte, G. Palermo, K. Amrein, S. Mohr, M. C. De Vera Mudry, M. J. Brown and P. Ferber (2017). "Preclinical and early clinical profile of a highly selective and potent oral inhibitor of aldosterone synthase (CYP11B2)." Hypertension 69(1): 189-196.

Bonithon-Kopp, C., X. Jouven, A. Taquet, P. J. Touboul, L. Guize and P. Y. Scarabin (1993). "Early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged women. A follow-up study." Stroke 24(12): 1837-1843.

Bonithon-Kopp, C., P. J. Touboul, C. Berr, C. Leroux, F. Mainard, D. Courbon and P. Ducimetiere (1996). "Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study." Arterioscler Thromb Vasc Biol 16(2): 310-316.

Borlaug, B. A. and D. A. Kass (2011). "Ventricular–vascular interaction in heart failure." Cardiology clinics 29(3): 447-459.

Bots, M. L., A. Hofman, A. M. de Bruyn, P. T. de Jong and D. E. Grobbee (1993). "Isolated systolic hypertension and vessel wall thickness of the carotid artery. The Rotterdam Elderly Study." Arterioscler Thromb 13(1): 64-69.

Braith, R. W., R. M. Mills Jr, C. S. Wilcox, G. L. Davis and C. E. Wood (1996). "Breakdown of blood pressure and body fluid homeostasis in heart transplant recipients." Journal of the American College of Cardiology 27(2): 375-383.

Braith, R. W., R. M. Mills, C. S. Wilcox, M. J. Mitchell, J. A. Hill and C. E. Wood (2000). "High dose angiotensin-converting enzyme inhibition prevents fluid volume expansion in heart transplant recipients." Journal of the American College of Cardiology 36(2): 487-492.

Bravo, E. L. (1994). "Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma." Endocr Rev 15(3): 356-368.

Bravo, E. L. and R. Tagle (2003). "Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects." Endocr Rev 24(4): 539-553.

Briet, M. and E. L. Schiffrin (2010). "Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system." Nat Rev Nephrol 6(5): 261-273.

Calhoun, D. A. (2006). Aldosterone and cardiovascular disease: smoke and fire, Am Heart Assoc. 114: 2572-2574.

Campbell, S. E., J. S. Janicki, B. B. Matsubara and K. T. Weber (1993). "Myocardial fibrosis in the rat with mineralocorticoid excess. Prevention of scarring by amiloride." Am J Hypertens 6(6 Pt 1): 487-495.

- Cao, W., M. Shi, L. Wu, J. Li, Z. Yang, Y. Liu, C. S. Wilcox and F. F. Hou (2019). "Adipocytes initiate an adipose-cerebral-peripheral sympathetic reflex to induce insulin resistance during high-fat feeding." Clinical Science 133(17): 1883-1899.
- Cao, W., Q. G. Zhou, J. Nie, G. B. Wang, Y. Liu, Z. M. Zhou and F. F. Hou (2011). "Albumin overload activates intrarenal renin–angiotensin system through protein kinase C and NADPH oxidase-dependent pathway." Journal of hypertension 29(7): 1411-1421.
- Catena, C., G. Colussi, R. Lapenna, E. Nadalini, A. Chiuch, P. Gianfagna and L. A. Sechi (2007). "Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism." Hypertension 50(5): 911-918.
- Cifkova, R., Z. Skodova, J. Bruthans, J. Holub, V. Adamkova, M. Jozifova, M. Galovcova, P. Wohlfahrt, A. Krajcoviechova, Z. Petrzilkova and V. Lanska (2010). "Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008." J Hypertens 28(11): 2196-2203.
- Cingolani, O. H. (2019). "Cardiovascular risks and organ damage in secondary hypertension." Endocrinology and Metabolism Clinics 48(4): 657-666.
- Coleman, T. G., H. J. Granger and A. C. GUYTON (1971). "Whole-body circulatory autoregulation and hypertension." Circulation Research 28(5_suppl_2): II-76-II-87.
- Conn, J. W., E. L. Cohen and D. R. Rovner (1964). "Suppression of Plasma Renin Activity in Primary Aldosteronism." JAMA 190: 213-221.
- Conn, J. W., R. F. Knopf and R. M. Nesbit (1964). "Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases." The American Journal of Surgery 107(1): 159-172.
- Cowley, A. W., Jr. (2008). "Renal medullary oxidative stress, pressure-natriuresis, and hypertension." Hypertension 52(5): 777-786.
- Crona, J., D. Taieb and K. Pacak (2017). "New Perspectives on Pheochromocytoma and Paraganglioma: Toward a Molecular Classification." Endocr Rev 38(6): 489-515.
- Crouse, J. R., U. Goldbourt, G. Evans, J. Pinsky, A. R. Sharrett, P. Sorlie, W. Riley and G. Heiss (1996). "Risk factors and segment-specific carotid arterial enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort." Stroke 27(1): 69-75.
- Crout, J. R. and A. Sjoerdsma (1960). "Catecholamines in the localization of pheochromocytoma." Circulation 22: 516-525.
- Crowley, S. D. and T. M. Coffman (2014). "The inextricable role of the kidney in hypertension." The Journal of clinical investigation 124(6): 2341-2347.
- Crowley, S. D., S. B. Gurley, M. J. Herrera, P. Ruiz, R. Griffiths, A. P. Kumar, H.-S. Kim, O. Smithies, T. H. Le and T. M. Coffman (2006). "Angiotensin II causes hypertension and

cardiac hypertrophy through its receptors in the kidney." Proceedings of the National Academy of Sciences 103(47): 17985-17990.

Curnow, A. C., S. R. Gonsalez, V. R. Gogulamudi, B. Visniauskas, E. E. Simon, A. A. Gonzalez, D. S. Majid, L. S. Lara and M. C. Prieto (2020). "Low nitric oxide bioavailability increases renin production in the collecting duct." Frontiers in Physiology 11: 559341.

Curtis, J. J., R. G. Luke, H. P. Dustan, M. Kashgarian, J. D. Whelchel, P. Jones and A. G. Diethelm (1983). "Remission of essential hypertension after renal transplantation." New England Journal of Medicine 309(17): 1009-1015.

Cuspidi, C., R. Dell'Oro, C. Sala, M. Tadic, E. Gherbesi, G. Grassi and G. Mancia (2017). "Renal artery stenosis and left ventricular hypertrophy: an updated review and meta-analysis of echocardiographic studies." Journal of Hypertension 35(12): 2339-2345.

Cuspidi, C., C. Sala, F. Negri, G. Mancia and A. Morganti (2012). "Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies." Journal of human hypertension 26(6): 343-349.

Dahia, P. L. (2014). "Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity." Nat Rev Cancer 14(2): 108-119.

Dahl, L. K., M. Heine and K. Thompson (1972). "Genetic influence of renal homografts on the blood pressure of rats from different strains." Proc Soc Exp Biol Med 140(3): 852-856.

Denolle, T., G. Chatellier, J. Julien, C. Battaglia, P. Luo and P. F. Plouin (1993). "Left ventricular mass and geometry before and after etiologic treatment in renovascular hypertension, aldosterone-producing adenoma, and pheochromocytoma." Am J Hypertens 6(11 Pt 1): 907-913.

Devereux, R. B. (1987). "Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods." Hypertension 9(2_pt_2): II19.

Dibona, G. F. (2000). "Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers." American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 279(5): R1517-R1524.

Diedrich, A., J. Jordan, J. Tank, J. R. Shannon, R. Robertson, F. C. Luft, D. Robertson and I. Biaggioni (2003). "The sympathetic nervous system in hypertension: assessment by blood pressure variability and ganglionic blockade." Journal of hypertension 21(9): 1677-1686.

Donazzan, L., F. Mahfoud, D. Linz, S. Ewen, C. Ukena and M. Böhm (2014). "Novel and nonpharmacologic approaches to cardio-protection in hypertension." Current hypertension reports 16: 1-9.

Eisenhofer, G., D. S. Goldstein, P. Sullivan, G. Csako, F. M. Brouwers, E. W. Lai, K. T. Adams and K. Pacak (2005). "Biochemical and clinical manifestations of dopamine-

producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine." J Clin Endocrinol Metab 90(4): 2068-2075.

Eisenhofer, G., D. S. Goldstein, M. M. Walther, P. Friberg, J. W. Lenders, H. R. Keiser and K. Pacak (2003). "Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true-from false-positive test results." J Clin Endocrinol Metab 88(6): 2656-2666.

Eisenhofer, G., A. Prejbisz, M. Peitzsch, C. Pamporaki, J. Masjkur, N. Rogowski-Lehmann, K. Langton, E. Tsourdi, M. Pęczkowska, S. Fliedner, T. Deutschbein, F. Megerle, H. J. L. M. Timmers, R. Sinnott, F. Beuschlein, M. Fassnacht, A. Januszewicz and J. W. M. Lenders (2018). "Biochemical Diagnosis of Chromaffin Cell Tumors in Patients at High and Low Risk of Disease: Plasma versus Urinary Free or Deconjugated O-Methylated Catecholamine Metabolites." Clinical Chemistry 64(11): 1646-1656.

Elijovich, F., M. H. Weinberger, C. A. Anderson, L. J. Appel, M. Bursztyn, N. R. Cook, R. A. Dart, C. H. Newton-Cheh, F. M. Sacks and C. L. Laffer (2016). "Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association." Hypertension 68(3): e7-e46.

Engström, G., B. Hedblad, G. Berglund, L. Janzon and F. Lindgärde (2007). "Plasma levels of complement C3 is associated with development of hypertension: a longitudinal cohort study." Journal of human hypertension 21(4): 276-282.

Erami, C., H. Zhang, J. G. Ho, D. M. French and J. E. Faber (2002). " α 1-Adrenoceptor stimulation directly induces growth of vascular wall in vivo." American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 283(4): H1577-H1587.

Erem, C., M. Kocak, H. Onder Ersoz, S. Ersoz and Y. Yucel (2005). "Epinephrine-secreting cystic pheochromocytoma presenting with an incidental adrenal mass: a case report and a review of the literature." Endocrine 28(2): 225-230.

Espeland, M. A., T. E. Craven, W. A. Riley, J. Corson, A. Romont and C. D. Furberg (1996). "Reliability of longitudinal ultrasonographic measurements of carotid intimal-medial thicknesses. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study Research Group." Stroke 27(3): 480-485.

Faber, J. E., N. Yang and X. Xin (2001). "Expression of alpha-adrenoceptor subtypes by smooth muscle cells and adventitial fibroblasts in rat aorta and in cell culture." J Pharmacol Exp Ther 298(2): 441-452.

Fagard, R. and J. Staessen (1991). "Relation of cardiac output at rest and during exercise to age in essential hypertension." The American journal of cardiology 67(7): 585-589.

Farrugia, F., G. Martikos, P. Tzanetis, A. Charalampopoulos, E. Misiakos, N. Zavras and D. Sotiropoulos (2017). "Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature." Endocrine Regulations 51(3): 168-181.

Farrugia, F. A. and A. Charalampopoulos (2019). "Pheochromocytoma." Endocr Regul 53(3): 191-212.

- Fasciolo, J. C., B. A. Houssay and A. C. Taquini (1938). "The blood-pressure raising secretion of the ischaemic kidney." The Journal of Physiology 94(3): 281.
- Feldman, R. D. and R. Gros (2013). "Vascular effects of aldosterone: sorting out the receptors and the ligands." Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 40(12): 916-921.
- Ferrara, L. A., M. Mancini, A. Celentano, M. Galderisi, R. Iannuzzi, T. Marotta and I. Gaeta (1994). "Early changes of the arterial carotid wall in uncomplicated primary hypertensive patients. Study by ultrasound high-resolution B-mode imaging." Arterioscler Thromb 14(8): 1290-1296.
- Ferreira, V. M., M. Marcelino, S. K. Piechnik, C. Marini, T. D. Karamitsos, N. A. B. Ntusi, J. M. Francis, M. D. Robson, J. R. Arnold, R. Mihai, J. D. J. Thomas, M. Herincs, Z. K. Hassan-Smith, A. Greiser, W. Arlt, M. Korbonits, N. Karavitaki, A. B. Grossman, J. A. H. Wass and S. Neubauer (2016). "Pheochromocytoma Is Characterized by Catecholamine-Mediated Myocarditis, Focal and Diffuse Myocardial Fibrosis, and Myocardial Dysfunction." Journal of the American College of Cardiology 67(20): 2364-2374.
- Filippatos, G., S. D. Anker, R. Agarwal, B. Pitt, L. M. Ruilope, P. Rossing, P. Kolkhof, P. Schloemer, I. Tornus and A. Joseph (2021). "Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes." Circulation 143(6): 540-552.
- Fishbein, L., I. Leshchiner, V. Walter, L. Danilova, A. G. Robertson, A. R. Johnson, T. M. Lichtenberg, B. A. Murray, H. K. Ghayee and T. Else (2017). "Comprehensive molecular characterization of pheochromocytoma and paraganglioma." Cancer cell 31(2): 181-193.
- Flammer, A. J., T. Anderson, D. S. Celermajer, M. A. Creager, J. Deanfield, P. Ganz, N. M. Hamburg, T. F. Lüscher, M. Shechter and S. Taddei (2012). "The assessment of endothelial function: from research into clinical practice." Circulation 126(6): 753-767.
- Folkow, B., G. Griyby and O. Thulesius (1958). "Adaptive structural changes of the vascular walls in hypertension and their relation to the control of the peripheral resistance." Acta Physiologica Scandinavica 44(3 - 4): 255-272.
- Fonseca, V. and P. M. Bouloux (1993). "Pheochromocytoma and paraganglioma." Baillieres Clin Endocrinol Metab 7(2): 509-544.
- Franco, O. H., A. Peeters, L. Bonneux and C. De Laet (2005). "Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis." Hypertension 46(2): 280-286.
- Funder, J. W. (2013). "Mineralocorticoid receptor antagonists: emerging roles in cardiovascular medicine." Integr Blood Press Control 6: 129-138.
- Funder, J. W., R. M. Carey, F. Mantero, M. H. Murad, M. Reincke, H. Shibata, M. Stowasser and W. F. Young, Jr. (2016). "The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." J Clin Endocrinol Metab 101(5): 1889-1916.

- Funder, J. W. and M. Reincke (2010). "Aldosterone: a cardiovascular risk factor?" Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease 1802(12): 1188-1192.
- Gaasch, W. H. and M. R. Zile (2011). "Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry." Journal of the American College of Cardiology 58(17): 1733-1740.
- Goldblatt, H., J. Lynch, R. F. Hanzal and W. W. Summerville (1934). "Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia." The Journal of experimental medicine 59(3): 347-379.
- Gordon, R. D., M. Stowasser and J. C. Rutherford (2001). "Primary aldosteronism: Are we diagnosing and operating on too few patients?" World Journal of Surgery 25(7): 941-947.
- Gordon, R. D., M. Stowasser, T. J. Tunny, S. A. Klemm and J. C. Rutherford (1994). "High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension." Clin Exp Pharmacol Physiol 21(4): 315-318.
- Gottdiener, J. S., J. Bednarz, R. Devereux, J. Gardin, A. Klein, W. J. Manning, A. Morehead, D. Kitzman, J. Oh and M. Quinones (2004). "American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials: a report from the american society of echocardiography's guidelines and standards committee and the task force on echocardiography in clinical trials." Journal of the American Society of Echocardiography 17(10): 1086-1119.
- Graham, J. B. (1951). "Pheochromocytoma and hypertension; an analysis of 207 cases." Int Abstr Surg 92(2): 105-121.
- Grassi, G., A. Mark and M. Esler (2015). "The sympathetic nervous system alterations in human hypertension." Circulation research 116(6): 976-990.
- Greenlee, M. M., I. J. Lynch, M. L. Gumz, B. D. Cain and C. S. Wingo (2011). "Mineralocorticoids stimulate the activity and expression of renal H⁺,K⁺-ATPases." J Am Soc Nephrol 22(1): 49-58.
- Grossman, E. and F. H. Messerli (2008). "Secondary hypertension: interfering substances." J Clin Hypertens (Greenwich) 10(7): 556-566.
- Güder, G., J. Bauersach, S. Frantz, D. Weismann, B. Allolio, G. Ertl, C. Angermann and S. Störk (2007). "Mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure." Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes 115(S 1): OR09_05.
- Gumz, M. L., M. P. Popp, C. S. Wingo and B. D. Cain (2003). "Early transcriptional effects of aldosterone in a mouse inner medullary collecting duct cell line." Am J Physiol Renal Physiol 285(4): F664-673.
- Gunawardane, P. T. K. and A. Grossman (2017). "Pheochromocytoma and Paraganglioma." Adv Exp Med Biol 956: 239-259.

Gupta, G., K. Pacak and A. A. S. Committee (2017). "Precision Medicine: An Update on Genotype/Biochemical Phenotype Relationships in Pheochromocytoma/Paraganglioma Patients." Endocr Pract 23(6): 690-704.

Gurley, S. B., R. C. Griffiths, M. E. Mendelsohn, R. H. Karas and T. M. Coffman (2010). "Renal actions of RGS2 control blood pressure." Journal of the American Society of Nephrology 21(11): 1847-1851.

Guyton, A. C. (1992). "Kidneys and fluids in pressure regulation. Small volume but large pressure changes." Hypertension 19(1 Suppl): I2-8.

Haralick, R. M. (1979). "Statistical and structural approaches to texture." Proceedings of the IEEE 67(5): 786-804.

Haralick, R. M. and L. G. Shapiro (1993). "Computer and robot vision." Vision Addison-Wesley Pub. Co 1: 453-507.

Harrison, D. G., T. M. Coffman and C. S. Wilcox (2021). "Pathophysiology of hypertension: the mosaic theory and beyond." Circulation research 128(7): 847-863.

Hassan, M., I. Murtza, A. Hira, S. Ali and K. Kifayat (2019). "Robust spatial fuzzy GMM based MRI segmentation and carotid artery plaque detection in ultrasound images." Computer methods and programs in biomedicine 175: 179-192.

Heagerty, A. M., E. H. Heerkens and A. S. Izzard (2010). "Small artery structure and function in hypertension." Journal of cellular and molecular medicine 14(5): 1037-1043.

Henry, R. M., P. J. Kostense, A. M. Spijkerman, J. M. Dekker, G. Nijpels, R. J. Heine, O. Kamp, N. Westerhof, L. M. Bouter and C. D. Stehouwer (2003). "Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study." Circulation 107(16): 2089-2095.

Hescot, S., M. Curras-Freixes, T. Deutschbein, A. van Berkel, D. Vezzosi, L. Amar, C. de la Fouchardiere, N. Valdes, F. Riccardi, C. Do Cao, J. Bertherat, B. Goichot, F. Beuschlein, D. Druil, L. Canu, P. Niccoli, S. Laboureaux, A. Tabarin, S. Leboulleux, B. Calsina, R. Libe, A. Faggiano, M. Schlumberger, F. Borson-Chazot, M. Mannelli, A. P. Gimenez-Roqueplo, P. Caron, H. Timmers, M. Fassnacht, M. Robledo, I. Borget, E. Baudin and T. European Network for the Study of Adrenal (2019). "Prognosis of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma (MAPP-Prono Study): A European Network for the Study of Adrenal Tumors Retrospective Study." J Clin Endocrinol Metab 104(6): 2367-2374.

Holaj, R., T. Zelinka, D. Wichterle, O. Petrák, B. Štrauch, A. Vráňková, B. Majtan, J. Spáčil, J. Malik and J. Widimský (2009). "Increased carotid intima-media thickness in patients with pheochromocytoma in comparison to essential hypertension." Journal of human hypertension 23(5): 350-358.

Holaj, R., T. Zelinka, D. Wichterle, O. Petrák, B. Štrauch and J. Widimský Jr (2007). "Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension." Journal of hypertension 25(7): 1451-1457.

Hollenberg, N. K. (2004). "Aldosterone in the development and progression of renal injury." Kidney international 66(1): 1-9.

Howard, G., A. R. Sharrett, G. Heiss, G. W. Evans, L. E. Chambless, W. A. Riley and G. L. Burke (1993). "Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators." Stroke 24(9): 1297-1304.

Humphrey, J. D., D. G. Harrison, C. A. Figueroa, P. Lacolley and S. Laurent (2016). "Central artery stiffness in hypertension and aging: a problem with cause and consequence." Circulation research 118(3): 379-381.

Chen, H., R. S. Sippel, M. S. O'Dorisio, A. I. Vinik, R. V. Lloyd and K. Pacak (2010). "The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer." Pancreas 39(6): 775-783.

Chen, T. and C. Guestrin (2016). Xgboost: A scalable tree boosting system. Proceedings of the 22nd acm sigkdd international conference on knowledge discovery and data mining.

Chobanian, A. V., G. L. Bakris, H. R. Black, W. C. Cushman, L. A. Green, J. L. Izzo Jr, D. W. Jones, B. J. Materson, S. Oparil and J. T. Wright Jr (2003). "The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report." Jama 289(19): 2560-2571.

Choi, M., U. I. Scholl, P. Yue, P. Bjorklund, B. Zhao, C. Nelson-Williams, W. Ji, Y. Cho, A. Patel, C. J. Men, E. Lolis, M. V. Wisgerhof, D. S. Geller, S. Mane, P. Hellman, G. Westin, G. Akerstrom, W. Wang, T. Carling and R. P. Lifton (2011). "K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension." Science 331(6018): 768-772.

Intengan, H. D. and E. L. Schiffrin (2000). "Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants." Hypertension 36(3): 312-318.

Ito, Y., Y. Fujimoto and T. Obara (1992). "The role of epinephrine, norepinephrine, and dopamine in blood pressure disturbances in patients with pheochromocytoma." World J Surg 16(4): 759-763; discussion 763-754.

John, H., W. H. Ziegler, D. Hauri and P. Jaeger (1999). "Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted?" Urology 53(4): 679-683.

Jochmanova, I. and K. Pacak (2016). "Pheochromocytoma: The First Metabolic Endocrine Cancer." Clinical Cancer Research 22(20): 5001-5011.

Kaelin, W. G., Jr. (2008). "The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O₂ sensing and cancer." Nat Rev Cancer 8(11): 865-873.

- Kane, G. C., B. L. Karon, D. W. Mahoney, M. M. Redfield, V. L. Roger, J. C. Burnett, S. J. Jacobsen and R. J. Rodeheffer (2011). "Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure." Jama 306(8): 856-863.
- Kang, J. M., W. J. Lee, W. B. Kim, T. Y. Kim, J.-M. Koh, S. J. Hong, J. Huh, J. Y. Ro, H. S. Chi and M. S. Kim (2005). "Systemic Inflammatory Syndrome and Hepatic Inflammatory Cell Infiltration Caused by an Interleukin-6 Producing Pheochromocytoma." 52(2): 193-198.
- Kannel, W. B. (1996). "Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment." Jama 275(20): 1571-1576.
- Kaplan, N. M. (2006). Pheochromocytoma (with a Preface About Incidental Adrenal Masses). Kaplan's Clinical Hypertension. N. M. Kaplan. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: 398-409.
- Kaplan, N. M. (2006). Primary aldosteronism. Kaplan's Clinical Hypertension. N. M. Kaplan. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: 410-433.
- Kaplan, N. M., R. G. Victor and J. T. Flynn Kaplan's clinical hypertension 2015.
- Karashima, S., T. Yoneda, M. Kometani, M. Ohe, S. Mori, T. Sawamura, K. Furukawa, T. Seta, M. Yamagishi and Y. Takeda (2016). "Comparison of eplerenone and spironolactone for the treatment of primary aldosteronism." Hypertension Research 39(3): 133-137.
- Khatami, A., A. Khosravi, T. Nguyen, C. P. Lim and S. Nahavandi (2017). "Medical image analysis using wavelet transform and deep belief networks." Expert Systems with Applications 86: 190-198.
- Khatami, F., M. Mohammadamoli and S. M. Tavangar (2018). "Genetic and epigenetic differences of benign and malignant pheochromocytomas and paragangliomas (PPGLs)." Endocr Regul 52(1): 41-54.
- Kinsman, B. J., S. S. Simmonds, K. N. Browning and S. D. Stocker (2017). "Organum vasculosum of the lamina terminalis detects NaCl to elevate sympathetic nerve activity and blood pressure." Hypertension 69(1): 163-170.
- Klingbeil, A. U., M. Schneider, P. Martus, F. H. Messerli and R. E. Schmieder (2003). "A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension." Am J Med 115(1): 41-46.
- Kurtz, A., F. Schweda and V. Todorov (2010). "Physiology of kidney renin." Physiol Rev 90: 607-673.
- Lang, R. M., L. P. Badano, V. Mor-Avi, J. Afilalo, A. Armstrong, L. Ernande, F. A. Flachskampf, E. Foster, S. A. Goldstein and T. Kuznetsova (2015). "Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging." European Heart Journal-Cardiovascular Imaging 16(3): 233-271.

Lenders, J. W., Q. Y. Duh, G. Eisenhofer, A. P. Gimenez-Roqueplo, S. K. Grebe, M. H. Murad, M. Naruse, K. Pacak, W. F. Young, Jr. and S. Endocrine (2014). "Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline." J Clin Endocrinol Metab 99(6): 1915-1942.

Lenders, J. W., G. Eisenhofer, I. Armando, H. R. Keiser, D. S. Goldstein and I. J. Kopin (1993). "Determination of metanephrines in plasma by liquid chromatography with electrochemical detection." Clin Chem 39(1): 97-103.

Lenders, J. W. M. and G. Eisenhofer (2017). "Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma." Endocrinology and Metabolism 32(2): 152.

Li, Q., J.-Y. Yon and H. Cai (2015). "Mechanisms and consequences of eNOS dysfunction in hypertension." Journal of hypertension 33(6): 1128.

Little, T., J. Xia and B. Duling (1995). "Dye tracers define differential endothelial and smooth muscle coupling patterns within the arteriolar wall." Circulation Research 76(3): 498-504.

Lloyd, R. V., R. Y. Osamura and G. Klöppel (2017). "WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th edition. World Health Organization Classification of Tumours." Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) 10.

Loh, K. C., E. S. Koay, M. C. Khaw, S. C. Emmanuel and W. F. Young, Jr. (2000). "Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore." J Clin Endocrinol Metab 85(8): 2854-2859.

Loizou, C. P., M. Pantziaris, M. S. Pattichis, E. Kyriacou and C. S. Pattichis (2009). "Ultrasound image texture analysis of the intima and media layers of the common carotid artery and its correlation with age and gender." Comput Med Imaging Graph 33(4): 317-324.

Lumachi, F., M. Ermani, S. M. Basso, D. Armanini, M. Iacobone and G. Favia (2005). "Long-term results of adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: multivariate analysis of factors affecting unresolved hypertension and review of the literature." The American surgeon 71(10): 864-869.

Mach, F., C. Baigent, A. L. Catapano, K. C. Koskinas, M. Casula, L. Badimon, M. J. Chapman, G. G. De Backer, V. Delgado and B. A. Ference (2020). "2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)." European heart journal 41(1): 111-188.

Makita, S., M. Nakamura and K. Hiramori (2005). "The association of C-reactive protein levels with carotid intima-media complex thickness and plaque formation in the general population." Stroke 36(10): 2138-2142.

Mancia, G., G. De Backer, A. Dominiczak, R. Cifkova, R. Fagard, G. Germano, G. Grassi, A. M. Heagerty, S. E. Kjeldsen and S. Laurent (2007). "2007 ESH-ESC practice guidelines

for the management of arterial hypertension: ESH-ESC task force on the management of arterial hypertension." Journal of hypertension 25(9): 1751-1762.

Marini, F., A. Falchetti, F. Del Monte, S. Carbonell Sala, I. Tognarini, E. Luzi and M. L. Brandi (2006). "Multiple endocrine neoplasia type 2." Orphanet J Rare Dis 1: 45.

Mark, A. L., M. Correia, D. A. Morgan, R. A. Shaffer and W. G. Haynes (1999). "Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity." Hypertension 33(1): 537-541.

Maule, S., P. Mulatero, A. Milan, G. Leotta, M. Caserta, C. Bertello, F. Rabbia and F. Veglio (2006). "QT interval in patients with primary aldosteronism and low-renin essential hypertension." J Hypertens 24(12): 2459-2464.

McDonough, A. A. and M. T. Nguyen (2015). "Maintaining balance under pressure: integrated regulation of renal transporters during hypertension." Hypertension 66(3): 450-455.

Mercado-Asis, L. B., K. I. Wolf, I. Jochmanova and D. Taieb (2018). "Pheochromocytoma: A Genetic and Diagnostic Update." Endocr Pract 24(1): 78-90.

Methe, H., M. Hinterseer, U. Wilbert-Lampen, B. M. Beckmann, G. Steinbeck and S. Kääh (2007). "Torsades de Pointes: a rare complication of an extra-adrenal pheochromocytoma." Hypertension Research 30(12): 1263-1266.

Milliez, P., X. Girerd, P. F. Plouin, J. Blacher, M. E. Safar and J. J. Mourad (2005). "Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism." J Am Coll Cardiol 45(8): 1243-1248.

Miyamoto, Y., Y. Saito, N. Kajiyama, M. Yoshimura, Y. Shimasaki, M. Nakayama, S. Kamitani, M. Harada, M. Ishikawa and K. Kuwahara (1998). "Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension." Hypertension 32(1): 3-8.

Moerenhout, C. M., M. J. Claeys, S. Haine, H. Miljoen, J. M. Bosmans, F. Vertessen, K. Kluppels, M. Van der Planken and C. J. Vrints (2010). "Clinical relevance of clopidogrel unresponsiveness during elective coronary stenting: Experience with the point-of-care Platelet Function Assay–100 C/ADP." American Heart Journal 159(3): 434-438.

Montezano, A. C. and R. M. Touyz (2014). "Reactive oxygen species, vascular Noxs, and hypertension: focus on translational and clinical research." Antioxid Redox Signal 20(1): 164-182.

Monticone, S., F. D'Ascenzo, C. Moretti, T. A. Williams, F. Veglio, F. Gaita and P. Mulatero (2018). "Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis." The lancet Diabetes & endocrinology 6(1): 41-50.

- Montori, V. M., G. L. Schwartz, A. B. Chapman, E. Boerwinkle and S. T. Turner (2001). "Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism." Mayo Clin Proc 76(9): 877-882.
- Mulatero, P., M. Stowasser, K. C. Loh, C. E. Fardella, R. D. Gordon, L. Mosso, C. E. Gomez-Sanchez, F. Veglio and W. F. Young, Jr. (2004). "Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents." J Clin Endocrinol Metab 89(3): 1045-1050.
- Mulatero, P., D. Tizzani, A. Viola, C. Bertello, S. Monticone, G. Mengozzi, D. Schiavone, T. A. Williams, S. Einaudi, A. La Grotta, F. Rabbia and F. Veglio (2011). "Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TORino-GENetic forms)." Hypertension 58(5): 797-803.
- Nakaki, T., M. Nakayama, S. Yamamoto and R. Kato (1990). "Alpha 1-adrenergic stimulation and beta 2-adrenergic inhibition of DNA synthesis in vascular smooth muscle cells." Molecular pharmacology 37(1): 30-36.
- Nehme, A., F. A. Zouein, Z. Deris Zayeri and K. Zibara (2019). "An Update on the Tissue Renin Angiotensin System and Its Role in Physiology and Pathology." Journal of Cardiovascular Development and Disease 6(2): 14.
- Niklasson, M., A. Holmång and P. Lönnroth (1998). "Induction of rat muscle insulin resistance by epinephrine is accompanied by increased interstitial glucose and lactate concentrations." Diabetologia 41: 1467-1473.
- Nishizaka, M. K., M. A. Zaman, S. A. Green, K. Y. Renfro and D. A. Calhoun (2004). "Impaired endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hypertensive subjects with hyperaldosteronism." Circulation 109(23): 2857-2861.
- O'Callaghan, C. J. and B. Williams (2002). "The regulation of human vascular smooth muscle extracellular matrix protein production by alpha- and beta-adrenoceptor stimulation." J Hypertens 20(2): 287-294.
- O'Donnell, M., A. Mente and S. Yusuf (2015). "Sodium intake and cardiovascular health." Circulation research 116(6): 1046-1057.
- Oberleithner, H., T. Ludwig, C. Riethmüller, U. Hillebrand, L. Albermann, C. Schafer, V. Shatin and H. Schillers (2004). "Human endothelium: target for aldosterone." Hypertension 43(5): 952-956.
- Opocher, G., S. Rocco, G. Carpena, A. Vettoretti, M. Cimolatto and F. Mantero (1992). "Usefulness of atrial natriuretic peptide assay in primary aldosteronism." Am J Hypertens 5(11): 811-816.
- Pacák, K. (2005). Feochromocytom. Arteriální hypertenze - současné klinické trendy. III. sympozium - sborník přednášek. K. j. Widimský. Praha, Triton: 53-66.

- Pacak, K. and S. J. Wimalawansa (2015). "Pheochromocytoma and paraganglioma." Endocr Pract 21(4): 406-412.
- Page, I. H. (1982). "The mosaic theory 32 years later." Hypertension 4(2): 177.
- Page, I. H. (1963). "The nature of arterial hypertension." Arch Intern Med 111: 103-115.
- PAGE, I. H. (1949). "Pathogenesis of arterial hypertension." Journal of the American Medical Association 140(5): 451-458.
- Pan, H., J. Guo and Z. Su (2014). "Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity." Physiology & behavior 130: 157-169.
- Park, J. H., K. S. Kim, J. Y. Sul, S. K. Shin, J. H. Kim, J. H. Lee, S. W. Choi, J. O. Jeong and I. W. Seong (2011). "Prevalence and patterns of left ventricular dysfunction in patients with pheochromocytoma." J Cardiovasc Ultrasound 19(2): 76-82.
- Patel, J., S. Chuaiphichai, G. Douglas, C. M. Gorvin and K. M. Channon (2018). "Vascular wall regulator of G-protein signalling-1 (RGS-1) is required for angiotensin II-mediated blood pressure control." Vascular pharmacology 108: 15-22.
- Petrak, O., D. Haluzikova, P. Kavalkova, B. Strauch, J. Rosa, R. Holaj, A. B. Vrankova, D. Michalsky, M. Haluzik, T. Zelinka and J. Widimsky (2013). "Changes in Energy Metabolism in Pheochromocytoma." Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 98(4): 1651-1658.
- Petrák, O., B. Štrauch, T. Zelinka, J. Rosa, R. Holaj, A. Vránková, M. Kasalický, J. Kvasnička, K. Pacák and J. Widimský (2010). "Factors influencing arterial stiffness in pheochromocytoma and effect of adrenalectomy." Hypertension Research 33(5): 454-459.
- PH, H. and C. Eng (2019). "Pheochromocytoma and Paraganglioma| NEJM [Internet]." New England Journal of Medicine.
- Pick, L. (1912). "Das Ganglioma embryonale sympathicum (Sympathoma embryonale." Berl Klin Wschnschr 49: 16-22.
- Pignoli, P., E. Tremoli, A. Poli, P. Oreste and R. Paoletti (1986). "Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging." Circulation 74(6): 1399-1406.
- Pitt, B., F. Zannad, W. J. Remme, R. Cody, A. Castaigne, A. Perez, J. Palensky and J. Wittes (1999). "The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure." New England Journal of Medicine 341(10): 709-717.
- Poplin, R., A. V. Varadarajan, K. Blumer, Y. Liu, M. V. McConnell, G. S. Corrado, L. Peng and D. R. Webster (2018). "Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning." Nature biomedical engineering 2(3): 158-164.

- Porteri, E., D. Rizzoni, M. J. Mulvany, C. De Ciuceis, I. Sleiman, G. E. Boari, M. Castellano, M. L. Muiesan, F. Zani and E. A. Rosei (2003). "Adrenergic mechanisms and remodeling of subcutaneous small resistance arteries in humans." Journal of hypertension 21(12): 2345-2352.
- Prati, P., D. Vanuzzo, M. Casaroli, G. Bader, L. Mos, L. Pilotto, L. Canciani, M. Ruscio and P. J. Touboul (2006). "Determinants of carotid plaque occurrence. A long-term prospective population study: the San Daniele Project." Cerebrovasc Dis 22(5-6): 416-422.
- Proakis, J. G. (2007). Digital signal processing: principles, algorithms, and applications, 4/E, Pearson Education India.
- Proye, C., P. Fossati, P. Fontaine, J. Lefebvre, M. Decoulx, J. L. Wemeau, D. Dewailly, E. Rwamasirabo and P. Cecat (1986). "Dopamine-secreting pheochromocytoma: an unrecognized entity? Classification of pheochromocytomas according to their type of secretion." Surgery 100(6): 1154-1162.
- Rabinowitz, L. (1996). "Aldosterone and potassium homeostasis." Kidney Int 49(6): 1738-1742.
- Reaven, G. M., H. Lithell and L. Landsberg (1996). "Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system." New England Journal of Medicine 334(6): 374-382.
- Reyes, H. A., J. J. Paquin and D. M. Harris (2018). "Pheochromocytoma, “the Great Masquerader,” Presenting as Severe Acute Decompensated Heart Failure in a Young Patient." Case Reports in Cardiology 2018: 1-5.
- Rizzoni, D., S. Paiardi, L. Rodella, E. Porteri, C. De Ciuceis, R. Rezzani, G. E. M. Boari, F. Zani, M. Miclini, G. A. M. Tiberio, S. M. Giulini, C. Agabiti Rosei, R. Bianchi and E. Agabiti Rosei (2006). "Changes in Extracellular Matrix in Subcutaneous Small Resistance Arteries of Patients with Primary Aldosteronism." Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 91(7): 2638-2642.
- Rizzoni, D., E. Porteri, M. Castellano, G. Bettoni, M. L. Muiesan, P. Muiesan, S. M. Giulini and E. Agabiti-Rosei (1996). "Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension." Hypertension 28(5): 785-790.
- Rocha, R. and J. W. Funder (2002). "The Pathophysiology of Aldosterone in the Cardiovascular System." Annals of the New York Academy of Sciences 970(1): 89-100.
- Rossi, G. P., G. Bernini, G. Desideri, B. Fabris, C. Ferri, G. Giacchetti, C. Letizia, M. Maccario, M. Mannelli and M.-J. Matterello (2006). "Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study." Hypertension 48(2): 232-238.
- Rossi, G. P., F. Gioco, A. Fassina and C. E. Gomez-Sanchez (2015). "Normoaldosteronemic aldosterone-producing adenoma: immunochemical characterization and diagnostic implications." J Hypertens 33(12): 2546-2549.

- Saeed, S., M. Tadic, M. Grytaas, G. Mancina and T. H. Larsen (2021). "The value of multimodality imaging in hypertensive heart disease." Journal of Hypertension 39(5): 1040-1043.
- Saleem, M., C. P. Hodgkinson, L. Xiao, J. A. Gimenez-Bastida, M. L. Rasmussen, J. Foss, A. J. Payne, M. Mirotsoy, V. Gama and V. J. Dzau (2020). "Sox6 as a new modulator of renin expression in the kidney." American Journal of Physiology-Renal Physiology 318(2): F285-F297.
- Salonen, J. T. and R. Salonen (1991). "Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease." Arterioscler Thromb 11(5): 1245-1249.
- Sander, D., C. Kukla, J. r. Klingelhöfer, K. Winbeck and B. Conrad (2000). "Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study." Circulation 102(13): 1536-1541.
- Scott, H. W., Jr., V. Reynolds, N. Green, D. Page, J. A. Oates, D. Robertson and S. Roberts (1982). "Clinical experience with malignant pheochromocytomas." Surg Gynecol Obstet 154(6): 801-818.
- Shuin, T., I. Yamasaki, K. Tamura, H. Okuda, M. Furihata and S. Ashida (2006). "Von Hippel-Lindau disease: molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment." Jpn J Clin Oncol 36(6): 337-343.
- Scholl, U. I., G. Stölting, C. Nelson-Williams, A. A. Vichot, M. Choi, E. Loring, M. L. Prasad, G. Goh, T. Carling and C. C. Juhlin (2015). "Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism." elife 4: e06315.
- Simon, G., D. Nordgren, S. Connelly and P. J. Shultz (1996). "Screening for abdominal aortic aneurysms in a hypertensive patient population." Arch Intern Med 156(18): 2081-2084.
- Singh, R., A. Barden, T. Mori and L. Beilin (2001). "Advanced glycation end-products: a review." Diabetologia 44: 129-146.
- Smutek, D., P. Sucharda and R. Šára (2002). Quantitative Indicators of Sonographic Image of Thyroid Gland and Their Relation to Anti-Thyroid Antibodies in Hashimoto's Lymphocytic Thyroiditis. Health Data in the Information Society, IOS Press: 8-12.
- Stowasser, M., R. D. Gordon, J. C. Rutherford, N. Z. Nikwan, N. Daunt and G. J. Slater (2001). "Diagnosis and management of primary aldosteronism." Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2(3): 156-169.
- Struthers, A., H. Krum and G. H. Williams (2008). "A comparison of the aldosterone - blocking agents eplerenone and spironolactone." Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer - Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease 31(4): 153-158.

Sutherland, D. J., J. L. Ruse and J. C. Laidlaw (1966). "Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone." Can Med Assoc J 95(22): 1109-1119.

Štrauch, B., O. Petrák, D. Wichterle, T. Zelinka, R. Holaj and J. Widimský Jr. (2006). "Increased Arterial Wall Stiffness in Primary Aldosteronism in Comparison With Essential Hypertension[ast]." Am J Hypertens 19(9): 909-914.

Štrauch, B., T. Zelinka, M. Hampf, R. Bernhardt and J. Widimsky, Jr. (2003). "Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region." J Hum Hypertens 17(5): 349-352.

Theos, A., B. R. Korf, P. American College of and S. American Physiological (2006). "Pathophysiology of neurofibromatosis type 1." Ann Intern Med 144(11): 842-849.

Thomas, G. N., B. Tomlinson and J. A. Critchley (2000). "Modulation of blood pressure and obesity with the dopamine D2 receptor gene Taq I polymorphism." Hypertension 36(2): 177-182.

Tiago, A. D., D. Badenhurst, B. Nkeh, G. P. Candy, R. Brooksbank, P. Sareli, E. Libhaber, N. J. Samani, A. J. Woodiwiss and G. R. Norton (2003). "Impact of renin-angiotensin-aldosterone system gene variants on the severity of hypertension in patients with newly diagnosed hypertension." American journal of hypertension 16(12): 1006-1010.

Tomaszewski, M., N. J. Brain, F. J. Charchar, W. Y. Wang, B. Lacka, S. Padmanabahn, J. S. Clark, N. H. Anderson, H. V. Edwards and E. Zukowska-Szczechowska (2002). "Essential hypertension and β 2-adrenergic receptor gene: linkage and association analysis." Hypertension 40(3): 286-291.

Touboul, P. J., M. G. Hennerici, S. Meairs, H. Adams, P. Amarenco, N. Bornstein, L. Csiba, M. Desvarieux, S. Ebrahim, M. Fatar, R. Hernandez Hernandez, M. Jaff, S. Kownator, P. Prati, T. Rundek, M. Sitzer, U. Schminke, J. C. Tardif, A. Taylor, E. Vicaut, K. S. Woo, F. Zannad and M. Zureik (2007). "Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006." Cerebrovasc Dis 23(1): 75-80.

Tsai, C.-H., C.-T. Pan, Y.-Y. Chang, Z.-W. Chen, V.-C. Wu, C.-S. Hung and Y.-H. Lin (2021). "Left ventricular remodeling and dysfunction in primary aldosteronism." Journal of Human Hypertension 35(2): 131-147.

Tsujimoto, G., K. Honda, B. B. Hoffman and K. Hashimoto (1987). "Desensitization of postjunctional alpha 1- and alpha 2-adrenergic receptor-mediated vasopressor responses in rat harboring pheochromocytoma." Circ Res 61(1): 86-98.

Turnbull, D., D. Johnston, K. Alberti and R. Hall (1980). "Hormonal and metabolic studies in a patient with a pheochromocytoma." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 51(4): 930-933.

- Unser, M. (1995). "Texture classification and segmentation using wavelet frames." IEEE Transactions on image processing 4(11): 1549-1560.
- Van Der Horst-Schrivers, A. N., T. E. Osinga, I. P. Kema, B. F. Van Der Laan and R. P. Dullaart (2010). "Dopamine excess in patients with head and neck paragangliomas." Anticancer Res 30(12): 5153-5158.
- van Gorp, A. W., D. S. V. I. Schenau, A. P. Hoeks, H. A. S. Boudier, J. G. de Mey and R. S. Reneman (2000). "In spontaneously hypertensive rats alterations in aortic wall properties precede development of hypertension." American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 278(4): H1241-H1247.
- Vehtari, A., A. Gelman and J. Gabry (2017). "Practical Bayesian model evaluation using leave-one-out cross-validation and WAIC." Statistics and computing 27: 1413-1432.
- Virmani, J., V. Kumar, N. Kalra and N. Khandelwal (2013). "SVM-based characterization of liver ultrasound images using wavelet packet texture descriptors." Journal of digital imaging 26: 530-543.
- Walz, M. K., P. F. Alesina, F. A. Wenger, J. A. Koch, H. P. Neumann, S. Petersenn, K. W. Schmid and K. Mann (2006). "Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: results of 161 tumors in 126 patients." World J Surg 30(5): 899-908.
- Warburg, O., F. Wind and E. Negelein (1927). "The metabolism of tumors in the body." The Journal of General Physiology 8(6): 519-530.
- Wendelhag, I., T. Gustavsson, M. Suurkula, G. Berglund and J. Wikstrand (1991). "Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized analysing system." Clin Physiol 11(6): 565-577.
- Wendelhag, I., O. Wiklund and J. Wikstrand (1992). "Arterial wall thickness in familial hypercholesterolemia. Ultrasound measurement of intima-media thickness in the common carotid artery." Arterioscler Thromb 12(1): 70-77.
- Wendler, A., E. Baldi, B. J. Harvey, A. Nadal, A. Norman and M. Wehling (2010). "Position paper: Rapid responses to steroids: current status and future prospects." Eur J Endocrinol 162(5): 825-830.
- Wenzel, U. O., M. Bode, C. Kurts and H. Ehmke (2019). "Salt, inflammation, IL - 17 and hypertension." British Journal of Pharmacology 176(12): 1853-1863.
- Widimský jr, J., J. Filipovský, J. Ceral, R. Cífková, A. Linhart, O. Petrák, H. Rosolová, J. Mlíková Seidlerová, M. Souček, J. Špinar, V. Tesař, J. Vítovec and T. Zelinka (2022). "Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze–verze 2022." Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze & kardiovaskulární prevence 2: 2-22.
- Widimský jr, J. and kol. (2019). "Hypertenze." Maxdorf 5(5).

Wilcox, C. S., R. B. Sterzel, P. T. Dunckel, M. Mohrmann and M. Perfetto (1984). "Renal interstitial pressure and sodium excretion during hilar lymphatic ligation." American Journal of Physiology-Renal Physiology 247(2): F344-F351.

Wilkins, G. (1976). "Hypertension, hypokalemia, hyporeninemia and severe target organ damage." Canadian Medical Association Journal 114(3): 241.

Wittstein, I. S., D. R. Thiemann, J. A. Lima, K. L. Baughman, S. P. Schulman, G. Gerstenblith, K. C. Wu, J. J. Rade, T. J. Bivalacqua and H. C. Champion (2005). "Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress." New England journal of medicine 352(6): 539-548.

Wolinsky, H. (1970). "Response of the rat aortic media to hypertension: morphological and chemical studies." Circulation research 26(4): 507-522.

Wong, T. Y., R. Klein, A. R. Sharrett, B. B. Duncan, D. J. Couper, B. E. Klein, L. D. Hubbard, F. J. Nieto and A. R. i. C. Study (2004). "Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension." Annals of internal medicine 140(4): 248-255.

Xiao, L., H. A. Itani, L. S. do Carmo, L. S. Carver, R. M. Breyer and D. G. Harrison (2019). "Central EP3 (E Prostanoid 3) receptors mediate salt-sensitive hypertension and immune activation." Hypertension 74(6): 1507-1515.

Xiao, L., A. Kirabo, J. Wu, M. A. Saleh, L. Zhu, F. Wang, T. Takahashi, R. Loperena, J. D. Foss and R. L. Mernaugh (2015). "Renal denervation prevents immune cell activation and renal inflammation in angiotensin II-induced hypertension." Circulation research 117(6): 547-557.

Yip, G., J. Fung, Y. Tan and J. Sanderson (2009). "Hypertension and heart failure: a dysfunction of systole, diastole or both?" Journal of human hypertension 23(5): 295-306.

Young, W. F. (2007). "Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome." Clin Endocrinol (Oxf) 66(5): 607-618.

Young, W. F., A. W. Stanson, G. B. Thompson, C. S. Grant, D. R. Farley and J. A. van Heerden (2004). "Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism." Surgery 136(6): 1227-1235.

Zelinka, T. (2004). Primární hyperaldosteronismus: diagnostikujeme v praxi příliš málo případů? Arteriální hypertenze - současné klinické trendy. J. j. Widimský. Praha, Triton: 52-59.

Zelinka, T., O. Petrák, B. Štrauch, R. Holaj, J. Kvasnička, J. Mazoch, K. Pacák and J. Widimský, Jr. (2007). "Elevated Inflammation Markers in Pheochromocytoma Compared to Other Forms of Hypertension." Neuroimmunomodulation 14(1): 57-64.

Zelinka, T., O. Petrak, H. Turkova, R. Holaj, B. Strauch, M. Krsek, A. B. Vrankova, Z. Musil, J. Duskova, J. Kubinyi, D. Michalsky, K. Novak and J. Widimsky (2012). "High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma." Horm Metab Res 44(5): 379-384.

Zelinka, T., B. Štrauch, O. Petrák, R. Holaj, A. Vranková, H. Weissarová, K. Pacák and J. Widimský Jr (2005). "Increased blood pressure variability in pheochromocytoma compared to essential hypertension patients." Journal of hypertension 23(11): 2033-2039.

Zhang, H. and J. E. Faber (2001). "Trophic effect of norepinephrine on arterial intima-media and adventitia is augmented by injury and mediated by different $\alpha 1$ -adrenoceptor subtypes." Circulation research 89(9): 815-822.

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Originální a revidovaný oktogram mozaikové teorie.....	12
Obrázek 2: Resetování tlakové natriurézy u hypertenze.	15
Obrázek 3: Účinky systému renin-angiotenzin-aldosteron.....	23
Obrázek 4: Prodloužení QT intervalu u nemocné s primárním aldosteronismem a hypokalémií... 27	
Obrázek 5: Typy adaptace levé komory na tlakovou zátěž.....	43
Obrázek 6: Poškození cílových orgánů systémem renin-angiotenzin-aldosteron.	47
Obrázek 7: Kaplanova-Meierova křivka přežití nemocných s primárním aldosteronismem.	47
Obrázek 8: Měření IMT v distálním úseku společné karotidy.....	50
Obrázek 9: Schéma zařazení nemocných do části studie s primárním aldosteronismem.....	54
Obrázek 10: Schéma zařazení nemocných do části studie s feochromocytomem.....	55
Obrázek 11: Metodika měření IMT karotidy.	58
Obrázek 12: Příklady zakreslených polygonů intimo-mediálního komplexu.	60
Obrázek 13: Blokový diagram metodiky analýzy struktury.	64
Obrázek 14: ROC křivky přesnosti klasifikátoru XGBoost.	71
Obrázek 15: Změny LVMi a IMT karotidy na konci sledovacího období.....	76

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Klasifikace hodnot krevního tlaku.....	10
Tabulka 2: Klinické příznaky a projevy u nemocných s feochromocytomem.....	37
Tabulka 3: Senzitivita a specifická testů pro diagnostiku feochromocytomu.	39
Tabulka 4: Subklinické orgánové postižení při arteriální hypertenzi.	42
Tabulka 5: Klinické charakteristiky zkoumaných skupin studie s PA.....	67
Tabulka 6: Laboratorní výsledky zkoumaných skupin studie PA.....	67
Tabulka 7: Hodnoty IMT.	68
Tabulka 8: Srovnání antihypertenzní léčby a hodnoty TK studie s PA.....	68
Tabulka 9: Srovnání vybraných klinických a laboratorních parametrů studie s PA.	69
Tabulka 10: Rozdíly v texturních příznacích.....	70
Tabulka 11: Přesnost klasifikačního modelu XGBoost.	71
Tabulka 12: Základní klinické charakteristiky studie s FEO.....	72
Tabulka 13: Terapie na začátku a na konci studie s FEO.....	74
Tabulka 14: Sledované parametry na začátku a na konci studie s FEO.....	75
Tabulka 15: Výsledné parametry a srovnání účinků léčby studie s FEO.....	77

SEZNAM ZKRATEK

ACE: angiotenzin konvertující enzym

AH: arteriální hypertenze

ARR: poměr aldosteronu k plazmatické reninové aktivitě (aldosterone to renin ratio)

ASE: americká společnost pro echokardiografii (American Society of Echocardiography)

CB: karotický bulbus (carotid bifurcation)

CCA: arteria carotis communis (common carotid artery)

Dg.: diagnóza

EH: esenciální hypertenze

FEO: feochromocytom

GLCM: šedostupňová koincidenční matice (gray-level co-occurrence matrix)

HDL: vysokodenzitní lipoprotein (high-density lipoprotein)

IMC: intimo-mediální komplex (intima-media complex)

IMT: intimo-mediální tloušťka (intima-media thickness)

LBM: štíhlá tělesná hmotnost (lean body mass)

LDL: nízkodenzitní lipoprotein (low-density lipoprotein)

LVED: endiastolický rozměr levé komory (left ventricular end diastolic)

LVES: endsystolický rozměr levé komory (left ventricular end systolic)

LWMI: index hmotnosti levé srdeční komory (left ventricle mass index)

NO: oxid dusnatý

PA: primární aldosteronismus

PGL: funkční paragangliom

PRA: plazmatická reninová aktivita

RAAS: systém renin-angiotenzin-aldosteron (renin-angiotensin-aldosterone system)

ROI: oblast zájmu (region of interest)

TK: krevní tlak

XGBoost: algoritmus pro extrémní zesilování gradientu (Extreme Gradient Boosting)