



# Svikstens fysiologi

Marcus Carlsson

Professor Klinisk Fysiologi, Karolinska Institutet

Överläkare Klinisk Fysiologi, Karolinska Universitetssjukhuset



**Karolinska  
Institutet**

**KAROLINSKA**  
UNIVERSITETSSJUKHUSET

# Disposition - Hjärtsvikt

- Definition, etiologi, epidemiologi och prognos
- När fysiologin blir patofysiologi
  - Kompensationsmekanismer – vilka har vi och varför och kan de förklara hjärtsvikt?
  - Skillnad på framåt eller bakåtsvikt?
  - Vad händer med syrgasleveransen vid hjärtsvikt?
  - Kopplingen hjärta-cirkulation-lungor-njurar-autonoma nervsystemet
- Kan man förstå behandlingen av hjärtsvikt utifrån patofysiologin?
- Hur behöver fysiologisk bilddiagnostik utvecklas?

# Definition av hjärtsvikt

**Table 1.** HF Definitions in Contemporary Clinical Practice Guidelines.

ACCF/AHA (2013) <sup>3</sup>	HF is a complex clinical syndrome that results from any structural or functional impairment of ventricular filling or ejection of blood. The cardinal manifestations of HF are dyspnea and fatigue, which may limit exercise tolerance, and fluid retention, which may lead to pulmonary and/or splanchnic congestion and/or peripheral edema. Some patients have exercise intolerance but little evidence of fluid retention, whereas others complain primarily of edema, dyspnea, or fatigue.
ESC (2016) <sup>4</sup>	HF is a clinical syndrome characterized by typical symptoms (eg, breathlessness, ankle swelling and fatigue) that may be accompanied by signs (eg, elevated jugular venous pressure, pulmonary crackles and peripheral edema) caused by a structural and/or functional cardiac abnormality, resulting in a reduced cardiac output and/or elevated intracardiac pressures at rest or during stress.
JCS/JHFS (2017) <sup>5</sup>	HF is a clinical syndrome consisting of dyspnea, malaise, swelling and/or decreased exercise capacity due to the loss of compensation for cardiac pumping function due to structural and/or functional abnormalities of the heart.

Heart Failure Association 2021: HF is a clinical syndrome with symptoms and or signs caused by a structural and/or functional cardiac abnormality and corroborated by elevated natriuretic peptide levels and/or objective evidence of pulmonary or systemic congestion.

# 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

**Table 3** Definition of heart failure with reduced ejection fraction, mildly reduced ejection fraction, and preserved ejection fraction

Type of HF		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Criteria	1	Symptoms ± signs <sup>a</sup>	Symptoms ± signs <sup>a</sup>	Symptoms ± signs <sup>a</sup>
	2	LVEF ≤40%	LVEF 41–49% <sup>b</sup>	LVEF ≥50%
	3	–	–	Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures, including raised natriuretic peptides <sup>c</sup>

Symptom – andfåddhet, trötthet, ankelsvullnad

Tecken –rassel på lungorna, högt jugularistryck, perifera ödem

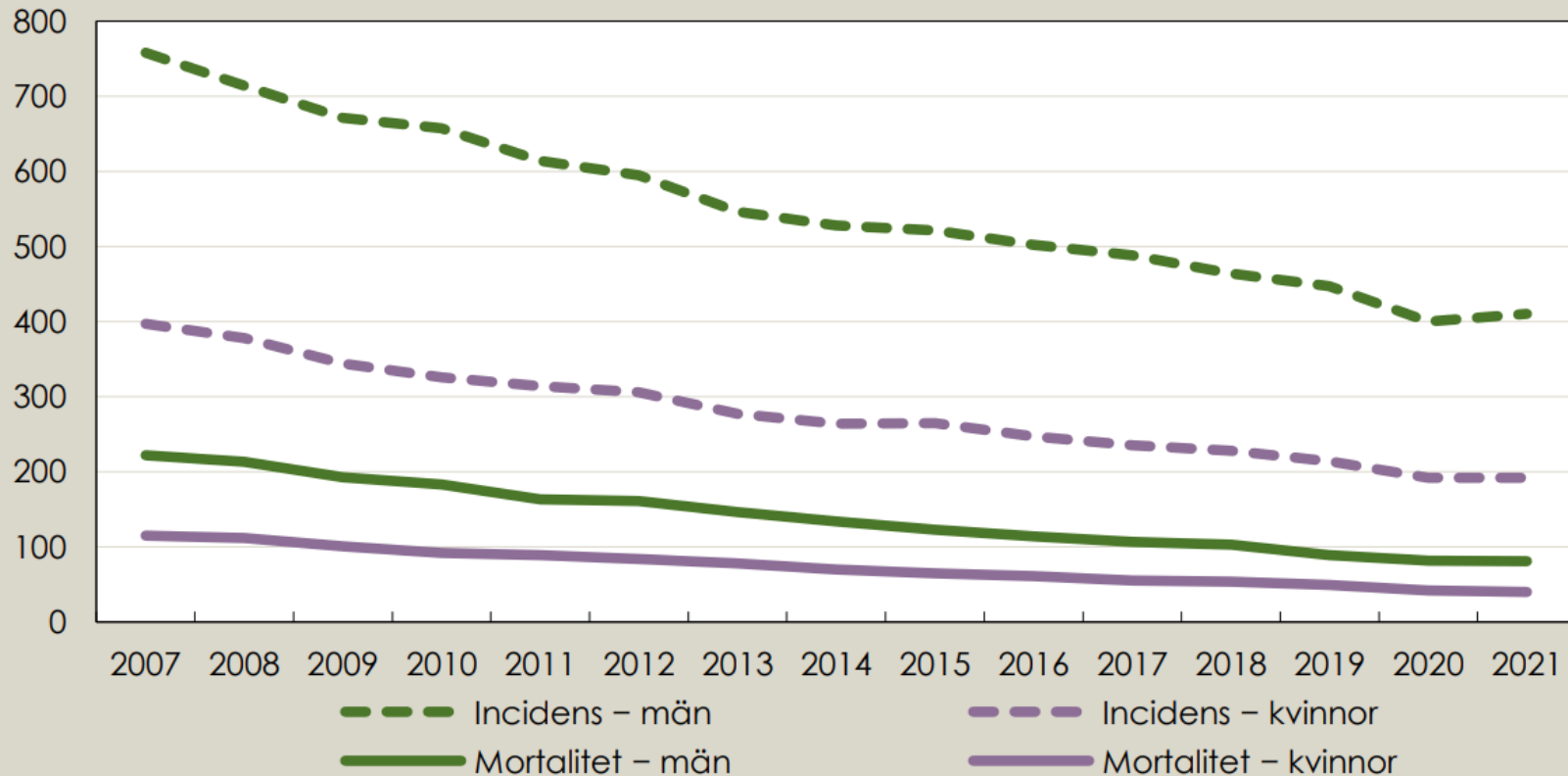
# Definition av hjärtsvikt

- NIH: "a complex clinical syndrome when the heart cannot pump enough blood to meet the body's requirement"
- Syndrom – inte sjukdom
- 1-2% av vuxna, 10% över 70 år
- Incidensen går ner men prevalensen går upp (större och äldre befolkning, fler överlever)

# Sjunkande incidens och dödlighet i hjärtinfarkt

**Figur 1. Antal fall och dödlighet i akut hjärtinfarkt per 100 000 invånare, 20 år och äldre, efter kön och år 2007–2021**

Åldersstandardiserade siffror  
Antal per 100 000



Källa: Patientregistret och dödsorsaksregistret, Socialstyrelsen

# Vanligaste etiologierna

- Ischemisk hjärtsjukdom – infarkt
- Hypertension
- Klaffsjukdom
- Kardiomyopater

**Table 5** Causes of heart failure, common modes of presentation and specific investigations

Cause	Examples of presentations	Specific investigations
CAD	Myocardial infarction Angina or "angina-equivalent" Arrhythmias	Invasive coronary angiography CT coronary angiography Imaging stress tests (echo, nuclear, CMR)
Hypertension	Heart failure with preserved systolic function Malignant hypertension/acute pulmonary oedema	24 h ambulatory BP Plasma metanephrines, renal artery imaging Renin and aldosterone
Valve disease	Primary valve disease e.g. aortic stenosis Secondary valve disease, e.g. functional regurgitation Congenital valve disease	Echo – transoesophageal/stress
Arrhythmias	Atrial tachyarrhythmias Ventricular arrhythmias	Ambulatory ECG recording Electrophysiology study, if indicated
CMPs	All Dilated Hypertrophic Restrictive ARVC Peripartum Takotsubo syndrome Toxins: alcohol, cocaine, iron, copper	CMR, genetic testing  Right and left heart catheterization  CMR, angiography Trace elements, toxicology, LFTs, GGT
Congenital heart disease	Congenitally corrected/repai red transposition of great arteries Shunt lesions Repaired tetralogy of Fallot Ebstein's anomaly	CMR
Infective	Viral myocarditis Chagas disease HIV Lyme disease	CMR, EMB  Serology
Drug-induced	Anthracyclines Trastuzumab VEGF inhibitors Immune checkpoint inhibitors Proteasome inhibitors RAF+MEK inhibitors	
Infiltrative	Amyloid  Sarcoidosis Neoplastic	Serum electrophoresis and serum free light chains, Bence Jones protein, bone scintigraphy, CMR, CT-PET, EMB Serum ACE, CMR, FDG-PET, chest CT, EMB CMR, EMB
Storage disorders	Haemochromatosis Fabry disease Glycogen storage diseases	Iron studies, genetics, CMR (T2* imaging), EMB $\alpha$ -galactosidase A, genetics, CMR (T1 mapping)
Endomyocardial disease	Radiotherapy Endomyocardial fibrosis/eosinophilia Carcinoid	CMR EMB 24 h urine 5-HIAA
Pericardial disease	Calcification Infiltrative	Chest CT, CMR, right and left heart catheterization
Metabolic	Endocrine disease Nutritional disease (thiamine, vitamin B1 and selenium deficiencies) Autoimmune disease	TFTs, plasma metanephrines, renin and aldosterone, cortisol Specific plasma nutrients ANA, ANCA, rheumatology review
Neuromuscular disease	Friedreich's ataxia Muscular dystrophy	Nerve conduction studies, electromyogram, genetics CK, electromyogram, genetics

# Prognos vid hjärtsvikt

- Cirka 50% 5 års-mortalitet epidemiologiskt  
Gerber et al. JAMA Internal Med 2015
- Varierar utifrån etiologi och behandling efter guidelines
- 5-årsmortalitet hos HFrEF patienter 23%
  - Berg et al. Scientific Reports 2021. Patientmaterial som gjort MR hjärta
- Patienter med stabil hjärtsvikt 7% 1-årsmortalitet
- Patienter som varit sjukhusinlagda 17% 1-årsmortalitet



## Ischemisk systolisk hjärtsvikt sämre prognos

- Vid medicinsk behandling av patienter med  $EF < 35\%$  och kranskärslssjukdom var 5 årsöverlevnaden 46%

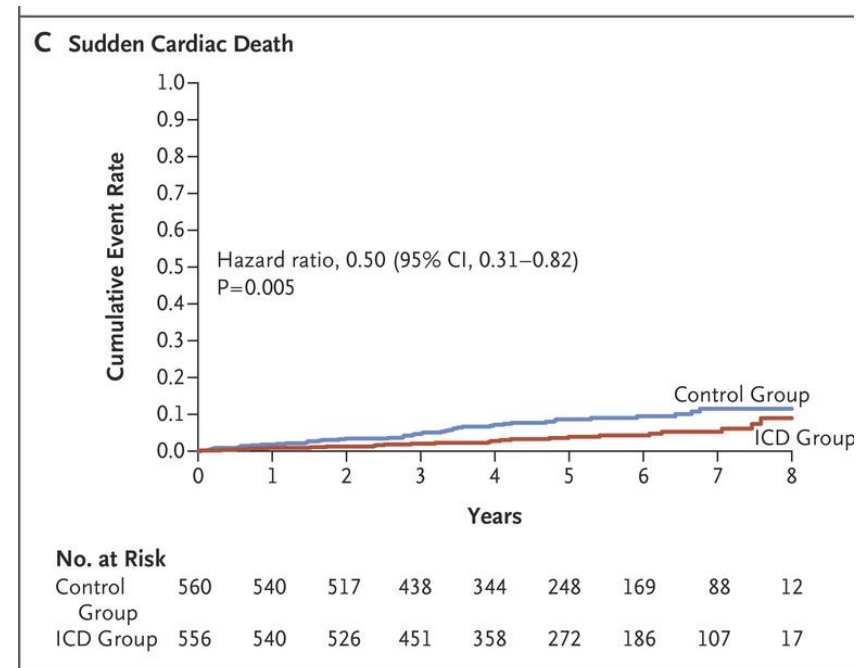
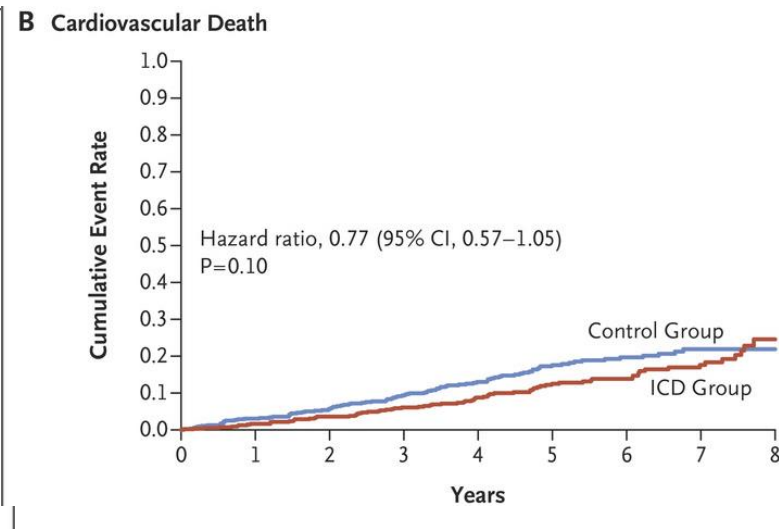
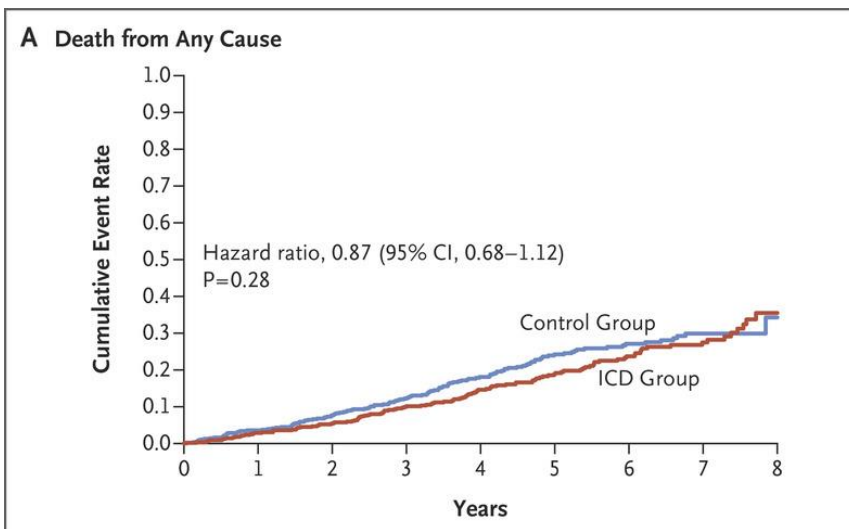
Velazquez et al. Ann Thorac Surg. 2012

- 2.5 gånger högre risk att dö vid 5 år jämfört med icke-ischemisk hjärtsvikt

Berg et al. Scientific Reports 2021.

# Prognos vid hjärtsvikt

- ICD vid HFrEF (under 35%)
- DANISH studien visade ingen effekt av ICD vid icke-ischemisk hjärtsvikt (EF <35%) för kardiovaskulär död (plötslig död 4 vs 8%)



Kober et al. NEJM 2016

# Prognos vid hjärtsvikt

## HFmrEF och HFpEF?

- HFmrEF bättre prognos än HFrEF (lägre EF sämre prognos)
- HFpEF sämre prognos än vid sänkt EF –ko-morbiditet med förmaksflimmer, njursjukdom, äldre population, överlappande med amyloidos etc.

# När fysiologi blir patofysiologi

## Kompensationsmekanismer

- Sympatikus och RAAS systemet – att reglera cirkulationen, särskilt viktigt vid vätskeförlust, blödning etc.
- $CO = P / R$  (Ohms lag)
- Leverans av flöde till de olika vävnaderna styrs av resistensen (arterioler)
- Vad reglerar kroppen på? Cardiac output, Tryck eller Resistens?

# När fysiologi blir patofysiologi

- Hjärtat ska leverera trycksatt blod för att möta kroppens behov
- Kardiovaskulärt center reglerar blodtrycket
  - Input: Baroreceptorer i karotis och aortabågen
  - Output: Autonoma nervsystemet (sympatikus och parasympatikus)

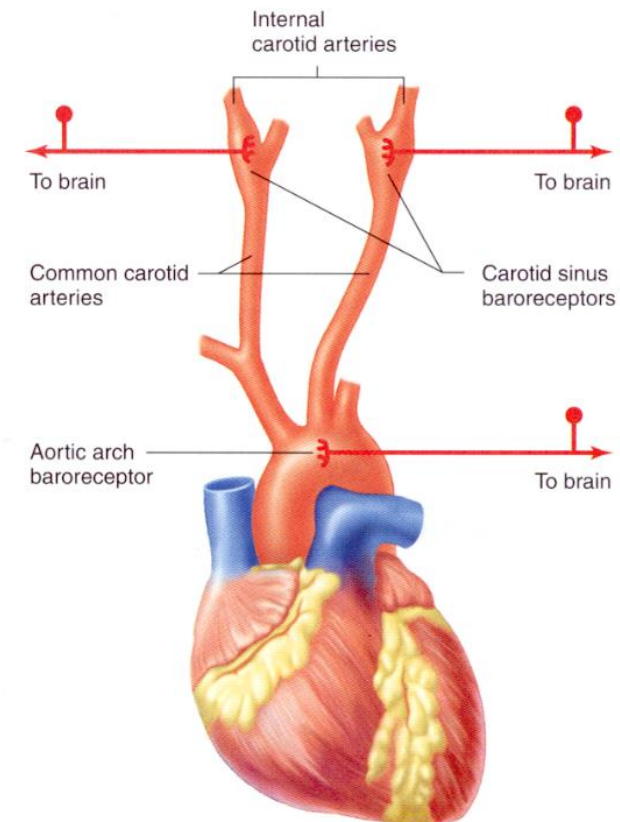


FIGURE 14-56

# När fysiologi blir patofysiologi

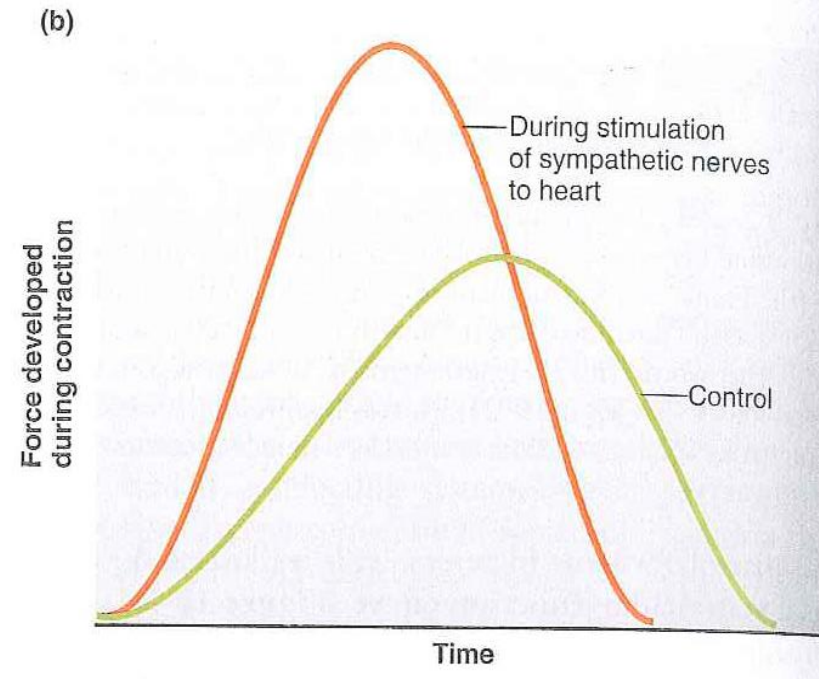
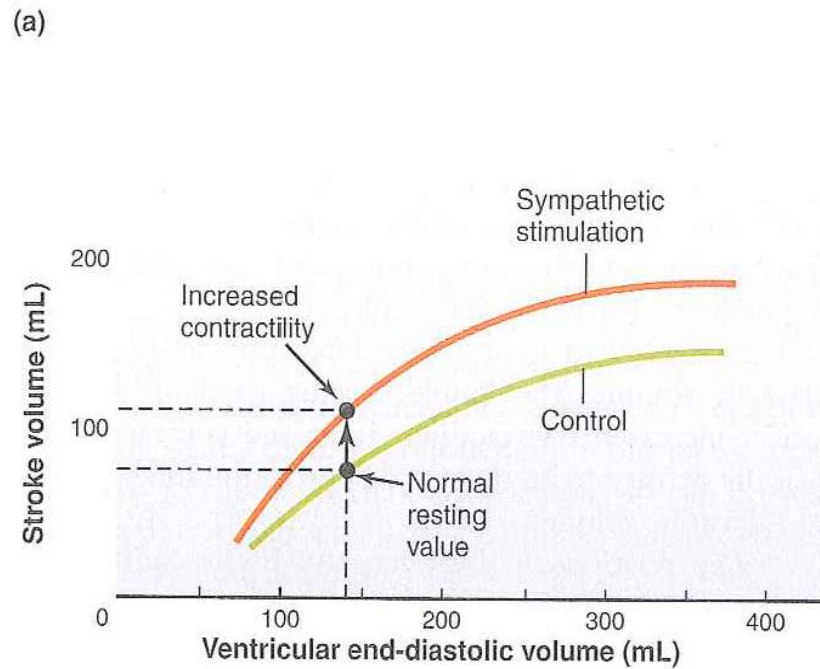
- Vid tendens till sänkt blodtryck t.ex. på grund av lägre blodvolym ökar sympatikus
  - Kärl - vasokonstriktion resistensen ökar, centraliserad cirkulation
  - Hjärta- ökad hjärtfrekvens och inotropi – CO ökar
- Vad händer om hjärtats leverans av flöde sänks pga hjärtmuskelpåverkan
  - Samma sympatikussystem aktiveras
  - Kärl - vasokonstriktion resistensen ökar
  - Hjärta- ökad hjärtfrekvens och inotropi – CO ökar

# När fysiologi blir patofysiologi

## Hur reglerar hjärtat slagvolymen?

- Intrinsic – Fyllnadstryck och volymbelastning – preload
  - Hjärtat kommer leverera den volym som kommer tillbaka från kroppen i venöst återflöde
  - Venösa återflödet styrs av det metabola behovet
- Extrinsic – sympatiska nervsystemet

# När fysiologi blir patofysiologi





# Vad är problemet med att öka kammarvolymen för att få ut större kraft och slagvolym?

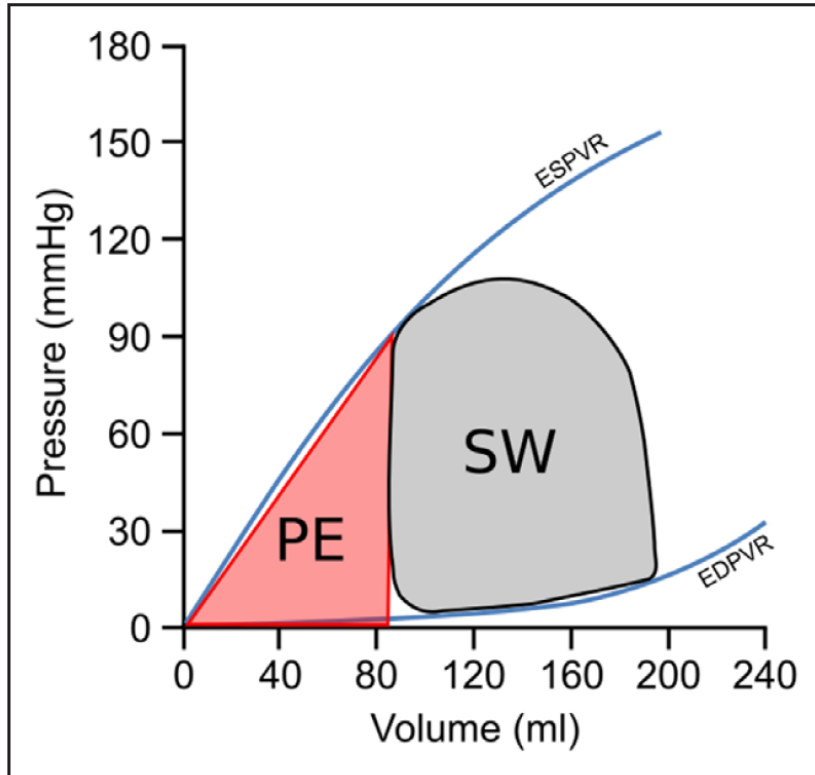
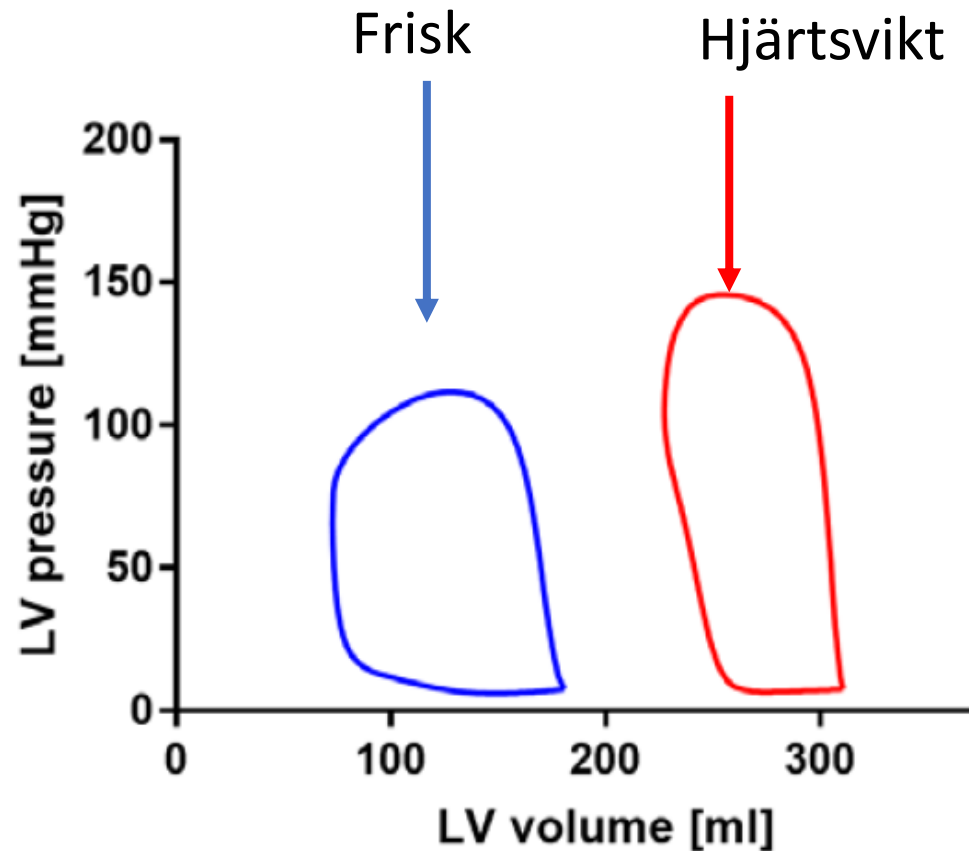


Figure 4. Schematic illustration of a pressure-volume (PV) loop.



Seemann F. et al. Circ CVI 2019

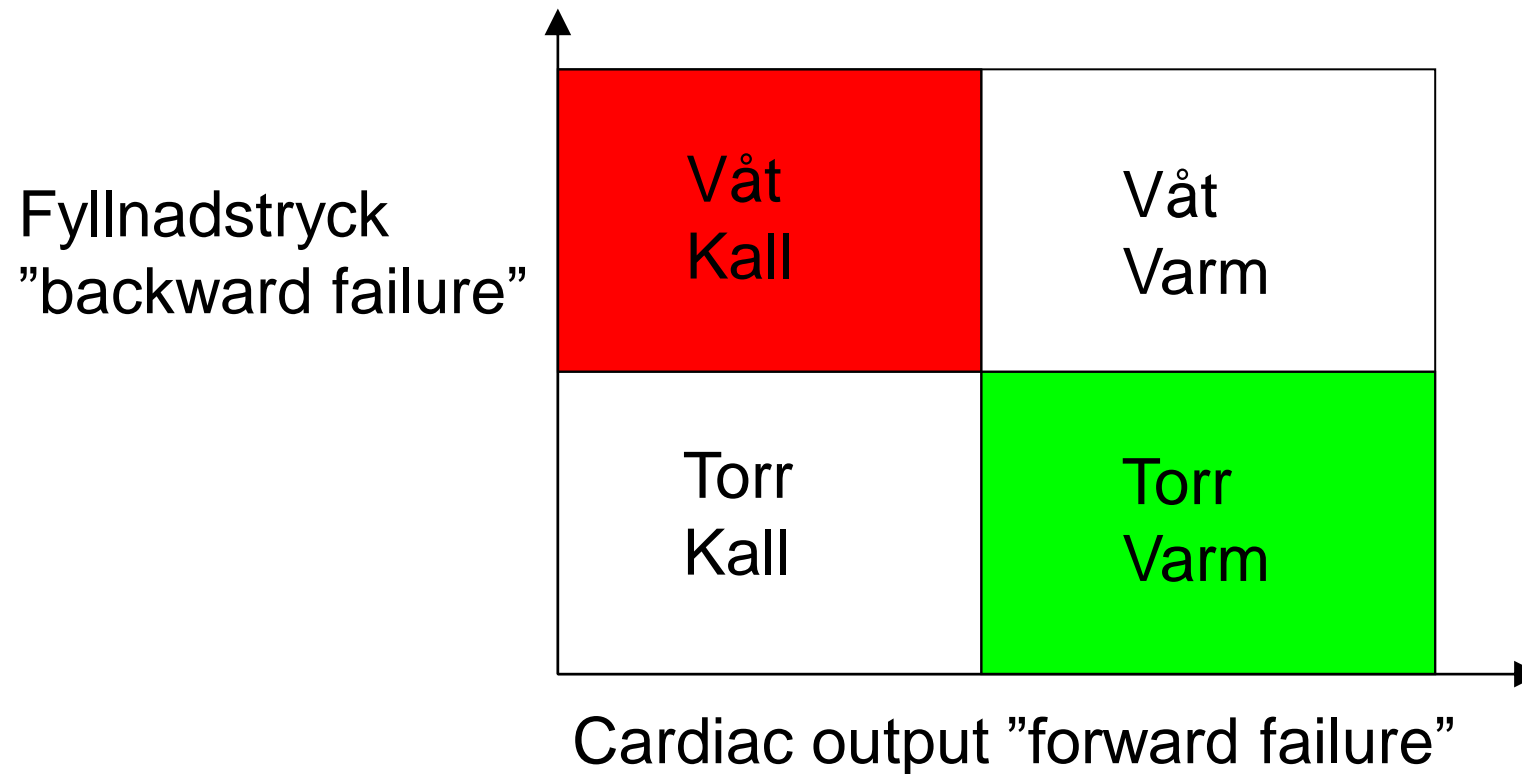
# Negativa orsaker till att använda reserverna = sympatikusaktivering och högerut på PV-loopskurvan

- Ökad energikonsumtion p.g.a.
  - större kammarvolym
  - ökad inotropi
  - högre hjärtfrekvens

Ökat ATP och O<sub>2</sub> behov  
Metabolt utsatt myokard
- Sympatikusaktivering ger även
  - Arytmier - ökad plötslig död
  - Kardiomyocyt-apoptos
  - Vaskulär och ventrikulär remodelering
- Sänkta reserver från vila till arbete

# Framåt eller bakåtsvikt?

- Forward failure – minskat cardiac output
- Backward failure – ökat fyllnadstryck



# Vad händer med syrgasleveransen?

O<sub>2</sub> till kroppen (l/min) =

= HR x SV x Hb x 1.34 x ArterioVenös O<sub>2</sub> sat differens

Cardiac output

200 ml/l blood

# Vad händer med syrgasleveransen?

## Vila frisk

$$= \text{HR} \times \text{SV} \times \text{Hb} \times 1.34 \times \text{AV difference}$$



$$50/\text{min} \times 100 \text{ ml} = 200 \text{ ml/l blood} \quad 100 - 75\% = 25\%$$


5 l/min

$$= 250 \text{ ml/min}$$

# Vad händer med syrgasleveransen?

## Vila hjärtsvikt

$$= \text{HR} \times \text{SV} \times \text{Hb} \times 1.34 \times \text{AV difference}$$



70/min x 50 ml = 3,5 l/min      200 ml/l blood      100-64%= 36%

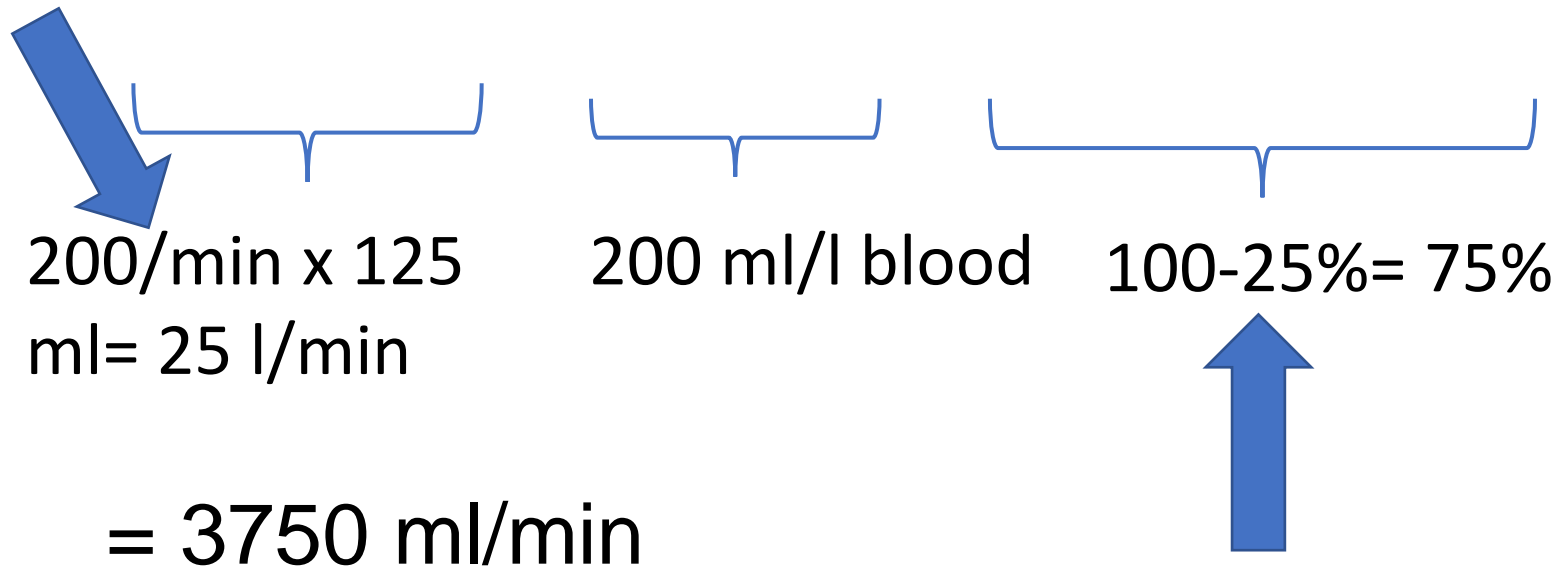
= 250 ml/min

# Vad händer med syrgasleveransen?

## Arbete frisk

Vad ökar (ml/min)

$$= HR \times SV \times Hb \times 1.34 \times AV \text{ difference} =$$



# Vad händer med syrgasleveransen?

## Arbete hjärtsvikt

$$= \text{HR} \times \text{SV} \times \text{Hb} \times 1.34 \times \text{AV difference}$$



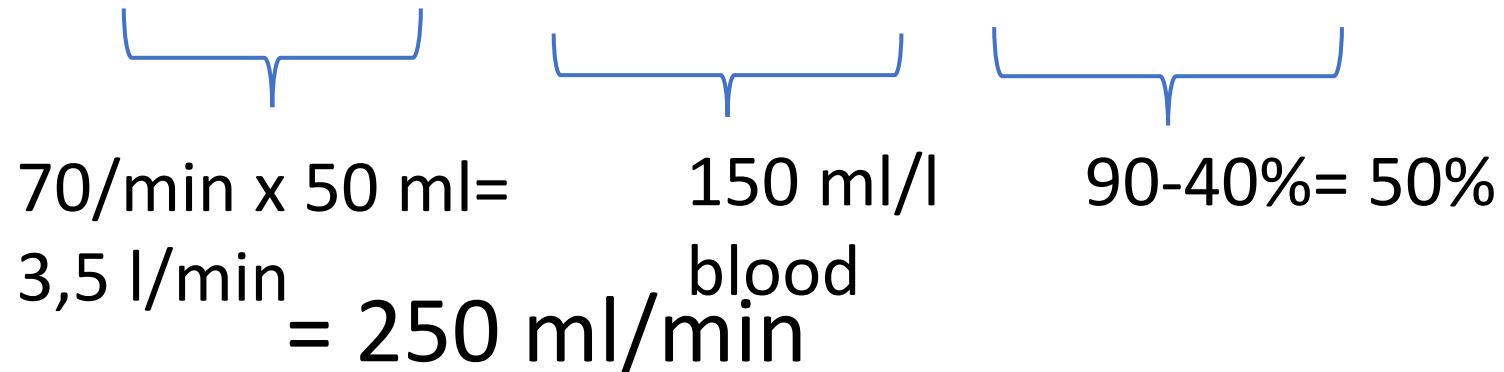
$$\begin{aligned} &150/\text{min} \times 50 \text{ ml} = 200 \text{ ml/l blood} \quad 100-25\% = 75\% \\ &7,5 \text{ l/min} \\ &= 1125 \text{ ml/min} \end{aligned}$$



# Vad händer med syrgasleveransen?

## Hjärtsvikt+KOL+Anemi vila

$$= \text{HR} \times \text{SV} \times \text{Hb} \times 1.34 \times \text{AV difference}$$



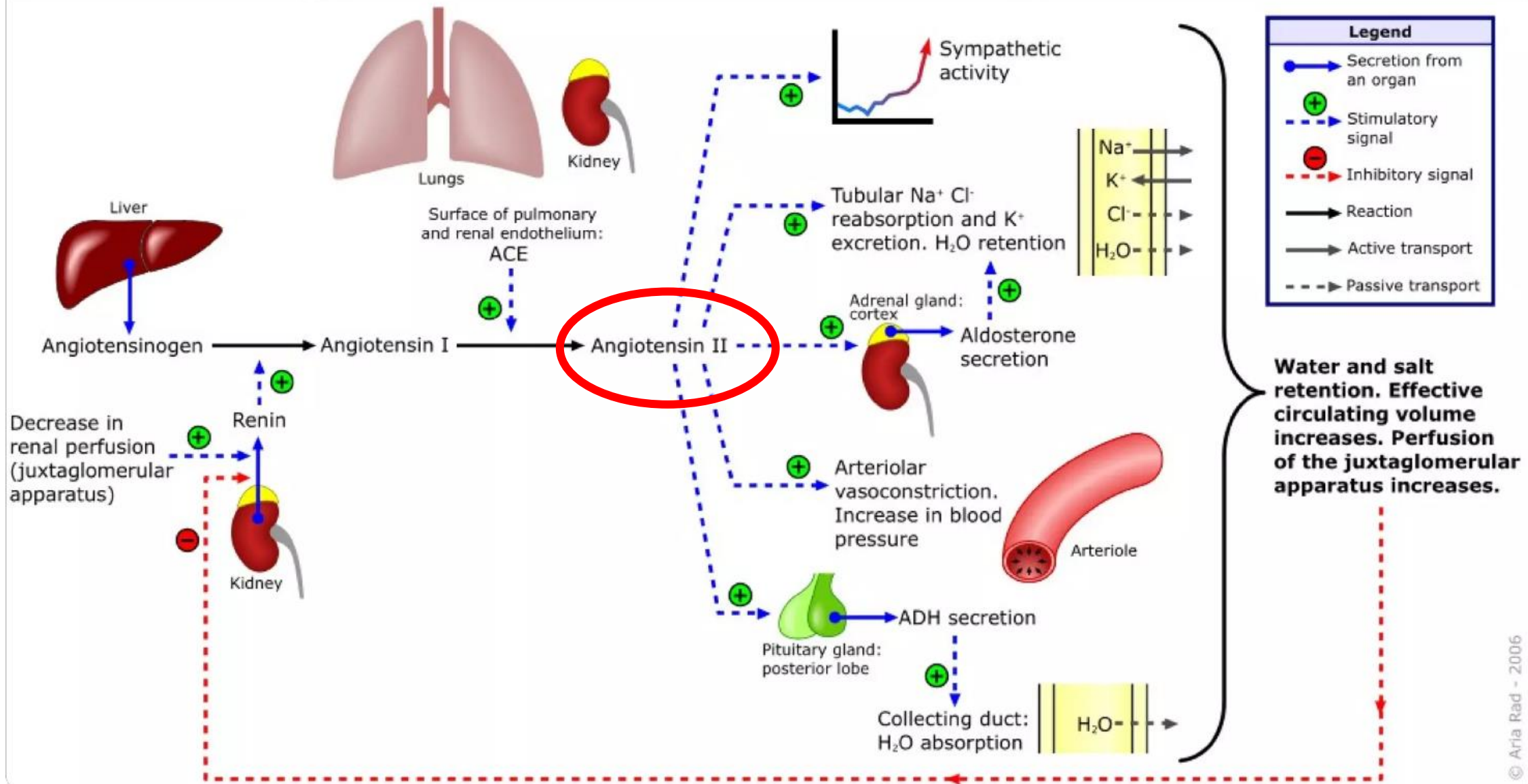
$70/\text{min} \times 50 \text{ ml} = 3,5 \text{ l}/\text{min}$

$150 \text{ ml}/\text{l}$

$90-40\% = 50\%$

$= 250 \text{ ml}/\text{min}$  blood

# Renin-angiotensin-aldosterone system



© Aria Rad - 2006

# Vad är ANP och BNP's roll?

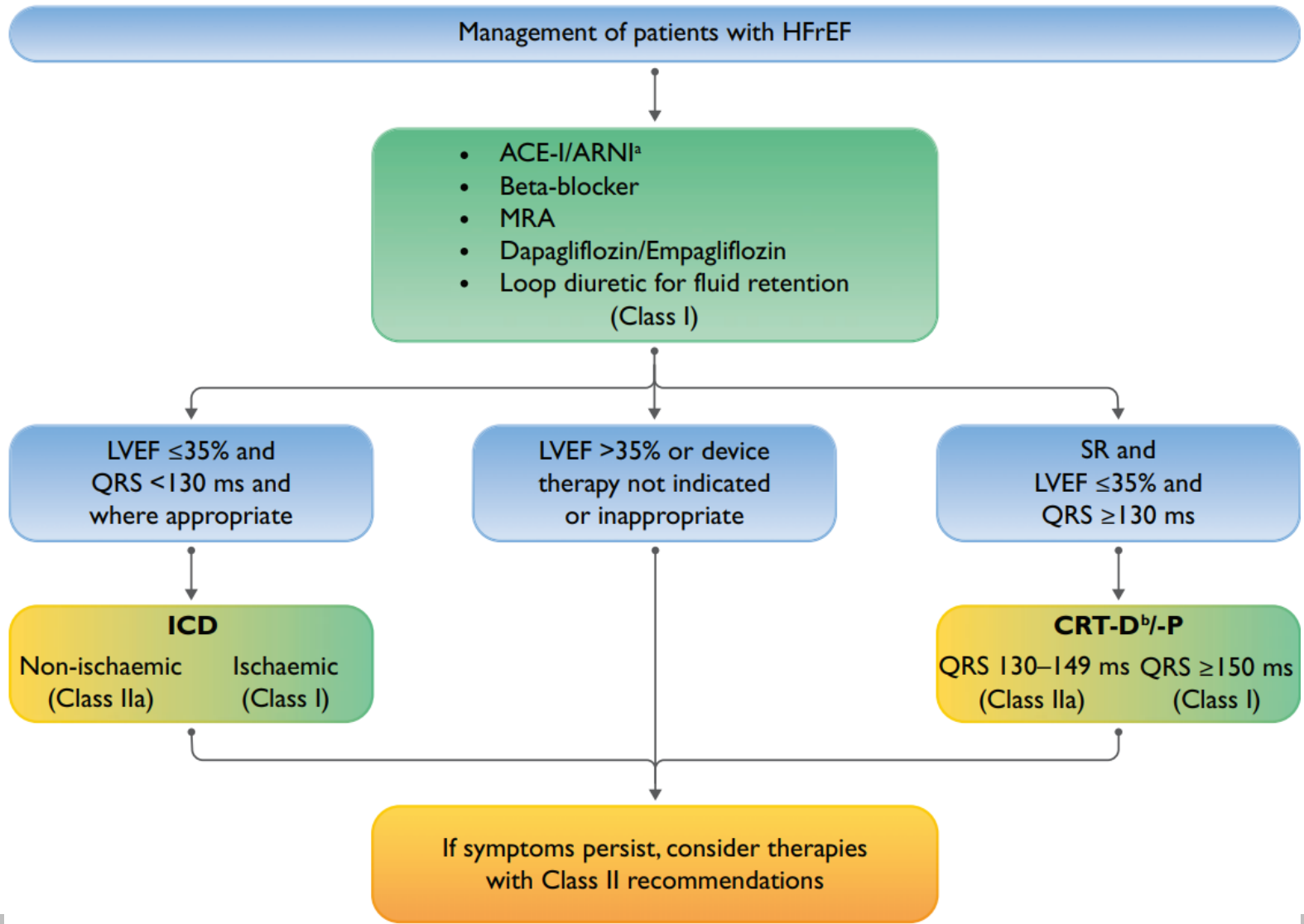
## Natriuretic peptide

- Frisätts vid stretch av förmak och kammare (A förmak, B kammare)
- Ger vasodilatation och diures och hämmar renin-aldosteronfrisättning
- Diagnostiskt vid hjärtsvikt – höga nivåer visar på ökad stretch av myokardiet

# Systemeffekter av kompensationsmekanismerna vid hjärtsvikt

- RAAS-aktivering – vätskeretention- ökar blodvolymen – ödem
- Sympatikus-aktivering – ökad hjärtfrekvens, perifer vasokonstriktion, arytmier
- Ökat fyllnadstryck (LVEDP)
  - lungödem
  - ökat afterload för högerkammare
- Förstorade förmak – förmaksflimmer
- Förstorat hjärta
  - mindre plats för lungorna – restriktiv lungfysiologi
  - ökad volym – LBBB- dyssynkroni – sänkt effektivitet
- Ökad AV-differens – sänkt reserv för arbete

# Koppla behandling till patofysiologin?

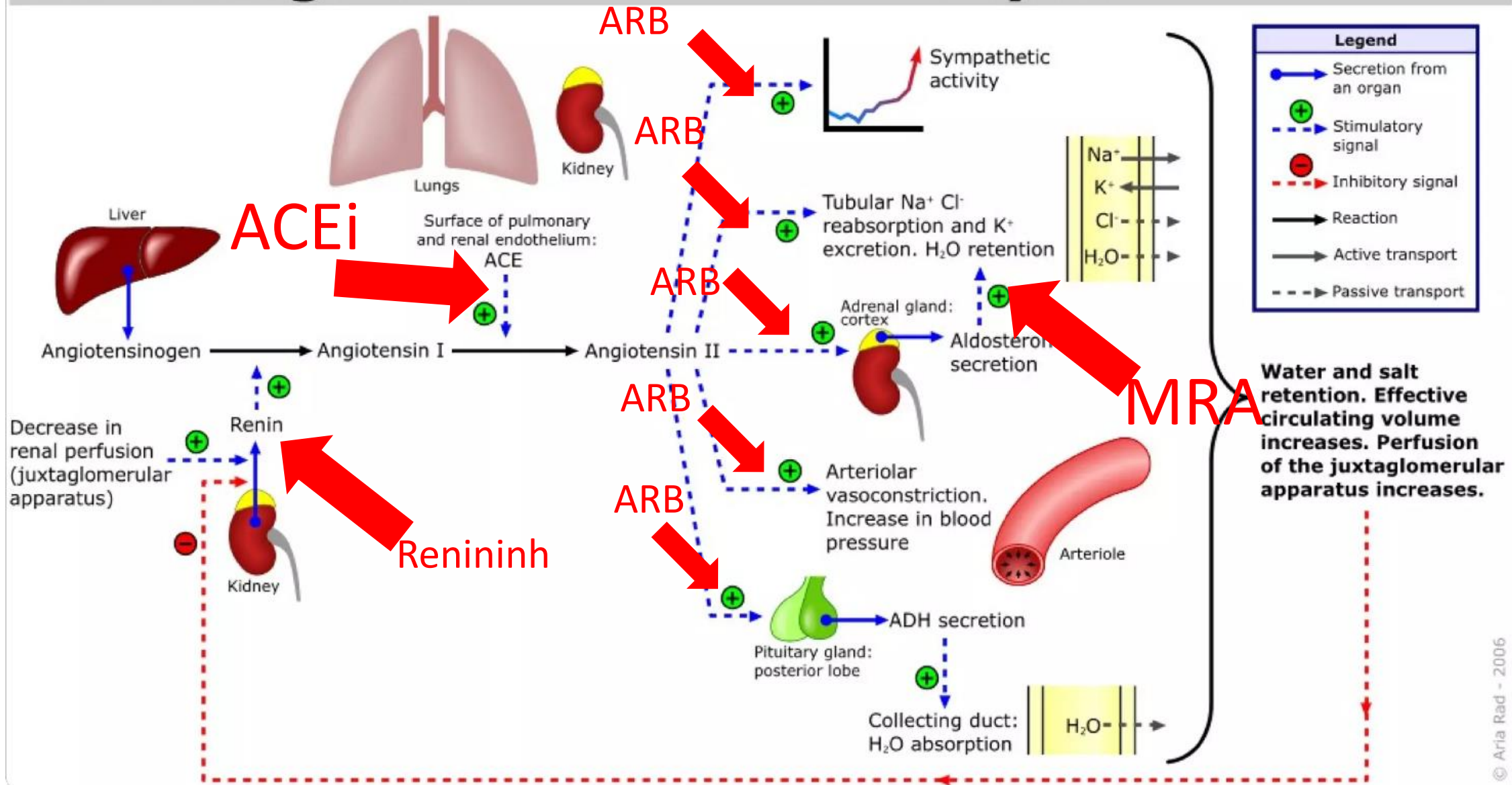


# Koppla behandling till patofysiologin?

## Få kompensationsmekanismerna under kontroll

- Betablockad – hämma sympatikus
- ACEi-ARB – hämma RAAS
- MRA- mineralcorticoid receptor antagonister – hämmar RAAS
- Neprilysinh.– öka natriuretiska peptider (kombineras med ARB)
- Loop-diuretika – motverka vätskeretention

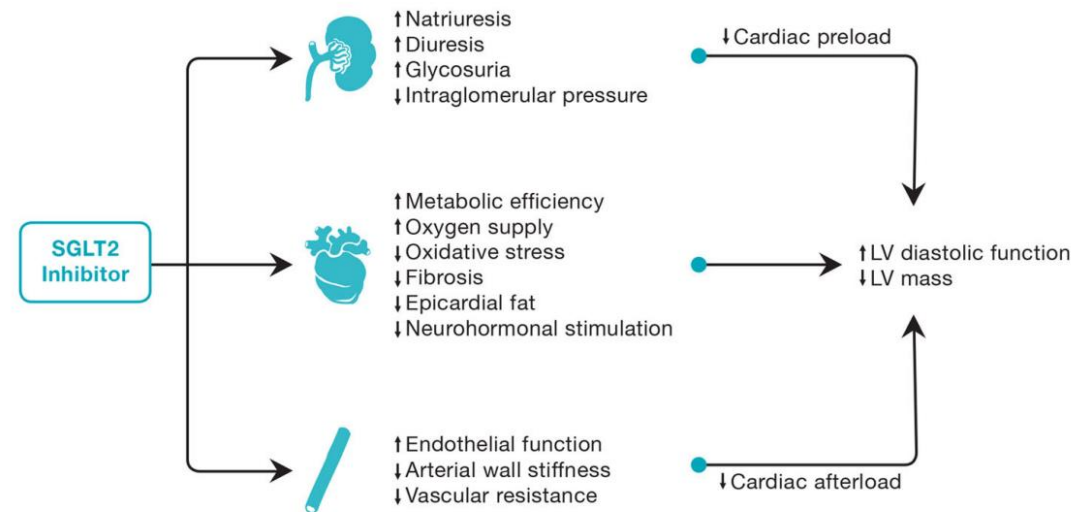
# Renin-angiotensin-aldosterone system



# SGLT2-inhibitor patofysiologisk effekt?

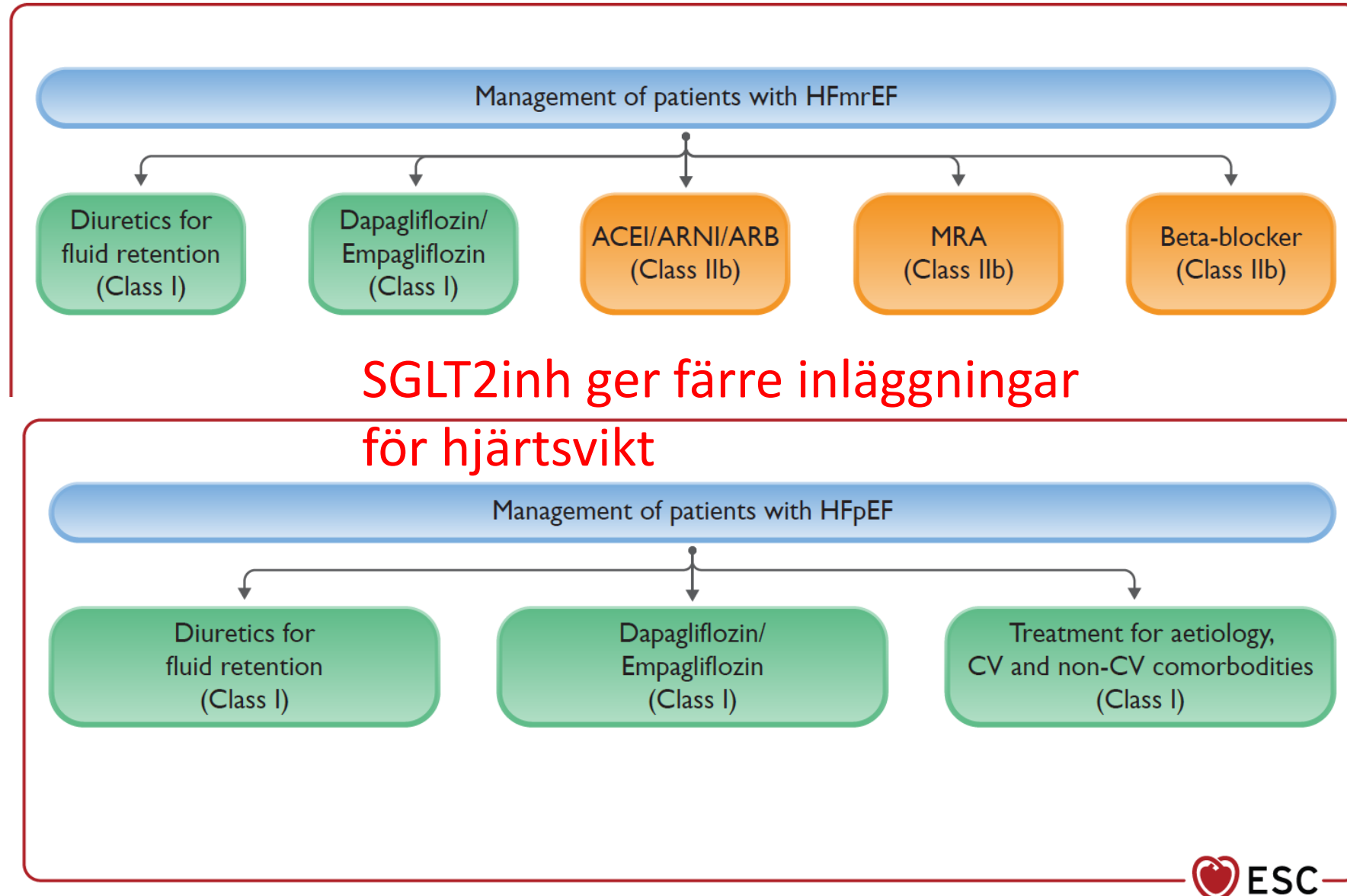
- Hämmar Na-glukos återupptaget i njuren – diuretiskt och glukosuri
- Upptäcktes av misstag i diabetes-studier ge positiva kardiovaskulära effekter

**Figure 1** Potential mechanisms for improved left ventricular diastolic function and reduced left ventricular mass with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. LV, left ventricular; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2.





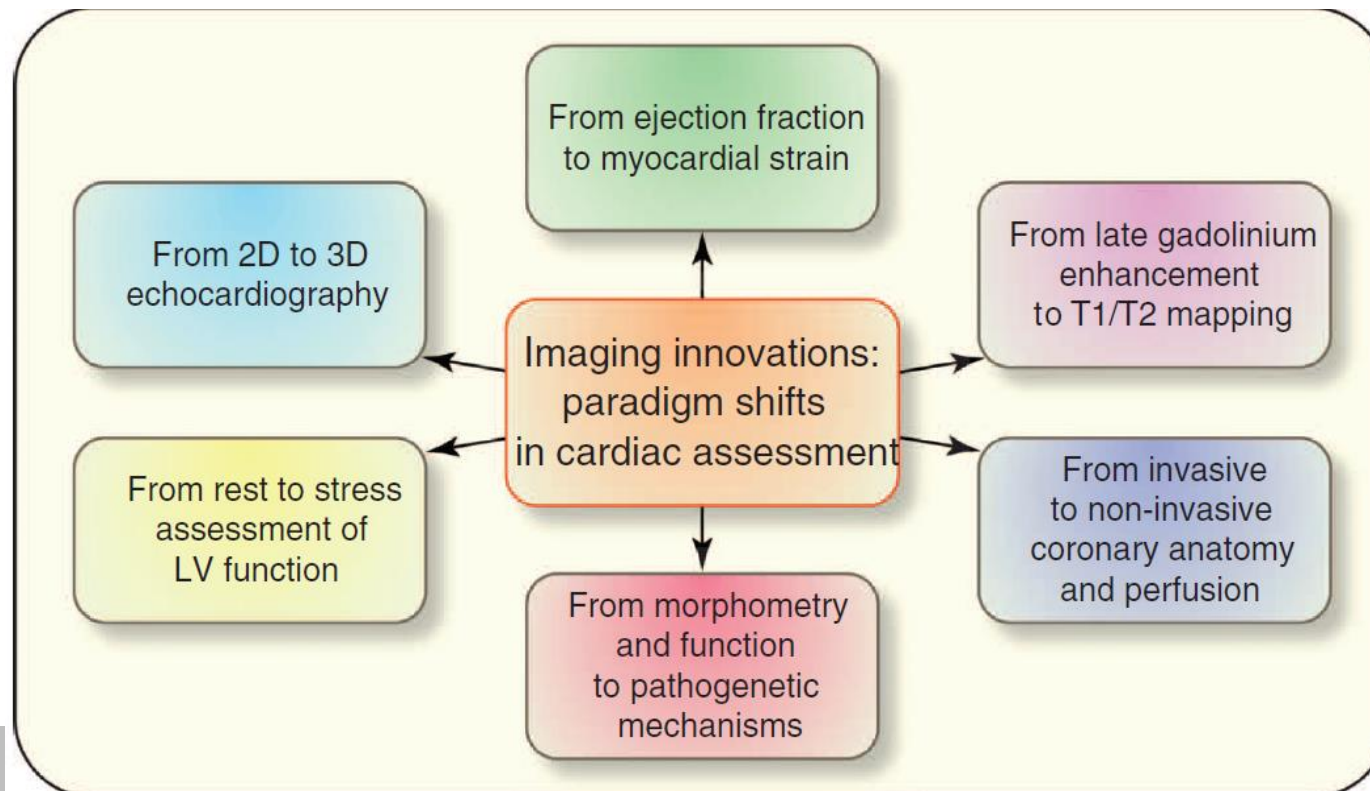
# Behandling av HFmREF och HFpEF



# Skifte i fysiologisk diagnostik

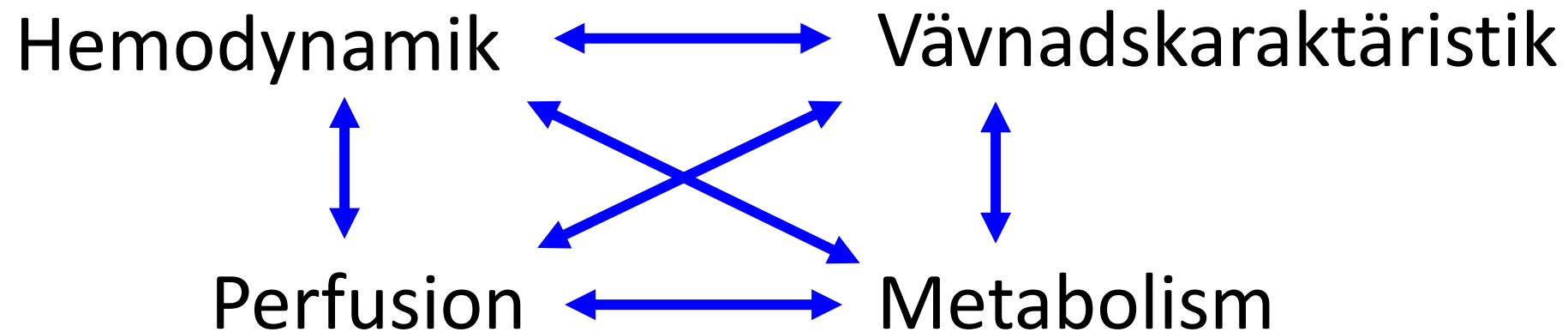


## Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

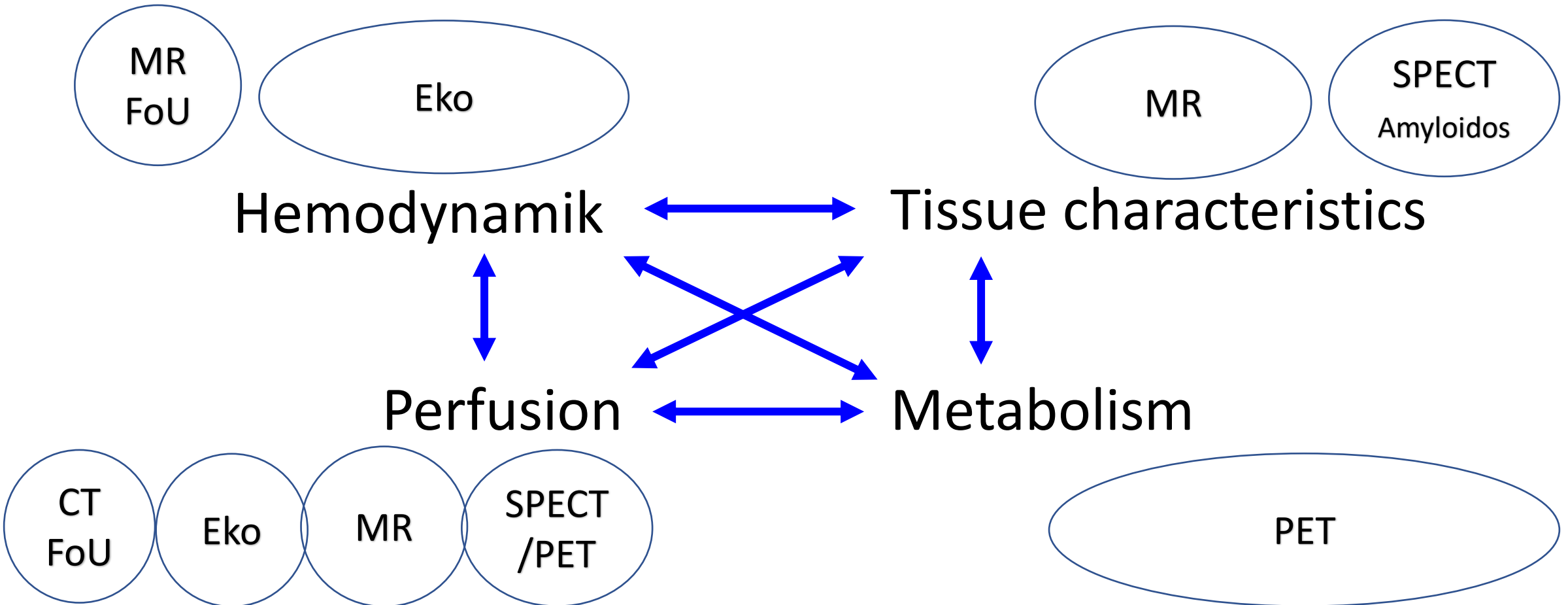


# Skifte i fysiologisk diagnostik

Vad behövs för att öka förståelsen av hjärtsvikt?



## Vad behövs för att öka förståelsen av hjärtsvikt?



- Hjärtsvikt är ett syndrom där kroppens kompensationsmekanismer löper amok
- Behandlingen dämpar kompensationsmekanismerna
- Klinisk Fysiologis metoder (EKG, spirometri, ergospirometri, ekokardiografi, MR, hjärkateterisering) är centrala för att ge rätt diagnos och etiologi så att patienterna får rätt behandling
- Flera viktiga forskningsområden för att förstå hjärtsviktens patofysiologi