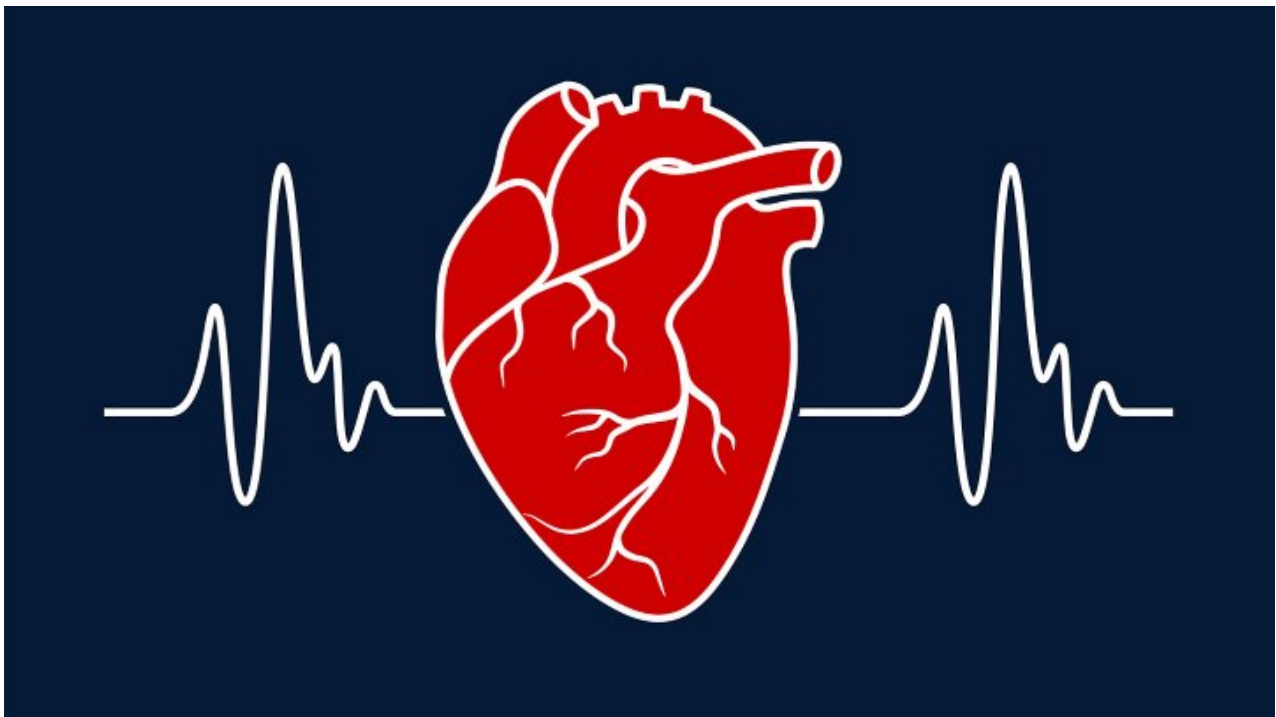


Vypracované otázky z PATOFYZIOLOGIE

2016/2017

Kuba Holešovský

Přepočoval a doplnil Josef Dočkal



1. Vysvětlete význam pojmů: symptom, syndrom, nemoc, etiologie, patogeneze

- **Symptom** = příznak, změna, kterou pacient vnímá jako možný nebo zřetelný zdravotní problém; jeden symptom může být u více nemocí
- **Syndrom** = soubor symptomů, které se často až pravidelně vyskytují společně u určité nemoci nebo u skupiny nemocí
- **Nosologická jednotka** = je svojí etiologií a patogenezí vyhraněná vůči jiným nosologickým jednotkám
 - Slouží jako praktické zjednodušení
 - **Někdy nelze určit (např. záchvat migrény) a lékař je nucen léčit patologický syndrom**
- **Nemoc**
 - normativní („humanistické“) definice: zdůrazňují subjektivní pocity jedince, jeho omezení
 - pacient se zvýšeným KT, který toto subjektivně nepociťuje = zdravý
 - funkcionalistická (pozitivistická, statistická) definice: jedná se o odchylku od přirozeného fyziologického stavu jak v množině biologické, tak i psychické (často odchylka od referenčního intervalu)
 - je třeba definovat normální, určit referenční intervaly, ...
- **Etiologie** = příčina nemoci, může se jednat o infekci, mutaci, vlivy vnějšího prostředí, ...
- **Patogeneze** = mechanismus rozvoje nemoci

Etiologie a patogeneze se řeší na úrovni organismu a orgánového systému; buněčné úrovni; molekulární úrovni

• Příklady

1. Alzheimerova nemoc

- Progresivní změna osobnosti, demence, úbytek kognitivních funkcí a porucha paměti (patologická nosologická jednotka)
- Makroskopické i mikroskopické změny mozku = atrofie a přítomnost amyloidu
- AD (manifestace u relativně mladých) či sporadická (ve vyšším věku), vyšší výskyt u MD
- Gen APP (amyloid β -protein precursor, chromosom 21) ► β -amyloid secernován EC ► aktivace fagocytů (oligodendroglie) – ty secernují některé látky (NO) ► poškození a apoptóza neuronů
- Také mutace postihující chromosomy 1 a 14 (presenilin 1 a 2 – v buněčné membráně, mutace ► ↑ sekrece amyloidu) – jiná manifestace, většinou familiární forma

2. Paroxysmální noční hemoglobinurie

- Velmi vzácné, získané
- Hb tmavě zbarvená ranní moč, může být anémie
- Buněčná úroveň
 - ↑ náchylnost Ery k hemolýze v okyseleném prostředí
 - Mírná respirační acidóza ve spánku ► hemolýza ► ranní hemoglobinurie
 - Je způsobena aktivací komplementu alternativní cestou
- Molekulární úroveň

- Mutace v krvetvorné kmenové buňce – gen PIG-A
- Kóduje enzym důležitý pro vznik membránového komplexu – ten váže několik proteinů (CD 55 a CD 59) ► obrana proti aktivaci komplementu
- Zjištění pomocí monoklonální Ig a průtokovou cytometrií
- Mutaci mají jen některé buňky ► v séru pacienta je mix

3. Tvorba nádorových metastáz

- Buněčná a tkáňová úroveň
 - Komplexní pochod
 - Uvolnění se ze vzájemných vazeb a odloučení od bazální membrány
 - Degradace EC matrix a vazba nové složky EC matrix
 - Migrace
- Molekulární a buněčná úroveň
 - Sekrece osteonektinu ► ↓ adheze buněk k EC matrix a vytváření této hmoty, ↑ enzymatickou aktivitu metaloproteáz a permeabilitu kapilární stěny a stimuluje tvorbu nových kapilár

2. Kompenzace funkční poruchy. Dekompenzace. Funkční nedostatečnost a selhání. Uvedte příklady

- **Funkční rezerva** – fyziologické funkce kolísají mezi basální a maximální úrovní
 - Rozpětí je dáno věkem, geneticky, ...
- **Kompenzace funkční poruchy x dekompenzace**
 - Kompenzace souvisí s funkční rezervou, ale může ji i překračovat
 - Srdce – kompenzace chlopenní vady, hypertenze, ... ► hypertrofie myokardu, která ale způsobí nedostatek O₂, po čase dekompenzace
 - Plíce – normálně alveolem protéká krev, která se kyslíkem nasytí již v první 1/3 alveolu, při námaze až na konci alveolu;
 - porucha alveolární membrány ► kompenzace (funkční rezerva plicních kapilár) ► námaha ► dekompenzace (cyanóza, dyspnoe a pokles saturace)
 - U zdravého člověka ani při velmi intenzivním fyzickém výkonu neklesá saturace (funkční rezerva plicních kapilár + funkční rezerva plic ► ↑ dechového objemu ► ↑ plochy a průtoku)
 - Jindy latentní ► zátěžové testy
 - Dlouhodobě kompenzovaný stav ► adaptace za cenu snížení funkční rezervy
- **Funkční nedostatečnost a selhání**
 - Oba představují různý stupeň manifestace funkční poruchy – selhání horší stupeň než nedostatečnost
 - **Nedostatečnost** může být použita i pro funkčně kompenzovanou poruchu projevující se při zátěži
 - Příklady: ventilační nedostatečnost, respirační nedostatečnost, ledvinná nedostatečnost, adenohipofyzární
 - **Selhání** se často označuje stav, kdy se nedostatečná funkce orgánu projevuje i při

normální funkční zátěži – respirační, jaterní, ledvinné

3. Multifaktoriální a polygenní etiologie nemocí. Uveďte příklady molekulárních mechanismů rozvoje. Význam genového polymorfismu.

A. Multifaktoriální etiologie

- Genetická predispozice neřídící se mendelovským typem dědičnosti („multigenní nemoci“) + faktory vnějšího prostředí
- Význam genového polymorfismu v užším slova smyslu
- Zjištění „rizikových alel“ pomocí metod molekulární genetiky
- Schizofrenie, manicko-depresivní psychóza, psoriáza, arteriální hypertenze, nemoci štítné žlázy, DM, epilepsie, ICHS, vrozené srdeční vady rozštěp horního rtu a patra, ateroskleróza, ...

B. Polygenní etiologie

- Polygenní dědičností se dědí kvantitativní znaky (výška, ...), leckdy se stírá s pojmem multifaktoriální dědičnosti (při té se ještě uplatňují faktory zevního prostředí) – u obou typů se předpokládá účast více genů
- Geny malého účinku = minor geny (u multifaktoriální interakce s major geny)
- Polygenní dědičnost s prahovým efektem: určitý limitní počet recesivních alel způsobí onemocnění
- Čistě polygenní dědičnost je v přírodě výjimkou

C. Genový polymorfismus

- existence dvou nebo více běžných alel (vyskytují se s frekvencí vyšší než 1%) určitého genu v populaci, je podkladem fenotypového polymorfismu – klasickým projevem je existence krevních skupin
- je podkladem individuálních rozdílů v laboratorních, funkčních testech, farmakodynamika, farmakokinetika, ...
- neštěpení DNA restrikcími endonukleázami = RFLP
- významný faktor pro adaptaci populace

D. Genetická predispozice

- Vypozorovaný fenomén potvrzený genealogickými studiemi
- Genový polymorfismus či multigenní genetické podmíněnosti (i přítomnost jedné alely genu)
- Předpoklad manifestace při splnění jiné genetické změny (náhodná somatická mutace), při současné existenci specifického genového polymorfismu nebo při extrémní působení zevních faktorů
- Genetická predispozice podložená jedním genovým polymorfismem: ca prsu či ovaria (BRCA 1 a 2)

4. Mechanismy nádorové transformace buňky. Nestabilita genomu.

Nádorové bujení ve většině případů několikasupňový proces ► nádor může měnit postupně svoje vlastnosti (během života vzniká dost takových změn – buď odstraněny imunitním systémem, nebo nejsou schopny žít; také vzácné případy kdy se nádor samovolně vyléčí)

Nádory nejčastěji vznikají v buňkách, které se dělí – existuje větší pravděpodobnost vzniku spontánní somatické mutace (ale může i u buněk v G₀ fázi)

A. Mechanismy nádorové transformace

- **Nádorová transformace** = proces, který mění fenotyp buňky – změněná schopnost diferenciaci, zvýšená schopnost proliferace, snížená schopnost apoptózy, přítomnost telomerázové aktivity, změněná interakce s okolními buňkami a s mezibuněčnými substancemi
- Odráží to změnu jejího genotypu – somatická genetická změna – chromozomální translokace, genová amplifikace, bodová mutace, delece (ztráta části DNA)
 - o příčiny: fyzikální, chemické, biologické
- Mutace:
 - o **Protoonkogeny**
 - zodpovědné za buněčnou proliferaci
 - dominantní získaná mutace ► zesílení funkce či nabytí nové funkce
 - Příklady:
 - Sis – růstové faktory (řetězec β PDGF) ► nadměrná exprese ► osteosarkom/astrocytom
 - Fms/erb-B1/erb-B2 – receptory pro GF
 - Fms – bodová mutace ► některé leukémie
 - Erb-B1 ► ↑ exprese ► některé nádory plic
 - Erb-B2 – zmnožení ► ca prsní žlázy, ovarií, plic, žaludku, ...
 - Ras – G-protein ► bodová mutace ► různé maligní nádory
 - Myc/N-myc/L-myc – transkripční faktory
 - Myc – translokace ► Burkittův lymfom
 - N-myc – zmnožení ► neuroblastom, malobuněčný nádor plic
 - L-myc – zmnožení ► malobuněčný nádor plic
 - o **Tumor – supresorové geny**
 - ztrátové mutace (amorfni, hypomorfni)
 - Rb
 - Somatická mutace: sporadický retinoblastom, osteosarkom, ca prostaty, prsní žlázy, močového měchýře, plic
 - Vrozená: hereditární retinoblastom, osteosarkom
 - P53 (17. Chromozom)
 - Strážce genomu
 - Normálně inaktivní v cytoplazmě navázán na MDM2 ► kaskáda ► fosforylace MDM2 a uvolnění p53
 - V jádře působí na gen p21 ► jeho produkt je inhibitor cyklin dependentních kináz ► zastavení v G1 a reparace (když neúspěšná ►

- apoptóza cestou BAX)
 - Somatická mutace: velká část maligních nádorů
 - Vrozená: Li-Fraumeniho syndrom
- WT-1
 - Somatická mutace: Wilmsův nádor ledvin
 - Vrozená: Wilmsův nádor ledvin
- NF-1 – café au lait spots
 - Somatická mutace: Schwannom
 - Vrozená: Neurofibroblastóza 1. typu
- NF-2 – protein schwannomin (negativní růstový regulátor)
 - Somatická mutace: Schwannom a meningiomy
 - Vrozená: Neurofibroblastóza 2. typu
- APC
 - Somatická mutace: ca tlustého střeva, žaludku a pankreatu
 - Vrozená: familiární adenomatózní polypóza tlustého střeva

1. Změna uspořádání genomu v chromozomech

- Chromozomální aberace
- zlomová místa – na všech autozomálních chromozomech a jedno na X chromozomu – buď vznikne fúzí nový onkogen nebo se protoonkogen dostane do místa nadměrné exprese
- příklady:
 - CML – Philadelphský chromozom – t (9;22) ABL/BCR – protein p210 (nebo p190) – tyrozin-kináza se zvýšenou aktivitou
 - B-lymfomy: t (8;2,14,22) – onkogen myc k těžkému nebo lehkému řetězci Ig

2. Amplifikace části genomu

- buď zmnožení vlastního protoonkogenu nebo získání cizorodé virové genetické informace
- Příklady:
 - neuroblastom – zvýšení počtů kopií pro N-myc (transkripční faktor) – je buď součástí chromozomu, nebo se vyskytuje extrachromozomálně jako tzv. double-minutes
 - oncoviry

3. Bodová mutace onkogenu nebo nádorového supresorového genu

- známá pouze v případě dvou onkogenů:
 - ras – protein vnitřní části buněčné membrány ► přenos signálů z membránových receptorů pro růstové faktory
 - snížená GTPázová aktivita
 - ret – membránový receptor pro růstový faktor – „scatter factor“ nebo „hepatocyty GF“

4. ztráta, delece části genetické aparátu buňky

- buď úplná delece, nebo v rámci „ztrátové mutace“ – postihuje především tumor-supresorové a mutátorové geny – buď to vyvolá nádorové bujení nebo v jiných případech vede pouze k predispozici pro vznik nádorového bujení
- supresorové geny:
 - o ↓ proliferační aktivitu (udržují jí v G_0 – pRb)
 - o Dohlíží na správnost genetického kódu (p53)
 - o Zpomalují buněčný cyklus ► umožnění reparace DNA (produkty genů p15, p16, p21, p27)
 - o Kódují reparační enzymy DNA (geny mhs a pms)
 - o Jiné (gen apc, gen WT1)
- Nádorové buňky získávají mutacemi tyto výhody:
 - o zvýšená proliferace
 - o odolnost vůči apoptóze
 - o zvýšená invazivita (kvůli poruše genů kódujících adhezivní/invazivní proteiny)

B. Nestabilita genomu

- O stabilitu genomu se starají tumor-supresorové a mutátorové geny – ty mají za úkol opravovat poruchy DNA – patří sem například XP, FANCA, BRCA, ... nestabilita genomu se nejčastěji projeví v nádorových onemocněních
- Mutace je změna genetické informace. Způsobují ji různé vlivy – nejčastěji se za mutageny považují:
 - o fyzikální faktory (UV a ionizující záření)
 - o chemické faktory (např. planární aromatické sloučeniny, silná oxidans, radikálové iniciátory)
 - o biologické faktory (virové infekce atp.)
- Jedná se o náhodný proces, ale zároveň bylo prokázáno, že v některých oblastech genomu k mutacím dochází častěji a jsou označovány jako hot-spots
- Mutace, pokud se projeví, může způsobit vážné onemocnění, ať už různé vrozené vady nebo neoplasie. Je ovšem zároveň považována za jeden z mechanismů evoluce.
- Vzniku mutací zabraňují reparační procesy DNA, případně tzv. zpětné mutace. Ke zvýšené incidenci mutací dochází při defektu v genech kódujících reparační enzymy (mutátorové geny), což je podkladem různých chorob (např. Fanconiho pancytopenie, xeroderma pigmentosum).

5. Nemoci způsobené poruchou funkcí mitochondrií.

Heteroplasmie.

- Do těchto nemocí patří poruchy zraku, sluchu, svalová a jiná postižení (epilepsie, postižení CNS) - **ENCEFALOKARDIOMYOPATIE** – nejvíce energie potřebuje mozek a srdce
- Nemoci vykazují maternální dědičnost = dědí se pouze od matky (spermie se do vajíčka nedostává s mitochondriemi!)
- Různá expresivita těchto onemocnění je vysvětlována tím, že často jen část mitochondrií je nositelem mutace = heteroplasmie; pokud jsou všechny = homoplasmie
- Nemoc se projeví až nahromaděním 60-90 % mutovaných mitochondrií v buňce (tzv. threshold hypotéza – prahová hypotéza)

- Obecně se tyto choroby projevují v těchto metabolických drahách: OXPPOS, Krebsův cyklus, respirační řetězec, β -oxidace, cyklus močoviny
- **Příklady**
 - Chronická progresivní externí oftalmoplegie – ptosa, okulární myopatie
 - Syndrom Kearns-Sayre – ptosa, okulární myopatie před 20lety věku, pigmentová retinitida, převodní srdeční porucha, mozečková ataxie
 - Maternálně dědičný diabetes a hluchota Leighův syndrom
- **Příčina**
 - asi u 25 % postižených jsou příčinou mutace v mtDNA, u ostatních mutace v jaderné DNA (kódující mitochondriální proteiny); deficit pyruvát dehydrogenázy (PDH), cytochrom c oxidázy (IV), NADH-ubichinon oxidoreduktázy (I)
 - **klinický obraz:** degenerace bazálních ganglií, hyperlaktacidemie, svalová slabost, křeče, poruchy motoriky
 - projevy již před prvním rokem života, progresivní průběh, smrt do několika měsíců, resp. let
 - postupně se zhoršuje motorika a vývoj dítěte

6. Funkční důsledky genových mutací. Patologické varianty genů. Monogenní dědičnost. Uveďte příklady molekulárních mechanismů rozvoje monogenních onemocnění.

A. Funkční důsledky genových mutací

- viz otázka 4

B. Patologické varianty genů

- Viz otázka 4

C. Monogenní dědičnost

- Sledují Mendelovu dědičnost (dána vznikem vzácné alely – vznik funkčně významné mutace příslušného genu, která postihne linii zárodečných buněk a je předávána potomkům)
- Výjimky z této dědičnosti díky kodominanci, rozdílnosti expresivity a penetranci alely
- Nejčastějšími příčinami lidských geneticky podmíněných nemocí jsou hypomorfní (částečná ztráta funkce) a amorfní (úplná ztráta funkce) mutace (dále existují hypermorfní, neomorfní a neutrální)

1. Autozomálně recesivní typ dědičnosti

- Příslušný gen postižen **hypomorfní** nebo **amorfní** mutací, postižení heterozygoti mají polovinu příslušného množství genového produktu; často (ne vždy) se jedná o **enzym**
- U heterozygota se snížení na $\frac{1}{2}$ nemusí projevit, nebo jen při extrémních podmínkách v prostředí
- Obě pohlaví postižena stejně často, horizontální typ a výskyt ob generaci
- U homozygota se porucha kvůli úplnému nedostatku produktu plně projeví

- **PREDISPOZICE: PŘIBUZENSKÉ SŇATKY** (nemusí jít o sňatky, stačí jen incestní potomci), nebo o utváření vztahů v malých populacích po několik generací
- Zároveň je potřeba myslet na to, že například dva hluchí lidé nemusí mít hluché děti, pť každý může mít jinou mutaci
 - Genetická heterogenie – nemoc se dědí na více genech
 - Albinismus, hluchoněmost (10 různých genů)
- **Příklady:**
 - Cystická fibróza
 - Gen CFTR (7 chromosom) – Cl kanál
 - Více Cl a Na ► reabsorpce Na spolu s vodou ► hustý hlen
 - Fenylketonurie
 - Mutace genu pro fenilalaninhydroxylázu – hydroxyluje fenylalanin na tyrosin
 - Hromadění fenylalaninu ► poškození myelinizace
 - Část přeměněna na fenylpyruvát ► vyčerpání 2 - oxoglutarátu v citrátovém cyklu ► úbytek energie (hlavně CNS)
 - Wilsonova choroba
 - Gen ATP7B (13. chromosom) ► ATPáza transportující Cu
 - Porucha exkrece Cu do žluče a inkorporace do apoceruloplasminu v hepatocytech
 - Hromadění ► ROS
 - Kongenitální adrenální hyperplazie
 - Srpkovitá anémie
 - Talasémie
 - glykogenózy

2. Autozomálně dominantní typ dědičnosti

- Často odraz **amorfní** mutace pro **strukturní protein** (ne vždy – hereditární angioedém – nefunkční plazmatický esterázový inhibitor C1 složky komplementu)
- Ani ½ produktu nezabrání manifestaci onemocnění – **semidominantní dědičnost** (předpokládá se, že většina jsou heterozygoti, pť stav homozygocie je neslučitelný se životem – achondroplazie, ...)
 - Skutečně dominantní onemocnění má Huntingtonova ch. – stejné postižení homo – i heterozygotů – ale tady zase problém neúplné penetrance – fenotypově normální jedinci přenáší chorobu do dalších generací (možná jen naše neznalost, protože než se projeví, tak jedinec umře)
- Teoreticky by přítomnost patologické alely měla vždy vyvolat stejně závažné postižení, ale není tomu tak – kvůli expresivitě = rozsah ovlivnění fenotypu mutovaným genem (kvůli složitějším regulacím)
- **Příklady:**
 - hereditární hemochromatóza
 - familiární hypercholesterolémie
 - porucha LDL-receptoru
 - porucha apoproteinu B-100
 - mutace genu pro proprotein konvertázu subtilisin/kexin 9
 - achondroplazie
 - porucha enchondrální osifikace

- nejvíce vyjádřeno u dlouhých kostí
- neurofibromatóza
- osteogenesis imperfecta
- Apertův syndrom
 - Mutace genu pro receptor FGF 2
 - Prodloužení lebky, syndaktylie, deformity středouší, mozková atrofie
- Huntingtonova chorea
 - Mutace HTT genu – zmnožení CAG (glutamin)
 - Kóduje huntigtin – CNS, funkce není známa
- Marfanův syndrom
- Polycystické choroba ledvin – nejčastěji PDK 1 gen

3. X vázaná dědičná onemocnění

- **Dominantní**
 - Projeví se u mužů i žen
 - Incontinentia pigmenti
 - Vitamin D resistantní rachitis
- **Recesivní**
 - Projeví se vždy u mužů, u žen jen homozygoti
 - Hemofilie A, hemofilie B, daltonismus Duchennova muskulární dystrofie, Beckerova muskulární dystrofie

7. Poškození organismu elektrickým proudem

Střídavý proud pro organismus nebezpečnější než stejnosměrný – snáze vyvolává podráždění svalové a nervové tkáně, také snáze prochází lidským tělem

$I = U/R$... velikost proudu je nepřímo úměrná odporu těla – **kožní odpor** (v závislosti na vlhkosti, od několika set Ω po několik mega; ale průměrně tak 5k Ω), **oděv** (dielektrikum)

Tkáně fungují jako elektrolyt s nízkým odporem

Terapeutické užití:

- Stejnosměrný
 - Galvanoterapie a iontoforéza – omezující je hustota proudu (Max 0,3 mA/cm²)
- Mezi
 - Elektrický výboj (impulz, ráz) – krátce trvající se jeví, jako by obsahoval všechny frekvence střídavého proudu
 - defibrilátory (vysokonapěťový výboj = impulz, elektrody fungují jako kondenzátor), společný název pro defibrilace a kardioverzi = impulzoterapie
- Střídavý

- Slabý: diatermie, faradizace (interferenční proudy)
- Nejvyšší: elektrošoková (elektrokonvulzivní) terapie – psychiatrie
 - Plus anestetika, analgetika a myorelaxancia

Omezení škodlivého účinku se provádí použitím plošných elektrod (výjimka u elektrokatetrizace – tepelná nekrotizace tkáně, dále při elektrostimulaci)

Úraz elektrickým proudem

- Nebezpečné frekvence jsou v rozmezí **30-150 Hz** – právě v rozvodné síti je 50 nebo 60 Hz
 - **do 25 mA**: neměl by ohrozit, dráždí ke křečím, vede k vzestupu TK
 - **25-80 mA**: pokud prochází >30 s – způsobí srdeční arytmie až fibrilace
 - **80 mA-3 A**: 0,3s stačí k vyvolání srdeční fibrilace
 - Může pokračovat po přerušení proudu, tendenci k fibrilaci zvyšuje hypoxie vyvolaná případnou zástavou dýchání a krevního oběhu
 - **>3 A**: srdeční zástava z důsledku fibrilace + křeče kosterního a dýchacího svalstva, podráždění a vyřazení vitálních center v prodloužené míše, popáleniny v místech cesty proudu a „crush syndrom“ – může vést k akutnímu selhání ledvin
- U vysokofrekvenčního střídavého nebezpečnost klesá – člověk snese i 0,3A – spíše vadí škodlivé tepelné poškození – hlavně na kůži v místě vstupu a výstupu proudu z těla
 - **Blesk** – vysokofrekvenční pulz, proud kolem 10^5 A, napětí 10^5 - 10^6 V – zasažení ve 40 % smrtelné
 - U stejnosměrného proudu hodnoty proudu podle nebezpečnosti zhruba čtyřnásobné

8. Poškození organismu světlem, zářením UV a zářením infračerveným

A. elektromagnetické vlnění s vlnovou délkou delší než světlo

- mikrovlny, radiové vlny a IR
- nejvíce nebezpečné: 20-200 cm
- i při nižších výkonech může způsobit kataraktu (termálním účinkem)
- mikrovlny: rozkmitávají molekuly vody – denaturace bílkovin, nekróza tkání)
- v extrémních případech může způsobit denaturaci bílkovin
- IR: pouze svým **tepelným účinkem** – (horší jsou mikrovlny – rozkmitávají molekuly vody – denaturace bílkovin, nekróza tkání)

B. Světlo

- vlnová délka 400-760 nm
- periodicita, trvání a intenzita je vnějším stimulem pro synchronizaci cirkadiálního oscilátoru
 - ovlivňuje humorální funkce, vyšší nervovou činnost (např. emotivitu)
 - sezónní poruchy nálad
- **Nedostatek**: sezónní porucha nálady, depresivní stavy (viz vysoký počet sebevražd na Islandu), eskymácké ženy nemají často za polárních nocí menstruaci
- **Fotosenzitivita**: fotosenzibilizace excitací fotodynamicky aktivní látky, nutná přítomnost

kyslíku, společnou vlastností fotosenzibilizace je fluorescence – typické pro porfyrie nebo SLE

– hypersenzitivní imunitní reakce – edematózní nebo urtikariální typ

- **Terapie:** novorozenecká žloutenka – přeměna bilirubinu na lépe vylučovaný derivát pomocí modré části světelného spektra

C. elektromagnetické vlnění s vlnovou délkou kratší než světlo

- UV záření, rentgenové záření, gama záření a kosmické paprsky
- UVA (315-400nm), UVB (280-315nm), UVC (200-280nm)
- Fyziologicky nutné k tvorbě provitaminu D v kůži, opálení
- Opálení: inhibice blokátoru tyrosin-kinázy a následné ukládání melaninu
- **Při nepřiměřené expozici** – erytém, sluneční „spálení“, zánět spojivek, případně až zánět rohovky (sněžná slepota), karcinogen

D. Laser

- Light amplification by stimulated emission of radiation
- Soustředěné záření světelné, UV či IR
- Pod 0,5 W – neinvazivní, terapeutické (připomíná UV A lampu)
- Nad 0,5 W – invazivní, chirurgické
 - Připomíná elektrokauter, rozrušování trombů, oční chirurgie

9. Poškození organismu ionizujícím zářením

- **Zdroj radiace:**
 - **zevní** – RTG
 - **vnitřní** – inhalace radionuklidů, jejich resorpce z GIT, i. v. podání, ...
- **Typ**
 - **α , β** – omezené pronikání kůží, je nebezpečné při inkorporaci radioizotopů do tkání
 - **γ -záření, RTG a vyzařování neutronů** – penetruje kůži a postihuje orgány a tkáně
- **Jednotky**
 - Dávka: – **Gray** ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ Jkg}^{-1}$)
 - Dávkový ekvivalent: korekce absorbované látky tzv. jakostní faktorem Q
 - Aktivita: kolik radionuklidů prodělá radioaktivní přeměnu za s, Becquerel ($\text{Bq}=\text{s}^{-1}$)
 - Efektivní dávkový ekvivalent: Sievert (Sv) = absorbovaná dávka, která při jakémkoli typu ionizujícího záření vyvolá stejný biologický účinek
- **Patogeneze:** poškození DNA (dvouvláknové zlomy)
 - **Přímo:** ionizace a excitace atomů ► štěpení vazeb
 - **Nepřímo:** radiolýza vody za vzniku ROS
 - **Ostatní:** indukuje tvorbu cytokinů (TNF, IL-1); pozdní odpověď – bFGF, PDGF- β – postiradiační přestavba cév
- **Účinek:**
 - **Stochastický:** bezprahový náhodný účinek, se stoupající dávkou neroste závažnost ale pravděpodobnost jeho výskytu, nemají charakteristický klinický obraz, mutace a maligní transformace

- **Deterministický:** nenáhodné prahové, nad prahovou dávkou roste závažnost poškození přibližně lineárně, charakteristický klinický obraz

Nejcitlivější buňky ve stadiu dělení – zárodečná a krvetvorná tkáň, střevní epitel, epidermis (relativně rezistentní jsou svaly, játra a nervová tkáň)

Poškození dvouvláknové DNA může vést k smrti buňky nebo subletálně být přenášeno dále; tvorba kyslíkových radikálů poškozuje DNA, RNA, proteiny, enzymy, lipidy (lipoperoxidace)

- Tkáně, jejichž buňky proliferují málo nebo vůbec (játra, nervová tkáň) se poškození projeví poruchou fce
- pomalu se obměňujících (oční čočka, štítná žláza) se poškození může objevit až za několik měsíců, či let
- postižení arteriol, kapilár a venul bývá provázeno výraznou fibroprodukcí endotelií – ztlustění kapilární stěny, endarteriitis obliterans a výrazné fibrotické změny

1. Akutní radiační syndrom

- Celotělové ozáření 1-10 Gy (více už je příčinou smrti!!!)
- **Do 48 h prodromální stadium:** nauzea, zvracení, nechutenství, slabost
- **Hematopoetický systém:** lymfopenie, zmizí retikulocyty, počáteční mírný vzestup granulocytů (stres) a následná těžká granulocytopenie, trombocytopenie, anemie (2-3 týdny po ozáření)
- **GIT** – nauzea, zvracení, hemoragické průjmy – těžká dehydratace, průnik střevních bakterií epitelem střeva
- **Nervový systém** – desorientace, hyperestésie, excitace nebo útlum
- **Plíce** – dušnost, kašel; později postiradiační pneumonitis
- **Epidermis** – erytém, později olupování epidermis
- **Embryo** – může dojít k odumření

2. Lokální účinky záření

- **Erytém:** provázený hyperestézií, během několika hodin až dnů po 2-3 Gy, generalizovaný se objeví o 2–3 týdny později
- **epilace (ztráta vlasů):** za asi 3 týdny po ozáření 3 Gy a více, většinou reverzibilní
- **dermatitis (suchá nebo vlhká forma):** provázena erytémem, tvorbou puchýřů a zvýšenou percepcí bolesti, ↓ funkce kožní bariéry

3. Pozdní následky

- latence několika měsíců až let
- **Epidermis** – atrofická, snadno zranitelná, hyperpigmentace a teleangiektasie, může být trvalá epilace
- **CNS** – většinou mezi 6. měsícem a 3. rokem, porucha myelinových pochev (leukoencefalopatie) – poruchy motorických, senzitivních a kognitivních funkcí
- **Plíce** – postiradiační pneumonitis ► plicní fibróza
- **Chronická postiradiační enteropatie** – progredující fibrózy – stenózy
- **Močový měchýř** – intersticiální fibróza, teleangiektázie a tvorba vředů, cévy většinou dilatované (+ teleangiektázie ► hematurie)
- **Ostatní:** Zákal oční čočky (6 Gy); insuficience štítné žlázy (6 Gy a více); leukémie –

nejčastěji AML, CML, ALL – začátek nejčastěji 8-12 let po ozáření i další karcinomy – štítná žláza, plic, slinných žláz, prsu, nádory kostí

- **Pohlavní žlázy** – může být až sterilita

4. Vliv na funkci pohlavních žláz

- Muži: již 0,15 Gy vyvolá oligospermii, 2-3 Gy azoospermie
 - o Leydigovy a Sertoliho buňky jsou rezistentnější
- Ženy: dávky vedoucí k selhání ovaríí jsou závislé na věku, oogeneza je rezistentnější než spermatogeneza
- 5 Gy a více ► trvalá mužská i ženská sterilita

5. Vliv na embryo a fétus

- První dva týdny ► smrt a resorpce
- Do 3. měsíce 1-3 Gy ► poruchy vývoje + ↑ frekvence malformací CNS (mikrocefalie, anencefalie, anoftalmie)

10. Poškození organismu teplem a chladem. Řízená hypotermie

Člověk **homiotermní** (udržuje teplotu kolem 37 °C), řízení teploty pomocí termoregulačního centra v hypotalamu; tvorba tělesného tepla – látková přeměna, třesová termogeneze, novorozenci hnědá tuková tkáň

Termoreceptory: hypothalamus (teplota jádra), podkožní a slizniční (tělesný obal)

Některé hormony se podílí na přeměně energie: katecholaminy, T₃ a T₄

Ztráty či zisk tepla: radiace (sálání), kondukce (vedení), konvekce (proudění), evaporace (vypařování)

A. Hypertermie (přehřátí)

1. Úpal (siriasis)

- Vzniká za situace, kdy organismus není schopen odvádět teplo do okolí; teplota tělesného jádra stoupá nad 39 °C
- Zvyšuje se spotřeba O₂, katabolismus proteinů, glycidů, lipidů; zvyšuje se pulsová a dechová frekvence
- Zvyšuje se evaporace (když radiace, kondukce a konvekce nestíhá; hlavně za situací, když se teplota okolí blíží teplotě povrchu těla) → deplece vody a solí, klesá plazmatický objem, stoupá osmolarita ECT → klesá krevní zásobení kůže a může se zastavit i sekrece potu
- V důsledku vazodilatace klesá, TK – při svislé poloze těla se objevují závratě, pokles TK, může vést až ke kolapsu
- Teplota tělesného jádra může přesáhnout 42-43°C – může dojít k smrti – závažné poškození CNS – ztráty vědomí, periodické dýchání, křeče

2. Úžeh (insolace)

- Zvláštní forma hypertermie, vyvolán přímým působením slunečního záření na nepokrytou hlavu a šíji, výrazně postižena činnost CNS – bolesti hlavy a zvracení; v dalším stadiu výrazné poruchy nervových funkcí, pacient upadá do bezvědomí, objevuje se hyperreflexie spolu s tonicko-klonickými křečemi
- Sekundárně pak stoupá teplota; na začátku dochází k vazodilataci, výraznému pocení, zvýšení Htk, objevuje se tachykardie, tachypnoe, TK klesá a převládá katabolismus; může dojít k fibrilaci srdečních komor

U obou forem nastává cca nad 42°C změna enzymatických aktivit, denaturace termolabilních proteinů a poruchy CNS

3. Jiné formy hypertermie

- Nadprodukce adrenalinu, hormonů štítné žlázy, některé neuropatie spojené s poruchou ANS (↓ pocení)

4. Lokální účinek vysokých teplot

- **Popáleniny** – působením vysokých teplot na povrchu těla
 - o 1.stupeň – hyperémie se slabou zánětlivou reakcí
 - o 2.stupeň – exsudativní zánět, vznik puchýřů
 - o 3.stupeň – nekrotické změny kůže, vznik vředů
 - o 4.stupeň – zuhelnatění tkáně
- 2., 3., a 4. stupeň jsou život nebezpečné
- **Komplikace:** ztráty plazmy poraněnou plochou

B. Hypotermie

1. Celkové působení chladu

- Zvyšuje tonus sympatiku – vazokonstrikce v kůži – krev arteriovenózními spojkami se vrací do žilního systému – protiproudový výměnný systém
- V některých případech již nestačí prostá vazokonstrikce – nutné zapojit volní motorickou aktivitu a svalový třes (řízen z hypotalamu)
- **Hypotermie** = teplota tělesného jádra <35 °C
 - o <34 °C – různé stupně poruch vědomí
 - o <32 °C – bezvědomí; srdeční frekvence zpomalena, porušena kontraktilita myokardu – kvůli zvýšení EC K⁺ - kvůli změněné funkci Na/K ATPázy
 - o 27-34 °C – klesá látková přeměna, snižuje se svalový třes, dochází k vazodilataci
 - o 27-24 °C – přerušení procesů udržujících tělesnou teplotu
 - o **24 °C – nastává smrt** – obvykle selháním respirace (zástava plicní ventilace), méně často selhání cirkulace (arytmie, srdeční zástava)

2. Místní působení chladu – omrzliny

- 1.stupeň – arteriolospasmus – zblednutí kůže
- 2.stupeň – přechodná vazodilatace – zčervenání a tvorba puchýřů
- 3.stupeň – pokračující vazokonstrikce – nekróza tkáně

3. Hypotermie u dětí a starších jedinců

- Děti do 1měsíce nevyužívají třesovou termogenezi, ale tvoří teplo hnědou tukovou tkání;
- jedinci starší 60-70 let hůře odolávají chladu – vazokonstrikce méně intenzivní, svalový třes začíná později (nebo k němu nedojde vůbec)

4. Řízená hypotermie

- Využití při místní anestezii – místní podchlazení vyvolá znecitlivění tkáně
- Pokles tělesné teploty snižuje spotřebu O₂ – kardiochirurgické, neurochirurgické výkony – nejčastěji ochlazením krve v mimotělním oběhu na 33-27 °C; kritické orgány, mozek a srdce ještě ochlazovány lokálně

11. Změny vyvolané imobilizací

Dlouhodobá imobilizace je faktorem výrazně patogenním a pro většinu zvířat i lidí (zejména mladších) je stresovým podnětem

Dochází k postižení především lokomočního systému

• Kost

- Činnost osteoblastů stimulována mechanickým zatížením kosti
- U dlouhodobě ležících je relativně zvýšená činnost osteoklastů oproti osteoblastům a rozvíjí se **negativní bilance kalcia** – zejména u starších s rozvojem **osteoporózy** a tendencí k vzniku **uroлитиázy**

• Svaly

- atrofují, svalové kontraktury – vyvolány útlakem míšních kořenů a úbytkem elastických vláken ve vazivu

• Kardiovaskulární systém

- Ztrácí část funkční rezervy, zejména je **potlačen ortostatický reflex**, mizí vazomotorická reakce cévního systému zajišťující redistribuci krve k orgánům při změně polohy těla,
- venostáza vytváří podmínky pro vznik **flebotrombózy**

• Respirační systém

- **Snížení plicní ventilace** – kvůli omezení exkurzí hrudníku, snižuje se dechový objem a dechová frekvence
- dorsální partie dolních plicních laloků jsou hypoventilovány – mohou zde vznikat **atelektázy** a **bronchopneumonie** – i kvůli utlumení pohybu řasinek a potlačení obranného reflexu kašle

• GIT

- snížení motility – zácpa

• Močové ústrojí

- stáza moči, dilatace močových cest a močového měchýře – nebezpečí uroinfekce, vzhledem k zvýšenému vylučování kalcia – hrozí vyšší riziko urolitiázy

• Látková přeměna

- převládá katabolismus – negativní dusíková bilance, vylučování kalia z organismu

- **Ostatní komplikace**

- Dekubitální vředy – ischemie, poruchy inervace a sekundární infekce
- intelektová a emoční sféra – ubývá podnětů, pacienti často pocit závislosti, může vést až k celkovému psychickému a fyzickému rozvratu

12. Intoxikace organismu některými chemickými látkami: objasněte patogenezi otravy oxidem uhelnatým (CO), olovem (Pb), nitráty (NO₃⁻), kyanidy (CN⁻) a organofosfáty

- **Vliv chemických látek**

odpověď organismu závisí na množství látky metabolizované v čase, charakteru látky, rychlosti detoxikace a vylučování z organismu

- **Cesty vstupu chemických látek:**

- **respirační systém**

- velká resorpční plocha – okamžitý přestup do krve bez detoxikace
- látky rozpustné ve vodě – rozpuštění v hlenu, částečné odstranění řasinkami, je-li schopnost epitelu překročena – působení přímo v alveolech (páry kyselin, chloru, NH₃)
- látky nerozpustné ve vodě – působí v alveolech (z fosgenu vzniká HCl), prachové částice – silikóza, azbestóza

- **kůže**

- poměrně účinná bariéra (pH 4,5 – 6,0), rovněž keratinocyty

- **GIT**

- vstřebání v jejunu (jen Et-OH v žaludku), resorbce je zpomalena ředěním potravou
- Detoxikace v játrech

- **navázání látek na plazmatické bílkoviny**

- část látky vázané na protein je v rovnováze s volnou formou, při přeměně látky se vždy část vázané formy uvolní, vazbou je ztížena glomerulární filtrace.
- Největší schopnost vázat látky má albumin – při hypalbuminemii jsou projevy intoxikace výraznější

- **afinita látky k buněčným strukturám**

- **látky rozpustné v tucích – účinek je modifikován množstvím tukové tkáně a množstvím lipidů v plazmě a v buňkách**

- **přestup některých látek do likvoru je omezen hematoencefalickou bariérou důsledek intoxikace – strukturální a funkční změny; řada látek – účinky mutagenní (výskyt malformací), kancerogenní**

stoupající znečištění životního prost ředí – alergie, záněty dýchacích cest, poruchy zásobení tkání kyslíkem

- **Odstranění xenobiotika:**

- Biotransformace: oxidace (flavoproteiny – P450, cytochrom P450)
- Konjugace: kyselina glukuronová, sulfát, acetát, cystein, ...)

Xenobiotika = cizí chemické látky

LD₅₀ (Lethal Dosis 50 %) = taková dávka, při níž zemře 50 % testovaných zvířat

First – pass efekt = vliv jaterní biotransformace na množství látky v periferní krvi
CO – oxid uhelnatý

- **CO – oxid uhelnatý**

- Plyn bez barvy a zápachu, vznik při nedokonalém spalování; součástí každého kouřového plynu
- Váže se na hemoglobinu; afinita CO je 200-300 x vyšší než afinita O₂ – snadno vytěsňuje kyslík z vazby na hem – to vysvětluje, proč již 0,2 % koncentrace při delším působení letální → porušen transport kyslíku krví
- Vznik **karboxyhemoglobinu** (fyziol. norma 1-2 %; těžcí kuřáci až 10 %)
- Vazba pevná, ale **zcela REVERZIBILNÍ** – základní terapií je hyperbarická oxygenoterapie
- Navíc vazba CO porušuje interakci hem-hem a zvyšuje afinitu hemoglobinu ke zbylému O₂ – důsledkem je zhoršené odevzdávání kyslíku ve tkáních
- **KO**: zčervenání obličeje, bolesti hlavy, zvracení, závratě, poruchy zraku, zrychlení dechu a tepu, poruchy vědomí až bezvědomí
- V ČR umírá ročně 140-150 osob/rok; 1.místo mezi náhodnými otravami v Evropě

% COHb	Klinické příznaky
0-10	Smogové prostředí, kuřáci Individuelně - při námaze ztížené dýchání
10- 20	Bolest hlavy, ztížené dýchání
20-30	Bolest hlavy, nausea
30-40	Bolest hlavy, závratě, zmatenost, mdloby, poruchy vědomí
40-50	Bezvědomí, tachykardie, ohrožení života, možná úmrtí
50-60	Těžké bezvědomí, hypotenze, křeče, nebezpečí úmrtí
60 a více	Kóma, oběhový a respirační kolaps, úmrtí

- **Pb – olovo**

- Vdechnutí (pára či prach) nebo alimentární
- Afinita k – SH a substituce iontů Ca²⁺
 - o 5 - ALA dehydrogenáza – hromadí se ALA
 - o Koproporfyrinoxidáza – hromadí se koproporfyriin
 - o Hemsyntetáza – hromadí se protoporfyriin a Fe
 - o ► normocytární normochromní anémie + ↑ Fe v séru
- Kumulativní jed – minimálně se vylučuje, ukládá se v tuku, vlasech, kostech, játrech, ...
- Karcinogenní
- **Příznaky otravy**: bledost obličeje, zácpa a nechuť k jídlu, kolika, anémie, bolesti hlavy, křeče, chronická nefritida, poškození mozku a poruchy centrálního mozkového systému
- Narušení porfyriinového metabolismu (ALAD, FCH – sideroblasty)
- Diagnostika: Plumbémie, KO (NN anémie, basofilní tečkování v Ery), moč (5-ALA a koproporfyriin III, Pb)
- **Léčba**: spočívá v tvorbě komplexu a maskování Pb silným chelatačním činidlem

- **NO₃⁻ – dusičnany**

- Typické kontaminanty vod – hnojiva – spojeno s rizikem **methemoglobinémie** u kojenců, rovněž se uvažuje o možné přeměně na karcinogenní nitrosaminy
- V GIT přeměna na nitrity – reakce s hemoglobinem – vznik **methemoglobinu** (Fe³⁺) – snížení celkového množství hemoglobinu (není schopen reverzibilně vázat kyslík) a posun disociační křivky hemoglobinu doleva
- Pokud **>20 % methemoglobinu** – šedavé zbarvení kůže, při obsahu kolem 50 % život pacienta vážně ohrožen
- Normálně redukce **methemoglobinreduktázou** – nízká aktivita u kojenců – proto nutné podávat kojeneckou vodu
- Maximální přípustná koncentrace je **50mg/l**; pro kojence méně než 25mg/l; Pražská vodovodní voda zhruba 20-30mg/l

- **CN⁻ – kyanidy**

- KCN (cyankáli) – bílá, krystalická látka, let. dávka 200 - 300mg – reakcí s vodou a oxidem uhličitým vzniká prudce jedovatý **kyanovodík HCN** – páchne po hořkých mandlích; velmi používaný za 2. sv. války (cyklon B) nebo sebevraždy nacistů – Göring, ...
- V žaludku působením HCl právě vzniká HCN – blokování enzymů dýchacího řetězce
- **Patogeneze: inhibice cytochromoxidasy** – vazba na Fe³⁺ - blokuje dýchání, stoupá laktát, vzniká metabolická acidóza – tkáňové dušení
- **První pomoc:** vyvolat zvracení, při kontaktu s pokožkou rychle omýt
- **Antidota:** hydroxykobalamin, thiosíran sodný

- **Organofosfáty**

- Estery kyseliny fosforečné – základy insekticidů, herbicidů, nervově paralytických zbraní
- Mechanismus: nervově paralytické, inhibitory acetylcholinesterázy – akumulace acetylcholinu v synaptické štěrbině – nervosvalová paralýza (trvalý stah svalů) v celém těle; smrt udušením
- KO: slinění, slzení, nucení na močení a defekaci, motilita trávicí soustavy, zvracení a stažení zornic. Může se objevit bronchospasmus a bradykardie.
- První pomoc: atropin – blokuje účinky Ach

13. Chemické kancerogeny. Uvedte příklady molekulárních mechanismů chemické kancerogeneze. Vliv kouření na organismus

- **Chemické kancerogeny**

- Skupina látek schopných přímých interakcí s DNA nebo nepřímého poškození DNA (např. prostřednictvím ROS)
- Významný podíl na nádorech: GIT, jater, respiračního traktu a urogenitálního traktu
- **1775 – chirurg sir Percival Pott – Pottův nádor** = dlaždicobuněčný karcinom v oblasti skrota u kominíků, první karcinom s prokazatelným vlivem kancerogenů – měli kalhoty

prosycené dehtem ze sazí – po opatřeních téměř eradikován

I. přímo působící kancerogeny

- nepotřebují metabolickou přeměnu, obecně slabé kancerogeny – chemoterapeutika (alkylační látky) – léčba různých nádorů (leukémie, lymfomy...) můžou vést k vzniku sekundárních nádorů
 - o Alkylační látky: dimetyl sulfát, diepoxybutan, b-propiolakton, některá cytostatika (cyklofosfamid, nitrosurea, chlorambucil)
 - o Acetylační látky: 1 - acetyl-imidazol, demtylkarbamyl chlorid

II. nepřímo působící kancerogeny

- metabolizovány v játrech – cytochrom P450 dependentní monooxygenázy – velký stupeň polymorfismu
 - o Polycyklické a heterocyklické aromatické uhlovodíky: benzantracen, benzpyren, 3-metylcholantren
 - o Aromatické aminy, amidy a azo – barviva: benzidin, dimetylaminoazobenzen
 - o Bakteriální a rostlinné produkty: aflatoxin B₁, griseofulvin, cykasin, betelové oříšky
 - o Jiné: polychlorované bifenyly, nitrosamin, insekticidy, fungicidy, nikl, chrom
- nejúčinnější – polycyklické uhlovodíky – fosilní paliva (benzpyren), spalování tabáku, uzené maso, uzené ryby, zpracování potravin bohatých na zvířecí tuky>>> příčinou třeba karcinomu plic – aktivní produkty = epoxidy – vytváří kovalentní vazby s molekulami, hlavně DNA, RNA, ...
- **aminy, azobarviva** – karcinomy močového měchýře v průmyslu
- **aflatoxin B1** – hepatocelulární karcinom – Afrika, Dálný východ – mutace genu TP53
- chemické kancerogeny působí **MUTAGENNĚ** – onkogeny a tumor supresorové geny, např. RAS a TP53

• Tabákový kouř

- hlavní toxické složky: **nikotin, nitrosaminy, polyaromatické uhlovodíky, CO**
- **nikotin** přejde přes HEB do mozku – vazba na nikotinové receptory (pocit uspokojení) – vazokonstrikce, tachykardie, vzestup TK; (teoreticky by měl aktivovat i parasympatikus, ale v praxi převažují sympatomimetické účinky)
- **karcinogeny: nitrosaminy, polyaromatické uhlovodíky** – např. benzpyren – nutná aktivace P450 – pak se váže na baze DNA a působí genotoxicky (nejspíš to funguje ve smyslu promotor (sám nemá toxické účinky) x iniciátor); za nejúčinnější karcinogeny se považují nitrosaminy z nikotinu
- **CO** – (norma 0,5%karbonylhemoglobinu; kuřáci 5-15%) – omezují zásobení svalové tkáně kyslíkem při náročných fyzických výkonech, poškozují endotel, prodlužují reakci na smyslový podnět, způsobují hypoxii plodu u kuřaček – menší porodní váha

14. Vliv alkoholu na organismus.

• Ethanol

- Lehce se vstřebává, rychle vstupuje do cirkulace, euforické účinky známy již od starověku
- 10 % se vyloučí dechem a močí, většina se metabolizuje v játrech alkoholdehydrogenázou,

katalázou a P450 – za vzniku vysoce toxického acetaldehydu – atakuje S-S můstky proteinů
→ croslink proteinů; apoptóza hepatocytů, steatóza (kvůli spotřebě NAD⁺)

- Finální metabolity: acetát, voda, oxid uhličitý, mastné kyseliny
- Vysoká konzumace ► nadprodukce NADH + H⁺ ► inhibice glukoneogeneze, β – oxidace a Krebsova cyklu ► hypoglykémie, laktátová acidóza, hyperurikémie (↑ laktátu ► ↓ vylučování kyseliny močové ledvinami) a akumulace TAG v játrech
 - Plus se zvedá podíl MEOS (mikrosomální ethanol oxidující systém CYP2E1) ► ↑ ROS a poškození jater

- **Stadia intoxikace:**

- I. **Excitační stádium** – zvýšená duševní a tělesnou aktivita. Narušena koordinace pohybů s prodloužením reakčního času
- II. **Narkotické stádium** – vasodilatačními účinky, tj. překrváním a zčervenáním kůže zejména v obličeji. dvojité vidění a závratě především při zavřených očích a vleže. Stoupá krevní tlak a puls. Může dojít ke zvracení a diuréza. Po předešlé euforii nastupuje významný útlum, lhostejnost a pasivita doprovázená ztrátou smyslu pro realitu.
- III. **Komatózní stádium** – nastupuje bezvědomím s úplným motorickým ochabnutím. Dýchání je hluboké a zpomalené (důsledek respirační acidózy). Při zvracení hrozí vdechnutí žaludečního obsahu a apnoe.
 - **Alkoholové hypoglykemické kóma** – ethanol inhibuje glukoneogenezu z aminokyselin, kyseliny mléčné a glycerolu v játrech. Hypoglykemie se projeví 4–12 hodin po požití.
 - **Při dlouhodobém užívání** steatohepatitida až cirhóza jater (a poté HCC), akutní pankreatitida, spolu s kouřením zvyšuje riziko nádorového bujení, tvrdý alkohol působí na CNS
 - **Léčba: stabilizovaná poloha, intubace, UPV, podání glukózy, ...**
 - **Dobry efekt má hemodialýza**

15. Toxiny rostlinného a živočišného původu. Uveďte příklady molekulárních mechanismů otrav.

- **Rostlinné toxiny**

- Rulík zlomocný (atropa belladonna) – vysoký obsah alkaloidů (např. atropinu) – působí jako parasympatolytikum
- Tis červený – taxiny – srdeční zástava
- Jamajská dávivá choroba, bolševník velkolepý – fotokumariny – způsobují puchýřnaté dermatitidy
- Houby – Amanites pheloides – amantin, faloidin – hepatonefrotoxický syndrom
- Lysohlávky – psylocybin – halucinogenní

- **Živočišné toxiny**

- **Kryptotoxický živočich** – nemá speciální orgán pro tvorbu jedu; **Fanerotoxický živočich** – má specializovaný orgán pro tvorbu jedu
- **Velmi heterogenní skupina** – alifatické kyseliny, terpeny, steroidy, alkaloidy, aminy,

peptidy, proteiny

- **Ryba Fugu – tetrodotoxin** – inhibice Na/K ATPázy
- **Medúzy, sasanky, korály** – směs bílkovin – otravy s lokálními a systémovými příznaky – erytém, exantém, neurotoxické příznaky, oběhové selhání, plicní edém,...
Čtyřhranka
- **Pavouci** – snovačka jedovatá „černá vdova“ – neurotoxin
- Štíři – rod Centruroides – peptidové neurotoxiny blokující Na nebo K kanály
- **Včely, vosy, sršně, mravenci** – heterogenní směs – histamin, dopamin, adrenalin, noradrenalin, acetylcholin
- **Pralesničky – batrachotoxin** – aktivace Na⁺ kanálů – depolarizace – paralýza – neurotoxický, kardiotonický
- **Hadi** – různé druhy jedů

16. Toxiny bakteriálního původu. Uveďte příklady molekulárních mechanismů otrav.

• Superantigeny

- STAU, SPYO, PSAE,...
- Polyklonální aktivace T-lymfocytů – mohou stimulovat 5-60 % všech buněk – uvolnění velkého množství zánětlivých mediátorů – vznik toxického šoku

• Exotoxiny

- produkce G⁺
- Termolabilní, orgánově specifické
- Např.: botulotoxin, tetanospasmin, difterický toxin, cholerový toxin, pertusový toxin

• Endotoxiny

- uvolnění po smrti G – bakterie
- Termostabilní, nespecifické
- V nižším množství pyrogen, aktivace komplementu a leukocytů – pozitivní stimulace imunitního systému
- Ve větším množství možnost vzniku endotoxinového šoku a DIC

17. Zánět. Horečka.

2 základní obranné systémy:

- **Stres** – neurohumorální
- **zánět** – nejvyšší odpověď imunitního systému (patří sem však i neimunitní hemostáza, regenerace, reparace)

Definice zánětu: komplexní systém obranných reakcí vaskularizovaných tkání organismu na patogenní podnět různého charakteru, jehož cílem je ohraničit a odstranit podnět a následně v procesu regenerace nebo reparace defekt odstranit

- **Inzult**

- **Biologický** – mikroby, autoimunitní poruchy
- **Fyzikální** – trauma, záření, změny teplot
- **Chemické** – zejm. kyseliny, louhy, jedy
- **Metabolický** – hypoxie, poruchy metabolismu
- **Imunologický** – autoimunitní choroby
- **Porucha neurohumorálních regulací** – stresový vřed

A. Systémy realizující zánětovou odpověď

- Klíčovou úlohu v zánětu hraje endotel, krevní destičky, leukocyty, plazmatický koagulační systém, komplement
- Nespecifické poškození (ROS, hydrolytické enzymy) a specifické (cytokiny)
- Základní podmínkou je lokalizace a regulace (dysregulace a delokalizace je základem autoagresivního zánětu)
- Lokální a systémový
- Obranný a autoagresivní

1. Endotel

- Funkce: antitrombogenní, lokální regulace tonu a permeability
- Obecně platí:
 - mediátory s vasodilatačním účinkem jsou antiagregační, antitrombotické ► jsou pro endotel protektivní
 - mediátory s vasokonstrikčním účinkem jsou protrombotické, proadhezivní ► poškozují endotel

- **Vasodilatační a antitrombotický potenciál**

- i. **NO**

- NOS syntáza při přeměně L-arg na L-citrullin
 - proniká do buněk hl. svalstva a zde zvyšuje cGMP – tím snižuje Ca^{2+} a tím působí relaxaci
 - Fyziologicky v endotelu konstitutivní produkce
 - Zánět ► endotel, leukocyty a další buňky exprese indukovatelné NO-syntázy
 - Zvýšení exprese: Prozáněťové cytokiny (IFN- γ , IL-1, IL-6, TNF- α), LPS nebo PAF
 - Snižování exprese: protizáněťové cytokiny (IL-4, IL-8, IL-10)
 - Dysregulace:
 - $+O^{\cdot}$ ► peroxynitrit ► hydroxylový radikál
 - Systémová vasoparalýza refrakterní k dávkám α – mimetik

- ii. **PGI₂**

- Syntéza v endotelu z kyseliny arachidonové (ta vzniká degradací membránových fosfolipidů)
 - COX (inhibován kyselinou acetylsalicylovou)

- iii. **Heparan sulfát PG**

- **Exprese na povrchu endotelu**
 - **Stimuluje antitrombin III**

- iv. **Trombomodulin**

- **Povrch endotelu**
 - **Váže trombin ► změna substrátové specifity (není schopen štěpit fibrinogen, aktivovat V, VIII, XIII, TC a stimulovat endotel)**
 - **Aktivuje protein C**

- v. Prostacyklin
 - Povrch endotelu
 - Zabraňuje vazbě TC
- vi. TFPI (tissue factor pathway inhibitor) – inhibuje FVIIa a FXa
 - Stimuluje jeho uvolňování heparin
- vii. tPA – aktivace fibrinolýzy
 - je regulován PAI (plasminogen aktivátor inhibitor – endotel, ale především leukocyty)
- Protrombotický/hemostatický potenciál endotelu
 - i. endotelin 1
 - endotel
 - peptid, vazokonstrikční aktivita 700krát vyšší než NA
 - ii. TxA2
 - Prozánětový prostanoid
 - iii. PAF
 - iv. Tkáňový faktor
 - Expres aktivovaným endotelem ► stává se permanentně trombogenní
 - v. vWf
 - uvolnění vede k adhezi destiček
 - vi. ACE
 - Povrch endotelu plicních kapilár
 - Konverze AT a proteolytická inhibice bradykininu
- Adhezivní receptory
 - i. Selektiny
 - Ca²⁺ dependentní proteiny vázající sacharidy
 - P(destičkový), E(endoteliální) a L(leukocytární)
 - P-selektin: endoteliální buňky a alfa granula TC
 - Ligand: neutrofilů, monocytů a lymfocytů
 - Iničiální interakce endotel a TC s ostatními
 - E-selektin: exprimován na endotelových buňkách aktivovaných cytokiny (IL-1β, TNF-α)
 - Vrcholí po 4-6 h
 - valení leukocytů, **receptory Ig rodiny** – ICAM, VCAM – pevná adheze a transmigrační leukocytů
 - zároveň dochází k poškození endotelových buněk – od reverzibilního po ireverzibilní
 - ii. Integriny
 - Expres je univerzální
 - Leukocyto-endoteliální interakce
- Rozpustné receptory
 - Solubilní selektiny (E, P, L) a receptory Ig rodiny (ICAM, VCAM)
- Stimulace, aktivace a poškození endotelu
 - od reverzibilní stimulaci po zničení endotelových buněk
 - stimulanty: hypoxie-reperfúze, LPS, toxiny, histamin, trombin, plazmin, elastáza, anafylotoxiny C3a, C5a, prostanoidy, PAF, ...
 - rychlý proces nezávislý na proteosyntéze
 - reverzibilní kontrakce, exprese P-selektinu, uvolnění tPA, vWf, sTM, ...
 - zánět: aktivace cytokiny (IL-1β a TNF-α) z mononukleárních fagocytů
 - ► změna proteosyntézy, přestavba cytoskeletu a exprese receptorů

- Těžko reverzibilní změny

2. Destičky

- Tvorba primární hemostatické zátky a poskytnout negativně nabitý fosfolipidovým povrch
- svými působky z granul také podporují vznik zánětu
- aktivace:
 - styk s aktivním povrchem (subendoteliální kolagen, umělé povrchy), trombin, ADP, serotonin, A, Ig proti TC, LPS
 - změna tvaru na kulovitý, pseudopodia a adheze na poškozený endotel
 - uvolňují: TxA₂, serotonin, ADP, PAF, PAI, fibrinogen, fibronektin, koagulační faktory, PDGF, hydrolytické enzymy, ...

3. Neutrofilly

- kamikadze cells, poločas v krvi je 4-10 h, diapedézou se dostávají do tkání, kde přežívají 1–2 dny
- fagocytóza, cytotoxický potenciál – enzymy, ROS;
- opsonizace (ochucování) – lépe fagocytují označené částice – označení nejčastěji IgG a fragmenty komplementu C3b

4. Mononukleární fagocyty

- Monocyty a tkáňové makrofágy
- ve tkáních žijí několik měsíců, neutrofilly jsou účinnější, ale nestačí na větší částice – u nich problém produkce TNF- α a IL-1 β – nevratné poškození orgánových buněk při dlouhodobém vystavení a následná fibrotizace orgánu (fatální cytokiny)

5. Žírné buňky a bazofily

- klíčová úloha v zánětových reakcích časného typu – podílí se i na hypersenzitivitě I. typu; produkce heparinu, histaminu, proteolytických enzymů

6. Eozinofily

- obrana proti parazitům – extracelulární působení
- neutralizace zánětových mediátorů (hydrolytické enzymy)
- alergie; zdroj cytokinů TGF α , β – při chronickém zánětu zdrojem fibrotizace
- Protizáněťové cytokiny – IL-10, IL-4, IL-13

7. Lymfocyty a NK

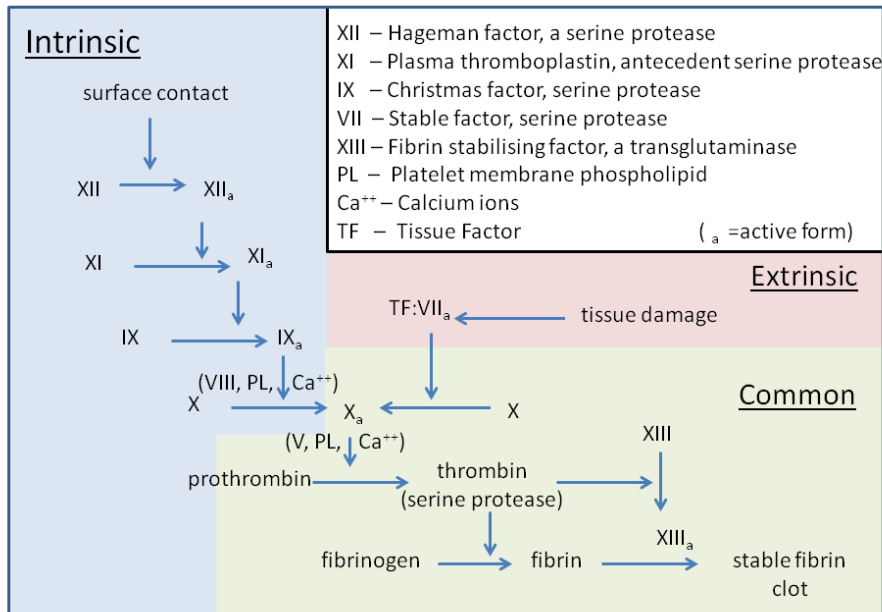
- Viz níže

8. Regulace funkce leukocytů

- Kontakt (receptory)
- Cytokiny
 - Prozáněťové: IL-1 β , TNF- α , ...
 - Protizáněťové: TGF- β , IL-10, IL-4, IL-13

B. Plazmatický koagulační systém

The three pathways that makeup the classical blood coagulation pathway



C. Komplement

- 2 cesty aktivace: klasická cesta – IK; alternativní cesta – není závislá na Ig; prozáněťové aktivity
- C4a, C3a, C5a – anafylatoxiny
- opsonizační aktivita C3b, C4b
- přímá cytolytická aktivita C5b-9

D. Lokální záněťová odpověď

- Popsat makro projevy zánětu, rozdělení na akutní, chronický, nespecifický, specifický

E. Horečka

- = zvýšení tělesné teploty v klidu nad hodnoty dané cirkadiálním rytmem – následkem účinku patogenního podnětu
- Vznik působením infekčních agens, ale i po aseptickém poškození tkáně – chirurgický zákrok, trauma, převod inkompatibilní krve
- Tvorbou endogenních pyrogenů (IL-1, IL-6, TNF-α) působí na činnost hypothalamického regulačního centra – nastaví ho na vyšší teplotu – vzniká nesoulad mezi novou požadovanou hodnotou a teplotou protékající krve – dorzální oblast hypotalamu
 - o Reakce vedoucí k zvýšení teploty: vazokonstrikce v periférii – chladná a bledá akra; třesová termogeneze – charakteristické pro **stadium incrementi** = stadium vzestupu tělesné teploty
 - o Poté nastupuje **stadium akme** = dosáhlo se vyšší teploty, mizí pocit chladu a svalový třes
 - o **Stadium decrementi** = přestane-li škodlivina působit, hypotalamus se vrací do

normálu – pokles teploty může být rychlý (**crisis**) nebo pomalý (**lysis**) – u rychlého dochází k masivní periferní vazodilataci – to sníží TK – může dojít k posturálním synkopám

- **Rozdělení horeček**

- **Febris continua** – výkyvy teplot v průběhu dne menší než 1 °C
- **Febris remittens** – denní rozdíly mezi nejnižší a nejvyšší teplotou větší než 1°C
- **Febris intermittens** – horečnaté období střídáno různě dlouhými intervaly s normální teplotou
- U starých jedinců často nedochází k zvýšení teploty ani při masivní bakteriální infekci
- Horečku může způsobit i nádor – **feochromocytom** – katecholaminy – vazokonstrikce (ztráta tepla) + zvýšení látkové přeměny
- Poškození také traumatem nebo krvácením v hypothalamické oblasti
- Zvýšení tělesné teploty také při podráždění některých orgánů – cévkování, průchod kamene močovodem, žlučovodem – reakce na poškození tkáně

- **Působení mediátorů horečky a horečky na funkce organismu**

1. **Nervový systém** – bolesti hlavy, svalová slabost, pocit bolesti ve svazech, zvýšení fce – nespavost, halucinace; snížení fce – spavost, apatie
2. **Kardiovaskulární systém** – zvýšení pulzové frekvence (O 1 °C–8-10 tepů/min), vzestup MVS
3. **Látková přeměna** – při 40 °C zvýšen BM cca o 50 %; vyčerpání zásob glycidů, mobilizace lipidů a štěpení proteinů – v důsledku toho do EC K⁺ a fosfátové anionty
4. **Respirační systém** – zrychlené dýchání – kvůli zvýšené tvorbě CO₂ ve tkáních
5. **Trávicí ústrojí** – snížená činnost trávicích žláz, porušena resorbce živin, xerostomie, povlak jazyka, klesá sekrece pankreatické šťávy a žluči; zácpa – resorpce vody v tlustém střevě
6. **Ledviny** – ve stadiu akme snížená tvorba moči, může se v moči objevit bílkovina jako projev porušené permeability buněčné membrány

18. Systémová zánětová odpověď. Septický šok. Multiorgánové selhání.

A. Celotělová zánětová odpověď

- Odpověď organismu na systémový inzult (ozáření, generalizovaná infekce) – nemá v řadě případů autoagresivní charakter (např. bakteriální, virové infekce) – zánětové procesy jsou však již delokalizovány, proto pro vyvolání autoagrese stačí deregulace
- Autoagresivní imunopatologické reakce – I., II., III, IV. Typ

- **Reakce akutní fáze**

- Do systémové zánětlivé odpovědi patří i změna tvorby proteinů – tyto změny způsobeny především působením IL-6 na hepatocyty; syntéza některých proteinů indukována přímo IL-1 a jinými cytokiny, glukokortikoidy, katecholaminy, trombinem, ...

- **Proteiny akutní fáze** = proteiny jež po inzultu významně stoupají (u některých plazmatická koncentrace 10x až 1000x)
 - o CRP (podle vazby C-polysacharidu v buněčné stěně *Strp. pneumoniae*)
 - Váže histony, chromatin a jaderné ribonukleoproteiny – odstraňuje jaderný materiál z nekrotických tkání, má chemotaktickou a opsonizační aktivitu
 - Jeho význam je **DIAGNOSTICKÝ** – za fyziol. podmínek 0,07-8 mg/l – CRP negativní; za 6-8 h s maximem po 24-48 hod (kolem 200-300 mg/l)
 - Nejvyšší vzestup **bakteriální infekce, trauma**; velmi málo nebo vůbec při virových infekcích
 - o Plazmatické inhibitory proteáz – α 1-antitrypsin, α 1-antichymotrypsin, α 2-makroglobulin, inhibitor aktivátoru plazminogenu, heparinový kofaktor II
 - o Koagulační faktory – fibrinogen
 - o Složky komplementu – C3, C4
 - o Haptoglobin, hemopexin, ceruloplazmin
 - o α 1-kyselý glykoprotein, protein vážící lipopolysacharidy (LPB)
 - o Negativní reaktant – albumin

B. Multiorgánová dysfunkce při systémovém zánětu

- Kritický stav = dekompenzovaný stav organismu po inzultu vedoucí bez terapeutické intervence k selhání vitálně důležitých orgánových systémů a k smrti organismu
- Nejčastější základní druhy primárních inzultů: fyzikální trauma, oběhové selhání, primární hypoxie, infekce, intoxikace, imunitní reakce, neoplazie, primární metabolický rozvrat, primární hemokoagulační rozvrat
- Multiple Organ Dysfunction Syndrome – MODS = takové změny orgánových funkcí u akutně nemocného, kdy nelze bez lékařské intervence udržet homeostázu – rozvíjí se jako důsledek primárního inzultu nebo působením systémového zánětu
- **SIRS**
 - Systémová zánětová odezva na různě těžké klinické inzulty (infekční x neinfekční)
 - Projevuje se dvěma nebo více z následujících příznaků
 - o **1. teplota** - $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$
 - o **2. tepová frekvence** – >90 tepů/min
 - o **3. dechová frekvence** >20 /min; nebo $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$
 - o **4. počet leukocytů** $>12000/\text{mm}^3$ nebo $<4000/\text{mm}^3$ nebo $>10\%$ nematurovaných (tyček)
 - **Sepsis je SIRS z infekční příčiny**
 - Infekce = mikrobiální jev charakterizovaný zánětovou odezvou na přítomnost mikroorganismů nebo invazí normálně sterilních tkání těmito organismy
 - Bakteriémie = přítomnost živých bakterií v krvi
 - ! Rozvinutý neinfekční SIRS zpravidla přechází v sepsi – nejspíše kvůli selhání mikrocirkulace stěvních stěn vedoucí k translokaci endotoxinu a bakterií do portálního řečiště a systémového oběhu!

- **Poruchy mikrocirkulace jako příčina multiorgánové dysfunkce**

- Vedou k poruše perfúze orgánů (historicky se označuje jako šok-poruchy perfúze)> dysfunkce až ireverzibilní selhání
- Šok = klinický syndrom, patofyziologicky velmi nejednotný, zákl. charakteristika: hemodynamická porucha vedoucí k hypoperfúzi orgánů, tkáňové hypoxii až smrti organismu
 - o Kapacitní (hypovolemie, vazodilatace)
 - o Distribuční (trombóza, vazokonstrikce, edém)
 - o Kardiogenní (selhání srdce jako pumpy)
- Šok nezohledňuje stav zánětové odpovědi organismu, je definován pouze na základě hemodynamiky
- **Poškození intimy a porucha perfúze**
 - o Systémově – sympatoadrenální aktivace – určuje orgánovou distribuci MVS
 - o Lokálně – vazoregulační mediátory produkované endotelem a dalšími zánětovými systémy

19. Stres a reakce organismu na stres

Stres = stav „vnitřního napětí“ organismu, stav zátěže organismu, stav vyvolán působením zátěžového faktoru – **stresoru** – jakákoliv nepříznivá změna vnějších nebo vnitřních podmínek – podnět fyzikální, chemické, biologické nebo psychické povahy

Organismus na stres odpovídá v zásadě **uniformní neurohumorální odpovědí**, která je základem **všeobecného adaptačního syndromu** (definoval již Hans Selye r.1936)

3 fáze: poplachová, rezistence, vyčerpání

1. Poplachová
 - o ↑ katecholaminů jako rozhodující faktor (↑ glukokortikoidů, STH, mineralokortikoidů)
 - o Glykogenolýza, proteokatabolismus, lipolýza, ↓ lymfocytů, retence vody a solí
2. Rezistence
 - o ↑ glukokortikoidů jako rozhodující faktor
 - o Glukoneogeneze, proteokatabolismus, protizánětové účinky
3. Vyčerpání
 - o Vyčerpání rezerv, kumulace proteokatabolických produktů

Poplachová reakce zahájena aktivací: mozkové kůry, hypotalamu, sympatického nerv. systému a vyplavením katecholaminů z dřeně nadledvin

Ústřední úlohu v neurohumorální odpovědi na stresové podněty hraje **hypotalamus** – z periferie i CNS (limbický systém) – stoupá v HT koncentrace adrenalinu a klesá noradrenalinu **Sympatoadrenální osa** – část impulsů z HT směřuje do prodloužené míchy, míchy a dále na periferii; dochází k vyplavování i syntéze katecholaminů z gangliových neuronů na periferii – ovlivňují **neurokrinní a endokrinní** cestou – působení se liší přítomností α, β a dopaminových receptorů

- U člověka z dřeně nadledvin **80 % adrenalin**, 15-20 % noradrenalin (ale jinak druhově specifické), záleží však také na druhu stimulu – hypoglykémie a většina dalších stimulů vyvolá sekreci adrenalinu; anoxie a asfyxie stimuluje především noradrenalin

Hypothalamo-pituitárně-adrenální osa

- Adrenalin je hlavním stimulatorem tvorby CRH v hypothalamu (uvolňován ve zvýšené míře na synapsích v mediobazální oblasti – kde se nachází neurony tvořící kortikoliberin – CRH) – na centrální úrovni se dotýkají obě osy SAS i tato
- Uvolněný CRH – ACTH – glukokortikoidy, endorfiny, MSH – natolik silný podnět, že potlačí negativní zpětnou vazbu kortikoidů na CRH, ACTH
- ACTH při stresu způsobuje i vyplavování mineralokortikoidů – normálně pod vlivem RAAS
- Na úrovni HT také dochází k aktivaci preoptické oblasti – zvýšené uvolňování vazopresinu – rovněž působí lokálně jako kostimulátor tvorby ACTH
- >>> následně útlum celé osy TRH/TSH/hormony štítné žlázy; naopak stoupá tvorba STH

Metabolické a kardiovaskulární změny při stresu

Fight or flight

Katecholaminy – rozhodující působky **poplachové reakce**, rychle se uvolňují a rychle působí

- **Srdce** – pozitivně chrono, inotropní – zvýšení MVS, TK, redistribuce krve – vazodilatace koronární řečiště, mozek, svaly; vazokonstrikce kůže, splachnikus
- **Zvyšuje se srážlivost krve** – obrana proti ztrátám krve
- **Játra** – glykogenolýza – zvýšení nabídky glukózy pro CNS, srdce a svaly; zvýšení resorpce glukózy ve střevě, inhibice sekrece inzulínu – to vše zvýší glykémii
- **Lipolýza** – mobilizace energetických zdrojů
- (pro optimální účinek katecholaminů je potřeba glukokortikoidů a tyroxinu – komplexnost; ale například upregulace β -receptorů v myokardu je při stresu malá, uplatňuje se především v klidu)

Glukokortikoidy – dominují ve fázi rezistence

- **Metabolismus** – glukoneogeneze, katabolický účinek na proteiny – negativní dusíková bilance – zvýšení AMK poolu – substrát pro glukoneogenezi a event. reparační procesy
- **Mírné zvýšení glykémie** – současně s mírným vzestupem inzulínu – aby se glukóza mohla dobře užít
- **Krvetvorba – neutrofilie** – zvýšené vyplavování, přímá stimulace kostní dřeně; **vymizení eozinofilů, lymfocytopenie** – glukokortikoidy vyvolávají jejich apoptózu a tlumí jejich proliferaci; stoupá počet trombocytů
- **Protizáněťové účinky** – esenciální pro přežití v některých situacích – inhibice syntézy hlavních prozánětlivých cytokinů (TNF- α , IL-1,6) a antagonizují některé jejich efekty (např. omezením dilatace a permeability kapilár při zánětu); naopak působí synergicky s prozánětlivými cytokiny v indukci proteosyntézy akutní fáze v játrech – **představují hlavní protiváhu aktivátorů systémové záněťové reakce**
GLUKOKORTIKOIDY ZABRAŇUJÍ ABY ZÁNĚTOVÁ REAKCE PŘESÁHLA OBRANNÝ RÁMEC A VEDLA K SEBEPOŠKOZENÍ ORGANISMU (septicko- toxickému šoku)
- **Retence tekutin, zvýšení systémového TK** (synergicky s mineralokortikoidy a vazopresinem)

– příprava na zvýšenou perfúzi tkání a případnou krevní ztrátu (nejspíše evoluce, kdy u našich předků při stresu takřka pravidlem)

- Postřehy str. 201 petit
- **Glukokortikoidy jsou pro život člověka esenciální!!!** (důležitější v této oblasti než katecholaminy) – hypokortizolismus je nutné farmakologicky substituovat

Psychoemotivní stres – nepředstavuje výhodu pro organismus, může se manifestovat „ztuhnutím“, poruchou řeči a poruchou jemné motoriky; protražovaný psychický stres může vést k rozvoji somatických onemocnění

Patologické důsledky stresu – významný faktor urychleného rozvoje aterosklerózy (tento proces se daří blokovat β -adrenergními inhibitory – nejspíš úloha SAS), hemokoncentrace – vysoký Htk – riziko ICHS a mozkové mrtvice; spouštěcí faktor IM u pacientů s ICHS – současně IM je výrazný stresor, sympatikotonie je nepříznivý faktor pro prognózu pacienta s IM – brán v úvahu komplexní léčebné terapie; dlouhotrvající aktivace stresové osy častěji doprovázena metabolickým (Reavenovým) syndromem; vztah stresu v rozvoji hypertenze zatím není jasný; asi zvýšená vnímavost k infekcím; nepotvrdil s vyšší riziko malignit; může být provokujícím momentem vředové choroby (Curlingův vřed u popálenin, Cushingův po operaci CNS), aktivátor Graves-Basedowovy ch., psoriázy

20. Alergie. Anafylaktická reakce.

Alergie = nadměrné reakce imunitního systému, které poškozují organismus, patologickou reakcí na antigen (=alergen).

Alergická reakce I. typu

- (časná, anafylaktická reakce, atopie, alergie zprostředkovaná IgE nebo anafylatoxiny)
- Probíhá prudce s náhlým začátkem
- příklady: anafylaktický šok, senná rýma, záchvat asthma bronchiale, urticaria (generalizovaná kožní vyrážka – kopřivka)
- **2 fáze**
 - o **Senzibilizace** – trvá většinou 2-3 týdny; senzibilizace na alergen – cizorodé proteiny, polysacharidy, živočišné, hmyzí jedy, exogenní sérum, hapteny (léky – ATB, analgetika, RTG kontrastní látky) – APC je předloží T_H -lymfocytům – aktivace T–a B-lymfocytů – přeměna v plazmocyty – tvorba IgE – vazba na basofily a žírné buňky – sliznice, kůže
 - **Vasodilatace a \uparrow permeabilita**
 - Histamin, PAF, LT, PG D₂, ...
 - **Kontrakce hladkých svalů**
 - LT C₄, D₄, E₄, histamin, prostaglandiny, PAF
 - **Buněčná infiltrace**
 - Chemotaktický faktor (eozinofilů a neutrofilů), LT B₄, PAF, cytokiny (např. TNF- α)
 - o **Anafylaktická reakce** – vyvolána opakovanou expozicí specifickému alergenu –

vazba na specifické IgE na membránách žírných bb. a basofilů – aktivace a degranulace – histamin, PAF, ECF-A; syntéza PG, LTC₄, LTD₄> KO: edém, kýchání

► **časná fáze**

- Pozdní fáze – migrace eozinofilů – zánět
 - Chronická anafylaktická reakce – akutní exacerbace, tkáně trvale infiltrovány lymfocyty, monocyty, eozinofily aniž by vznikala výraznější fibróza
- **Lokální = atopie** – senná rýma, asthma bronchiale, kopřivka
 - **Systémová = anafylaktický šok** – život ohrožující reakce způsobená především histaminem a bradykininem
 - **KO:** arteriální hypotenze, bronchokonstrikce, laryngospasmus, edém, kolika břicha, svědění a kožní vyrážka, ztráta vědomí
 - Arteriální hypotenze aktivuje SAS – tachykardie, mydriáza, pocení, studená, bledá kůže
 - **Anafylatoxiny** – C4a, C3a, C5a – můžou vyvolat degranulaci žírných buněk – může vyvolat např. expozice chladu

Alergická reakce II. typu (cytotoxická přecitlivělost)

- Antigen obsažen na buněčné membráně – přirozená součást (v případě cizorodé buňky) nebo cizorodá bílkovina (např. virový protein), ev. haptenu navázaný k membránovému proteinu
- Ag stimuluje tvorbu specifické Ig – nejčastěji IgG, IgM – vazba na membránový antigen
- Vzniklý IK aktivuje komplementový systém – vytváří lytickou komponentu a narušuje buněčnou membránu – často zaměřené proti Ery nebo Tc – ty pak zachycovány makrofágy při průchodu slezinou, ev. játry a kostní dření – ptž mají receptor pro Fc-fragment Ig
- **KO:** zkrácení života ery a Tc – hemolytická anémie nebo trombocytopenie
- Jiný způsob je vytvoření Ig proti buněčnému receptoru – myasthenia gravis, Graves – Basedowova nemoc

Alergická reakce III. typu (přecitlivělost zprostředkovaná IK)

- **Ukládání IK do stěny cév** – aktivace komplementu klasickou cestou – vyvolání místní zánětové reakce – infiltrace granulocyty, edém, trombóza drobných cév – ischemické nekrózy
- Antigeny, které tvorbu IK vyvolávají
 - **Endogenní** – SLE
 - **Exogenní** – rostlinný původ, ptáků, zvířat, plísní; bakteriální infekce – poststreptokoková glomerulonefritida; virová infekce – polyarteriitis nodosa – reakce na Ag HBV
- **Akutní formy** – exantém, chronické formy – poškození orgánu
- **Lokální formy** – glomerulonefritida, polyartritida, alergická alveolitida (např. farmářská plíce)
- **Arthusův fenomén** – vpich i.d. antigenu senzibilizovanému jedinci – edém kapilární intimy během 5-30 minut způsobí ischemii dané oblasti s následnou infiltrací neutrofilů a

vznikem trombů – způsobí zánětlivé změny až nekrózu v okolí vpichu

- **Raynaudův fenomén** – IK vznikají při nízké teplotě – může se uplatnit v akrálních částech těla – chladné, bledé nebo cyanotické, bolestivé a necitlivé, může se vyskytnout i nekróza a gangréna
- **Generalizovaná forma – sérová nemoc** – asi za 2 týdny po jediném podání cizorodého séra – vznik IK se zbytky cizorodých bílkovin – ukládání v drobných cévách tkání a orgánů – časně projevy většinou zvýšená teplota, lymfadenopatie, splenomegalie, artralgie, myalgie, generalizovaná kopřivka – tkáňové změny většinou plně reverzibilní

Alergická reakce IV. typu (buňkami zprostředkovaná reakce, oddálená přecitlivělost)

- **Patogeneze:** aktivace T_H -lymfocytů cizorodými Ag přítomnými na APC – uvolňují cytokiny a způsobují aktivaci a nahromadění makrofágů, vytvářejí se též T_C -lymfocyty
- Tkáňová reakce je typicky lokalizována – alergeny jsou často hapteny – v rostlinách, herbicidech, insekticidech, kosmetických produktech, barvách;
- také Ag jež jsou fagocytovány, ale jejich dekompozice je nedokonalá – mycobacterium tuberculosis, některé anorganické látky – sarkoidóza
- **Příklady:** kontaktní dermatitida, tuberkulinová reakce, reakce hostitele proti štěpu

21. Postransplantační imunologické komplikace (GvHD, HvGD)

Ortotopická transplantace – transplantace orgánu do jeho fyziologické lokalizace x

heterotopická transplantace – transplantát umístěn do jiné lokalizace; transfuze = ortotopická transplantace krevních elementů nebo plazmy

Autologní, syngenní, alogenní, xenogenní

Nenastávají u autologních a syngenních transplantací
--

A. Mechanismy odhojení alogenního transplantátu (HvGD)

- **Primární rejekce** = kůže od geneticky nepříbuzného jedince je odhojena neimunizovaným příjemcem obvykle mezi 7.-10.dnem po transplantaci
- **Sekundární rejekce** = opětovný štěp od téhož dárce témuž příjemce odhojen v průběhu 2- 3dnů
- Histologický nález je hlavním kritériem pro určení odhojovacích mechanismů a klasifikaci odhojovacích reakcí
- Hyperakutní, akutní či chronická odhojovací reakce
- T_H (CD4+) - +MHC II
 - IL-2, IL-4, IL-5 ► B-lymfocyty ► Ig
 - IL-2 ► pomnožení T_C
 - IFN- γ ► zesílení exprese MHC I autoantigenů na buňkách transplantátu a stimulace makrofágů
- T_C (CD8+) ► pomnožení ► cytolyza buněk s MHC I antigenem

1. Hyperakutní odhojovací reakce

- Nastává obvykle v průběhu několika minut po napojení cév příjemce – rychlý trombotický uzávěr cév
- **Patogeneze:**

- destrukce endotelu preexistujícími Ig proti Ag endotelu a následnou aktivací komplementu
- poškozený endotel exprimuje vWF – adheze, agregace destiček
- poškozený endotel ztrácí povrchový heparan sulfát – přirozený aktivátor antitrombinu III – v transplantovaném orgánu ireverzibilní ischemické poškození
- **Etiologie:** nejspíše preexistující IgM proti bakteriálním glycidům, které zkříženě reagují s aloantigenem skupiny ABO, mnohočetné transfuze, těhotenství – v těchto případech však spíše IgG; hyperakutní odhojení štěpu také jednou z hlavních překážek xenotransplantací

2. Akutní odhojovací reakce

- **Mikro:** vaskulitis způsobená IgG proti aloantigenům endotelových buněk (např. MHC), aktivace komplementu + nekróza parenchymu doprovázená leukocytární infiltrací – Tc, NK

3. Chronická odhojovací reakce

- **Fibróza** se ztrátou normální orgánové struktury štěpu – patogeneze neznámá – pravděpodobně hojení akutní buněčné nekrózy (i když většinou tomu nepředchází); také může být chronická ischemie štěpu
- Nejčastěji způsobené akcelerovanou aterosklerózou štěpu („graftová ateroskleróza“) – způsobena hyperproliferaací svalových buněk cévní intimy – nejspíše zvláštní forma reakce pozdní přecitlivělosti (ledviny, srdce)
- riziko této komplikace zvyšuje infekce CMV

B. Strategie prevence odhojení transplantátu

- snížení imunogenicity (ABO, HLA) a imunosuprese pacienta (kortikosteroidy, cyklosporin A, ...); ve stadiu preklinických pokusů je indukce tolerance proti antigenu štěpu (např. perorálním nebo i.v. podáním)

C. Transplantace orgánů

- Transplantace ledvin je prováděna od roku 1950; dnes se rutinně provádí vyšetření ABO, HLA – A, -B, -DR typizace
- C, -DQ, -DP se většinou neprovádí.
- Problém s imunosupresí – infekce, tumory – B-buněčný lymfom (hlavně v asociaci s EBV), skvamozní karcinom (HPV), Kaposiho sarkom

D. Transplantace kostní dřeně

- Nevyžaduje chirurgický zákrok, předtransplantační příprava příjemce – zabezpečení přijmutí štěpu, často také potlačení onemocnění krvetvorné tkáně; může zahrnout celotělové ozáření asi 10 Gy a podání cytostatik ve vysokých dávkách
- **Reakce štěpu proti hostiteli**
 - Podkladem je přítomnost imunokompetentních buněk ve štěpu – poškození různých

- tkání příjemce, včetně cévního systému; akutní x chronický charakter různé závažnosti
- V případě orgánu nastává u alogenní transplantace prakticky vždy, ale buněk je velmi málo, takže nízké riziko
- **Kostní dřev** – může až způsobit smrt – poškození mikrocirkulace způsobující nekrózu tkání; závažné může být také poškození kůže a parenchymatózních orgánů – např. jater
- !!! V případě transplantace kostní dřevě se mírná GvHR může podílet na eradikaci patologického leukemického klonu!!!

22. Autoimunitní poruchy

Autoimunitní poruchy = porucha tolerance imunitního systému vůči vlastním antigenům

Imunitní tolerance – dosažena klonální delecí, klonální anergií a potlačením imunitní reakce;

„imunologické privilegium“ – buď se k takovým buňkám lymfocyty nedostanou; nebo tyto buňky exprimují na svém povrchu Fas-ligand a ten vyvolá apoptózu aktivovaných T-lymfocytů

Mechanismy způsobující narušení imunitní tolerance

- **Změna vlastního antigenu navázáním jiné molekuly** – např. léku nebo jeho metabolitu – lék α -metyldopa se naváže k povrchu Ery – vyvolaná tvorba Ig způsobí hemolytickou anémii
- **Zkřížená reaktivita proti dvěma Ag** – jeden cizorodý, jeden vlastní – M-protein streptokoků a M-protein sarkolemy myocytů
- **Polyklonální (antigenně nespecifická) aktivace B-lymfocytů** – endotoxiny, infekce B-buněk EBV – nejspíše klonální expanze B-buněk normálně nereagujících vůči vlastním Ag
- **Nerovnováha mezi regulačními Th a Ts lymfocyty s převahou helperů**
- **Zpřístupnění „sekvastrovaného“ vlastního Ag proti kterému se nevyvinula imunologická tolerance** – Ag myelinových nervových pochev, oční čočky, spermatozoí
- **Genetická predispozice – HLA haplotypy**
 - B27 ► Ankylozující spondylitida (90 procent)
 - DR2 ► Goodpasterův syndrom (15 procent)
 - DR4 ► Pemphigus vulgaris (14 procent)

SLE – nejspíše nadměrná a polyklonální aktivace T_h a B-lymfocytů – ukládání IK (glomerulonefritida, vaskulitida), vazba Ig k buněčnému povrchu (hemolytická anémie, leukopenie, trombocytopenie); 10x častěji postiženy ženy, existuje genetická predispozice (DR3), v diagnostice se užívá průkaz Ig proti dvouvláknové DNA

23. Vrozené a získané imunitní deficity.

Přirozená imunita (nespecifická) – vyvinuta již během intrauterinního vývoje, reaguje na jakoukoliv cizorodou látku bez přesného rozpoznání jejích specifických antigenů, umožňuje pouze hrubé rozpoznávání vlastní x nevlastní

- Bariérové vlastnosti kůže, sliznic

- Fagocytóza
- Cytotoxicita NK-buněk
- Baktericidní látky tělních tekutin a antivirové látky (nespecifické virové inhibitory a interferony)
- Aktivace komplementového systému
- Zánětová reakce

Získaná (specifická) imunita – zaměřena proti specifickému antigenu, nezbytná nabídka Ag APC s MHC a rozpoznání TCR – může z toho být imunitní reakce nebo útlum; vyvíjí se už během intrauterinního vývoje, ale závisí na styku s Ag a adaptaci, proto se rozvíjí až později

- APC, T-lymfocyty, Ig

A. Primární imunodeficience (vrozená)

- Většinou se manifestují již v dětství, KO: opakující se infekce v časném dětství, některé z poruch neslučitelné se životem v normálním prostředí – obsahuje bakterie, houby, viry,...
- Poruchy B – buněk a tvorby Ig – projeví se poruchami extracelulárně se množících bakterií
- Poruchy T – buněk – IC paraziti – bakterie, viry; a paraziti v užším slova smyslu

A. Nedostatečná a porušená tvorba Ig

- Nedostatek IgA
- Brutonova agamaglobulinémie (X vázaná)
- Hypogamaglobulinémie s nadbytkem IgM
- Hypoagamaglobulinémie vázaná na X s nadbytkem IgM
- Selektivní nedostatek podtříd IgG
- Porušená tvorba těžkých řetězců Ig
- Nedostatečná tvorba kappa řetězců Ig
- Běžná variabilní imunodeficiencie

B. Defekty T-buněk nebo smíšené imunodeficiencie

- Těžká kombinovaná imunodeficiencie
- Chybění adenosin deaminázy
- Syndrom nahých lymfocytů
- Retikulární dysgeneze
- Chybění gamma řetězce komplexu CD3
- Lymfoproliferativní onemocnění vázané na X

C. Defekty pomocných buněk

- Chronická granulomatóza
- Poruchy adhezivita leukocytů
- Nedostatek myeloperoxidázy v granulocytech
- Nedostatek glc-6-p dehydrogenázy
- Nedostatek NK buněk

D. Defekty komplementu

- Izolovaný nedostatek C1 až C8
- Nedostatek properdinového systému

E. Další syndromy

- Ataxia Teleangiectasia
- Di Georgeův syndrom

- Wiskott-Aldrichův syndrom

1. Izolovaný nedostatek IgA

- Hlavní Ig na slizničních površích, časté infekce respiračního, GIT a urogenitálního traktu; častější výskyt atopií
- Někteří jedinci i snížené IgG – pravděpodobně porucha diferenciaci B-lymfocytů; podání protilátek může vyvolat anafylaktickou reakci – proto se nedoplňují

2. Brutonova (X-vázaná) agamaglobulinemie

- Manifestace výhradně u mužských jedinců, chybí takřka úplně Ig a B-buňky
- **KO:** četné hnisavé infekce – konjunktivitid, otitis, bronchitis, pneumonie, kožní infekce, faryngitis – většinou již na konci 1.roku života (ne do 6měsíců, matčiny Ig!!!); odolnost proti virovým a houbovým infekcím je normální
- **Komplikace:** častý vznik autoimunitních onemocnění – RA, SLE, dermatomyozitidy
- **Patogeneze:** defekt maturace B-buněk, defekt genu pro tyrosin-kinázu
- **Léčba:** celoživotní suplementace Ig

3. SCID

- **Patogeneze:** nedostatečný vývoj jak T-lymfocytů, tak B-lymfocytů > smrtelné postižení – chybí imunita vůči všemu
- 40% chybění adenosindeaminasy – poškození vývoje lymfocytů; jiné defekty pro receptory IL
- Proto některé AR, jiné X-vázané
- **Léčba:** transplantace kostní dřeně (výzkum genová terapie); jinak smrtelné

4. Syndrom nahých lymfocytů

- Důsledek poruchy syntézy MHC II

5. Chronická granulomatóza

- Granulocyty mají sníženou schopnost zabíjet mikroorganismy – chybí jim myeloperoxidáza nebo G-6-PD

6. Di Georgův syndrom

- Selektivní deficit T-lymfocytů – hypoplazie nebo chybění thymu – nízká odolnost vůči virovým a houbovým onemocněním
- **Etiologie:** porucha vývoje třetího a čtvrtého faryngeálního váčku – také vady příštítných tělísek (tetanie), vady srdce a velkých cév
- Většinou samovolné zlepšení – zvyšuje se množství funkčních T-lymfocytů

7. Wiskott-Aldrichův sy

- **Trombocytopenie + ubývání T-lymfocytů** – nejspíše membránový defekt (chybění určitého sialoglykoproteinu)

8. Ataxia teleangiectasia

- Defekt opravování zlomů DNA – ty vznikají fyziologicky při tvorbě TCR – během dozrávání T-a B-lymfocytů > jejich vývoj je porušen
- **KO:** mozečková ataxie, svalová atrofie, teleangiektázie, nádorová onemocnění

9. Defekty komplementového systému

- Především chybění C3 má největší manifestaci – zvyšuje náchylnost k pyogenním infekcím

B. Získané poruchy imunity – sekundární imunodeficience

- A. Poruchy výživy
 - o Kaloricky, vitamíny, stopové prvky (hlavně Zn)
- B. Nežádoucí účinky léčby nebo cílená IS
 - o Kortikosteroidy, cytostatika, celotělové ozáření, IS)
- C. Některá nádorová onemocnění
 - o Hodgkinův lymfom, mnohočetný myelom
- D. Některé infekce
 - o IM, TBC, sarkoidóza, chřipka, spalničky, HIV
- E. Ztráty Ig
 - o Popáleniny, nefrotický syndrom, enteropatie se ztrátami bílkovin
- F. Splenektomie, tonsilektomie

1. HIV infekce

- **Lymfotropní retrovirus HIV-1,2**; vazba pomocí gp 120 k 2 receptorům makrofágů nebo T – lymfocytů – CD4, chemokinový receptor CCR5 (část kavkazské rasy má polymorfismus – částečná delece; proto vyšší odolnost než černoši a Japonci) nebo CXCR4
- **Patogeneze**: dominuje infekce a deplece CD4+ lymfocytů – proto je malá imunitní reakce vůči HIV a zároveň se snižuje imunitní obrana celkově – často se manifestují generalizovanou lymfadenopatií
- **CIRCULUS VITIOSUS** – replikace viru se nejspíše zvyšuje imunitní aktivací lymfocytů a makrofágů – čímž se ještě více porušuje imunitní odpověď organismu
- Současně je ještě poškozen nervový systém (proč?) – nejspíše infikované makrofágy v CNS – neurologické symptomy – poškození prodloužené míchy, mozku, periferních nervů, případně až demence!
- Normálně poměr CD4+/CD8+ asi 2; u AIDS až 0,5
- **Komplikace**: bakteriální nemoci – TBC, pneumonie; virová – rozsáhlý HSV, HZ, CMV, hepatitidy; fungální – kandidóza; prvoci – toxoplasmoza, pneumocystis carinii; paraziti; nádory – Kaposiho sarkom, lymfomy
- **3 stadia nemoci**
 1. **Akutní fáze HIV infekce** – virémie, po 3-7 týdnech Ig proti HIV – HIV+; projeví se nespecif. příznaky – jako chřipka, někdy i meningitida – trvají 2-3 týdny a pak ustoupí
 2. **Střední, chronická fáze** – asymptomatická, nebo generalizovaná lymfadenopatie
 3. **konečná fáze** – klinicky manifestní AIDS – selhávání imunitních reakcí, šířením infekce

„**Escape mutant**“ – HIV uniká CD8+ lymfocytům díky tvorbě mutant s jinými antigenními determinanty (epitopy)

24. Dehydratace

1. Isoosmolární dehydratace (isoosmolární hypovolémie)

- **Příčina:** ztráta isoosmolární tekutiny
- **Etiologie**
 - o Ztráta krve, či plazmy – zvláště nebezpečné profuzní krvácení do tělních dutin – pacient si toho na začátku nevšimne – jícnové varixy, žaludeční vřed,...
 - o Popáleniny
 - o Punkce ascitu
 - o Únik vody do třetího prostoru – lumen střeva při paralytickém ileu, po rozdrčení tkání, pankreatitidě
 - o Pooperační drén – žlučový drén; píštěl
 - o Těžké průjmy (průjmovitá stola obvykle hypotonická, ne isotonická)
 - o Předávkování diuretiky
- **Patogeneze:** nedochází k posunům v osmolaritě – nedojde k doplnění efektivního cirkulujícího objemu – tachykardie, vazokonstrikce v periférii, zvýšení Htk; aktivace RAAS – ale organismus nemusí ztrácet K^+ - při intenzivní antidiuréze se zároveň sníží průtok DT a sběrným kanálkem – to snižuje exkreci draslíku – protože se snižuje objem do něhož je draslík vylučován
- Ale v případě předávkování diuretik se K^+ ve zvýšené míře vylučuje

2. Hyperosmolární dehydratace (hyperosmolární hypovolémie)

- Větší ztráty vody než solutů
- **Etiologie:**
 - o **Ztráty hypoosmolární tekutiny**
 - Zvracení, průjmy, profuzní pocení
 - Poruchy tvorby moče – polyurie při akutním selhání, osmotická diuréza u DM, centrální, periferní diabetes insipidus
 - o **Snížení příjmu vody**
 - Pacienti neschopni se napít – bezvědomí
 - Pacienti neschopni komunikace
 - Snížený pocit žízně – staří lidé, pacienti po operačních výkonech
- **Patogeneze:** hyperosmolarita ECT – vysátí vody z buněk (buňky CNS trošku aktivně se brání), pocit žízně; hypernatrémie, zvýšení plazm. bílkovin, Htk se příliš nemění – ztráty vody rovnoměrně postihu ECT i ICT
- **KO:** suchý jazyk, snížený turgor, xerostomie,...
- **Adaptace:** stimulace volumoreceptorů a osmoreceptorů!!! (větší než u ostatních dvou)

3. Hypoosmolární dehydratace

- Větší ztráty solutů než vody
- Často vzniká z hyperosmolární dehydratace pitím pouze čisté vody – objem se na chvíli zvýší – ale osmolarita bude snižena a to vede k poklesu ADH a vyloučení vody – až za

- nějakou dobu ledviny retinují sodík a bude to ok (ale jen v případě normální funkce ledvin)
- Endokrinní poruchy: primární nedostatek mineralokortikoidů
 - **Poruchy ledvin:** nefritis se ztrátou soli, osmotická diuréza s následnou suplementací čisté vody, předávkování diuretik (furosemid – kličkové diuretikum)
 - **Bartterův syndrom** – porucha vstřebávání Cl^- v HK (tam je Na/K/2Cl)
 - KO: hypochloremická alkalóza, hypokalémie, vysoké hladiny aldosteronu – zbytnělý juxtaglomerulární aparát
 - Pacient tendenci k hypovolemii – hlavně pokud omezíme příjem sodíku
 - Dochází k přesunu vody do buněk (CNS se opět brání, nejspíše přes aktivaci draslíkových kanálků)

25. Hyperhydratace. Edém, ascites

A. Patogeneze otoků

- Pro vznik je potřeba zvýšení hydrostatického tlaku, snížení onkotického nebo zvýšení permeability cév
- **A) gradient hydrostatických tlaků** – pravostranné srdeční selhávání, venostáza – hromadění tekutiny v intersticiu postupně zvýší hydrostatický tlak v intersticiu – dojde k jejich vyrovnání a ustavení nového rovnovážného stavu – pokles intravaskulární tekutiny vede k aktivaci RAAS
- **B) snížení gradientu onkotických tlaků** – hypoalbuminémie, selhání jater, těžká nutriční bílkovinná karence, nefrotický syndrom, ztráta bílkovin do lumen střeva – exsudativní enteropatie – opět se ustaví nová rovnováha – hydrostatický protitlak roste zejména v místech, kde je málo elastického vaziva – oční víčka
- opět aktivace RAAS
- **C) porucha lymf. drenáže** – ucpání nádorem, parazity, zánětem – bílkoviny se hromadí
 - v intersticiu (denně se jich profiltruje 25-50%!!!) – dochází k zvýšení onkotického tlaku – edémy většinou jen lokální a neaktivují endokrinní systém
- **D) zvýšení propustnosti cévní stěny** – alergická reakce, zánět – při zánětu současně dochází k hromadění makromolekul v IST a tím se snižuje gradient onkotických tlaků

B. Ascites

= nahromadění tekutiny v dutině břišní, str.222

- Poškození jater
 - ↓ albuminu
 - Portální hypertenze
 - Nedostatečná inaktivace ADH a aldosteronu
- Má stejné elektrolytické složení jako plazma
- Intenzivní filtrace (výměna 40–80 % za hudinu)
- **EC/IC**
 - Gibbsova Donnanova rovnováha na membráně
 - Aktivní Na/K ATP aza
 - K^+ pasivně opouští buňku (Na skoro nepropustné)
- **Efektivní osmolarita** – způsobená látkami, které neumí volně přecházet přes buněčnou

membránu (močovina volně přechází mezi ECT a ICT) – nicméně rychlé přesuny močoviny z důvodů jejího pomalejšího přesunu skrz membrány může vést k dočasným přesunům vody – např. při hemodialýze vážně přesun močoviny z mozkové tkáně přes HEB – může se hromadit voda v CNS – neurologické příznaky

- Osmolarita séra = $2 \cdot (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + 5$
- Osmolarita séra = $2 \cdot \text{Na}^+ + \text{Glu} + \text{močovina}$

C. Regulace objemu a osmolarity

- GIT – příjem vody a solutů – žížeň
- Ledviny – vylučování vody a iontů – ADH, ANP, RAAS
- Cirkulační systém – stálost TK a perfúze životně důležitých orgánů – zprostředkovaně přes ledviny vylučování vody a solutů – nervové vlivy
- Osmoreceptory – anterolaterální HT – ovlivňuje pocit žízně a výdej ADH
- Na objem nic přímo neexistuje – nepřímo přes TK – „efektivní cirkulující objem“ – arteriální vysokotlaké baroreceptory – oblouk aorty, glomus caroticum, v. afferens; nízkotlaké baroreceptory – náplň síní (žíly 70 % objemu kolující krve)
- Tubuloglomerulární zpětná vazba – zvýšený tok NaCl snižuje tvorbu reninu a naopak
- Dokonce i baroreceptory v srdečních komorách, plicní cirkulaci, játrech a biliárním systému – jejich zvýšená aktivace hraje úlohu při vzniku antinatriurézy – která provází portální hypertenzi a jaterní cirhózu
- Baroreceptory se mohou adaptovat – při chronickém zvýšení TK se tato hodnota stává požadovanou

1. ADH

stimul pro vyplavení: zvýšení efektivní osmolarity plazmy, v menší míře i pokles efektivního cirkulačního objemu (od 9-10 % normy), dále angiotensin II, CNS – strach, stres, bolest, sexuální vzrušení; některé léky – morfin; dopamin, nikotin, hypoxie

- Tlumena hypervolémií, hypoosmolaritou a zpětně hladinou ADH; enkefalin, glukokortikoidy, alkohol
- Místo působení: DT a sběrací kanálek – zvyšuje propustnost pro vodu a zároveň i pro močovinu – difunduje podle svého chemického gradientu a zvyšuje tak osmotický gradient pro vodu a zvyšuje její zpětně vstřebávání
- Normálně se do DT dostává asi 10% moči, ADH může vstřebat až 9,5%
- ADH je místně tlumen tvorbou prostaglandinu E_2 , který účinek ADH oslabí
- ADH působí velmi krátce a již do 10-20minut od poruchy (RAAS nastupuje s latencí hodin až dnů a současně pomalu odeznívá)

2. RAAS

stimul pro sekreci: snížená perfúze ledvin, snížení NaCl na vstupu do DT detekované přes macula densa; sekrece reninu zpětnovazebně tlumena angiotensinem II

- Angiotensin II – vazokonstrikce v. efferens (ve vyšší míře i afferens a tím pokles GF), zpětně vstřebávání Na^+ v DT

- Aldosteron – po stimulaci angiotensinem v rámci několika hodin, podněcuje i metabolit angiotensin III, který již nemá vazokonstrikční účinky; působí na buňky DT a sběracích kanálků
 - zvyšuje resorpci sodíku (s ním vody), zvyšuje sekreci draslíku

3. ANP

jeho stimul: větší protažení myocytů v atriální stěně, v menší míře přispívá i zvýšení frekvence síní (také BNP – v komorách, CNP – v mozku)

- Cévní systém – účinný vazodilatátor – vyvolá vazodilataci, i když céva pod vlivem vazokonstriktorů
- Endokrinní systém – blokuje sekreci ADH, reninu, aldosteronu (hormony působící proti natriuríze)
- Ledviny – vazodilatace v. afferens – hyperperfúze glomerulu – zvýšení GF a současně snížení zpětného vstřebávání Na⁺ v sběrných kanálkách – zvýšené vylučování sodíku
- Účinek velmi rychlý, již za 15minut vyvolá masivní diurézu, která po 15min odezní
- Působí jako „bezpečnostní záklopka“ při selhávání srdce

D. Hypervolemické stavy

- Kapacita ledvin pro vylučování je tak vysoká, že ani extrémně vysoká zátěž vodou při zdravých ledvinách nevede k retenci tekutiny v ECT, dokáží vyloučit i veliké množství sodíku (při pití mořské vody může být překonáno)
- **2 zákl. mechanismy retence vody**
 - o Přesun tekutiny z intravasálního prostoru do intersticia a následné snížení efektivního cirkulujícího objemu – aktivace sympatiku a RAAS
 - Městnavé srdeční selhání, cirhóza jater, nefrotický syndrom
 - o Retence sodíku a vody ledvinami – primární onemocnění ledvin (snížení GF při ledvinném selhání), patologicky primárně zvýšená hladina faktorů regulujících vylučování vody a sodíku v ledvinách – renin,aldosteron

1. Isoosmolární hyperhydratace

- Předávkování i.v. infuze izoosmolární tekutiny, právě výše uvedené mechanismy stimulující retenci isoosmolární tekutiny; poruchy ledvin nebo farmakologické zásahy – např. nesteroidní antiflogistika – (indometacin, ...) – inhibice syntézy PG v ledvinách a tím snížení natriurézy (PG totiž zvyšují GF dilatací v. aff. a částečně i eff.)

2. Hyperosmolární hyperhydratace

- Disekvilibrační syndrom jako komplikace hemodialýzy
- Předávkování hyperosmolárních infuzí, masivní pití mořské vody (malé ledviny zvládnou)
- Endokrinní poruchy – např. primární nadbytek mineralokortikoidů
- Poruchy ledvin – akutní selhání ledvin

3. Hypoosmolární hyperhydratace

- Psychogenní polydipsie, SIADH – ať již z hypotalamu nebo ektopická produkce

- nádorem – malobuněčný ca plic, ca prostaty
- Porucha ledvin – zejména oligoanurie při ledvinném selhání

26. Hypoxie. Reakce buněk na hypoxii. Buněčné, tkáňové a systémové kompenzační mechanismy

Lidské tělo potřebuje asi 250ml/min O₂ v tělesném klidu (cca 350 l/den), až 10x více při intenzivní činnosti velkých svalových skupin – nemůžeme tvořit zásoby kyslíku v těle – dodávka kyslíku k buňkám je nepřetržitý děj

Hypoxie = nedostatek O₂ v organismu nebo v jeho části

Hypoxémie = snížení obsahu kyslíku v arteriální krvi

Asfyxie = hypoxie + hyperkapnie

V těle je množství kyslíku, které při spotřebě 250ml/min vystačí asi na 5 min (1000 ml krev, 800 ml po inspiriu a 300ml po expiriu v plicích), ve tkáních malé množství fyzikálně rozpuštěného + kyslík v myoglobinu ve svalech

Při přerušení průtoku krve mozem – do 7 s ztráta zraku, 8 s sluchu, 10 s úplná ztráta vědomí

Kritická tenze kyslíku

- Mitochondrie schopny produkovat ATP, pokud v nich větší tenze O₂ než 0,13kPa (1mmHg) = kritická tenze kyslíku – pod ní nejsou schopny mitochondrie produkce ATP a trpí hypoxií

$$V_{O_2} = \frac{A * k * (p_{O_2kap} - p_{O_2mitoch})}{l}$$

Dodávka kyslíku tkáním je monitorována speciálními kyslíkovými čidly – periferní chemoreceptory v glomus caroticum, aortálních tělíscích, intersticiálních buněk kůry nadledvin – produkce Epo; i samotné Ery – mění koncentraci 2,3-BPG s následnými změnami afinity krve ke kyslíku

Klasifikace hypoxií

- **1.hypoxická hypoxie** – v arteriální krvi je nízká tenze O₂
- **2.anemická hypoxie** – v krvi je nedostatek Hb nebo formy schopné reverzibilně vázat O₂
- **3.cirkulační hypoxie** – snižuje se množství perfundovaných kapilár (šok, arteriovenózní zkrat), poranění tkáně s narušenou mikrocirkulací, zvětšení vzdálenosti mezi kapilárami v důsledku edému nebo intenzivního zvyšování počtu buněk, průtok krve tkání je pomalý
- **4.histotoxická hypoxie** – mitochondrie spotřebovávají méně O₂ důsledku jejich poškození

Hypoxická hypoxie

- Etiologie: vysokohorské prostředí, onemocnění plic a orgánů zajišťujících jejich ventilaci a perfúzi, srdeční vady s pravo-levým zkratem
- Společný jmenovatel – snížení p_aO₂ pod její normální hodnotu 13kPa (100mmHg)

- Nízká tenze kyslíku v arteriální krvi snižuje saturaci Hb kyslíkem – nízká tenze kyslíku je již na arteriálním konci mikrocirkulace – dále se snižuje kapilárně-mitochondriální gradient tenze kyslíku – protože v kapiláře rychleji klesá tenze kyslíku
- KO: celková hypoxie – centrální cyanóza
- Zákl. dg.: nízká hodnota p_aO_2

Anemická hypoxie

- Zákl. znak: arteriální hypoxémie; v arteriální krvi je nízký obsah kyslíku i když p_aO_2 v normě
- Etiologie: nejčastěji anémie, poté karboxyhemoglobin, methemoglobin
- Patogeneze: na začátku kapiláry tenze kyslíku normální, ale pak velmi rychle klesá; průměrný kapilárně-mitochondriální gradient tenze kyslíku je snížen
- KO: bledost sliznic a kůže při anémii, při otravách CO jasně červené zbarvení kůže a sliznic, cyanotické zbarvení kůže při methemoglobinémii (methemoglobin je tmavě hnědý)

Cirkulační hypoxie

- Celková nebo místní porucha krevního oběhu; ischemie x stagnace krve
- Složení arteriální krve je zcela normální – snížené je množství krve, a tedy i kyslíku, který tkání za jednotku času protéká
- Při ischemii je navíc snížená difúzní kapacita mikrocirkulace a kyslík musí difundovat na delší vzdálenosti
- Opět klesá průměrný kapilárně-mitochondriální gradient
- Celková – šok x lokální – trombóza, embolie, obliterace cév
- KO: ischemie – bledost, studené; stagnace – cyanóza; intenzivní bolest – klaudikace, angina pectoris

Histotoxická hypoxie

- Etiologie: kyanidy, kobalt, ...
- Patogeneze: porušena funkce mitochondrií – buňka trpí hypoxií jako při snížení pod kritickou tenzi kyslíku – ale v buňce je nadbytek molekulárního kyslíku
- Arteriální krev normálně oxygenována, v kapilární a venózní krvi více kyslíku než obvykle – ve smíšené venózní krvi v pravém srdci >75%
- KO: červenavá barva kůže, sliznic, není přítomna cyanóza; snížená tolerance vůči prochlazení, hrozí snížení teploty tělesného jádra (nedochází k tvorbě tepla)

Kompenzační reakce – snižují aerobní kapacitu organismu

- Rychlé – během sekund – plicní ventilace, cirkulace
- Během několika hodin – nahromadění 2,3-BPG v ery – snížení afinity k O_2
- Několik dnů a týdnů – zvýšení počtu ery a koncentrace Hb v krvi

Klinické příznaky hypoxie

- Zvýšení srdečního výdeje – tachykardie, palpitace, systolický šelest
- Zvýšení plicní ventilace – hyperventilace, „zadýchávání“, dyspnoe
- Bledost sliznic a kůže – při anémii nebo ischemii
- Cyanóza
- Snížení teploty kůže – při ischemii

- Zvýšení počtu Ery a koncentrace Hb – při hypoxické hypoxii
- Zvýšená únava, snížená fyzická výkonnost, snížená mentální výkonnost, prodloužení reakční doby, různě stupně poruch vědomí; bolest v případě nedostatečného prokrvení kontrahujících se svalů

Vyšetření

- KO, hodnoty krevních plynů, frekvence pulsu, TK, klaudikační index, ergometrické zátěžové vyšetření, hodnota p_{vO_2} při katetrizaci pravého srdce – nově zaváděno i neinvazivní řešení; zvýšení laktátu v krvi

Reakce buněk na hypoxii a jejich poškození hypoxií

- **metabolické změny** v buňce při hypoxii a ischemii
 - **zvýšení degradace** glykogenu a glykolýzy
 - následkem toho se hromadí laktát a klesá pH (acidosa)
 - **úbytek ATP**
 - buňka má nedostatek energie
 - **adenylátkinasa** pak realizuje $ADP + ADP \rightarrow ATP + AMP$
 - AMP je odbouráván až na Pi a hypoxanthin
 - v **srdečním svalu ani nervové buňce** není xanthinoxidasa, která by hypoxanthin odbourávala na **kyselinu močovou**
 - **rozvrat iontových gradientů**
 - $\uparrow H^+$ (laktát)
 - $\uparrow Na^+$ (směna Na^+/H^+ na membráně)
 - $\uparrow Ca^{2+}$ (selhání ATP-dependentního čerpání do ECT a ER, poruchy směny Na^+/Ca^{2+} na membráně)
 - Buňky mohou při hypoxii změnit expresi některých genů – pro zvýšení příjmu glukózy – více ATP via anaerobní glykolýza; VEGF – angiogeneze; p53; EPO
 - Poškození – hlavně nedostatek ATP – poruchy přenosu signálu, kontraktility, edém buňky, zvýšení Ca^{2+} a apoptóza

27. Toxicita kyslíku. Patofyziologické základy kyslíkové terapie.

Racionální léčba hypoxických stavů je v odstranění vyvolávající příčiny – někdy to však není možné. Ideálním cílem je obnovení dostatečně vysokých kapilárně-mitochondriálních gradientů kyslíku v tkáních.

Normobarická oxygenoterapie

Ve vzduchu kyslík asi **20kPa** (160mmHg) – zvýší-li se procento kyslíku ve vzduchu (frakce kyslíku v insp. vzduchu F_iO_2 – normálně 0,21) – může se jeho zvýšený tlak přenést do krve – proto se při inhalaci čistého (100%, F_iO_2 1,0) O_2 a při dobré funkci plic může zvýšit z normálních 13kPa až na 75- 80kPa (600mmHg) – toto velké zvýšení zvedne fyzikálně rozpustěný O_2 jen o 20ml/litr – ale přednostně přechází z kapilár do okolních buněk (pokud pak pO_2 klesne pod 13kPa – začne se zvýšeně uvolňovat i z Hb a doplňuje tak fyzikálně rozpustěný kyslík).

Většinou jde ale o zvýšení saturace Hb kyslíkem – toho lze často dosáhnout zvýšením F_iO_2 na 0,3-0,4, kdy ani dlouhodobá inhalace nepůsobí toxicky – domácí oxygenoterapie.

Málo účinná oxygenoterapie u těchto stavů: pravo-levý srdeční zkrat, funkční pravo-levý plicní zkrat – krev teče neventilovanými oblastmi; relativně málo účinná je i u ischemií

Oxygenoterapie zvýší zásobu kyslíku nejvýše na několik minut!!!, naplnění plic čistým kyslíkem také může vytvořit zásoby na několik minut

Hyperbarická oxygenoterapie

- V hyperbarické komoře, významně se zvyšuje tenze kyslíku v arteriální krvi a fyzikálně rozpuštěného – může se P_aO_2 zvýšit až ke 300kPa – v takovém případě klesá význam Hb a může se vracet z žilní krve i 100 % saturován
- **Význam:** otravy CO, zranění infikovaná anaerobními organismy
- Lze provádět jen velmi krátkou dobu – vysoká toxicita O_2

Toxicita kyslíku

- Záleží na výši jeho parciálního tlaku a délce expozice – oxidativní poškození buněk, především membrán – lipoperoxidace – díky tvorbě kyslíkových radikálů

Tkáňové a orgánové poškození

- Člověk může dlouhodobě bez zjevného poškození dýchat až 40 % O_2
- Vyšší tlaky – poškození plic, ery, endotelií; celkové křeče (vazokonstrikce mozk. Cév? oxidativní poškození mozku, ptž hodně lipidů?)
- **Retrolentální fibroplazie** – kyslíková terapie u nedonošených novorozenců – ve sklivci indukovan fibrotický proces, který vede k odchlípení sítnice (sítnice potřebuje in utero malou tenzi kyslíku, jinak porušena její vaskularizace)
- **Nejdříve bývají postiženy plíce** – narušení alveolo-kapilární membrány – zánětové procesy, snížení tvorby surfaktantu – až kolaps alveolu – nehrozí při dýchání vzduchu – 78 % N_2 udržuje rozepjatý alveolus i přes spotřebu kyslíku

ROS, oxidativní stres

- 1-2 % O_2 se v mitochondriích nepřemění na H_2O , ale na superoxid – spontánní přechod v H_2O_2
 - urychlováno SOD – a katalázou na H_2O , ale pokud je tu Fe^{2+} - vznik hydroxylového radikálu
 - Fentonova reakce; v neutrofilech pak také pomocí myeloperoxidázy vznik HClO
- Poškození makromolekul – lipidů, bílkovin – fragmentace, přidání karbonylových skupin, NK – přerušování DNA, sacharidů
- **Reperfuzní poškození** – v mitochondriích nahromaděno velké množství ADP – obnova dodávky O_2 - tvorba velkého množství ROS – poškození tkáně i její mikrocirkulace
- Jiný zdroj ROS: ionizující záření, UV, cytostatika neomycin, adriamycin, nebo jiné chemické látky

28. Ischemie tkání a redistribuce krevního zásobení. Reperfuzní poškození.

A. Reperfuzní poškození

- **reoxigenační poškození tkáně**
 - další poškození ischemické tkáně, probíhající až po **obnovení průtoku** krve
 - významné zejména po **krátké ischemii**
 - pokud je tkáň ischemií zcela **zničená**, reperfuze už nemůže lokální stav zhoršit, ale může vyplavit **toxiny z mrtvé tkáně** do cirkulace
 - multiple organ dysfunction syndrome (**MODS**)
 - systemic inflammatory response syndrome (**SIRS**)
 - **záplava** kyslíkových radikálů, NO a eikosanoidů
- **význam poškození**
 - **střevo**
 - trombosa, torze, uskřinuté kýly
 - **srdeční infarkt**
 - trombolytická léčba, angioplastika
 - arytmie, porucha kontraktility (stunning)
 - perinatální **asfyxie**
 - **hemoragický šok** po doplnění krevního oběhu
 - **otrava** oxidem uhelnatým léčená kyslíkem
 - spánková **apnoe**
 - orgány před **transplantací**

29. Acidifikace vnitřního prostředí

Metabolická acidóza = stav kdy metabolický tok H^+ do ECT převyší přítok bikarbonátů ledvinami

- **Absolutní převaha** – laktátová acidóza, ketoacidóza, předávkování NH_4Cl
- **Relativní převaha** – tvorba silných kyselin je normální, ale je nižší přísun bikarbonátů
 - Ledviny – snížení reabsorpce bikarbonátů natolik, že se objevují v moči – renální tubulární acidóza, diuretika inhibující CA; nebo je porušena exkrece H^+ - akutní či chronické selhání ledvin
 - GIT – průjmy, ztráty alkalické střevní šťávy drény po chirurg. výkonech
 - Diluční acidóza – nadměrnými infuzemi se zvýší objem ECT – relativně se sníží koncentrace bikarbonátů a prostředí se mírně okyslí
- **Anion gap (deficit aniontů)** = $Na - Cl - HCO_3$ (za normálních okolností 12mmol/l s odchylkou ± 2 mmol/l)
 - Zvýšený deficit svědčí pro retenci silných kyselin; normální pro ztráty HCO_3 (je nahrazován chloridy) nebo dilučními ztrátami

Normochloremická metabolická acidóza

- **Laktátová acidóza**
- **Ketoacidóza** – diabetická, z hladovění, alkoholová (odbouráváním etanolu vzniká kys. acetoctová)
- **Hromadění silných kyselin při odbourávání toxických látek**
 - Předávkování salicyláty – kys. salicylová
 - Etylen-glykol – kys. oxalová
 - Metanol – kys. mravenčí

- **Uremická acidóza** – při poklesu GF pod 20ml/min

Hyperchloremická metabolická acidóza

- Předávkování NH₄Cl
- Diluční acidóza
- GIT ztráty bikarbonátů – průjmy, ztráty pankreatické šťávy drénem po chirurgické operaci
- Snížení acidifikace moči – renální tubulární acidózy – místo bikarbonátů se resorbují

chloridy Reakce str.289

Respirační acidóza = retence CO₂ projevující se hyperkapnií v arteriální krvi

- **Alveolární hypoventilace**
 - o **Útlum dechového centra** – farmaka (opiáty, barbituráty, celková anestetika), trauma, CMP, tumor, otok mozku, intrakraniální hypertenze – pozor u těchto pacientů na odstranění hypoxie (ptž jsou adaptováni na vyšší pCO₂ a stimulem pro dýchání je hypoxie)
 - o Poruchy nervů a nervosvalového spojení – přerušení míchy, n. phrenicus, míšní nádory, demyelinizační procesy, poliomyelitida, myasthenia gravis, botulismus
- **Poruchy dýchacích svalů** – vzácná příčina hypoventilace
- **Poruchy plic** – plicní fibróza, ARDS, úraz, pneumotorax, mnohočetné zlomeniny žeber omezující ventilaci
 - o Dechová obstrukce – hlen, cizí těleso, otok, tumor, hematom, zánět – asthma,...
 - o Omezení dýchací plochy – emfyzém, bronchiektázie, ARDS,...
 - o Zvýšení mrtvého prostoru – emfyzém, embolie plicnice
- Vdechování směsi s vyšším obsahem CO₂ – speleologové v jeskyních, většinou iatrogenní nebo poruchy respirátorů při potápění nebo hasiči
- Během 3-5 dnů rozvinutí renální kompenzace

30. Alkalizace vnitřního prostředí

Metabolická alkalóza = příčinou je negativní bilance silných kyselin v ECT

- **Zvýšení přísunu HCO₃⁻**
 - o **Absolutní** – neadekvátní podávání bikarbonátů infúzí – při normálně fungujících ledvinách nálož bikarbonátů vyloučena, při selhávajících ledvinách může být renální exkrece bikarbonátů postižena
 - o **Relativní** – po dehydrataci
- **Snížení přísunu vodíkových iontů do ECT**
 - o **Zvracení** – hypochloremická metabolická alkalóza (paradoxní acidifikace moči) – při terapii nutno dodat chloridy jinak ledviny nejsou schopny kompenzovat
 - o **Deplece draslíku** – hyperaldosteronismus – v buňkách metacidoza, v ECT metalkalóza, typické pro jaterní selhání
 - o **Bartterův syndrom**
- Kompenzace respirací, menší než u acidózy, ptž je limitována tenzí O₂, zároveň jsou

ledviny schopné (pokud není deficit chloridů) zvýšit vylučování bikarbonátů do moči

Respirační alkalóza = deplece oxidu uhličitého – hypokapnie

- **Hyperventilace pacienta při umělé plicní ventilaci** – nechtěně, nebo chtěně jako prevence edému mozku nebo efekt Robina Hooda
- **Dráždění nervového centra**
 - o **Psychogenní, nervové vlivy** – hyperventilace je obecná regulační reakce na trauma; hysterie – tetanie – až ztráta vědomí (vazokonstrikce mozkových cév), předávkování salicyláty
 - o **Hypoxémie** – pod 8kPa je značným stimulem pro dechové centrum – vysokohorské prostředí, vrozené srdeční vady s pravolevým zkratem; zároveň obvykle vede k rozvoji laktátové metabolické acidózy
- Ledviny zvýší vylučování bikarbonátů a tím retence menšího množství silných kyselin, zároveň posunutí disociační křivky Hb doleva – snížení dávání O₂ do tkání – laktát
- Hypokapnie způsobuje vazokonstrikci v mozkovém řečišti (a naopak)

Prakticky neexistuje čistá AB porucha – vždy s narušením iontové rovnováhy – např. vztah pH a kalémie

CO₂ vyloučen plicemi, silné kyseliny ledvinami – za každý vyloučený vodíkový iont, který je v moči navázán především na fosfáty jako TA (titrovatelná acidita) nebo jako součást amonného iontu, se do vnitřního prostředí dostává 1ion bikarbonátu

Nárazníkové systémy

- Toky CO₂ a protonů jsou spojeny bikarbonátovým nárazníkovým systémem – umožňuje renální korekci respirační acidózy a alkalózy a zároveň odpověď respirace na metabolickou acidózu či alkalózu

Buffer Base (BB) = sumární koncentrace bikarbonátů a nebikarbonátových nárazníkových bazí (Hb, fosfáty, plazmatické bílkoviny) – při změnách CO₂ se nemění – o kolik stoupne bikarbonát, o tolik klesnou nebikarbonátové pufrы

BE = BB – NBB

BB a BE jsou hodnoty nezávislé na CO₂, ale mění se s při retenci nebo depleci silných kyselin – metabolická složka ABR (pCO₂ je respirační složka ABR)

[HCO₃]_{st} = taková koncentrace bikarbonátů, která by byla v daném vzorku krve, kdyby se parciální tlak oxidu uhličitého změnil na standartní hodnotu 5,32kPa (40mmHg), krev se stoprocentně nasýtila kyslíkem a ekvilibrovala na t=37°C – pro skutečnou koncentraci se používá koncentrace aktuálních bikarbonátů

Při akutní respirační acidóze se však hodnoty BB, BE mírně sníží – v intersticiu prakticky žádné nebikarbonátové baze (až na malé množství fosfátů), proto difúze HCO₃ podle koncentračního gradientu – vyrovná se za 20-30minut

Při dlouhotrvající acidóze také významným akceptorem vodíkových iontů karbonáty v základní hmotě kostí

Časová klasifikace:

- **1.pufry** – milisekundy
- **2.přesuny látek mezi jednotlivými pufráčními systémy krve a intersticia** – desítky minut
- **3.nitrobuněčné nárazníky (a základní hmota kostí)** – váží vodíkové ionty během dalších pár hodin
- **4.respirace** – maximum za 6-12 h
- **5.ledviny** – 3-5 dní

Při léčbě dlouhotrvající acidózy nesmíme zapomínat na úhradu ztrát draslíku – je nutné podávat s inzulínem a glukózou – aby dobře zalezl do buněk a nezpůsobil v ECT srdeční zástavu

Hlavní metabolické zdroje vodíkových iontů: anaerobní glykolýza, lipolýza, ektogeneze, ureogeneze, oxidace některých AMK

Hlavní metabolická spotřeba vodíkových iontů: utilizace laktátu, utilizace organických aniontů (např.citrátu), utilizace ketolátek, kompletní oxidace neutrálních a dikarboxylových AMK

Tvorba laktátu je normální v normě s odbouráváním v játrech a ledvinách, proto se nehromadí; také ketogeneze je za normálních podmínek v rovnováze s ketolýzou a vodíkové ionty se nehromadí – hromadí se při diabetickém komatu nebo hladovění

Anionty organických kyselin (v zelenině) – jejich oxidace spotřebovává protony – vede k alkalizaci vnitřního prostředí; běžná evropská strava vede spíše k acidifikaci – organické fosfáty a AMK z masa vedou k hromadění kys.fosforečné a sírové – denně se hromadí asi 60mmol vodíkových iontů, které se musí vyloučit jako TA a vazbou na amoniak

V metabolické korekci poruch ABR hrají klíčovou úlohu játra

- Při alkalémii se zvýší tvorba močoviny a vodíkových iontů z NH_4 a sníží se tvorba glutaminu v játrech
- Při acidémii je inhibována tvorba močoviny – v játrech je NH_4 zvýšeně zpracováván na glutamin, který se štěpí v ledvinách – většina amonných iontů se vylučuje močí a výrazně se snižuje její pH (až na 4,5) – sníží se tím množství substrátu pro tvorbu močoviny v játrech a tím i klesne metabolická produkce H^+

Za každý do moči vyloučený vodíkový iont (ať už ve formě TA nebo NH_4) do intersticia ledvin a tím i do krve přechází jeden iont bikarbonátu

Při chronické acidóze je v ledvinách vystupňována aktivita glutaminázy a je zde větší nabídka glutaminu – což za 3-5dní vede ke kompenzaci acidózy ledvinami

Respirace odpovídá na metabolickou poruchu ABR zvýšením nebo snížením ventilace během 12h (zároveň rovněž 12h trvá odeznívání této reakce – nutno počítat v infuzní terapii) – nejspíše kvůli menší průchodnosti HCO_3 přes HEB – 12h tam, 12h zpátky

Nakreslit respirační diagram

31. Smrt buňky v patogenezi nemocí

Nekróza buňky

- = výsledek neschopnosti udržet své strukturálně-funkční vymezení od mezibuněčného prostoru a vůči okolním buňkám
- Dochází k zvětšení objemu, ztrátě vnitřní struktury, aktivace enzymů buňky – rozkládají buňku i okolní mezibuněčnou hmotu – to vyvolá místní zánětlivou reakci s možnými následnými fibrotickými změnami
- **Příčiny:** nedostatek O₂, osmotické, mechanické, tepelné, enzymatické, toxické poškození buňky – tyto příčiny také mohou vyvolat apoptózu – „velmi intenzivní podnět může vyvolat nekrózu a stejný podnět menší intenzity může vyvolat apoptózu“

Apoptóza buňky

- Fyziologický i patologický děj; tzv. programovaná buněčná smrt, typický morfologický obraz
- V patogenezi mnoha onemocnění: nádory, autoimunitní choroby, imunitní deficity, ischemické poškození tkání, neurodegenerativní nemoci, některé druhy selhání kostní dřeně, hojení ran, ...
- Příčiny
 - o Fas receptor, TNF- α
 - o Nedostatek RF a podnětů pro buňku
 - o Poškození DNA různými příčinami – záření, mutace, ROS, ...
 - o Proniknutí většího množství Ca²⁺ do buňky
- **APOPTÓZA NEVYVOLÁVÁ ZÁNĚTLIVOU REAKCI OKOLÍ**
- Antiapoptotické (Bcl-2) x apoptotické (Bax/bak) geny
- Kaspázy – cysteinové proteázy se substrátovou specifitou proti aspartátu – v buňce ve formě zymogenů
- Také aktivace endonukleáz – štěpí dvoušroubovici DNA, atd...
- Zbydou apoptotická tělíčka

Apoptóza

- **Morfologické rysy:** svrštění buňky, kondenzace chromatinu, cytoplazma vypučí ve výdutě, fragmentace buňky a vznik apoptotických tělísek, fagocytóza a degradace
- **Podmínky vzniku:** signály zvenčí – fyziologické x patologické, signály zevnitř
- Odstranění nepotřebných buněk, udržení stabilního množství buněk
- Výskyt: proliferující a obměňující se tkáně – střevní epitel, hepatocyty, keratinocyty, krevní elementy, ...
 - o Hormonálně závislá involuce: thymus, endometrium při menstruačním cyklu, atrofie laktující mléčné žlázy, atrofie prostaty po kastraci
 - o Odstranění nadbytečných, původně funkčních buněk: polynukleáry, lymfocyty po odeznění zánětu – nedostatek RF, nebo autokrinní produkce apoptotických faktorů
 - o Může doprovázet i nekrotický zánik buněk!!! Např. po zásahu noxy poškozující mitochondrie

- Může být výrazem porušené regulace buněčného cyklu – p53
- **Biochemické pochody při apoptóze**
 - **Štěpení proteinů** – kaspázy – štěpí bílkoviny, cytoskelet, aktivují DNA-ázy
 - **Štěpení DNA**
 - **Změny polarity buněčné membrány** – buňky hodí fosfatidylserin na vnější stranu PM
 - usnadní rozpoznání apoptických buněk a fagocytózu
- **Průběh apoptózy**
 - **1)Úvodní fáze** – aktivace vnější nebo vnitřní cesty – TNF, FasL na Fas receptor
 - **2)Exekuční fáze** – proteolytické kaspázy (3,6) – rozrušují cytoskeletální proteiny, proteiny jaderné matrix, proteiny transkripce, replikace a reparace DNA
 - **3)Odstranění zaniklých buněk** fagocytózou

32. Regenerace a reparace tkání. Hojení rány

Regenerace = restituce ad integrum, tkáň se obnoví strukturně i funkčně; **reparace** = nedochází k plné obnově funkce

Regenerace tkání se stálou proliferační aktivitou – epidermis, slizniční epitel, krvetvorná tkáň, spermatogonie (díky kmenovým buňkám)

Regenerace tkání s nízkou proliferační aktivitou – neurony, příčně pruhovaný sval, játra, ledviny – ty jsou lepší

Schopnost regenerace (restitutio ad integrum)

- Všeobecně velká během embryonálního a časného fetálního vývoje – neuplatňuje se zánět a nedochází vůbec k fibrotizaci
- V dospělosti za předpokladu zachování některých extracelulárních složek tkání – např. BM epitelu, retikulinová struktura jaterních acinů
- Typické pro labilní struktury – kostní dřev, epitel; ale jsou schopny i stabilní – játra, ledviny, ... pokud však postiženo i speciální stroma – fibrotizace tkáně

Reparace tkáňového poškození

- **Příklad:** poškození kůže až do dermis – rána
 - Bezprostředně dochází ke krvácení do rány – vznik krevní sraženiny – destičky a fibrin
 - Fibrinolýza pak probíhá asi 7 dní
 - V místě poranění dochází k aktivaci trombocytů – vazokonstrikce, tvorba provizorní matrix – degranulací – plazmatický fibronectin, vitronectin, trombospondin, PDGF, TGF α , β , chemoatraktanty – přitahují neutrofilů a makrofágů; později vznikají látky vyvolávající vazodilataci a zvyšující permeabilitu kapilár – bradykinin, prostaglandiny
 - Krevní sraženina brání prosakování tkáňového moku, brání vstupu infekce – u jedinců trpících poruchami srážení se hojí traumatická poranění hůře a pomaleji

- Poté invaze zánětových buněk – první jsou neutrofilové – během prvních hodin, vydrží zde (bez komplikací infekcí) asi 7dní – tvorba proteolytických enzymů – kolagenázy, elastázy, katepsin-G – rozrušují poškozenou tkáň – opět jejich nedostatek vede k poruchám hojení rány
- Za 1-2dny přichází makrofágy – zdrojem dalších proteáz a RF: bFGF, TGFβ, fibronektinu – sraženina se mění ve hmotu, která obsahuje tenascin, osteopontin, osteonektin, GAG, soli kyseliny hylauronové – toto složení provizorní matrix iniciuje migraci fibroblastů a abiogenezi
- Epitelizace rány – po 3-4dnech (jako fibroblasty a endotel)
- V případě poranění kůže jsou významným zdrojem reepitelizace zbytky kožních adnex
 - pokud v ráně nezůstali, dochází k reepitelizaci pouze z okrajů ran a k obnovení adnex již nedojde; v procesu reepitelizace důležité EGF, TGFα a FGF7; reepitelizace většinou ukončena za 7-10dní
- Fibroplazie vrcholí mezi 7.-14.dnem, nejprve tvorba kolagenu III, později I – tvorbu kolagenu podmiňuje TGFβ tvořený především makrofágy; fibroblasty nejspíše i zdrojem kontrakce rány
- Fibrotizace a tvorba jizvy: po 10.dni přibývá kolagenních vláken typu I – tento proces citlivý k nedostatku vit.C (při nedostatku vit. C se mohou jizvami zhojené rány znovu otevřít)
- **Patologický průběh hojení rány:** poruchy srážení krve, nedostatek nebo nadbytek granulocytů, nedostatek vit. C, ischemie rány, infekce rány, nadměrná fibrotizace rány – keloid; caro luxurians

33. Růst nádoru. Interakce nádoru s organismem. Šíření nádoru a změny jeho vlastností. Paraneoplastické syndromy

Buněčný cyklus

- V lidských tkáních trvá nejméně 6-8hodin, ale může trvat i desítky hodin – nejproměnlivější trvání má G₁ – fáze – v této fázi dochází k proliferaci – proto jsou rychle se dělící nádorové buňky malé a málo diferencované
- G₀ – udržuje Rb, p107, p130 – souhrně „proteiny s kapsou“ – v jejich kapse se inaktivují transkripční faktory ze skupiny E2F – fosforylací proteinů s kapsou dojde k uvolnění RF, může to také vyvolat virová infekce (HPV), kdy tvoří proteiny, které si vlezou do kapsy a tím vytěsní E2F, nebo také vrozená mutace, např. Rb genu
- Na konci G₁-fáze dochází k tvorbě proteinů nutných pro replikaci DNA – polymerázy, enzymy purinového a pyrimidinového cyklu
- Na konci S-fáze má buňka o něco malinko méně než dvojnásobné množství DNA – nedošlo k replikaci části telomer – ale v nádorových buňkách to je

Kinetika růstu nádorového klonu

Stadia růstu

- Nádorová transformace je zahájena vznikem somatické mutace, která bude předávána novému klonu buněk – to ale neznamená, že se buňka hnedka začne dělit – takto změněné buňky mohou v G₀ fázi přetrvávat i mnoho let – např. poškození kůže UV zářením vyvolá nádor až za několik let – NĚKOLIK STUPŇŮ NÁDOROVÉHO RŮSTU – počáteční změna = iniciace, promoce = zahájení dělení nádorové buňky

Počet nádorových buněk – $N = 2^n$ (N = počet nádorových buněk; n = počet proběhlých dělení)

- Po 10 děleních 1000 buněk a m = 1mg; 30 dělení 1miliarda 1g; 40 dělení 1kg; 50dělení 1000kg

Nádorový růst zpomalují:

- Prodlužování trvání buněčného cyklu
- Vznik neproliferující frakce buněk – v G₀-fázi nebo terminálně diferencované
- Zánik části buněk nádorového klonu – hypoxie, nedostatečná výživa
- Ztráty nádorových buněk odlupováním – GIT, urogenitál, dýchací systém, povrch kůže

Vznik vlastního stromatu

- Růst nádoru zpomaluje nedostatečná výživa a zásobování kyslíkem – hmotnost 1mg je maximální velikostí, při které může ještě býti vyživován difúzí z okolí
- Pak musí zapojit angiogenní faktory, aby si vytvořil vlastní cévní síť – v odpověď na jeho hypoxii – VEGF, FGF (fibroblastový RF) – při tvorbě mikrocirkulace se růst nádoru přechodně zpomalí a pak najednou zrychlí = progrese – pak je růst tak překotný, že někdy cévy nestačí sledovat růst a vzniknou hypoxické oblasti – apoptóza, nekróza buněk – nádor se může na chvíli spontánně zmenšit – HYPOXIE JE NEPŘÍZŇIVÝ FAKTOR – činí nádor odolnější vůči účinkům ionizujícího záření a selektuje buňky s nestabilním genomem

Malignizace nádoru

- Ztráta kontaktní inhibice – buňky rozrušují spoje mezi sebou a ničí ECM
- V nádoru vznikají druhotné klony – může vznikat ještě malignější subpopulace – vznik rezistence na léky, schopnost metastáz, invazivity, vznik endokrinně aktivních buněk,...
- Genetická nestabilita – až u 50 % nádorů mutace p53 – často souvisí s výskytem hypoxie v rychle rostoucím nádoru – normálně v hypoxii aktivace p53 a apoptóza, pokud ztrátová mutace – rezistence vůči hypoxii
- Vznik rezistence k lékům – zvýšená exprese genu mnohočetné lékové rezistence (Multi-Drug Resistance) nádorovými buňkami – tento gen přirozenou výbavou buněk a kóduje membránový protein – glykoprotein-P (přirozeně hepatocyty, ledvinné tubuly, epitel tlustého střeva, endotelie mozku a varlat) – neselektivní kanál, kterým jsou z buněk odstraňovány cizorodé látky

Interakce nádoru s organismem hostitele

1)Anatomická lokalizace nádoru

- Někde se nemusí dlouho projevit – hodně místa pro růst – játra, dutina břišní; naopak někde již velmi časně – sella turcica,...
- Útlak nervové tkáně – neurologické příznaky, intrakraniální hypertenze – bolest hlavy, chraptot, polykací obtíže, krev ve stolici, v moči, patologická fraktura

2)Paraneoplastický syndrom

- = klinické projevy nádoru způsobené jeho specifickými biologickými vlastnostmi, kterými narušuje homeostázu organismu

Endokrinní projevy

- Nádory z endokrinních žláz – hyperfunkční syndrom
- Ektopická produkce hormonu nebo jeho funkčního analogu – karcinoid, malobuněčný ca, ...
 - o nádory v ledvinách, játrech (i další) – zdroj Epo > polycytemie; ale celkem vzácné
 - o malobuněčný ca – ACTH, PTHrP – hyperkalcémie – nádorová onemocnění druhá nejčastější příčina hyperkalcémie (po primárním hyperparathyreoidismu) – jsou nejčastější příčinou vysokých hyperkalcemií

Kachexie

- až v 50% maligních nádorů – významný negativní prognostický faktor – anorexie, váhový úbytek, tělesné chátrání – úbytek svalové a tukové hmoty, tělesná slabost, potlačení imunitních reakcí
- nedaří se ji odstranit zvýšeným energetickým příjmem; nedá se vysvětlit zvýšenými nároky nádoru, nejspíše nějakým mechanismem anaerobní glykolýzy v nádoru se indukuje jaterní glukoneogeneze – se zvýšeným odbouráváním tuků a proteinů

Jiné paraneoplastické projevy

- bolest, polyneuropatie (patogeneze neznámá), patologické fraktury, hyperviskózní syndrom (při mnohočetném myelomu), polycytemie, trombózy, embolizace, krvácivé stavy, anémie
- Invazivně rostoucí nádor může poškodit cévní stěnu – exprese tkáňového faktoru; nebo se dostávají nádorové buňky exprimující tkáňový faktor do cirkulace – v takovém případě může vzniknout i DIC
- Trombocytopenie – kvůli nedostatečné tvorbě, zvýšené konzumaci, nebo hypersplenismu
- Anémie – krvácení, nedostatečná tvorba
- Nádorové onemocnění také zvyšuje nároky na kys.listovou a vit.B12; u některých z nejasných důvodů zkrácená doba přežívání Ery

Interakce nádoru s imunitním systémem – imunitní reakce by neměla vznikat, ptž nádorové buňky mají antigeny tělu vlastní;ale existují výjimky:

- Svou diferenciací se často liší od buněk normálních
- Nádor rozrušuje BM – ta odděluje buňky epitelové od imunokompetentních
- Nádorové buňky mohou exprimovat cizorodé Ag – např. virové
- Některé nádory, zvláště lymfomy mohou i vyvolat autoimunitní onemocnění – proti pojiv. tkáním nebo cévám

Příčinou smrti při nádorech je buď samostatný růst, často nejrůznější komplikace ale i infekční onemocnění

34. Následky nedostatečného příjmu potravy. Katabolické stavy

Hyponutrice = celkově snížená výživa

Malnutrice = špatné složení výživy s ohledem na její kvalitativní stránku – např. kwashiorkor

Karence = nedostatek určité živiny či látky v potravě způsobující poškození zdraví

Marasmus = hladovění způsobené vyváženým nedostatkem základních živin, vzhled „kost a kůže“ – prosté hladovění, mentální anorexie – prognosticky je stav po obnovení dodávky živin příznivý

Kwashiorkor = typ podvýživy charakterizovaný závažným nedostatkem bílkovin – hypoalbuminémie – otoky – tělesná hmotnost nemusí být podstatně snížena (i vlivem otoků), vzniká steatóza jater, poruchy kůže, nervové činnosti, anémie, narušení vnitřního prostředí – hypokálemie, hypofosfatémie, hyperchloremická metabolická acidóza; oběhové poruchy, ... rozvojové země nebo hospitalizovaní pacienti se stresově zvýšeným proteokatabolismem ... stav je prognosticky závažný

Hladovění

- = omezený až zcela potlačený přívod živin – dochází k změnám v intermediárním metabolismu, které jsou víceméně fyziologickou regulací
- Nejprve se vyčerpá glykogen 12-24h; pak glukoneogeneze a zvýšená lipolýza (snížení inzulínu)
 - více acetyl-CoA – tvorba ketolátek – i mozek po čase dokáže využívat – aby šetřil bílkoviny ze svalů, které jsou použity pro glukoneogenezi

Sekundární malnutrice

- Vzniká na rozdíl od předešlého v souvislosti s onemocněními, které způsobují nedostatek proteinů – dochází k výraznému proteokatabolismu

Katabolické stavy

- Charakterizovány převažujícím katabolismem (někdy až hyperkatabolismem) – důsledky proteinového a energetického deficitu se rozvinou velmi rychle
- Patogeneze: zánětová reakce – cytokiny, eikosanoidy, ... stresová reakce – SAS, HPA; ke katabolismu vede dlouhá imobilizace
- Často v souvislosti s zhoubnými nádory – nejde o pouhou kompetici nádoru s organismem, ale nádor produkuje TNF- α (kachexin), IL-1 a zejm. IL-6; některé ještě produkce hormonálně aktivních látek; každopádně zvýšena lipolýza, proteolýza a

glukoneogeneze

- Rozsáhlá traumata, popáleniny, těžké celkové infekce, horečka, bolestivé stavy, AIDS (casting syndrom)

Orgánové změny při proteinovém a energetickém deficitu

- Úbytek tělesné váhy – dobrá tolerance ztráty 5-10%; ztráta o 40% téměř vždy fatální konec
 - o Patogeneze: zmenšení objemu adipocytů, atrofie buněk
- Objem EC vody se téměř nemění – proto vůči IC zvýšen, klesá onkotický tlak – podklad edémů
- Myokard – snížen srdeční výdej
- Plicní parenchym – ovlivněn minimálně, ale snížená kontraktilita dýchacích svalů – snížení dechových objemů, vitální kapacity,...
- Snížení motility žaludku a žaludeční sekrece, tenké střevo – atrofie sliznice, ztráty střevních klků
- Snížená exokrinní funkce pankreatu (endokrinní část zůstává zachována)
- Sníží se hmotnost jater – hepatocytů zůstává stejně – ale chybí glykogen, tuky, proteiny – u kwashiorkoru naopak zvýšené – ukládá se tam glykogen a tuk
- Endokrinní systém – snížení tyroxinu, postižena konverze $T4 > T3$; u mužů klesá testosteron (stoupá LH, FSH), u žen je nízký estrogen i FSH, LH
- Imunitní systém – postiženy všechny složky, ptž chybí bílkoviny
- Postiženo hojení ran

Mentální anorexie (anorexia nervosa)

- Chronické onemocnění charakterizované cílevědomým snižováním vlastní tělesné váhy omezováním příjmu potravy
- Důsledky stejné jako u sekundární proteinové a energetické malnutrice; postižen i endokrinní systém – porucha funkce pohl.žláz – ženy amenorea, muži infertilní a ztrácejí libido, hladiny FSH a LH jsou sníženy, mírná hypotyreóza – klinicky se však neprojevuje
- Anémie, leukopenie s poruchou leukocytárních funkcí, trombocytopenie, snížená hladina komplementu
- Poruchy GIT – zpomalené vyprazdňování žaludku, dilatace jejunu, zácpa

Mentální bulimie

- Epizody přejídání se střídají s časovým obdobím vůle snížit tělesnou váhu, tělesná váha bulimiků je většinou normální
- Většinou ženy, studentky, spousta z nich v anamnéze obezity v dětském věku
- Buď snížený CCK, působení biogenních aminů, endogenní ovoidů, jiná teorie klade důraz na psychické faktory
- Důsledky: zvracení – metabolická alkalóza s hypokáliemi – arytmie, kaliopenická nefropatie; na rozdíl od mentální anorexie není výrazný váhový úbytek ani trvalá amenorea

35. Patogeneze obezity. Důsledky a komplikace obezity

Obezita = syndrom způsobený nadměrnou kumulací energetických zásob ve formě tělesného tuku,

kromě estetických problémů, zvyšuje zdravotní rizika a zkracuje délku života (norma: muži do 15-20 % tělesného tuku, ženy do 25%)

Primární obezita

- Etiologie: 1/3 genetická predispozice – polygenní; faktory získané, včetně vlivů psychických, sociálních; způsob výživy v raném dětství – v tomto období (a možná i během puberty) se stabilizuje počet adipocytů, v dalším období většinou jen rostou

Sekundární obezita (pouze 3-5 % případů)

- Hypotyreóza, Cushingův syndrom, inzulinom (stimuluje příjem potravy), syndrom polycystických ovárií (Steinův-Leventhalův syndrom), hypothalamické poruchy (Prader – Williho sy, ...)

Typy obezity

- Obezita „mužského typu“ (androidní) – tuk soustředěn především v oblasti břicha (jablko), zejména tuk viscerální – bývá spojena s inzulinovou rezistencí a metabolickým Reavenovým syndromem
- Ženský typ obezity (gynoidní, hruška) – uložení v oblasti boků a podkoží

Obezita a syndrom inzulinorezistence (Reavenův syndrom)

- Metabolický syndrom (syndrom inzulinorezistence) = DM2, hypertenze, hyperlipoproteinémie
- Inzulinorezistence je především postreceptorová – obezita i polyrezistence jsou polygenně podmíněné a k jejich manifestaci je třeba zevních faktorů
- „Inzulinorezistence je spojovacím článkem mezi obezitou (androidního typu) a jejími metabolickými důsledky a komplikacemi“
- Reavenův syndrom znamená především kumulaci rizikových faktorů předčasného rozvoje aterosklerózy a jejich komplikací včetně ICHS

Další endokrinně-metabolické změny u obezity

- Dochází k termogenezi – β -adrenergní stimulace + zvýšená konverze T4>T3
- Tuková tkáň je významným místem vzniku estrogenů (obsahuje aromatázu, ta mění androgeny na estrogeny) – menstruační poruchy u žen (necyklický nadbytek estrogenů), u mužů impotence, u obou pohlaví negativně ovlivňuje reprodukční funkce, tyto poruchy mají reverzibilní charakter
- Jaterní steatóza
- Častější výskyt chorob pohybového aparátu – urychlený rozvoj artrózy
- Pickwickův syndrom: obezita – hypoventilace
- Častější varixy na DK, tromboembolická nemoc, kožní

infekce Str.313

36. Deficit vitaminů rozpustných ve vodě

Vitamin B₁ (thiamin)

- Potraviny obsahují dostatek vit.B₁ , jejich zpracováním se však ztrácí (loupaná rýže, bílýcukr)
- Nejvíce JV Asie a alkoholici u nás
- Reguluje oxidativní dekarboxylaci γ -ketokyselin, ne zcela jasným mechanismem udržuje normální funkci periferních neuronů
- **Projevy**
 - o **Polyneuropatie** (suchá forma beri-beri) – degradace myelinových pochev motorických a sensorických vláken, zejména na DK s parestéziemi, svalovou slabostí a hyporeflexií
 - o **Kardiovaskulární syndrom** (vlhká forma beri-beri) – hyperkinetická cirkulace při periferní vazodilataci až edému, srdce může být (ale nemusí) extrémně dilatované s nástěnnou trombózou
 - o **Wernickeův-Korsakoffův syndrom** – encefalopatie s ophthalmoplegií, nystagmem, ataxií, apatií, dezorientací až psychotickými poruchami, drobné hemoragie a degenerativní změny se nachází v corpora mamilaria, periventrikulární oblasti thalamu, na spodině 4.komory a v mozečku

Vitamin B₂ (riboflavin)

- Maso, zelenina – rozvojové země; alkoholici, chronické infekce, pokročilé malignity
- KO: cheilóza, atrofická glossitis, keratitis, dermatitis

Vitamin B₆ (pyridoxin)

- Nedostatky obdobné jako B₂

Vitamin B₁₂ (kobalamin)

- = komplex organických sloučenin obsahujících uvnitř kruhové molekuly atom kobaltu, v lidském těle 2různé formy: methylkobalamin, adenosylkobalamin (cyanocobalamin který je terapeuticky užíván se musí přeměnit do některé z aktivních forem)
- V žaludku vazba na komplex skupiny GP – R-binder; v duodenu odštěpen a navázan na IF (GP parietální buňky) – v distálním ileu resorbován po vazbě na specifické receptory
- Celkové zásoby 4mg (1/2v játrech, zbytek kostní dřevě a jinde) vydrží na 3-6let
- U nás nejčastěji deficit způsoben autoimunitní gastritidou – achlorhydrie, atrofie, dvojnásobné riziko karcinomu žaludku; často se kombinuje s jinými endokrinopatiemi; také gastrektomie
- Dále anatomické střevní léze (striktury, anastomózy) nebo pseudoobstrukční střevní stavy (DM, sklerodermie) – umožní masivní kolonizaci tenkého střeva bakteriemi a konzumpci vit B12
- Reakce str. 334
- KO: megaloblastická anémie, glossitis, cheilosis, anorexia, průjmy, dyspepsi; demyelinizace – zadní provazce míšni a pak i dále – ataxie, demence
- Vrozená mutace MTHFR – mírné snížení aktivity enzymu – manifestuje se sníženým odbouráváním homocysteinu – hyperhomocysteinémie – rizikový faktor ICHS – toxický vliv na endotel i stimulační proliferace hl.svaloviny

Kyselina listová

- Zejména alkoholici pivaři (ptž destiláty obsahují určité množství kys.listové) nebo zvýšená potřeba – těhotenství, růst, hemolytická anémie
- KO: obdobné jako B12 ale bez neurologických poruch

Vit.C (kyselina askorbová)

- Především osaměle žijící staří lidé a alkoholici,
- KO: kurděje – infantilní skorbut, subperiostální hematomy, kožní hemoragie, gingivitis, rekurentní bakteriální infekce

37. Deficit vitaminů rozpustných v tucích. Hypervitaminózy

Vitamin A

- Šeroslepost (součástí rhodopsinu a rodopsinu v sítnici – nutný pro adaptaci zraku); skvamózní metaplazie epitelu a jeho keratinizace – účastní se diferenciacie epitelu – hlavně během embryogeneze – xerophthalmie, tvorba erozí až destrukce rohovky (keratomalacie) se ztrátou zraku; epitel dých.cest – ztráta antibakteriálních vlastností – recidivující bronchopneumonie, bronchitidy; urotel – urolithiázy
- Imunodeficiencie
- Hypervitaminóza: těhotenství – teratogen; předávkování toxické projevy – bolest hlavy, zvracení, stupor, hubnutí, bolesti kloubů, ...

Vitamin D

- Rachitis, osteomalacie – poruchy mineralizace osteomu (osteoidní lem >2%), v dětství úplná porucha vyzrávání a tvarování skeletu; v dospělosti více fragilní skelet

Vitamin E

- V rozvinutých zemích není deficit znám, fyziol.fce: scavenger volných radikálů
- KO: poruchy NS – reflexů, čití, svalová slabost, poruchy zraku
- Dnes zkoumán v souvislosti s aterogenezí – nejspíše zvyšuje antioxidační rezistenci LDL částic

Vitamin K

- ! CAVE – tvorba koagulačních i antikoagulačních faktorů – protein C, S! v posledních letech objeveny i vit.K dependentní proteiny mimo koagulační kaskádu – např.osteokalcin – takže asi i moduluje kalcifikaci kostních proteinů
- Je endogenně syntetizován střevní florou, ale alespoň malé množství nutné exogenně
- KO: krvácení

38. Poruchy metabolismu lipidů. Hyperlipoproteinemie

Hyperlipoproteinémie – poruchy vyplývající se zvýšené syntézy nebo snížené degradace lipoproteinů, jsou to významná onemocnění hrající roli především v patogenezi aterosklerózy a akutní pankreatitidy

Porucha metabolismu lipoproteinů může být způsobená geneticky nebo multifaktoriální

Hyperlipoproteinémie = zvýšení koncentrace jedné nebo více lipoproteinových tříd v plazmě

Hyperlipidémie – vzniká v důsledku HLP, zvýšená koncentrace lipidů (obv.TAG a CH)

Dyslipoproteinémie (dyslipidémie) – tomuto názvu se dává v současnosti přednost, termín označující poruchu LP se zřetelem na jejich aterogenní působení, obvykle za současného snížení HDL

Z hlediska lipidů

- **Hypercholesterolémie** – zvýšení koncentrace cholesterolu v krvi (především LDL působí aterogenně, HDL protektivně)
- **Hypertriacylglycerolémie**
- **Kombinovaná porucha**

Z hlediska příslušné poruchy

- **Familiární kombinovaná HLP**
- **Familiární hypercholesterolémie** – AD (1:500), mutace LDL receptoru – známo více jako 100; výskyt IM již od 4.dekády, nápadná je šlachová xantomatóza a arcus lipoides corneae; velmi těžká forma je homozygotní, kde IM již ve 2.dekádě
- **Familiární hypertriacylglycerolémie**

Sekundární hyperlipoproteinémie

- Provázejí jiná základní onemocnění, po jejich úpravě se většinou upraví
- DM, nefrotický sy a chronické renální selhání, hypotyreóza, primární biliární cirhóza, alkoholismus, vliv léků (např.orálních kontraceptiv)

Hypolipoproteinémie

- Vzácné AR poruchy – familiární abetalipoproteinémie – defekt syntézy apo B – chybí CM, VLDL, LDL, snížené sérové koncentrace cholesterolu a triacylglycerolů, projevuje se malabsorpcí tuků s příslušnými důsledky a nervovými poruchami

Lipidózy

Niemann-Pickova nemoc (sfingomyelinóza)

- AR, strádání v makrofázích jater, sleziny, lymf.uzlin s těžkým neurologickým postižením; časně formy se projeví do roku života a mají infaustní prognózu, vzácnější benignější formy vznikají v dospělosti

Gaucherova nemoc

- AR, častěji židé; opět infantilní x juvenilní x adultní typ

Fabryho nemoc, Krabbého leukodystrofie

39. Etiologie a patogeneze hyperbilirubinémie.

A. Metabolismus bilirubinu

Normální koncentrace bilirubinu v plazmě dospělých je 5–17 $\mu\text{mol/l}$, z toho pouze 1–5 $\mu\text{mol/l}$ tvoří konjugovaný bilirubin.

Hlavním zdrojem plazmatického bilirubinu je **hem** erytrocytů

Cyklická struktura hemu je štěpena hemoxidázou a produkt štěpení, biliverdin, je redukován biliverdinreduktázou na bilirubin; vedlejším produktem štěpení hemu je oxid uhelnatý:

- Hem \rightarrow CO + biliverdin \rightarrow bilirubin

Asi 10–30 % bilirubinu pochází z jiných hemoproteinů, než je hemoglobin, anebo z mezistupňů neefektivní erytropoézy.

Bilirubin vstupuje do krevní plazmy jako nekonjugovaný. Je lipofilní, špatně rozpustný ve vodě. V plazmě koluje vázaný především na **albumin**. Nekonjugovaný bilirubin je transportován do jater, kde difunduje napříč povrchovými membránami krevního pólu jaterních buněk do cytoplazmy hepatocytů. Tam ho přebírá vazebný, transportní a katalytický protein **glutathion-S-transferáza B (GST)**; dříve popisovaná jako ligandin). Usměňuje ho k membránám endoplazmatického retikula, kde dochází k jeho detoxikaci konjugací.

Kapacita albuminu pro vazbu bilirubinu má svůj limit. Pokud je tento limit překročen, bilirubin se hromadí v lipofilních strukturách, zejména v nervové tkáni. Asi nejtěžší následky vznikají u novorozenců při masivní hemolýze spojené s inkompatibilitou Rh faktoru (jádrový ikterus). Nekonjugovaný bilirubin se nikdy nevyskytuje v moči, ani při vysoké hyperbilirubinémii. Normálně se nevyskytuje ani ve střevě, vyjma dvou případů:

- U novorozenců, u nichž teprve vyžívají detoxikační pochody;
- Při těžké nekonjugované hyperbilirubinémii Crigler-Najjarova syndromu typu I.

K detoxikaci bilirubinu v jaterních buňkách dochází hlavně jeho konjugací s kyselinou glukuronovou za účasti **UDP-glukuronyltransferáz (UGT)**. Asi 7 % konjugovaného bilirubinu je monoglukuronid, 90 % normálně je ve formě **diglukuronidu**. Konjugovaný bilirubin je aktivně vylučován biliárním pólem hepatocytů do žlučových kanálků. Aktivní transport zprostředkuje membránový transportér z nadrodiny ABC proteinů (*ATP-binding cassette proteins*) známý jako **MDR2** nebo **MRP2** (*multidrug resistance-associated protein 2*). Konjugovaný bilirubin normálně tvoří méně než 1/5 celkového plazmatického bilirubinu. Transport do žlučových kanálků v játrech však je mimořádně citlivý k poškození, a pak dochází k přestupu primární žluči do krve. Konjugovaná hyperbilirubinémie tedy je abnormální jev. Ukazuje na poruchu transportu konjugovaného bilirubinu z hepatocytů do žlučových cest.

Bakterie přítomné v ileu a v tlustém střevě mění bilirubin na **urobilinogen** a dále na **urobilin**. Urobilinogen podléhá **enterohepatální cirkulaci**. Ze střeva se vstřebává do krve, odkud se může znova vyloučit buď jaterní cestou do žluče, nebo ledvinami do moče. Urobilinogen proto je normální složkou moče. Ke změnám vylučování močí může dojít v následujících případech:

- Při patologickém postižení hepatocytů, kdy dochází ke snížení podílu urobilinogenu vylučovaného do žluči, a proto se zvyšuje podíl vylučovaný močí;
- Při hemolýze, kdy je vysoká nabídka plazmatického bilirubinu a následně i urobilinogenu, takže roste i vylučování urobilinogenu ledvinami.
- Cholestáza naopak vede ke sníženému obsahu bilirubinu a urobilinogenu ve střevě, takže klesá i enterohepatální oběh urobilinogenu a jeho a vylučování do moče;
- Podobný účinek má i potlačení střevní flóry antibiotiky, které rovněž snižuje nabídku urobilinogenu a jeho vylučování močí.

B. Nekonjugovaná hyperbilirubinémie

Nekonjugovaná hyperbilirubinémie může vznikat buď z důvodu zvýšené tvorby bilirubinu, nebo ztížené detoxikace bilirubinu. S první skupinou poruch se setkáváme při hemolýze a při poruchách tvorby erytrocytů. Druhá skupina zahrnuje následky poruch transportu nekonjugovaného bilirubinu na krevním pólu hepatocytů a z poruch konjugace. Nekonjugovaná hyperbilirubinémie je spojena s vysokou náloží konjugovaného bilirubinu směřujícího do střeva a následně i urobilinogenu podléhajícího enterohepatálnímu oběhu. Výsledkem jsou zvýšená množství urobilinogenu v moči.

i. Nekonjugované hyperbilirubinémie z vysoké nabídky bilirubinu

1. Hemolýza

Krevní dřeň může v případě potřeby 8krát dlouhodobě zvýšit produkci erytrocytů. To může mít za následek mírnou nekonjugovanou hyperbilirubinémii; pokud jsou koncentrace nekonjugovaného bilirubinu při hemolýze abnormálně vysoké, ukazují na souběžnou poruchu jaterních funkcí. Je vhodné pamatovat, že velké množství nekonjugovaného bilirubinu se také může uvolňovat při vstřebávání velkých hematomů.

2. Neefektivní erythropoéza

Neefektivní erythropoéza provází velkou skupinu anémií vznikajících z poruch maturace; je spojena s talasémií, porfyrií, otravami těžkými kovy aj. Tvorba bilirubinu z nehemových zdrojů může dosáhnout až 70 % nekonjugovaného bilirubinu.

ii. Nekonjugované hyperbilirubinémie z poruch transportu nekonjugovaného bilirubinu na krevním pólu hepatocytů a z poruch konjugace

Některé přirozené metabolity anebo léčiva mohou soutěžit s bilirubinem o transport krevním pólem hepatocytů anebo o průchod konjugačním aparátem. Jejich přítomnost může způsobit nekonjugovanou hyperbilirubinémii. Lze uvést následující příklady:

- Glutathion-S-transferáza B (ligandin) může vzhledem ke své malé vazebné specifičnosti vázat četné endogenní i exogenní ligandy, které mohou soutěžit s bilirubinem, bránit jeho vazbě, a způsobit nekonjugovanou hyperbilirubinémii;
- Mateřské mléko obsahuje mastné kyseliny a progesteronový steroid $3\alpha,20\beta$ -pregnandiol. Obojí může inhibovat konjugaci (žloutenka z mateřského mléka, *breast milk jaundice*).

Fyziologická žloutenka novorozenců se vyvíjí během 2. – 5. dne po porodu a obvykle odeznívá do dvou týdnů. Jde o souběh několika faktorů:

- Vysoká nabídka nekonjugovaného bilirubinu pochází z výměny krvinek s fetálním hemoglobinem za krvinky obsahující hemoglobin dospělých.
- Jaterní konjugáčn aparát novorozenců neni vyzrly, koncentrace UDP-glukuronyltransferáz je nzk, takže do střeva přechází i nekonjugovaný bilirubin.
- V gastrointestinálním traktu novorozenců chybí intestinální mikroflora, která by přeměnila bilirubin na urobilinogen. Podl bilirubinu cirkulujícího mezi střevem a jatry tak je mnohem vy než u dospelch.
- Biliární pl hepatocytů a funkce žlučových kanálků v jatrech novorozenců nejsou pln rozvinuty, takže se muže objevit i pechodn konjugovan hyperbilirubinémie.

Masivn žloutenka novorozenců se vyvíjí při hemolýze zpsoben inkompatibilitou Rh-faktoru. Muže způsobit bilirubinovou encefalopatii (jadrov ikerus). Lečebnm řešenm je prevence, (intrauterinn) krevní transfuze a fototerapie.

iii. Nekonjugovan bilirubinémie z vrozených defektů konjugace

1. Gilbertův syndrom

Jde o relativn častou poruchu. Její výskyt v populaci je asi 8 %, přičemž převažují muži. Hyperbilirubinémie bývá mrn a zvyšuje se po zátěži, kterou muže být námaha, hladovění, alkohol anebo jin nemoc. Přičinou je vrazn deficit UDP-glukuronyltransferáz, jejichž obsah v jaterních buňkách dosahuje pouze 10–35 % normálního množství. Postižené osoby špatn tolerují řadu lečiv, která snadno mohou dosáhnout toxických koncentrací.

2. Crigler-Najjarův syndrom typu II

Deficit UDP-glukuronyltransferáz a jemu odpovídající hyperbilirubinémie jsou jete vjdren než v předchozím ppad (v hepatocytech je pouze 10 % jnormlnho množství UDP-glukuronyltransferáz. Konjugací vznikají hlavn monoglukuronidy. Jejich stanoven je základem diagnózy.

3. Crigler-Najjarův syndrom typu I

Jde o velmi váznou formu nekonjugovan hyperbilirubinémie, která se objevuje už záhy po narození, aniž je zvyen hemolýza. Do žluče a tenkého střeva se přímo vylučuje nekonjugovaný bilirubin. V moči bilirubin neni. Urobilinogen ve stolici anebo v moči se vyskytuje jen ve stopách. Dochází k těžkmu postižen nervového systému. Ulevit muže fototerapie nebo transplantace jater.

C. Konjugovan hyperbilirubinémie

Níže jsou zmnny pouze vybran konjugovan hyperbilirubinémie. Kromě primrn biliární cirhózy jsou způsobeny vrozenými defekty.

1. Rotorův syndrom

Při tomto onemocnění je mrn konjugovan hyperbilirubinémie vyvolána dedičnou změnou transportního proteinu MRP2. Porucha neni vzn. Neni ani vznji postiženo vylučování jiných sloučenin, závislých na MRP2, takže je možno zobrazit rtg-kontrastní látku prochzjc biliárním kanalikulrnm systémem.

2. Dubin-Johnsonův syndrom

Je rovněž vyvolán mutací MRP2, porucha se však manifestuje nápadněji než předchozí onemocnění. Je přítomna mírná konjugovaná hyperbilirubinémie s bilirubinurií. Exkrece endogenních i exogenních aniontů včetně léků a rtg-kontrastních sloučenin je postižena hůře než u Rotorova syndromu, takže je zapotřebí pamatovat na zvýšenou toxicnost léčiv. Pro zobrazení žlučových cest nelze použít rtg-kontrastní látky. Charakteristická je abnormální přítomnost pigmentu v jaterních buňkách.

3. Familiální intrahepatická cholestáza typu 1

Sdružuje tři formy. První je benigní návratná (rekurentní) intrahepatická cholestáza (BRIC), druhá je progresivní familiární intrahepatická cholestáza (PFIC), třetí Grónská familiální cholestáza (GFC). Zahrnutí všech tří uvedených onemocnění pod jedním označením je podloženo geneticky. Všechny jsou způsobeny defekty membránového transportéru rodiny P-typu ATPáz, který katalyzuje přemístění aminofosfolipidů z vnější strany plazmatické membrány na stranu cytoplazmatickou. Tato ATP-dependentní aminofosfolipidová translokáza nese označení ATP8B1 neboli FIC1 (podle *familial intrahepatic cholestasis*). Diferenciálně diagnosticky jde o cholestázy (hyperbilirubinémie) s nezvýšenou plazmatickou koncentrací γ -glutamyltransferázy. Alaninaminotransferáza, alkalická fosfatáza a bilirubin bývají zvýšené, přinejmenším na počátku ataky.

Benigní návratná (rekurentní) intrahepatická cholestáza (BRIC) je charakteristická opakujícími se cholestatickými příhodami, které se manifestují svěděním a žloutenkou. V případě PFIC a GFC mají poruchy progresivní průběh a způsobují těžké chronické poškození jater s průvodní malabsorpcí anebo zpomalením růstu v dětství.

4. Progresivní familiální intrahepatická cholestáza typu 2 (PFIC2)

Je způsobena mutací transportního proteinu žlučových solí (ABCB11 neboli BSEP, *bile salt export protein*). γ -glutamyltransferáza není zvýšena. Porucha má progresivní průběh a způsobují těžké chronické poškození jater s průvodní malabsorpcí anebo zpomalením růstu v dětství.

5. Progresivní familiální intrahepatická cholestáza typu 3 (PFIC3)

Je způsobena mutací genu MRP3 neboli MDR3 (*multidrug resistance-associated protein 3*). Žluč postrádá fosfatidylcholin a je mimořádně agresivní už ve žlučových kanálcích. γ -glutamyltransferáza je výrazně zvýšena. Porucha má progresivní průběh a způsobuje těžké chronické poškození jater s průvodní malabsorpcí anebo zpomalením růstu v dětství. Je vysoké riziko tvorby žlučových kamenů.

6. Primární biliární cirhóza

Při tomto závažném onemocnění se žlučové cesty stávají objektem nehnisavé autoimunitní reakce. Primárně je napadán epitel lemující jemné žlučovody, takže morfologické změny začínají v portálních a pak periportálních polích. Až v 90 % jsou postiženy ženy. Progrese do cirhózy naštěstí není tak častá, jak se dříve myslelo. Mnozí autoři proto soudí, že název nevystihuje povahu onemocnění.

40. Poruchy metabolismu purinů.

Hyperurikémie = zvýšená koncentrace kys. močové v krvi – pochází z potravy (maso mladých zvířat, vnitřnosti), metabolismus purinů

- **Primární** – enzymatický defekt HGPRT (Lesch-Nyhanův sy), APRT
- **Sekundární** – zvýšený katabolismus nukleotidů – cytostatika, těžší katabolické stavy;

snížené vylučování kys. močové – renální insuficience, léky – thiazidová diuretika; na vylučování má vliv pH moči – lépe se vylučuje v alkalické – proto se jako léčba alkalizuje moč

- Někdy se proto dělí na metabolickou a renální

Dna = nejvýznamnější onemocnění způsobené poruchou metabolismu purinů

- Nejvíce postiženy klouby – akutní záchvaty, chronicky probíhající dnavá artritida; ledviny – urátová nefrolitiáza, tubulointersticiální nefritida; oběhový systém – urychlení aterosklerózy, častější trombózy; očí, kůže, častější DM2

Poruchy metabolismu hemu = PORFYRIE

- Fyziologické úlohy hemu: Hb, Mb, cytochromy, hydroxylace a detoxikace (P450), kataláza, peroxidáza, syntéza NO; v přírodě prekurzory chlorofylu a kobalaminu
- Normálně 80 % tvořeno v kostní dřeni, 15 % v játrech – proto hepatální a erythropoetické porfyrie
- Většinou AD s neúplnou penetrancí, porucha kteréhokoliv z 8enzymů; nejdůležitější v klinice: akutní ataka a fotosenzitivita
- Nejčastější je AIP – není provázená fotosenzitivitou; u nás PCT – většinou získaná
- Akutní ataka – projevuje se jako NPB, neurologické postižení (parézy), psychiatrické příznaky, změny vnitřního prostředí (hyponatrémie, hypochlorémie), častá hypertenze
 - Vyvolává: pohlavní hormony (častější u žen v fertilním věku užívající HK, léky – barbituráty; stres, hladovění, horečka
 - Proč str. 327
- Fotosenzitivita – hlavně u nás při PCT – vznik puchýřů na místech exponovaných slunci, po nichž vznikají špatně se hojící vředy – fotosenzitivita souvisí s systémem dvojných konjugovaných vazeb, které dávají vznik ROS – které poškozují buněčné struktury (těchto vlastností se někdy využívá k fototerapii maligních nádorů)
- Zevní faktory – polychlorované uhlovodíky – vyvolají obraz PCT, ...

41. Poruchy metabolismu hemu a porfyrinů.

42. Poruchy bilance a distribuce natria, chloridů a kalia.

Poruchy bilance sodíku

- Sodík nejvíce zastoupeným ECT kationtem, celkové zásoby dospělého člověka asi 4000mmol (90 g), z toho 40-50 % v kostech – není rychle směnitelný; 400mmol je pak v koncentraci 12- 15mmol/l v buňkách; a 1600mmol v koncentracích mezi 136-148 mmol/l v ECT
- Hlavní funkce natria je udržování objemu ECT; na každý ztracený 1mmol Na⁺ připadá 7,2ml vody (3,6ml na sodík a 3,6ml na doprovázející anion, většinou Cl⁻)
- Denní bilance sodíku str. 243 (asi 1000mmol/den se secernuje do GIT a zpětně vstřebává – zvracení, průjmy, drény mohou vést ke ztrátám sodíku)

1)Deplece sodíku

- Pokud se zvýší příjem potravy, rychle se zvýší vylučování ledvinami; pokud se sníží příjem potravy, klesne vylučování téměř k 0; proto jsou za deplecí sodíku téměř vždy zvýšené ztráty
- Osmotická diuréza – osmoticky aktivní látka strhává vodu ale i Na^+ glykosurie, chronické onemocnění ledvin v pokročilém stadiu (u omezeného počtu nefronů dochází k osmotické polyurii), polyurická fáze akutního ledvinného selhání
- Nedostatečná produkce mineralokortikoidů – zejména při Addisonově nemoci
- Ztráty tekutin z GIT – průjemy, těžké zvracení, drenáž
- Profuzní pocení – zejména, když je nahrazováno pouze čistou vodou – práce v horkém prostředí, extrémní sportovní výkony, nemocní s mukoviscidózou – těžce snášejí pobyt v horkém prostředí
- Vypuštění ascitické tekutiny
- KO: způsoben hlavně snížením ECT (protože i při větších ztrátách Na^+ může být koncentrace ECT v normě), zvýšený Htk a koncentrace plazmatických bílkovin; bledá kůže, nízký TK, turgor kůže snížen

2) Retence sodíku

- U zdravého člověka při zvýšeném příjmu sodíku se zvýšené vylučování projeví až za několik dní – proto nejprve stoupá tělesná hmotnost; není možné u novorozenců a poškozených ledvin
- Vysoký příjem NaCl potravou nebo infúzí – zejména nedostatečná fce ledvin a novorozenci
- Primární hyperfunkce kůry nadledvin – primární hyperaldosteronismus – hypernatrémie, zvýšení zásob sodíku i objemu ECT
- Sekundární hyperaldosteronismus – pravostranné srdeč. selhávání, jaterní cirhóza, nefrotický syndrom
- Insuficience ledvin – zejména v terminálních stavech s velkým poklesem GF
- KO: zvýšení objemu ECT, edémy, při retenci sodíku se jeho koncentrace měnit nemusí nebo může být hypernatrémie (Connův sy), či hyponatrémie (náhlé selhání ledvin)

Hyper, hyponatrémie str. 245

Poruchy bilance chloridů

- Příjem hlavně ve formě NaCl , hlavní aniont ECT, vstřebávání hlavně vzestupná HK (Na/K/2Cl), zbytek paracelulárně mezi hlavními buňkami v DT a sběrných kanálcích
- Nedostatek chloridů vede k zvýšené exkreci draslíku a zvyšuje acidifikaci moči
- Zvýšení acidifikace moči v DT snižuje resorpci chloridů, a opačně: snížení acidifikaci moči se zpětné vstřebávání chloridů zvyšuje
- Retence nebo deplece většinou probíhá souběžně s Na^+ , ale může také souviset s ABR a

poruchami draslíku

Draslík je hlavní nitrobuněčný aniont, celková zásoba kolem 50mmol/kg váhy – což při 70-80 kg činí asi 3500-4000 mmol, pouze 2 % jsou v ECT – přísná regulace mezi 3,8-5,4 mmol/l – toto

pásmo závisí na pH – při acidémii stoupá, při alkalémii klesá; největší zásoba – 98% je v buňkách

V ery málo 45mmol/l; naopak ve svalu hodně, s větším zásobou draslíku klesají – souvisí s úbytkem svalové hmoty

V potravě denní příjem asi 80-160 mmol (hodně zelenina, brambory, vnitřnosti) – z přijatého množství se 90 % vyloučí ledvinami a asi 10 % stolicí (při průjmech se množství může rapidně zvýšit)

Regulace distribuce draslíku mezi buňkou a ECT

- Důležitá je aktivita Na^+/K^+ pumpy – její zvýšená aktivita vede k zvýšení draslíku v buňkách
 - o Její aktivitu zvyšuje:
 - o Zvýšení draslíku v ECT – zvýšení substrátu pro pumpu
 - o Inzulín – zvyšuje transport Glu do buňky a zároveň aktivací antipodu H^+/Na^+ zvýší hladinu IC sodíku a tím i nabídku pro pumpu; pro výdej inzulínu je krom glukózy, také zvýšení hladiny draslíku a zvýšení osmolarity ECT
 - o Adrenalin – aktivuje Na^+/K^+ ATPázu prostřednictvím adenylátcyklázy a G proteinů – stimulem pro vyplavení adrenalinu je také zvýšení hladiny draslíku a osmolarity ECT
 - o Aldosteron – tvoří prekurzory Na^+/K^+ ATPázy, zvýšeně zabudovává pumpy do membrány – tím ovlivňuje přesun draslíku do buněk (tedy nejen zvýšenou exkreci ledvinami)
- Zvýšení osmolarity ECT vede k zvýšenému přesunu vody z buněk do ECT a tím zvýšené koncentraci kalia v buňkách a tím i k většímu úniku kalia do ECT
- Pokles extracelulárního pH – acidémie – hyperkalémie (alkalóza – hypokalémie) a naopak
- Vystupňování katabolismu – draslík vázán v buňce na glykogen a bílkovinu – ztráta draslíku z buněk

Regulace exkrece draslíku ledvinami

- Normálně se 2/3 množství resorbuje v PT, další resorpce v HK a do DT za normálních okolností přijde asi 1/10 původního množství
- Množství draslíku, které odchází do definitivní moči kolísá od 3 % (při nedostatku draslíku) až k 150 % profiltrovaného množství (při extrémním přísunu draslíku do ECT)
 - o Na této regulaci se podílí hlavní bb. – pod vlivem aldosteronu secernují kalium; a α – interkalární bb. – draslík aktivně resorbují (zejména při jeho nedostatku); za normálních okolností převažuje sekrece, takže do moči odchází asi 15 % profiltrovaného draslíku
- Aldosteron – zvýšení počtu sodíkových kanálků a syntéza prekurzorů Na/K ATPázy
- Zvýšení nabídky sodíku v lumen tubulů – zvýší exkreci draslíku (protože zvýší substrát pro Na^+/K^+ pumpu – nastává při osmotické diuréze, kličková diuretika (furosemid))
- Zvýšení rychlosti toku moči v tubulech – vede k zvýšené sekreci kalia, protože je zapotřebí sekrece většího množství kalia, aby se dosáhla koncentrace, kdy je sekrece tlumena
- IC koncentrace K^+ vytváří chemický gradient pro pasivní difúzi draslíku – čím vyšší je IC koncentrace, tím vyšší je jeho exkrece močí – hyperkalémie, alkalémie, zvýšený příjem draslíku v potravě

- Snížená hladina chloridů vede ke ztrátám draslíku a naopak
- Nabídka neresorbovatelných aniontů v tubulární tekutině zvyšuje sekreci draslíku – např. diabetická ketoacidóza je provázána ztrátami draslíku

Hypokalémie a deplece draslíku

- Hypokalémie je $<3,5\text{mmol/l}$ – neznamená však, že zároveň došlo ke snížení zásob draslíku – např. alkalické pH, adrenalin, inzulin způsobí přesun EC kalia do IC
- Na druhé straně deplece draslíku může být doprovázena hyperkalemií – např. při diabetické ketoacidóze

Projevy hypokalémie

- **Neuromuskulární** – svalová slabost, únavnost, obstrukce až paralytický ileus, při poklesu pod 2mmol/l hrozí riziko paralýzy respiračního svalstva; deficit draslíku může způsobit rabdomyolýzu s myoglobinurií až s následným selháním ledvin
- **Kardiální** – poruchy převodu – prodloužení intervalu RT, deprese ST, zploštění T, zvýraznění vlny U; zvyšuje citlivost myokardu na kardiotonika s rizikem vzniku arytmií
- Periferní cirkulace – tendence k vazodilataci – vede ke snížení systémového TK
- **Renální** – snižuje se citlivost tubulů k ADH – snížena koncentrační schopnost ledvin s polyurií
- **Acidobazické** – ztráty draslíku v ECT jsou hrazeny ze zásob v ICT – vznik extracelulární alkalózy a intracelulární acidózy; v distální části nefronu draslík stimuluje sekreci vodíkových iontů – kyselá moč při hypochloremické alkalóze s hypokalemií
- Endokrinní – hypokalémie snižuje produkci aldosteronu

Příčiny deplece draslíku

- **Snížený přísun ve stravě** – malnutrice, alkoholici, staří lidé ($<10\text{mmol/den}$); anorexia nervosa, bulimie – časté zvracení – hypochloremická alkalóza se zvýšenou renální ztrátou draslíku
- **Redistribuce mezi ECT a buňkou**
 - o Inzulín, adrenalin, aldosteron, vystupňovaný katabolismus, dlouhodobá acidémie – těžká hypokalémie se projeví hlavně po alkalizaci
- **Zvýšené extrarenální ztráty**
 - o Pocení, GIT – drény, průjmy
- **Zvýšené renální ztráty**
 - o **Zvýšení nabídky sodíku v lumen tubulů** – zvýší sekreci draslíku do tubulů
 - snížená reabsorpce sodíku v PT – osmotická diuréza, proximální renální tubulární acidóza
 - snížení reabsorpce NaCl ve vzestupném raménku HK – Bartterův syndrom, kličková diuretika
 - o **zvýšení nabídky neresorbovatelných aniontů**
 - bikarbonát – hypochloremická metabolická alkalóza po zvracení
 - ketolátky
 - některé léky – penicilin

- vzestup mineralokortikoidů

Retence draslíku a hyperkalémie

Příčiny retence draslíku

- zvýšený perorální nebo parenterální přívod draslíku – jen pokud je současně alespoň relativní insuficience ledvin
- snížená eliminace draslíku
 - poruchy funkce ledvin – oligoanurická fáze náhlého selhání ledvin, porušená sekrece při tubulárních poruchách – poškozené hlavní buňky nejsou citlivé na aldosteron – transplantace ledvin, pacienti s plazmocytomem, amyloidózou, ...
 - hypokortikalismus – Addisonova choroba, hyporeninový hypoaldosteronismus – poškození ledvin, inhibice syntézy PG
 - neúměrným podáním diuretik šetřící draslík – působících jako antagonisté aldosteronu

Hyperkalémie – pokud draslík v ECT >5mmol (klinicky významné při vzestupu nad 6mmol/l a nebezpečná při vzestupu nad 7mmol/l)

- retence draslíku, distribuční hyperkalémie – přesun draslíku z buněk do ECT – pokud stav trvá déle, dochází k draslíkové depleci při přetrvávající hyperkalémii – acidózy, hyperosmolarity, katabolické stavy, deficit inzulínu, antagonisté adrenalinu
- pseudohyperkalémie – nesprávný odběr krve při dlouhotrvající venostáze Esmarchovým obinadlem nebo delší cvičení ischemiz. končetinou; hemolýza ve starších vzorcích krve

KO: změny v převodu myokardu – mohou vyústit v srdeční zástavu – EKG – vysoké a hrotnaté vlny T, prodloužení PQ, QRS; QRS až postupně deformuje – upozorňuje na hrozící riziko srdeční zástavy; neuromuskulární projevy – parestézie, svalová slabost, svalové záškuby – tyto příznaky se vyvíjejí později než změny na EKG

43. Poruchy bilance a distribuce hořčíku, kalcia a fosfátů.

Bilance vápníku

- Tvoří zhruba 2 % tělesné hmotnosti, u muže o hmotnosti 75 kg – asi 1400 g; více než 99 % je v hydroxyapatitu v kostní tkáni a zubech; zbytek v IC a EC
- Celková hladina v séru je 2,5mmol/l – fyziologický význam pouze ionizovaná část–45-50%; další polovina je vázána na bílkoviny – zejména Alb; a asi 1/5 je v komplexní vazbě na citráty, fosfáty a bikarbonát
- S vazebnou kapacitou pro vápní kompetují vodíkové ionty – acidémie – hyperkalcémie; alkalóza – hypokalcémie
- Evropská strava asi 1 g denně (min. potřeba je 800mg/den – větší nároky těhotenství a děti během růstu), většina požitého vápníku (70-90%) však odchází stolicí jako nevstřebatelné kalcium
- Nejdůležitější pro vstřebávání je vit. D, také poruchy vstřebávání tuků – MK vazba na Ca²⁺ - tvorba nerozpustného mýdla
- Vylučuje se především močí, v menší míře i potem

Bilance fosforu

- Zásoby zhruba poloviční – asi 500 g; asi 85 % s vápníkem v kostech; 6 % součástí proteinů, fosfolipidů a cukrů ve svalech; 9 % anorganické či organické fosfáty
- Plazmatická hladina normálně 0,6-1,6mmol/l

Součin koncentrace kalcia a fosfátů

- Musí být konstantní – jsou totiž špatně rozpustné ve vodě; pokud jeden stoupne, druhý klesne

Hormonální regulace

- **Parathormon**
 - o Stimulace sníženou hladinou kalcia v krvi
 - o Účinky: zvýšená osteolýza, stimulace zpětné resorpce vápníku v DT, zvýšení exkrece fosfátů (relativně více stimuluje vylučování fosfátů než resorpci vápníku) – proto se sníží součin rozpustnosti – aby se obnovil, dojde k disociaci částí krystalků hydroxyapatitu a kalcium se zvedne; také stimuluje tvorbu kalcitriolu z vit. D v ledvinách – v přítomnosti kalcitriolu zvyšuje resorpci kalcia a fosfátů ze střeva
- **Kalcitonin**
 - o C-buňky štítné žlázy při zvýšené hladině kalcia v krvi; účinný pouze při akutních změnách plazmatické hladiny vápníku – tlumí osteolýzu v osteoklastech, v kostech pak krátkodobě převládne novotvorba; zpomalí trávicí procesy a resorpci vápníku ze střeva; v ledvinách zvýší exkreci kalcia i fosfátů – hypofosfatemizující účinek
- **Kalcitriol** – jednak přijímán v potravě v podobě rostlinných sterolů – vit. D₂; jednak tvořen v kůži UV zářením – pak do jater, a nakonec do ledvin; zvyšuje resorpci kalcia a fosfátů ze střeva (nezávisle na PTH); za fyziologické koncentrace podporuje kalcifikaci kostí pomocí aktivace alkalické fosfatázy, ve vyšších koncentracích je kofaktorem PTH při stimulaci kostní resorpce; v ledvinách stimuluje resorpci vápníku a fosfátů
- **Aktivita osteoklastů** – kyselá fosfatáza (kostní izoenzym – tartarát-rezistentní kyselá fosfatáza), aktivitu potlačuje kalcitonin nebo estrogeny
- **Aktivita osteoblastů** – alkalická fosfatáza

Hyperkalcémie - >2,65mmol/l (těžká forma nad 3,5mmol/l)

- **Projevy**
 - o Zvyšuje kontraktilitu a snižuje nervosvalovou dráždivost; zvýšená kontraktilita myokardu bývá provázena extrasystolami komor a zkrácením úseku QT
 - o Poškození ledvin – snížení koncentrační schopnosti ledvin – polyurie, dehydratace, pokles GF až postupný rozvoj selhání ledvin
 - o Difúzní nefrokalcinóza, pemzová plíce, žaludek, cévy
- **Nejčastější příčiny**
 - o Primární hyperparatyroidismus – hyperkalcémie, hypofosfatémie, hyperfosfaturie

- Sekundární hyperparatyreoidismus – ledvinné selhání, enterální forma malabsorpčního syndromu; kalcémie v normě nebo jen mírně zvýšena, pokud není omezena GF – velké ztráty fosfátů
- Terciární hyperparatyreoidismus – na podkladě dlouhodobého sekundárního s hyperplazií příštítných tělísek
- Paraneoplastický syndrom – nádory metastazující do kostí, karcinomy bronchů, ledvin
- Intoxikace vit. D
- Sarkoidóza – epiteloidní buňky produkují kalcitriol
- Burnettův syndrom (milk-alkali syndrom)

Hypokalcémie - <2,26 mmol/l

- Projevy

- Snižuje přenos vzruchů nervosvalovými ploténkami, vyvolá vzestup nervosvalové dráždivosti – nejprve občasné parestesie, poté paroxysmální křeče (laryngospasmy, ...) až tetanie
- Důležitá je hladina ionizovaného kalcia!!! Např. při alkalóze klesá ionizované kalcium za nezměněného celkového kalcia
- Snížena kontraktilita myokardu, častá katarakta, trofické poruchy kůže a nehtů
- Pokud se vyvine v dětství – opoždění mentálního vývoje

- Nejčastější příčiny

- Nedostatečná tvorba PTH nebo nedostatečná citlivost tkání na PTH
 - Hypoparatyreoidismus – odstranění příštítných tělísek
 - Pseudohypoparathyroidismus – hereditární onemocnění – hypokalcémie, hyperfosfatémie
- Osteomalacie, rachitis – udržení plazmatické hladiny kalcia za cenu dekalifikace kostí
- Malabsorpční syndrom – snížené vstřebávání vápníku a vit. D
- Akutní pankreatitis – ve střevě z nekrotických ložisek zvýšené množství MK – tvoří s Ca nerozpustná a nevstřebatelná mýdla
- Insuficience ledvin

Hyperfosfatémie – hypervitaminóza D, hypoparatyreoidismus, selhání ledvin, zvýšená hladina STH

Hypofosfatémie – avitaminóza D, hyperparatyreoidismus, těžší formy malabsorpčního syndromu (kde dojde i ke snížení resorpce fosfátů)

Rachitis rezistentní na vit. D (idiopatická osteomalacie) – tubulární porucha zpětné resorpce fosfátů – velké ztráty fosfátů s poruchou kalcifikace kostí

Hořčík

- Snižuje nervosvalovou dráždivost, svalovou kontraktilitu; převážně IC kationt, v buňce vázán na ATP
- Nedostatek magnézia – nedostatečný příjem, či porušené vstřebávání, endokrinní poruchy – příštítných tělísek, hypertyreóza, hyperaldosteronismus, ...alkoholismus, zvýšené ztráty ledvinami
 - Projevy: obdobné jako hypokalcémie

- Zvýšení koncentrace magnezia – renální insuficience, výraznější zevní přívod (některé léky) – útlum neuromuskulární dráždivosti, deprese CNS, oběhové poruchy

44. Poruchy bilance a distribuce železa a dalších stopových prvků.

• Železo

- obsah v těle 3-4 g; hodnoty plazmatické koncentrace železa ♂ 9-29 $\mu\text{mol/l}$, ♀ 7-27 $\mu\text{mol/l}$; koncentrace transferinu 45-72 $\mu\text{mol/l}$, počítá se i saturace transferinu; koncentrace sérového ferritinu 32-284 $\mu\text{mol/l}$
- 65-75 % Hb, myoglobin 3-5 %, 0,2 % enzymy s hemovou skupinou, 0,1 % transferin v plazmě
- Závisí pouze na resorbci v duodenu a v horní části tenkého střeva
 - Mukoproteiny žaludeční sliznice ► rozpustné formy Fe^{3+} ► redukovány na Fe^{2+} nebo chelatovány ve formě Fe^{2+} nebo Fe^{3+}
 - HCl není přímo nutná pro vstřebání
 - Nejlépe se vstřebává železo obsažené v hemu
 - Denně asi 18 μmol (1 mg)
 - Je ovlivněna množstvím Fe v zásobárnách a na erythropoetické aktivitě
- Ztráty:
 - Závisí na obsahu ferritinu v deskvamovaných buňkách zejména GIT a epidermis
 - Rovněž menstruace
 - Do moči zanedbatelně (je vázáno na protein)
- Transferin
 - Transport v plazmě
 - Váže dva atomy Fe^{3+} (ferritin až 4500 atomů)
 - GP receptor (všechny buňky vyjma ery) ► vstup řízen stupněm jeho exprese
- Změny hladiny železa:
 - Nedostatek/přetížení/poruchy kinetiky
 - Akutní a zejména chronické onemocnění (maligní tumory, renální onemocnění, revmatoidní artritida, chronická infekce) ► ↓ plazmatického železa, zásobárna v normě či lehce ↑
 - Hemolytické anémie ► může být ↑ plazmatické v průběhu krize
 - Akutní onemocnění jater spojená s poruchou membrány hepatocyty ► většinou ↑ (stejně u jaterní cirhózy)
 - Nadbytek železa – provázen ↑ plazmatického ferritinu a barvitelného Fe v buňkách jaterního parenchymu
 - Hyposiderémie
 - Celkový deficit
 - Krevní ztráty
 - Zpomalený transport do plazmy (zánět)
 - Hypersiderémie – u stavů, kdy je ↓ tvorba ery, hemochromatóza, hepatitidy a hemolytické anémie
- Sideropenie
 - příčiny: porucha vstřebávání (resekce žaludku), krvácení, ↓ vit. C či cysteinu
 - projevy: hypochromní mikrocytární anémie, změny sliznic (dysfagie, atrofická gastritida s achlorhydrií), únavnost, parestézie
 - ↑ TIBC, ↑ protoporfyrin v ery, ferritin většinou nízký

- přetížení organismu železem
 - příčiny: hereditární a sporadická hemochromatóza, anémie s neefektivní zvýšenou hematopoezou, zvýšený příjem potravou, transfuze plné krve a erymasy, injekční podání léků obsahujících železo
 - následky: akumulace v parenchymových orgánech, v makrofázích, poškození orgánů a oxidativní stres
- Syndromy
 - Hereditární hemochromatóza
 - AR
 - ↑ resorbce, ↑ zejména hemosiderinu
 - Jaterní cirhóza, DM a hypogonadismus, kardiomyopatie
 - Šedavá kůže (melanin)
 - Terapie: opakované venepunkce
 - Anémie spojené s přetížením Fe
 - Hemolytické anémie, u kterých jsou ery ↑ fagocytovány
 - Terapie: chelátory Fe ► moč
- Laboratorní ukazatele
 - Tranzitní pool = plazmatické Fe + TIBC + saturace transferinu
 - TIBC – podává info o koncentrace transferinu ► při deficitu je ↑
 - Saturace transferinu – plazmatické Fe/TIBC, u deficitu ↓
 - Pool v zásobárnách – koncentrace feritinu
 - Solubilní sérový transferinový receptor (sTfR) – vzniká proteolýzou transferinového receptoru, odráží množství erytroblastů, ↑ při nádorech a deficitu Fe (buňky ho více exprimují)
- **Magnezium**
 - Mg^{2+} , převážně IC, vázán na ATP
 - Plazmatické je z cca 60 % ionizováno
 - Nedostatek:
 - Příjem či porušené vstřebávání, endokrinní poruchy (příštítných tělísek, hypertyreóza, hyperaldosteronismus, ...), alkoholismus, ↑ ztráty ledvinami (poruchy tubulární reabsorpce, některé léky, ...)
 - Příznaky: obdobné jako hypokalcémie (parestzie, svalové křeče, ↑ dráždivost, tetanie, porucha srdeční činnosti)
 - Bývá spojena s deplecí kalia a fosfátů
 - Blokuje PTH ► hypokalcémie
 - Nadbytek:
 - Renální insuficience, ↑ přívod (léky)
 - Příznaky: útlum neuromuskulární dráždivosti, deprese CNS a oběhové poruchy
- **Síra**
 - součást proteinů, sulfáty se podílejí na metabolismu xenobiotik
 - vylučuje se ledvinami ► ↓ GF ► ↑ S
- **Měď**
 - vázaná na bílkoviny 98 % (ceruloplazmin)
 - enzymy:
 - α-aminooxidázy – role ve funkci CNS
 - tyrozinázy – pigmentace kůže, nedostatek = albinismus
 - lysly-oxidáza – zkřížené vazby elastinu a kolagenu
 - cytochrom-c-oxidáza a SOD – likvidace ROS

- ceruloplazmin ferroxidáza – napomáhá transportu Fe pro tvorbu HB, funkci transferinu
- Wilsonova choroba (hepatolentikulární degenerace) spojená s hypokuprémií
 - Cu^{2+} se méně váže na CLP
 - Ukládá se v tkáních: zejména mozek, játra, ledviny a rohovka
 - AR, manifestace obvykle kolem puberty
- Menkesova choroba (nedostatek mědi, porucha metabolismu)
- **Zinek**
 - kofaktor enzymů: proteosyntéza a metabolismus NK, růst, vývoj, reprodukční funkce, insulin je v pankreatu vázán na Zn
 - u nás: chronicky dialyzovaní, cirhóza a jiné stavy s hypoalbuminémií, opakované infekce, průjmy, nefrotický syndrom, ...
 - resorpci snižují vlákniny a fosfáty
 - nedostatek je spojen s poruchami fertility, imunity a kožními poruchami (alopecie, dermatitida, poruchy nervových a imunitních funkcí)
 - nadbytek (svářeči vdechováním u dialyzovaných): horečka, kašel, bolesti hlavy, anémie
- **Jód**
 - nezbytný pro tvorbu hormonů ve štítné žláze
- **Fluor**
 - potřebný pro mineralizaci kostní a zubní tkáně
- **Selen**
 - účastní se antioxidačních reakcí (součást glutathionperoxidázy), regulace syntézy hormonů štítné žlázy (součást dejodáz), reprodukční funkce (bičik spermií)
 - deficit: kardiomyopatie a myopatie
- **Mangan**
 - obsažen v mitochondriích jako kofaktor enzymů (tvorba ATP)
- **kobalt**
 - zvyšuje produkci erythropoetinu
 - nadbytek: histotoxická hypoxie, inhibuje vychytávání I štítnou žlázou
- Chrom – význam pro funkci inzulínu a metabolismu glc
- Molybden – některé enzymy
- Kadmium – možná vliv na hypertenzi
- Křemík – asi vliv na časný vývoj kostí
- Nikl, vanadium, cín – neví se

45. Poruchy vývoje a růstu.

A. Poruchy vývoje plodu

- **Gametopatie** – zárodečné buňky jsou schopné oplození, ale ne normálního vývoje
- **Blastopatie** – nidace porušená zánětem endometria, sníženou produkcí PG a zvýšenou produkcí TxA_2 – nitroděložní úhyn zárodku
- **Embryopatie** – od 15.dne po oplození do 3.měsíce – období kritické pro vznik vrozených malformací a vývojových vad

B. Poruchy sexuální diference

- H-Y antigen – nutný pro vývoj varlat z indiferentních gonád, normálně je na Y, ale může být dislokován i na X či autozomální chromozomy

- Čistá gonadální dysgeneze, pravý gonadismus, anarchismus
- **Turnerův syndrom** – místo ovaríí rudimentární proužky, malý vzrůst, vejcovody, děloha a vagina vyvinuty, mamma nevyvinuta nebo jen částečně, pubické ochlupení řídké, amenorea
- **Klinefelterův sy** – eunuchoidní vzrůst, zevní genitál vytvořen, rovněž vývody gonád, varlat malá, většinou sestouplá, 99 % azoospermie až aspermie, u 60 % v průběhu puberty vzniká gynekomastie, axilární a pubické ochlupení je řídké
- **Pravý hermafroditismus** – mají H-Y a současně XX (při 44+XX je H-Y lokalizován na otcovském X) – různý vzhled – zevní genitál malformovaný, může být obojetný, pokud se vhodně klinicky a hormonálně léčí, mohou být jedinci i fertilní – v 60-90 % známky feminizace
- **Mužský pseudohermafroditismus** – syndrom testikulární feminizace při vrozené rezistenci vůči androgenům nebo deficit 5 α -reduktázy
- **Kryptorchismus**

C. Poruchy růstu

- Kombinace genetických faktorů, endokrinního systému, CNS a zevních vlivů: hlavně výživy
- **Důležité:** tyroxin, STH, inzulin; tyroxin nezbytný pro normální syntézu STH; tyroxin v prenatálním období má vliv na osifikaci chrupavek, růst zárodků zubů a tělesné proporce
- Růst není plynulý – 2 fáze zrychleného růst – první je v období do 3let, druhá v pubertě

I. Nedostatečný růst

- **Genetické vlivy** – chondrodystrofie
- **Nervové vlivy** – tumor, léze, ...
- **Endokrinní faktory** – snížená produkce STH, tyroxinu, zvýšená androgenů, estrogenů
- **Výživa**

II. Nadměrný růst

- **Genetické vlivy** – primordiální gigantismus – může, ale nemusí být doprovázen zvýšenou hladinou STH
- **Endokrinní vlivy** – primární hypogonadismus, hypofyzární gigantismus

46. Stárnutí. Zvláštnosti průběhu nemoci ve stáří. Smrt organismu.

Somatické změny

- **Výška se zmenšuje** – klesají meziobratlové ploténky; klesá tělesná hmotnost – úbytek počtu buněk, ztráty vody, osteoporóza
- Ztrácí se postmitotické buňky, dělící se buňky se dělí pomaleji
- Ve tkáních se zvyšuje depozice tuku, zvyšuje se množství kolagenu a elastinu – ztluštění intersticia a snížení transportu a živin do buněk
- **Orgánové změny**
 - o Myokard – hypertrofie, fibróza myokardu, SV se snižuje
 - o Cévy – zvýšená rigidita – více kolagenu, elastinu a ukládání vápníku – mírné zvýšení diastolického tlaku

- Krev – anémie kvůli snížené resorpci železa, sedimentace se zvyšuje, snižuje se počet T-lymfocytů; i když zvýšené trombocyty a fibrinogen – nebývá hyperkoagulabilita
- Ledviny – mezi 25.-85.rokem se sníží počet nefronů o 30-40% - rovnoměrně se snižuje GF a průtok ledvinou (nesníží se však clearance kreatininu – ptž ten taky ubývá)
- Respirační systém – snižuje se poddajnost hrudníku, TLC se nemění, klesá VC, snižuje se pohyblivost řasinkového epitelu – snadnější infekční komplikace
- GIT – dysfagie, hiátové hernie, divertikulózy, involuce apendixu, dezorganizace motility žaludku a střev; přesto resorpce normální, jen patrný mírný pokles resorpce vápníku a železa; játra atrofují – snížená syntéza Alb
- Endokrinní systém – snižuje se produkce STH; TSH,ACTH,ADH se prakticky nemění; u postmenopauzálních žen se zvyšuje FSH,LH (u mužů změny nevýznamné); hladina T4 se nemění, T3klesá; snižuje se tolerance glukózy, hladina kortizolu se nemění, hladina aldosteronu klesá o 50% - značně omezená kompenzační odpověď na depleci sodíku; klesají androgeny a estrogeny
- Kosterně svalový systém – ubývá svalová hmota, degenerativní artróza, osteoporóza
- Metabolismus
- Kůže – vrásčitá, tloušťka epidermis klesá, kůže se stává suchou – klesá počet kožních žláz i jejich funkce; vznik vrásek podmíněn sníženým množstvím podkožního tuku, zmnožením kolagenu, ztrátou struktury elastinu; snižuje se počet vlasových folikulů, šedivost vlasů – nedostatečná produkce melaninu ve vlasových folikulech
- Nervový systém – degenerace, demence, apatie, jindy ztráta soudnosti, hašteřivost, horší spánek, redukce krátkodobé paměti při normální dlouhodobé
- Smysly – horší zrak – klesá transparence oka,... zhoršení sluchu – hlavně vyšší tony, hmat, čich, chuť

Příčiny: kumulace somatických mutací – ROS, naprogramovaná buněčná smrt, snížená syntéza HSP

47. Poruchy přenosu signálu v buňce. Receptorové a postreceptorové poruchy. Uveďte příklady onemocnění.

48. Funkční důsledky anémií. Anemický syndrom

Anémie = snížení koncentrace Hb v krvi (považována za kritickou – úloha v transportu kyslíku), většinou i počtu erytrocytů a hodnot Htk; ANÉMIE JE SYMPTOM

- počet Ery může být normální (hypochromní anémie)
- Hematokrit může být normální (makrocytární anémie)
- při zvětšeném objemu plasmy = diluční či relativní anémie

Anemický syndrom (soubor symptomů) = bledost sliznic a kůže, únava, pokles tělesné výkonnosti (zvláště vykonávané maximální intenzitou), zadýchávání při námaze, tachykardie

Klasifikace:

- norma 130-160 g/l
- mírná anémie: 110-90 g/l
- střední: 90-60 g/l
- těžká: 60-30 g/l

Závisí na rychlosti změny c Hb a přidružených chorobách

Při anémii je parciální tlak kyslíku v arteriální krvi normální, je i normální saturace – ale Hb je míň, proto menší zásoby – ve venózní krvi pak snížený obsah kyslíku i jeho parciální tlak (norma: $p_aO_2 = 13 \text{ kPa}$; $p_vO_2 = 5.3 \text{ kPa}$)

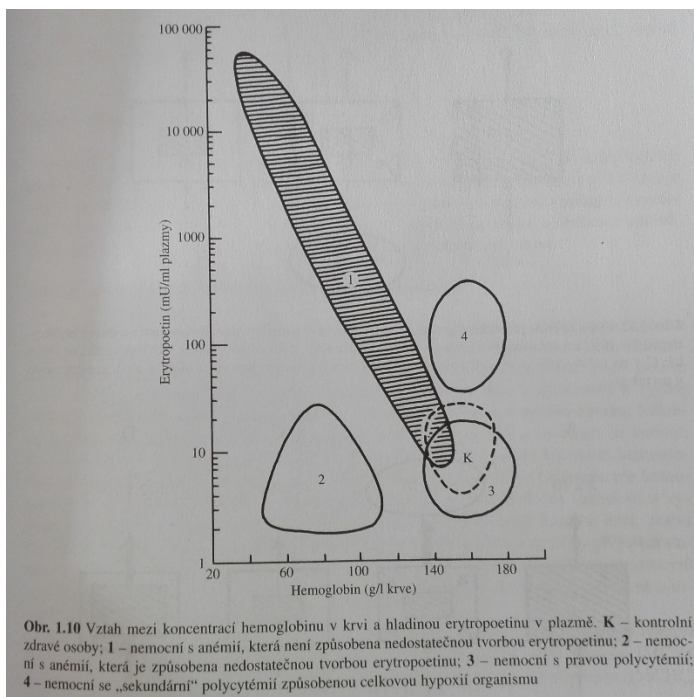
Adaptace na anémii

- **Okamžitá:** zvýšený srdeční výdej (hyperkinetická cirkulace) – následkem snížení periferního odporu vazodilatací (tkáňová hypoxie) a snížením viskozity krve
- **Následná (asi 24 h):** posun disociační křivky kyslíku doprava (nahromadění 2,3-BPG – rozvinutí asi za 24 h)

Erytrocyt zaniká po 120dnech, během této doby asi 200 000x přenesse kyslík z plic do tkání; denně zaniká asi 0,8 % Ery – tj. asi 2×10^{11} (20ml erytromasy) – stejné množství musí být dodáno ve formě retikulocytů (dozrají během 1–2 dnů v krvi)

Toto narušení mechanismů může být kompenzováno zvýšenou tvorbou – pokud kompenzace úspěšná = kompenzovaný hemolytický syndrom

každá změna vede k ustálení NOVÉHO ROVNOVÁŽNÉHO STAVU



49. Patogenetická klasifikace anémií

Základní (patofyziologická) klasifikace:

- Ze zvýšených ztrát
 - Krvácení akutní či chronické
 - Hemolytické anémie
- Z nedostatečné produkce
 - Z nedostatku erytropoetinu (porucha ledvin, významná karence bílkovin, chronická zánětová onemocnění)
 - Z nedostatku faktorů esenciálních pro erytropoézu (Fe, folát, B₁₂, bílkoviny)
 - V důsledku celulární poruchy krvetvorné tkáně (aplastická anémie, myelodysplastický syndrom, leukémie, nádorová infiltrace krvetvorné tkáně, fibrotické změny kostní dřeně)

Historická, morfologická klasifikace anémií

v první polovině minulého století se hlavně koukalo na krevní obraz – velikost ery, hemoglobinizace, patologické tvary – dnes již jen pomocné ukazatel

- Charakteristika anémií (ukazatele):

- MCV (mean cell volume)
 - Hct/Ery; [90 ± 5 fl]
 - Mikrocytární/normocytární/makrocytární
- MCH (mean cell hemoglobin)
 - Hb/Ery; [31± 3 pg]
 - Hypochromní/normochromní
- MCHC (mean cell hemoglobin concentration)
 - MCH/MCV; [340± 40 g/l]
 -
- RDW (red cell distribution width) – distribuční šíře Ery
 - [11.5 – 14.5%]
 - kvantifikaci anizocytózy
- Typy anémií
 - Normocytová [MCV v normě]
 - Akutní krvácení, aplastická anémie, některé hemolytické anémie
 - Makrocytová [MCV> 95fl]
 - Megaloblastové (folát či B₁₂)
 - Ostatní (při hypothyreóze, chronickém jaterním selhání, při vysokém výskytu retikulocytů)
 - Mikrocytová [MCV <80fl]
 - Fe, β-thalassaemie major, hereditární sférocytóza
 - Normochromní [MCHC v normě]
 - Anémie z různých příčin
 - Hypochromní [MCHC <300 g/l erytromasy]
 - Fe, β-thalassaemie major, B₆ responzivní anémie, otrava Pb

50. Anémie z nedostatku železa. Anémie chronických chorob

1. Anémie z nedostatku železa

Za 24 h tvorba 2×10^{11} erytrocytů (v 40ml krve) – zapotřebí 20-25 mg železa – není-li toto množství k dispozici – zpomalí se funkční vyžrávání erytroblastů – ty pro své vyžrávání pak potřebují delší dobu, déle setrvávají v kostní dřeni

- V krvi je málo retikulocytů, v kostní dřeni je však normální nebo dokonce zvýšené množství pomalu zrajících erytroblastů – jelikož je jejich vyžrávání do stadia orthochromního erytrocytu (dochází k enukleaci) zpomalené, mohou projít větším počtem mitóz – při

nedostatku železa velkého stupně nejsou ani dostatečně hemoglobinizovány – rozvíjí se

	Sérový feritin [ng/ml]	Saturace transferinu [%]	Volný protoporfyrin v Ery [μmol/l ery]	c Hb [g/l]
Normální stav	>60	35	0.5	>120
Prelatentní sideropenie	<12	35	0.5	>120
Latentní sideropenie	<12	<15	>1.8	>120
Manifestní sideropenie	<12	<15	>1.8	<120

MIKROCYTOVÁ HYPOCHROMNÍ ANÉMIE

- snižování transferinu, saturace transferinu, zvyšování koncentrace transferinu v plazmě a vazebné kapacity plazmy pro železo
- v kostní dřeni chybí siderocyty, rozšíří se Priceova křivka – RDW – anizocytóza, při těžkém nedostatku i poikilocytóza
- Železo je i v reduktáze ribonukleotidů – enzym nezbytný pro syntézu DNA – nedostatek se tak projevuje nespecifickými změnami na sliznicích, kožních adnexech – měknutí, kroucení nehtů

2. Anémie chronických chorob (ACD – anemia of chronic diseases)

- druhá nejčastější anémie po anémii z nedostatku (dif. Dg.)
- mírná až středně těžká
- mikrocytární a hypochromní

A. Provází často:

- chronická zánětlivá onemocnění (ulcerózní kolitida, revmatická onemocnění),
- chronické infekce (plicní záněty, subakutní bakteriální endokarditis, osteomyelitis, AIDS),
- chronické selhání ledvin (zde může doplňovat hlavní příčinu – nedostatečnou tvorbu erythropoetinu),
- nádory (karcinomy, lymfomy, leukemie, myelom),
- systémová onemocnění (RA, SLE, autoimunní vaskulitidy, sklerodermie),
- další mikrozánětlivé stavy vč. těžké obezity apod.,
- závažné akutní stavy (infekce, postoperační či posttraumatické stavy s katabolismem) mohou navozovat stavy, které mají určité rysy této anémie.

B. Patogeneze

- zkrácené přežívání erytrocytů v důsledku aktivace makrofágového systému,
- snížená tvorba erytropoetinu,
- snížená citlivost erytroidních prekurzorů na erytropoetin,
- relativní (funkční) nedostatek železa pro erythropoézu (cytokiny stimulují tvorbu feritinu a hepcidinu, což vede k inhibici uvolňování železa z buněk monocytomakrofágového systému do extracelulárního prostoru a poklesu enterálního vstřebávání Fe).

Tyto změny vznikají působením zánětlivých cytokinů – interleukinů 1, 6, TNF aj.

C. Změna metabolismu železa u anémie chronických chorob

- Funkční nedostatek železa (Fe je dost, ale není dostupné, pt je v makrofázích)
 - Snížená c sérového Fe
 - Zvýšená c sérového feritinu (protein akutní fáze)
 - Snížená c sérového transferinu (čili celková vazebná kapacita)
 - Saturace nebývá výrazně snížena
- Zvýšení hepcidinu (vlivem IL – 6) ► snížení ferroportinu (membránový exportér Fe v makrofázích) + zánětlivá stimulace tvorby feritinu = sekvestrace Fe v makrofázích
- Účinek hepcidinu během několika hodin, plus snížení resorpce Fe v duodenu (delší doba nástupu)
- Zřejmě obrana proti mikroorganismu (zadržení Fe nezbytného pro mikroorganismus)
- Denní obrat Fe činní 20-25 mg

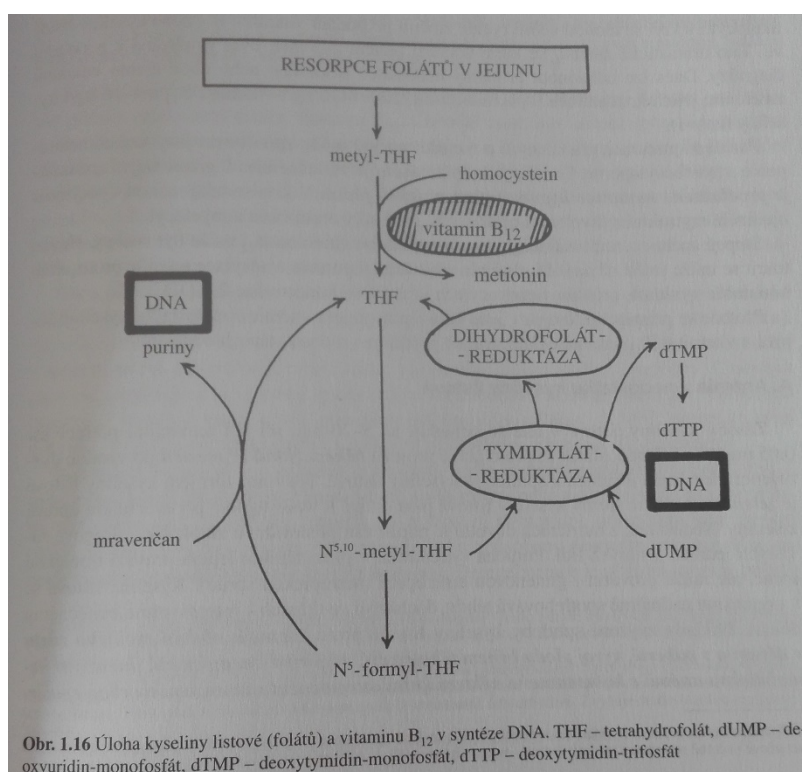
D. Stručné klinické poznámky: diagnostika a léčba

- V léčbě je dle možností třeba léčit základní nemoc (záněť či infekci).
- Podávání železa při samotné anémii chronických chorob nepřináší zlepšení
- Podávání železa (je-li současný nedostatek) s ohledem na snížené vstřebávání nemusí být dostatečně účinné perorálně.
- Ke zlepšení může vést podávání erytropoetinu (jde o farmakologické dávky), někdy v kombinaci se železem (např. u chronického selhání ledvin).
- Je možné podat transfuzi erytrocytární masy při těžké anémii.
- V současné době se zkouší podávání kombinace erytropoetinu s protilátkou proti hepcidinu.

51. Anémie způsobené nedostatkem kyseliny listové a vitamínu B₁₂. Anémie při selhání ledvin

Kyselina tetrahydrolistová (aktivní forma kyseliny listové)

- syntéza tymidinu – nedostatek se projevuje zvýšenou inkorporací uracilu do DNA ► patologická DNA
- syntéza purinů



Oba se manifestují nedostatkem metabolitů kyseliny listové, ale nedostatek vit. B₁₂ se navíc projevuje poškozením CNS (konverze homocysteinu na metionin)

B₁₂ – demyelinizace axonů a zánik neuronů, hyperhomocysteinémie ► krevní tromby

Velkými dávkami folátu lze odstranit negativní účinky nedostatku B₁₂ na krevtvorbu (ne naopak)

Patogeneze: při nedostatku dochází k poruše buněčného dělení – narušení ery, gra i trombopoézy; dále poruchy epitelu sliznic trávicího ústrojí – ragády ústních koutků, poruchy resorpce, průjem

Megaloblastová makrocytová anémie – cytoplazma dozrává dobře, ale je významně prodloužená doba mezi děleními – prekursori krevních buněk zůstávají delší dobu v kostní dřeni – normo-hypercelularita; často neefektivní erytropoéza (hemolýza ► ↑nekonjugovaný bilirubin a LD 1), v krvi je

málo retikulocytů

Dříve se to zkoušelo podáním B12 nebo kyseliny listové – po 2-3 dnech došlo k nápravě; dnes se normálně změří jejich koncentrace v krvi [folát: 4-16 µg/l] [B₁₂: 200-1490 ng/l]

Dominujícím znakem je anémie, u granulocytů dochází k hypersegmentaci jádra

Vzniká pomalu ► adaptace (↑2,3-DPG)

1. Anémie z nedostatku kyseliny listové

- Zásoby 5-20 mg (minimálně potřeba 0,05mg/den) nedostatek se může projevit během týdnů až měsíců; hlavní zdroj je zelenina
- **Poruchy příjmu:** alkoholici, staří lidé, tropická sprue, glutenová enteropatie, tepelné zpracování
- **Zvýšená potřeba:** rychlý růst v dětství a v pubertě, vývoj plodu během těhotenství, nádorové onemocnění, intenzivní hemolytická anémie s kompenzací, některá kožní onemocnění s intenzivní tvorbou epidermis
Zvýšené ztráty: chronicky hemodialyzovaní pacienti
- Poměrně častým nedostatkem je léčba metotrexátem (inhibice dihydrofolát-reduktázy)

2. Anémie z nedostatku vitamínu B12

- Denní potřeba 2,5µg (zásoby asi 4000µg) – nově vzniklá dysbalance až za několik let
- **Zdroj:** maso, mléčné a vaječné produkty – nedostatek hrozí pouze u veganů
- **Resorpce:**
 - uvolnění z potravy a vazba na R-nosič
 - uvolnění z vazby v duodenu a navázání na IF (glykoprotein, parietální buňky fundu)
 - internalizace celého komplexu enterocyty distálního ilea
 - uvolnění vazby a navázání na transkobalamin II ► plazma (IF je degradován)
 - vychytávání hepatocyty, buňkami kostní dřeně atd.
- **Hlavní důvod je nedostatečná resorpce GIT**
 - chybění IF – totální gastrektomie, atrofie žaludeční sliznice při atrofické gastritidě (perniciózní anémie)
 - Ig proti IF/parietálním buňkám
 - resekce dolního ilea
 - záněty dolního ilea – regionální enteritida, Whippleova nemoc, TBC)
 - tropická sprue,
 - anatomické abnormality v tenkém střevě – pooperační „slepé kličky“, divertikly, anastomózy, striktury, Crohn, amyloidóza, aj.
 - masivní kolonizace ilea ► spotřeba B₁₂ bakteriemi
- **KO:** hematologické poruchy, neurologické projevy – parestázie, zeslabené nebo zesílené reflexy, poruchy hlubokého cití a motoriky, ... demyelinizace axonů a následný zánik míšních i mozkových

neuronů – METIONIN potřebný pro tvorbu cholinu a fosfolipidů obsahujících cholin – poškození NS může být na rozdíl od hematologické poruchy ireverzibilní

3. Akutní megaloblastová krvetvorba bez projevů anémie

- Může vzniknout náhle u nemocných vyžadujících intenzivní péči spojenou s hemodialýzou, parenterální výživou a opakovanými transfúzemi či po narkóze u NO
- Akutní nedostatek B12 či folátu
- Mechanismus neznámý

4. Megaloblastová krvetvorba z jiných příčin

- Některé protinádorové léky narušují syntézu DNA
 - o Analoga purinu
 - o Analoga pyrimidinu
 - o Jiná

5. Anémie při selhání ledvin

- Jen u chronického ledvinového selhání (stadium 3 a 4)
- Normocytární normochromní anémie
- Snížená produkce Epo, porucha metabolismu Fe (hepcidin)
 - o Nedostatek Epo ► apoptóza buněk CFU-E ► hypocelulární kostní dřeň
 - o Část Epo produkováno jaterní tkání
- Adaptační, hrozí hypertrofie a dilatace levé komory
- **Terapie:** substituce Fe a Epo

52. Hemolytické anémie

1. (Intra)korpuskulární hemolytické anémie

a. Poruchy erythrocytové membrány

- i. Hereditární sférocytóza, eliptocytóza
- ii. Paroxysmální noční hemoglobinurie (získané onemocnění)
- iii. Jiné membránové defekty

b. Poruchy glycidového metabolismu erythrocytů

- i. Defekty enzymů pentózového cyklu (g-6-p dehydrogenáza; glutation-reduktáza)
- ii. Defekty enzymů Embdenova-Mayerhofova cyklu (hexokináza; 2,3 – difosfoglycerát-mutáza; pyruvát-kináza)

c. Poruchy hemoglobinizace a hemoglobinopatie

- i. Talasémie
- ii. Některé hemoglobinopatie

2. Extrakorpuskulární hemolytické anémie

a. Poškození fyzikálními a toxickými vlivy

- i. Mechanické, tepelné, bakteriální toxiny, paraziti (malárie)
- ii. Značná hypotonie plazmy
- iii. Poruchy erythrocytové membrány při změněném lipidovém metabolismu

b. Poškození protilátkami

- i. Izoaglutininy
- ii. Protilátky anti-Rh (fetální erythroblastóza)

iii. Autoprotilátky

- **Extravaskulární hemolýza** – za účasti makrofágů
 - Slezina, játra, kostní dřeň
 - Reutilizace Fe a globinu a konverze hemu v bilirubin
 - ↑ nekonjugovaného bilirubinu (ikterus, pigmentované žlučové kameny)
 - Nevzniká deficit Fe, není hemoglobinurie ani hemosiderinurie
- **Intravaskulární hemolýza**
 - Hb se váže na haptoglobin ► receptory makrofágů
 - Kapacita haptoglobinu omezena v plazmě (1 g/l)
 - Když přesažena kapacita Hb ► globinový dimer $\alpha\beta$ ► hemoglobinurie
 - Část fagocytována tubulárními buňkami ► hemosiderin
 - Hemosiderinurie (3-4 dny)
 - Ztráty Fe, může poškodit tubulární funkce nefronu
 - Snížená c haptoglobinu (přetrvává dny ► spolu se zvýšením LD diagnostika)

Obecně: velké kompenzační schopnosti krvetvorné tkáně (až osminásobek normální produkce)

► **kompenzovaná anémie (kompenzovaný hemolytický syndrom)**

► zvýšený počet retikulocytů

► tento stav je velmi citlivý ke snížení produkce ► např. infekce parvovirem B19 ►

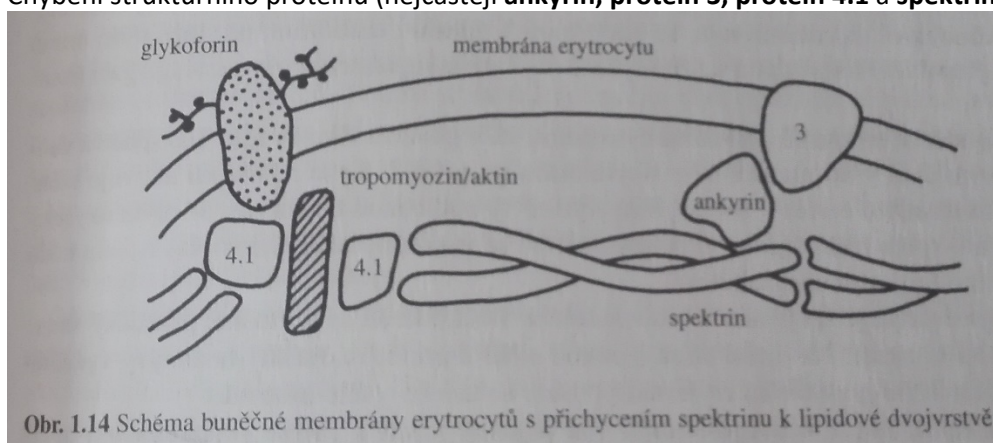
aplastická krize

1. (Intra)korpuskulární hemolytické anémie

– Většinou vrozené, často dědičné defekty

a. Hereditární sférocytóza a eliptocytóza

- Defekt cytoskeletu a buněčné membrány
- Chybění strukturního proteinu (nejčastěji **ankyryn**, **protein 3**, **protein 4.1** a **spektrin**)



- V každém případě je v cytoskeletu nedostatek spektrinu
- Nedostatečná fixace lipidové dvojvrstvy ► tvorba vezikul
- Slezina ► ztráty části membrány ► zmenšení povrchu / objemu ► kulovitý, sférický či elipsoidní tvar (či charakteristický tvar – stomatocyty)
- Snížení deformability, opakovaný průchod slezinou ► poškozování
- Kurativní je splenektomie
- Většinou AD dědičnost, až 20 % sporadická

- KL: anémie (může být mírná), splenomegalie, ↑ retikulocytů, ikterus, žlučové kameny
 - Sférocyty v krevním nátěru, snížené MCV

b. Paroxysmální noční hemoglobinurie

- Vzácné získané onemocnění
- Mutace genu **PIG-A** v kmenové buňce kostní dřeně
 - Fosfatidyl-inozitol glykozylová kotva ► na povrchu chybí skupina proteinů (dnes známo 20)
 - MIRL (CD55) a DAF (CD59) – ochrana vůči lytickým účinkům komplementu (lytický komplex C6-C9)
- V krvi normální Ery a defektní (plus defektní granulocyty a trombocyty)
 - **KL:**
 - **záchvatovitá hemolýza, která probíhá nejčastěji v noci doprovázená ranní hemoglobinurií a pravidelnou hemosiderinurií**
 - Anémie (normo normo)
 - Prokoagulační stav (mírná trombocytopenie, aktivace C ► agregace TC)
 - **Dg.:**
 - Průtoková cytometrie
 - Hamův test – inkubace Ery v normálním séru okyseleném na pH 6.2 ► aktivace C alternativní cestou ► hemolýza
- Ztráty Fe močí
- Nejasný vztah k aplastické anémii (jedinci s idiopatickou aplastickou anémií mají vyšší riziko PNH)
 - **CAVE:** žilní trombózy, trombembolie, přechod do idiopatické myelofibrózy či do některé formy myeloproliferačního onemocnění (asi v 5 % do AL)

c. Hemoglobinopatie (viz. Otázka 53)

d. Poruchy metabolismu erytrocytů

- zralý ery velmi jednoduchý met:
 - anaerobní glykolýza (pro Na/K ATPázu)
 - produkce redukované formy glutationu
 - $Fe^{3+} > Fe^{2+}$
 - tvorba 2,3-BPG – všechno souvisí s anaerobním metabolismem glukózy
- dědičnost většinou recesivní

I. G-6-PD (enzym hexózo-monofosfátového zkratu)

- zdroj redukovaného glutationu – antioxidační činidlo, gen pro G-6-PD je na X chromozomu – projeví se častěji u mužů (ženy mají kombinaci v závislosti na inaktivaci chromozomu X, většinou se u nich vada neprojeví)
- hodně u Afričanů z centrální Afriky, středomořské oblasti, jižní Čína (opět nejspíše evoluce proti parazitům – ery jsou náchylnější k rozpadu a parazit se v nich neuhnízdí)
- hemolýza je většinou vyprovokována zvýšeným oxidačním stresem po požití určitých látek – typický je favismus – vicia fava (boby), antimalarika, sulfonamidy, nitrofurantoin aj.
- v ery Heinzova tělíška ► částečné odstranění ve slezině ► „okousané erytrocyty“
- „autolimitující“ průběh záchvatové hemolýzy – zůstávají mladší ery, které mají více funkčních enzymů
 - Hburie, vyčerpání haptoglobinu, Hbémie, vzestup nekonjugovaného bilirubinu

II. Pyruvát-kináza, glukózofosfát-izomeráza, hexokináza, fosfoglycerát-kináza, triozofosfát-izomeráza

- Nejčastější pyruvát-kináza ► nedostatek ATP ► ztráty K^+
- Variabilní kl. Obraz
- AR charakter dědičnosti – nemocní většinou různá mutace obou alel
- Nesférocytová hereditární hemolytická anémie

2. Extrakorpulární hemolytické anémie

- Většinou získané

a. Mechanické

- Deformace průsvitu arteriol a kapilár vlákniny fibrinu nebo agregáty trombocytů – TTP, hemolyticko-uremický syndrom, DIC – asi u 1/4
- Maligní hypertenze, eklampsie, pochodová hemoglobinémie a hemoglobinurie; umělé chlopně
- >>> ve všech případech většinou intravaskulární rozpad
- krevní obraz: schistocyty (deformované erythrocyty)

b. Toxiny a paraziti

- Bakteriální exotoxiny – hadí, pavoučí jedy; Cl. welchii; i jiné infekce – pneumokoková, stafylokoková, streptokoková, E. coli, ...
- Měď – hemodialyzovaní nebo pacienti s Wilsonovou chorobou
- Rozsáhlé popáleniny – tepelné poškození
- Jaterní cirhóza doprovázena přítomností malých denzních LDL – ukládání cholesterolu do ery ► zvýšená rigidita membrány ► trnité buňky ► zvýšená destrukce ve slezině
- Malárie – napadení vývojovou formou merozoit – v případě Plasmodium falciparum i adheze k endotelu a k sobě navzájem – obliterace mikrocirkulace – neurologické poruchy, ischemie myokardu

c. Protilátky a komplement

- Ery s navázanou IgM, IgG, C3b, C4b jsou fagocytovány ve slezině, buď celé nebo jsou z nich sférocyty (makrofágy mají receptor pro Fc – fragment IgG a pro C3b a C4b)
- Autoprotilátky
 - při lymfomech, CLL, SLE;
 - změna Rh-proteinu při léčbě α -metyldopa
 - navázání léku ve formě haptenu na ery (např. penicilin)
►► tzv. tepelné protilátky (IgG) – váží se k antigenu při $t = 37^\circ\text{C}$ a způsobují hemolýzu – nejčastěji fagocytózou ve slezině

(od asymptomatické až k fulminantní)

- „chládové protilátky“ (IgM) –

- reagují mezi 23-30 °C –
- proti polysacharidům
- většinou monoklonální při monoklonální gamapatii nebo polyklonální při infekcích – *Mycoplasma pneumoniae*, IM
>>> vznik akrocyanózy – obliterace postkapilárních venul v akrech, podobný Raynaudově fenoménu, ale neuplatní se zde vazospasmus – hemolýza většinou není tak významná (aktivují jen komplement, Fc fragment mají nepřístupný pro makrofágy), ale může být
- Přímý Coombsův test – pomocí protilátek proti lidským Ig zjišťována jejich přítomnost na povrchu ery
- Nepřímý Coombsův test – zjišťování volných Ig v plazmě

d. Protilátky proti antigenům krevních skupin

- Akutní hemolytická reakce – hlavně pokud krev příjemce obsahuje izoaglutininy proti erytrocytům dárce
- Opožděná hemolytická reakce – za 1-2 týdny po transfúzi jež se předtím senzibilizoval proti některému Ag, ale v dobře transfúze byl titer jeho protilátek příliš nízký
- Fetální erythroblastóza

53. Hemoglobinopatie (talasemie, srpkovitá anemie)

• Hemoglobinopatie

- = změna AMK složky globinového řetězce – hodně změn popsáno – část asymptomatická, část hemolytická anémie, část zvýšená afinita k O₂ (Hb M – trvalá oxidace na Fe³⁺ = methemoglobin), nestabilní Hb (tendence k precipitaci, vazba k membráně ery ve formě Heinzových tělísek ► odstraněny makrofágy sleziny), ...

I. Srpkovitá anémie (sickle cell anemia)

• Etiologie:

- záměna 1 AMK v β-globinovém řetězci (Glu>Val)
- [Hb SS – homozygot, SA – heterozygot – u nich jen velmi malé klinické projevy]
- až 8 % výskyt u černošské populace USA, Afriky
- Hemoglobin S mění své vlastnosti v deoxygenované formě – Valin se zanořuje do hydrofobní oblasti – molekuly Hb polymerizují – sníží se rozpustnost – snížení deformability a charakteristická změna tvaru – tvar mění při průchodu kapilárami (je jim odebrán kyslík, navrací se v plicích)
- Při opakovaných změnách tvaru dochází k fixaci patologického tvaru – větší tendence k adhezi na endotel a zvýšená vazba IgG – zachycení a destrukce makrofágy

• KO:

- chronická hemolytická anémie (se zvýšenými retikulocyty a ikterem – u černochoů patrné na bělmu), tendence k vzniku žlučových konkrementů; slezina nebývá

zvětšena – naopak může být malá a kalcifikovaná – opakované infarkty; různé mikroinfarkty – neurologické obtíže, náhle bolesti svalů, aseptická nekróza hlavy femuru, plicní hypertenze (z poškozování plic), papilární nekrózy dřeně ledvin, chronické ulcerace kůže

- Charakteristické jsou „krize“ – záchvaty bolestí svalů a periostu
- Zvýšená predispozice pro krize: vysokohorské prostředí, poruchy plic, zvýšená potřeba kyslíku

II. Talasémie

- Vrozená, většinou dědičná onemocnění, dysbalance množství vytváření α -, β -globinových řetězců – řetězec α je kódován 4 alelami, β 2 alelami; většinou se nejedná o mutaci přímo v genu, ale v oblasti řídicí exprese

i. α -talasémie

- Nedostatek α -globinových řetězců, stupeň postižení závisí na počtu inaktivovaných alel
- $1/4$ se neprojeví, $2/4$ mírná anémie, $3/4$ hemolytická anémie – protože nadbytek β – řetězců je již tak velký, že spolu vytváří tetramery označované jako hemoglobin H (β_4) [30–40 %] – nestabilní, adhezuje k cytoskeletu za vzniku Heinzových tělísek
- inaktivace všech 4 alel je neslučitelná se životem (H/Bartův hemoglobin) ► hydrops fetalis

ii. β -talasémie

- β^+ - mutace – snížení tvorby / β^0 – mutace – úplné chybění
- nadbytek α -globinových řetězců poškozují erytroidní buňku vazbou na buněčnou membránu
- neefektivní erythropoéza a těžká hemolytická anémie (zejména thalassaemia major)
 - Thalassaemia major (Cooleyova anémie) [β^0/β^0]
 - β -řetězce mohou úplně chybět,
 - v krvi je HbF (95-98 %) a HbA₂
 - maximálně vystupňovaná erythropoéza, která kompenzuje velké množství zanikajících ery ► krvetvorná tkáň je hypertrofická ► ztenčení dlouhých kostí a deformity kostí lebky ► časté patologické fraktury způsobují růstovou retardaci
 - erytrocyty jsou mikrocytární a hypochromní
 - léčba nutná podávání erytromas již od dětství – z důvodů udržení c Hb a udržení expanze kostní dřeně – na druhou stranu je organismus poškozován železem (nejspíše působí tvorbou ROS)
 - cirhóza jater
 - DMI – bronzový diabetes
 - fibróza myokardu – srdeční selhání
 - Thalassaemia intermedia [β^+/β^+]
 - Zvýšená koncentrace Hb F
 - Anémie (90-70 g/l), hepato-, splenomegalie
 - Thalassaemia minor [β^0/β nebo β^+/β]
 - Více Hb F/A₂
 - Symptom žádné, mírná anémie

54. Chronická myeloproliferativní onemocnění

• Myeloproliferační a lymfoproliferační syndromy a onemocnění

- = nádorová onemocnění krve tvorné tkáně – myeloidní, lymfoidní = jedná se o patologickou monoklonální hematopoézu
- **Příčina:** genomová porucha krve tvorné buňky (somatická mutace) – vznikne „nádorová kmenová buňka“ – následné další mutace mohou způsobit vznik specifických subklonů
- Jsou vždy maligní – krve tvorná tkáň se nachází v mnoha částech organismu a přirozeně zasahuje do krve
- Patologický klon kvantitativně expanduje proti klonům normálním, často i potlačí jejich vývoj – ty jsou v kostní dřeni jen ve stadiu kmenových buněk – při potlačení se dosáhne remise, eventuálně úplného uzdravení, „zbytková (reziduální) nemoc“ však může vést k relapsu – zbytkovou nemoc lze sledovat pomocí PCR, FISH
- **KO:** anémie – únava, bledost, tachykardie; leukopenie – infekce, febrilní stavy; trombocytopenie – krvácivé projevy; hubnutí, kachektizace

• Myeloproliferační syndromy a onemocnění

- Dochází k hromadění některých buněk příslušejících k myeloidní vývojové řadě – víceméně odlišné od buněk normálních – vyšší proliferační aktivita, vyšší odolnost k apoptóze, nižší adhezivita ke stromatu krve tvorné tkáně, nedokonalé funkční vyžívání
- MDS, AML, CML, PVR, ET, PIM, mastocytóza, CNL, CEL

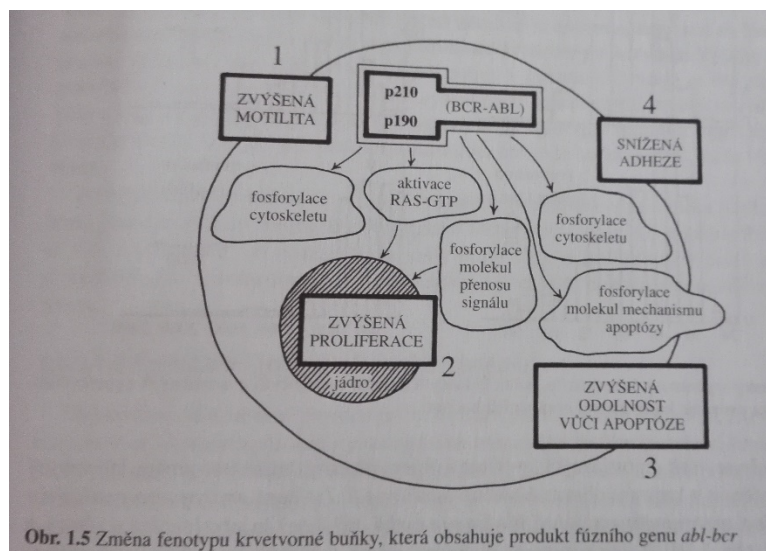
• Chronická myeloproliferativní onemocnění

- Myeloproliferativní choroby jsou skupinou neostře ohraničených chorobných jednotek, u nichž se předpokládá transformace pluripotentní kmenové buňky. Následně dochází k nekontrolované proliferaci a diferenciaci této transformované buňky. Patologický klon častokrát potlačí produkci krve tvorných buněk z normálních klonů. Také dochází k výraznému zmnožení krevních elementů v jedné řadě a současně k méně výraznému zmnožení v dalších řadách.
- Mezi myeloproliferativní onemocnění řadíme tyto jednotky:
 - o Chronická myeloidní leukemie,
 - o Polycythaemia vera rubra,
 - o esenciální trombocytémie,
 - o primární myelofibróza,
 - o systémová mastocytóza.
 - o Chronickou neutrofilní leukemii (CNL)
 - o Chronickou eozinofilní leukemii (CELL, NOS)

I. Chronická myeloidní leukemie

- Představuje asi 15-20 % všech forem leukémie; oproti AML – vyšší stupeň funkčního vyžívání myeloidních (granulocytových) buněk

- Počet granulocytů v perif. krvi výrazně zvýšený, často $>100 \times 10^9/l$ – může způsobit hyperviskózní syndrom až leukostázu, také mohou vznikat krevní tromby v mikrocirkulaci, ptž je mírně zvýšen i počet trombocytů
- **KO:** i když granulocytů více – jejich antibakteriální fce nedokonalé; únava, anémie, hubnutí, infekční nemoci, místní tkáňová ischemie – neurologické symptomy, poruchy zraku, ... výrazná splenomegalie
- U 95 % nemocných – chromozomální translokace mezi dlouhými raménky t (9;22) – vznik Philadelphského chromozomu = translokací zkrácený chromosom 22 – spojí se C-ABL (protoonkogen, Abelson murine leukemia) – normálně na 9; s genem BCR (break cluster region) z dlouhého raménka 22 – fúzní gen BCR/ABL – produkuje protein p210 (event. p190, p230 podle molekul. hmotnosti), ten v cytoplasmě asociuje s proteinem cytoskeletu aktinem; **SILNÁ TYROZIN-KINÁZOVÁ AKTIVITA – FOSFORYLACE VÍCE NEŽ 50 BUNĚČNÝCH PROTEINŮ** – cytoskelet, TF v buněčném jádře, mitochondriální proteiny i jiné tyrozin-kinázy – ty zas pak fosforylují další
- >>> změna fenotypu buňky – zvýší se proliferační aktivita, sníží se adhezivita ke stromatu krvetvorné tkáně, zvýší se rezistence k apoptóze, zvýší se nestabilita genomu
- Neléčení přežití 4-6 let, kdykoliv se může zvrhnout do AML (či ALL)
- Podařilo se nalézt specifické inhibitory p210 – potlačení nemoci



II. Polycythaemia vera rubra

- Genová změna zatím neznámá, benigní
- zvýšená citlivost erytroidních progenitorů BFU-E k EPO, některé vyžívají i bez jeho přítomnosti, EPO je snížen (někdy i pod 3 jednotky/l plazmy – nedetekovatelné),
- zvýšení erytrocytů i leukocytů a trombocytů (plnohodnotné krevní buňky),
- hypervolémie s vyšším Htk (může maskovat polycytemii), zvýšení TK – kompenzace vazodilatací – zvýšená intenzita krvácení, zvýšená viskozita krve – trombózy, zvýšená srdeční práce, cyanotické zbarvení
- epistaxe, krvácení do GIT a urogenitálního traktu, prodloužené krvácení

III. Esenciální trombocytémie

TC $> 5 \times 10^{11}/l$

- Patologická monoklonální krvetvorba (je i polyklonální ► heterogenní onemocnění)
- V kostní dřeni je zvýšen výskyt megakaryoblastů a megakaryocytů

- Zvýšené riziko trombózy i krvácivé projevy
- Může přejít do pravé polycytémie a ve 3-4 % v AML

IV. Primární myelofibróza

- Primární porucha kostní dřeně (transplantace je kurativní)
- Postupný zánik krvetvorby v kostní dřeně a současná aktivace ve slezině (i v jiných orgánech)
 - ▶ extramedulární hematopoéza
 - ▶ uvolnění malého počtu erytroblastů, myelocytů a promyelocytů (dg.)
- Erytrocyty mohou mít tvar kapky
- V kostní dřeně se hromadí vazivová tkáň bohatá na kolagen III
- Anémie, splenomegalie, hepatomegalie, změny krevních buněk
- U 10% AML

V. Systémová mastocytóza

- Pomnožení mastocytů (kostní tkáň i jiné tkáně)
- Normálně vznikají z myeloidní pluripotentní buňky, zralé mají membránový receptor c-kit (receptor pro CSF) ▶ ? nadprodukce CSF, autokrinní stimulace CSF, mutace c-kit?
- Má několik forem, včetně leukemické formy
- Záchvaty svědění, záchvatovité zčervenání kůže, záchvaty arteriální hypotenze, křečovitě bolesti břicha, průjem i malabsorpce, bolesti hlavy
- Mohou být červené makuly a papuly (nahromadění mastocytů = urticaria pigmentosa)
- Žaludeční hypersekrece, gastritida, vředová choroba žaludku (histamin)

VI. Chronickou neutrofilní leukemii

VII. Chronickou eozinofilní leukemii

55. Akutní leukémie (AML, ALL)

• Akutní myeloidní leukémie

- = vyznačuje se přítomností patologických nezralých forem – blastů, v kostní dřeně a periferní krvi (event. ve slezině a v jiných orgánech (např. játra, meningy))
- Heterogenní skupina chorob s patologickou monoklonální hematopoézou, s nízkým až minimálním funkčním vyžráním
- V periferní krvi bývá leukocytóza, nejčastěji okolo $15 \times 10^9/l$, někteří pacienti však mají aleukemickou formu AML – snížený počet leukocytů, v krvi blasty
 - ▶ rozhodující není počet leukocytů, ale cytologický nález v kostní dřeně
- **KO**: potlačení erytropoézy – normochromní, normocytární anémie s nízkým počtem retikulocytů; náchylnost k infekcím, trombocytopenie; splenomegalie, hepatomegalie, lymfadenopatie méně výrazná než v případě CML
- **Rizika**: cytostatika s alkylačními účinky, ionizující záření, chemické l. – benzen; vrozená predispozice – Down, Fanconi, Recklinghausen – vysvětlovány vrozenou mutací jedné alely pro gen, kde při mutaci obou vzniká AML (ztráta heterozygotnosti)
- Příčiny do jisté míry odhaleny – často proteiny funkce TF. Příklady str.35, fúzní geny, jako vždycky...

- Je to NEJEDNOTNÁ SKUPINA BUNĚČNÝCH PATOLOGÍÍ
- **Dělení:** FAB (francouzsko-americko-britská)

Zkratka	Název	Četnost
M0	Minimálně diferencovaná leukémie	2-3
M1	Myeloblastová leukémie bez maturace	20
M2	Myeloblastová leukémie s maturací	25-30
M3	Promyelocytová leukémie (PML)	8-15
M4	Myelomonocytová leukémie (AMML)	20-25
M5	Monocytová leukémie (AMCL)	20-25
M6	Erytroleukémie (nemoc di Guglielmova)	5
M7	Megakaryoblastová leukémie	1-2

- **Akutní lymfatická leukémie a maligní ne Hodgkinské lymfomy**

- velmi blízké biologickou podstatou, KO však jiný
 - ALL – potlačení kostní dřeně patologickými lymfoblasty – anémie, infekce, krvácení
 - Lymfomy – zvětšené mízní uzliny, hubnutí
- 80-90 % ALL a lymfomů z B-buněk
 - ALL často infiltrace sleziny, jater, lymfatické uzliny;
 - solidní lymfomy často kostní dřeň
- Rizikové faktory: dlouhodobá imunosuprese, HIV, celotělové ozáření, cytostatika, autoimunitní choroby, virová infekce EBV (u afrického typu Burkittova lymfomu), infekce HTLV-1 (Karibik, Japonsko, USA)

56. Reaktivní změny kostní dřeně (sekundární polycytémie, retikulocytóza, leukocytóza)

I. Sekundární polycytémie

- Reaktivní je pouze sekundární polycytémie (ostatní jsou zde pro přehled)

Polycytémie ze zvýšené stimulace erythropoetinem

- Hypoxická hypoxémie (nízký p_{aO_2} z důvodů pobytu ve vysokohorském prostředí, chronického respiračního onemocnění, pravo-levého srdečního selhání)
- Chronická otrava oxidem uhelnatým
- Produkce erythropoetinu nádorem
- Chronická otrava kobaltem
- Familiárně zvýšená produkce erythropoetinu
- Aplikace rekombinantního erythropoetinu (erythropoetinový doping)

Polycytémie v důsledku celulórní poruchy krve tvorné tkáně

- Polycythaemia vera rubra
- Primární familiární polycytémie

- Relativní polycytémie (Gaisböckův syndrom)
 - Častěji muži – obézní, kuřáci, se zvýšeným TK
 - HtK kolem 0,55 – zmenšení objemu plazmy – porucha volumoregulace
 - Zvýšená viskozita krve zvyšuje riziko vzniku trombů
- Primární a sekundární polycytemie s rodinným výskytem (vrozené, dědičné)
 - Vzácné stavy, určitá mutace poruší regulaci tvorby EPO, nebo změní citlivost erytroidních progenitorů k EPO, nebo hemoglobinopatie, která zvýší afinitu Hb ke kyslíku, poruchy erythropoetinového receptoru – které zvyšují jeho signalizaci
- Sekundární polycytemie ze zvýšené produkce erythropoetinu – společným znakem je zvýšení EPO v plazmě
 - Tkáňová hypoxie – vysokohorské prostředí, plicní, cirkulační vady, otrava CO – silný stimul, ischemie ledviny ne! Ptž se v ischemické ledvině sníží i spotřeba kyslíku
 - Ektopická produkce EPO nádorem – nádory ledvin, jater, dělohy a mozečku; také ledvinové cysty

II. Retikulocytóza

- Reaktivní například při krvácení, vyšší stimulace erythropoetinem

III. Leukocytóza

- **Granulocytóza (neutrofilie), leukemoidní reakce a leukémie**
 - 3 mechanismy:
 - Uvolnění granulocytů přichycených k endoteliím především v plicní cirkulaci a ve slezině (působením adrenalinu)
 - Vyplavení z kostní dřeně (glukokortikoidy, růstový faktor G-CSF)
 - Zvýšená produkce kostní dřeně pod vlivem růstových faktorů G-CSF a GM-CSF
 - Zvýšená produkce doprovázena větším počtem nezralých granulocytů (méně jaderných segmentů, tyčky) ► posun doleva v průměrné vyzrálosti (až blasty)
 - Až 30–50násobek
 - V cytoplazmě je zvýšená aktivita leukocytové ALP = leukemoidní reakce
 - Reaktivní stav ► leukocytóza + menší diferenciaci
 - Je výrazem velmi intenzivní stimulace ► přechodná

57. Příčiny selhání hematopoézy. Aplastická anémie.

- Protipól hyperproliferčních syndromů, krvetvorná tkáň je hypoplastická

I. Aplastická anémie

A. Idiopatická a sekundární aplastická anémie

- Kostní dřeň – nedostatek erytoblastů, megakaryocytů, prekurzorů granulocytů

- V krvi je pancytopenie, v kostní dřeni chybí nebo silně redukovány CD34⁺ buňky
- **Idiopatická aplastická anémie**
 - Většinou získané onemocnění z nejasné příčiny, 50-65 % všech aplastických anémií
 - Etiologie: nejspíše virové infekce, některé léky (chloramfenikol) – v případě léků idiosynkrazie (není vyjádřen vztah mezi expozicí a rizikem vzniku aplastické anémie)
 - Většinou závažnější než sekundární, kostní dřeň je hypocelulární – buď porucha kmenové buňky nebo stromatu – hematopoetického mikroprostředí – nejspíše (převažující názor) je poškození kostní dřenež důsledkem autoimunitního poškození> asi 80 % příznivě reaguje na imunosupresivní terapii – cyklosporin
- **Sekundární aplastická anémie**
 - Poškození krvetvorné tkáně zevními faktory – nejčastěji protinádorová cytostatická léčba – přechodný charakter; parvovirus B19 tropismus k progenitorovým (zvláště erytroidním buňkám), benzen, „myelotoxické“ látky
 - **KO:** anémie – bledost, únava, zhoršení mentálních funkcí, tachykardie, hypercirkulační stav, systolický šelest; trombocytopenie, infekce, málo retikulocytů

B. Čistá aplazie červené řady

- Vrozená forma – Diamondův-Blackfanův sy – AD (10-20 % AR) – během prvního roku života se vyvíjí těžká makrocytová anémie
- Získaná – PRCA (pure red cell aplasia) – většinou idiopatická
- Neutralizační Ig proti erythropoetinu (malý stupeň polymorfismu = vzácné)

C. Fanconiho anémie

- AR
- **KO:** aplastická anémie s pancytopenií, genomová nestabilita s hypersenzitivitou k působení záření a alkylačních látek, vývojové malformace, růstová retardace, hyperpigmentace kůže
- Dosud zjištěno 8 nehomologních genů, jejichž mutace zodpovědné za tento fenotyp – FANC geny zodpovědné za opravu DNA
- Komplikace: u jedinců, kteří se dožijí 40let se prakticky vždy vyvine aplastická anémie, u části přejde v MDS nebo AML

D. Myelofitiza

- na rozdíl od PIM je to sekundární proces náhrady krvetvorné tkáně vazivem, při invazi nádorových buněk do kostní dřenež; osteoporóze, M. tuberculosis, ...

58. Myelodysplastický syndrom

- V kostní dřeni jsou „dysplastické formy“ prekurzorů krevních buněk, dochází k neefektivní hematopoéze, v periferní krvi je pancytopenie, kostní dřeň je normo – či hypercelulární (x aplastická anémie)

- Opět monoklonální porucha, není známá přesná genomová příčina tohoto stavu
- Anémie + nízký počet retikulocytů ► snížená produkce krvetvornou tkání
- **Známe některé faktory zvyšující výskyt MDS:**
 - Downův sy, Fanconiho anémie, Recklinghausenova nemoc;
 - cytostatika s alkylačním účinkem, vysoké dávky ionizujícího záření, benzen, ...
- Vždy může přejít do AML (je to preleukemický stav)
- Obvykle těžká granulocytopenie ► velká náchylnost k infekcím
- Trombocytopenie $<10 \times 10^9 / l$ ► hrozí krvácení do CNS

Tab. 2.1. Myelodysplastický syndrom – klasifikace dle WHO (2001)

Onemocnění	Blasty ve dřeni
refrakterní anémie (RA)	< 5 %
refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty (RARS)	< 5%
refrakterní cytopenie s dysplazií více řad (RCMD)	< 5%
refrakterní cytopenie s dysplazií více řad a prstenčitými sideroblasty (RCMD-RS)	< 5 %
refrakterní anémie s vysokým počtem blastů 1 (RAEB-1)	5–9 %
refrakterní anémie s vysokým počtem blastů 2 (RAEB-2)	10–19 %
myelodysplastický syndrom neklasifikovatelný (MDS-U)	< 5 %
myelodysplastický syndrom s delecí dlouhého raménka 5. chromosomu (5q)	< 5 %

59. Chronická lymfocytární leukémie a lymfomy (základní klasifikace a patogeneze)

I. Lymfoproliferační syndromy

- Diseminovaná forma = leukémie / lokalizovaná forma = lymfomy (také považovány za systémové)
- Opět se odvíjí od kmenové, progenitorové nebo prekurzorové lymfoidní buňky, nelze vyloučit ani možnost ze zralého lymfocytu – jako možná plazmocytární myelom
- Opět monoklonální poruchy krvetvorby, některé mají charakteristické chromozomální aberace – poznáme geny zodpovědné za nádorový fenotyp; nejčastěji přenesení protoonkogenu do oblasti genomu, která kóduje TCR nebo Ig řetězec
 - Burkittův lymfom: c-myc z 8 na 2,14,22
 - t (14;18) – bcl-2 z 18 na 14 – nadměrná exprese bcl-2 zvyšuje odolnost vůči apoptóze
 - méně jasný je t (9;22) v patogenezi ALL dospělých

II. Chronická lymfocytární leukémie

- Celkový počet lymfocytů se může zvýšit na $10 \times 10^9 / l$ krve, ale až $200 \times 10^9 / l$ krve
 - může být zcela asymptomatická, přestože pravidelně postihuje kostní dřeň
 - u části nemocných: anémie, trombocytopenie, případně lymfadenopatie a spleno/hepatomegalie
- Ze 70–95% se jedná o B-lymfocyty

- často snížená koncentrace Ig v plazmě, asi u 20 % známky autoimunitního poškození – např. Ig proti Ery nebo Tro
- Řadí se sem několik nosologických jednotek:
 - vzácnější malignější leukémie z vlasatých buněk
 - znaky T-buněk ► prolymfocytová leukémie z T-buněk, kožní T-lymfomy
 - znaky T-buněk i NK-buněk
- Jednotlivé klinické formy lymfocytových leukémií a lymfomů nemají zatím známou specifickou patofyziologii – výčet patologie, KO vnitřní lékařství

III. Lymfomy

- **Hodgkinův lymfom**
 - Většina z B-lymfocytů, patogeneze nejspíše snížená schopnost apoptózy, patobiologie však není detailněji známa
 - Mnohonásobně častěji se vyskytuje u jednovaječných dvojčat, v některých případech prokázána infekce EBV, také riziko zvyšuje dlouhodobá imunosuprese a autoimunitní choroby
 - Reedové-Sternbergovy buňky – znak T-i B-buněk
 - Typická Pelova-Ebsteinova horečka (febris recurrens), může být i syndrom horní duté žíly
- **Maligní nehodgkinské lymfomy**
 - Blízke svou biologickou podstatou s ALL
 - Dominují příznaky odvozené od zvětšení mízních uzlin spolu s hubnutím
 - Z 80-90% odvozené od B-buněk, zbylé znaky T-buněk či NK-buněk
 - Často infiltrují kostní dřeň
 - Získané onemocnění
 - Faktory: dlouhodobá imunosupresivní léčba, infekce HIV, celotělové ozáření, cytostatika, autoimunitní onemocnění, EBV (u Burkittova lymfomu, zvláště afrického typu)
 - Klasifikace:
 - z prekurzorových buněk/ze zralých buněk
 - B-lymfom/T-lymfom-NK-lymfom
 - Nodální/extranodální

60. Mnohočetný myelom

- Patří mezi tzv. lymfoproliferační syndromy odvozené od plazmatických buněk:
 - Mnohočetný myelom (plazmocytom)
 - Waldenströмова makroglobulinémie
 - Primární amyloidóza
 - Onemocnění těžkých řetězců
- Tyto onemocnění mají mnoho synonym – monoklonální gamapatie – nadměrná tvorba

patologického Ig – M-komponenty (M jako monoklonální)

- Opět patofyziologie známa jen částečně, M-komponenta může být plnohodnotná Ig, izolovaný těžký nebo lehký řetězec...
- Bývá označován jako paraprotein
- Její koncentrace v plazmě vypovídá do jisté míry o velikosti patologického klonu, pokud produkuje lehký řetězec – prochází do moči jako Bence Jonesova bílkovina
- Přítomnost M-komponenty může vyvolat hyperviskózní syndrom – hlavně při tvorbě IgG3, IgM, IgA – nutné, aby přesáhli určitou koncentrací (řádově několik desítek g/l), viskozita séra se zvyšuje z 1,8 na 5-6 ►
 - KO: poruchy zraku (projevy na očním pozadí), neurologické příznaky, zpomalení proudění krve – trombózy
 - Raynaudův syndrom – pokud se chovají jako kryoglobulin – ischemie akraálních částí (prsty, nos, ušní boltce) při prochlazení
 - Také dochází k snížené tvorbě normálních Ig a jejich zvýšenou degradaci – snížená odolnost vůči bakteriálním infekcím

I. Mnohočetný myelom (plazmocytom)

- Většinou difúzní forma tvořící mnohočetná osteolytická ložiska v kostech, dosud nebyla identifikována žádná genomová změna, která by vysvětlovala molekulární podstatu patologického klonu B-buněk
- Nemocní mají zvýšený IL-6 v plazmě – možná úloha při expanzi buněk a zvýšené resorpci kostní tkáně
- Především starší jedinci – rychlý rozvoj osteoporózy hlavně v axiálním skeletu (kde současně největší hematopoéza) – patologické fraktury, kompresivní zlomeniny obratlů a žeber
- Hyperkalcémie – letargie, deprese, zmatenost; metastatické zvrápenatění – úporná zácpa, porucha renálních funkcí – a ještě paraprotein, či opakující se pyelonefritidy kvůli snížené odolnosti vůči infekci
- Poruchy ledvin – glykosurie, tubulární acidóza, aminoacidurie, menší koncentrační schopnost
- Častá normocytární normochromní anémie

II. Waldenströмова makroglobulinémie

- Patologický klon přítomen nejen v kostní dřeni, ale i ve slezině, v játrech, v lymfatických uzlinách a také v krvi ► hepato/splenomegalie a lymfadenopatie
- Nebývá narušen kostní metabolismus
- M-komponenta je tvořena IgM ► není přítomna proteinurie (nebo malá)
- Část paraproteinu má charakter kryoglobulinu ► může být Raynaudův fenomén
- Častá je anémie a hemoragická diatéza
- Neznámí dědičný prvek

III. Primární amyloidóza

- Fibrily amyloidu obsahují části lehkých řetězců nebo celé lehké řetězce (obvykle λ) event. části těžkých řetězců

- Vyšší věk, častěji muži
- Únava, úbytek na váze, parestézie, závratě, synkopy, dyspnea, zhrubnutí hlasu, makroglosie, proteinurie, edémy

IV. Onemocnění těžkých řetězců

- Paraprotein tvořen částí těžkých řetězců
- Přítomen v plazmě a v moči
- 3 formy: γ , α a μ
- Onemocnění může provázet lymfom nebo jiné lymfoproliferační onemocnění
- α je přítomen v GIT ► malabsorpční syndrom, průjmy, ztrátu na váze
- μ často mají BJ v moči

61. Hematopoetická kmenová buňka. Patofyziologie transplantace kostní dřeně

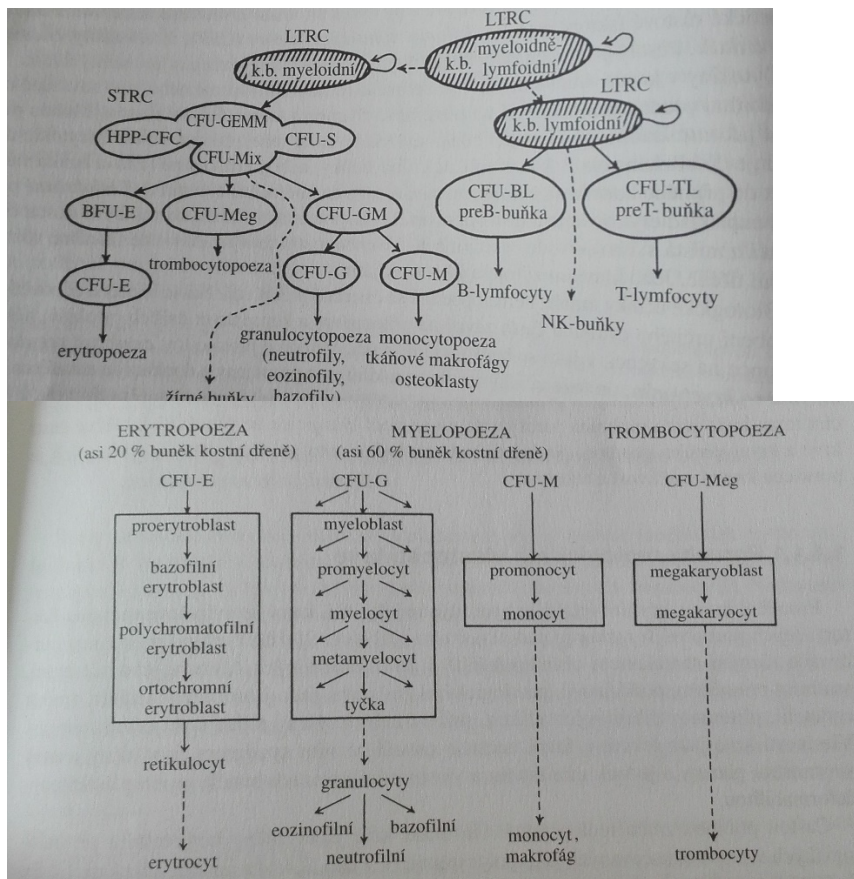
A. Hematopoetická kmenová buňka

I. Krev

- U člověka tvoří 5-6 kg hmotnosti, část buněčná: plazmatická 0,45:0,55
- **Funkce:** komunikace, srážení <-> tekutý, transport, výměna vody a iontů, imunitní reakce, zánětové reakce, hojení ran, přenos kyslíku a oxidu uhličitého, ABR
- Krvetvorná tkáň u dospělého má asi 2,5kg
- Hematopoetické mikroprostředí = stroma krvetvorné tkáně + RF
- Stroma je odolnější vůči noxám než krvetvorné buňky – předpoklad pro regeneraci vlastní krvetvorby
- I mezenchymová buňka má svoji kmenovou buňku – naděje do budoucnosti, že se bude moci vzít z kostní dřeně a diferencovat
- Hematopoetické RF: CSF, IL, chemokiny, ... - působí jen na buňky, které mají specifický receptor; jsou buď volné, nebo vázané na membránu, působí autokrinně, parakrinně, juxtakrinně, endokrinně – EPO, TPO
- Cytokinní regulační síť pro krvetvorbu = záleží dokonce v jaké sekvenci cytokiny působí
- Po vazbě RF dochází k změnám v jádru a předělání fenotypu buňky, RF jsou také antiapoptické

II. Kmenové buňky – hematopoetická kmenová buňka

- Schopna sebeobnovy a je multipotentní (schopna diferenciací ve více směrech) – byly podány důkazy, že existuje lymfoidní, myeloidní, myeloidně-lymfoidní
- Normální tvorba krve je polyklonální – ne všechny produkují stejně, a ne všechny musí fungovat po celý život ... monoklonální krvetvorba bývá patologická
- V dřeni je jich <0,01 % ... jejich podoba není příliš známá, pro jejich identifikaci se používají protilátky CD34
- x progenitory – vývojové schopnosti omezeny na 1-3 typů krevních buněk, nemají schopnost dlouhodobé sebeobnovy
- x prekursorů – vývojová stadia krevních buněk



B. Transplantace kostní dřevě

- Prováděny od konce 70.let, indikace: patologická krvetvorba jejichž příčina v kmenové buňce – vrozené poruchy (talasemie), získané poruchy (leukémie), těžké a progresivní autoimunitní choroby, imunodeficity, silné poškození intenzivní protinádorovou terapií (tady zejména autotransplantace – odebrání před léčbou)

I. Zdroje kmenových buněk

- Kostní dřevě, krev, pupečníková krev, fetální játra
- Stále častěji je zdrojem krev – získávány speciálními centrifugami umožňujícími cytoferézu, jejich výskyt v krvi zvyšování mobilizačními postupy – podání některých růstových faktorů (především G-CSF) před vlastní cytoferézou
- Liší se i vlastnostmi – ty z krve rychleji vyvolají krvetvorbu, ale mají nižší schopnost ji dlouhodoběji udržovat (x z kostní dřevě)
- V je nutné je z „mononukleární frakce“ oddělit od granulocytů – v této frakci také lymfocyty – v případě alotransplantací jsou zdrojem GvHR – nutné je separovat – dnes oblíbené separace buněk CD34+ pomocí monoklonálních protilátek navázaných na železo a manipulovatelných magnetem
- Dnes probíhají intenzivní výzkumy zkoušející pomnožit kmenové buňky in vitro pomocí RF

II. Technika transplantace a příprava nemocného pro transplantaci

- Provádí se infuzí suspenze buněk – homing do kostní dřevě

- Úplný, 100 % chimerismus – když jsou před infuzí kmenových buněk zničeny všechny kmenové buňky příjemce a v kostní dřeni se usadí jen ty dárce
- Částečný chimerismus – když spolu kompetují o místo v kostní dřeni
- I při 100 % chimerismu se časem objeví kmenové buňky příjemce – buď nějaká zatoulaná, nebo přeprogramování genomu kmenové buňky – endotel, CNS

III. Posttransplantační průběh

- Pokud příjemci zničena krvetvorná tkáň – kritické období se silnou leukopenií, trombocytopenií – rizikem infekce a krvácení; trvá tak 10-20 dní; leukopenii lze zkrátit podáváním G-CSF; trombocytopenie vyžaduje podávání trombocytů (v blízké budoucnosti bude podáván nejspíš TPO)

IV. Neuchycení transplantátu nebo jeho odhojení

- Např. v rámci aplastické anémie není člověk předtím ozařován a může dojít k reakci imunitního systému

V. Reakce štěpu proti hostiteli

- Pokud nejsou shody v HLA a nachází se tu nějaké množství T – či NK – buněk

62. Patofyziologie posttransfuzních komplikací

I. Imunizace cizorodými antigeny při alogenních transfuzích a hemolytické komplikace

- Aloantigen = cizorodý antigen jedince téhož druhu
 - leukocyty a trombocyty zdrojem HLA
 - erythrocyty ABO a Rh (Lewis, MNS, Kell, Duffy – vůči nim se typizace neprovádí)
 - zdroj imunizace i polymorfní proteiny krevní plazmy;
- v případě proteinových koncentrátů z plazmy a destičkových pocházejí od velkého počtu dárců (několik desítek až tisíc) – příjemce imunizován proti velkému spektru lidských antigenů

II. Riziko infekce

- HCV, HBV, HIV, CMV, parvovirus B19

III. Riziko přetížení organismu železem při opakovaných transfuzích

- Transfúze 400ml krve – 200-250 mg železa (při celkovém množství v organismu 4000-5000 mg) ► játra, Langerhansovy ostrůvky, myokard – při zvýšení na 20 000mg a více – asi 100 transfúzí

IV. Zvýšení transportní kapacity krve pro kyslík

- Velké zvětšení jen v případě transfúze čerstvé krve, u té staré klesá 2,3-BPG a trvá pak 24 h, než se dotvoří – zároveň dojde k utlumení tvorby EPO a tím i stimulace vlastní krvetvorné tkáně

V. Riziko akutního poškození plic

- leukocyty v transfúzi mohou způsobit TRALI (transfusion related acute lung injury) – je to forma syndromu ARDS

VI. Riziko srdečních arytmií

- Nedostatečně temperovaná tekutina vpravována do blízkosti pravé síně

VII. Zvýšení tělesné teploty, alergická a anafylaktická reakce

- Reakce štěpu proti hostiteli – dána přítomností T-lymfocytů, které reagují na HLA antigeny příjemce
 - příznaky: kožní vyrážka, průjem, známky poškození jater, ...se rozvíjí za 8-10 dní může být i smrtelná
- Účinnou prevencí je vystavení převáděné krve nebo leukocytů ionizujícímu záření v dávce nad 25 Gy

63. Hemoragické diatézy – patogenetická klasifikace

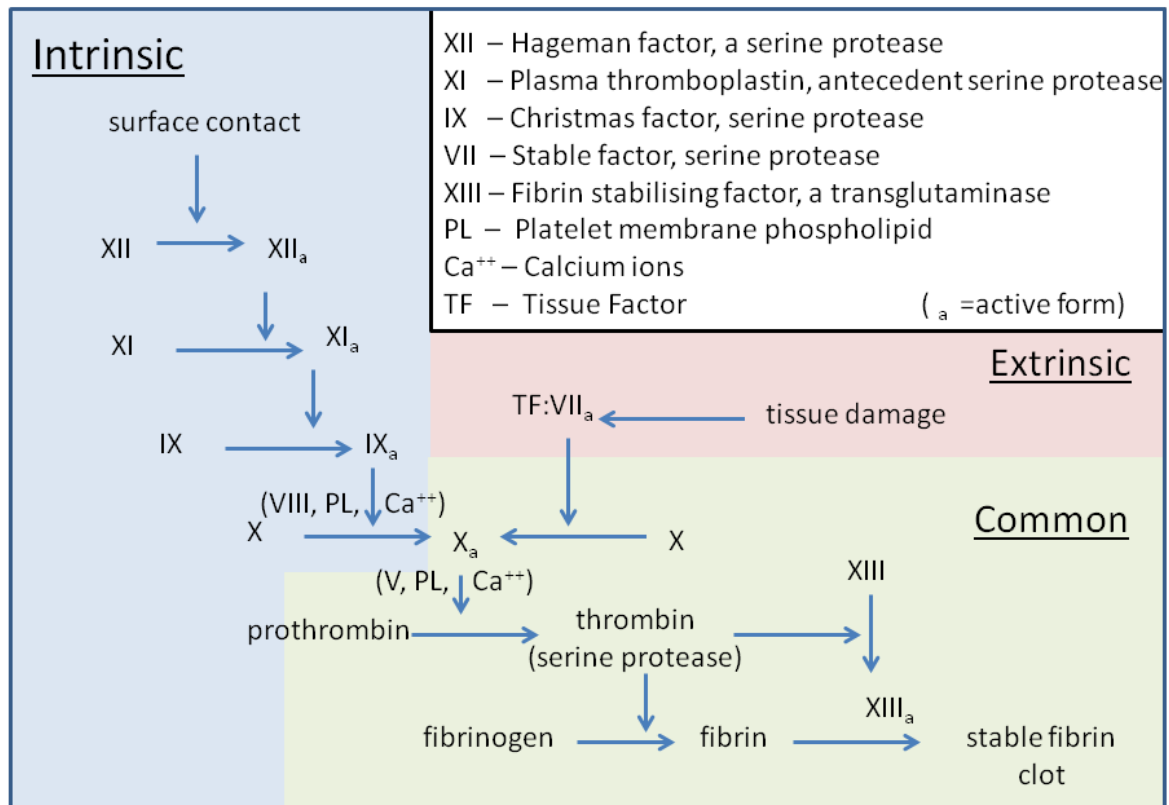
- Krvácivé stavy
- Zevní/vnitřní síly na stěnu cév (poranění, KT, gravitační síly, svalová práce) ► narušení a krvácení
 - Mikroskopické až masivní
 - Vnitřní/zevní
- Nebezpečí: množství krve/lokalizace krvácení
- Zvýšená fragilita cév x poruchy trombocytů, hemokoagulace ► oboje vrozené/získané
- **Zástava krvácení:** endotel, subendotelové struktury, hladké svalstvo cévní stěny, TC, koagulační faktory (aktivátory a inhibitory) a krevní proud (aktivní účastník)
- 1. **Endotel:**
 - Protisrážlivé vlastnosti: neobsahují na membráně TF, nesou negativní náboj, exprimují trombomodulin a heparinu podobné látky, zvyšují cévní průsvit NO, PGI₂ – také inhibující účinek na trombocyty; zdroj tPA
 - Po jejich aktivaci jim umožňuje interakci TC (prostřednictvím PECAM (CD 31)), vázat a zadržovat leukocyty (+diapedéza)
- 2. **Trombocyty:**
 - Neaktivované: 150 000-400 000/μl, mají receptory pro kolagen, fibronektin, vWf, vitronektin, laminin, trombin, ADP, tromboxan A₂, PECAM a jiné
 - Aktivované (tzv. viskózní metamorfóza): vazba na kolagen, fibronektin, laminin a vWf
 - Působení trombinu za účasti Ca²⁺, adrenalinu a ADP
 - Aktivace vyvolána: kolagenem, trombinem, adrenalinem nebo ADP
 - Změna tvaru, přesun granul, sekrece (ADP, vWf, fibronektin, trombospodin, fibrinogen, faktor Va, PDGF), syntéza tromboxanu A₂
 - zvýšení exprese GP IIb-IIIa = receptory pro fibrinogen ► takto se váží navzájem = agregace trombocytů
- 3. **Koagulační faktory:**
 - v krevní plazmě v neaktivní formě (zymogeny), potenciální proteázy
 - aktivační kaskáda ► trombin (faktor IIa)
 - 1ml plazmy obsahuje koagulační potenciál pro konverzi veškerého fibrinogenu na fibrin

4. Průtok krve

- Snižuje místní koncentraci prokoagulačních faktorů
- Klinickým projevem primární hemostázy je tvorba petechií – při těžších defektech hlavně dolní části nohou, okolo kotníku – vysoký hydrostatický tlak; dále purpura, epistaxe, krvácení z dásní, krvácení do GIT, hematurie, menorigie
- KOMPRESÍ MÍSTA KRVÁCENÍ JE ÚČINNÝM PROSTŘEDKEM ZÁSTAVY KRVÁCENÍ!!!

Patogenetická klasifikace

The three pathways that make up the classical blood coagulation pathway



• Patogenetická klasifikace

- **Poruchy primární hemostázy** (reakce cév v místě poranění + činnost krevních destiček):
 - **vaskulopatie** – blíže neurčená onemocnění cévních stěn;
 - **trombocytopenie** – snížená koncentrace trombocytů;
 - **trombocytopatie** – porucha funkce trombocytů.
- **Poruchy sekundární hemostázy (hemokoagulace) – koagulopatie.**

1. Vaskulopatie

- Vrozené:** Osler-Rendu-Weber syndrom, Marfan, Ehler-Danlos, Pseudoxanthoma elasticum
- Získané:** Kurděje, Cushing, Henoch-Schönlein purpura, senilní purpura

2. Trombocytopenie

- a. **Snížená tvorba:** aplastická anémie, myelofibróza, hemoblastóza, poléková reakce, Wiskott-Aldrich syndrom
- b. **Zvýšená destrukce či spotřeba:** Hypersplenismus, DIC, TTP, ITP, HUS, umělé chlopně

3. Trombocytopatie

- a. **Porucha adheze:** Bernard-Souli, Von Willebrandova choroba
- b. **Porucha agregace:** Glanzmanova trombastenienie
- c. **Porucha sekrece:** dlouhodobě aspirin, syndrom šedých destiček, Chediak-Higashi, Heřmanský-Pudlák

4. Koagulopatie

- a. **Vrozené:** Hemofilie A, B, C, afibrinogenemie, dysfibrinogenemie
- b. **Získané:** DIC, jaterní insuficience, nedostatek vitamínu K, antikoagulační léčba

64. Patofyziologie trombocytopenií a trombocytopatií

A. Trombocytopenie

- Signifikantní porucha primární hemostázy při $<50 \times 10^9/l$, významné riziko $<20 \times 10^9/l$, mimořádně vysoké riziko při $<5 \times 10^9/l$
- Při snížení počtu trombocytů roste TPO (KONSTITUTIVNÍ tvorba v játrech, ledvinách, kostní dřeni, slezina a dalších orgánech), na rozdíl od EPO není zcela esenciální pro trombocyty
- Hladina v krvi je určena jeho spotřebou – TC a megakaryocyty mají receptor pro TPO! (při trombocytóze je nízká)
- Zatím nebyly popsány stavy způsobené nedostatečnou tvorbou TPO
- Vrozené (vzácně)/získané

I. Nedostatečná produkce

- aplastická anémie, myelofibróza, myelofitíza, hemoblastóza, poléková reakce, Wiskott-Aldrich syndrom, myelodysplastický syndrom, chybění os radii (vrozená)
- trombocyty žijí v cirkulaci 8-10 dní – při náhlé poruše se klinicky závažná trombocytopenie vyvine za 4-5 dnů
- existuje i vzácná vrozená porucha megakaryocytopenie a trombocytopenie – AR, trombocytopenie s chyběním loketních kostí os radius

II. Zvýšená spotřeba trombocytů

- Hypersplenismus, DIC, TTP, ITP, HUS, umělé chlopně, Ig
- i. Wiskott-Aldrichův syndrom

- GR onemocnění,
 - porucha membránového glykoproteinu na povrchu T-buněk (primární imunodeficit) i trombocytů (zvýšená destrukce ve slezině – trombocytopenie),
 - opakované infekce, krvácivost a ekzémy.
- ii. Trombocytopenie způsobená autoimunitními poruchami
- u SLE
 - idiopatická trombocytopenická purpura – tvorba IgG ► destrukce trombocytů fagocytózou
 - Akutní forma: může se projevit po virové infekci – vazba IK na trombocyty (zkřížená reakce)
 - Chronická forma: Ig proti GP IIb-IIIa nebo Ib-IX
- iii. Poléková trombocytopenie
- vazba na jejich povrch a aktivace komplementu, patří mezi ně i heparin
- iv. DIC
- buď zavzetí do procesu nebo mechanické poškození
- v. Mechanické poškození trombocytů
- srdeční chlopně, vaskulitidy, DIC
- vi. Trombotická trombocytopenická purpura
- na několika místech současně vznikají trombocytové mikrotromby (bez aktivace koagulačního systému), nejspíše poškození endotelu a exprimování vWf a jeho snížená degradace – autoIg proti proteázám štěpících vWf nebo vrozený defekt této proteázy
 - KO: mikroischemizace – CNS, ledviny; mechanické poškození ery (hemolýza), trombocytopenie
- vii. Hemolyticko-uremický syndrom (HUS)
- Akutní renální selhání s oligurií + mikroangiopatická hemolytická anémie s trombocytopenií (+ hemolytický ikterus)
 - Poškození endotelu v glomerulech (vas afferens a menší artérie)
 - ET: toxiny některých bakterií (verotoxin EHEC, shigatoxin) a viry (Coxsackie)
 - Patogeneze: poškozený endotel ► shlukování TC ► hyalinní tromby ► ischemie
 - Hemolýza je extrakorpuskulární (rozbíjení erytrocytů o fibrinová vlákna)

B. Trombocytopatie

- **Trombocytopatie** = funkce trombocytů defektní z důvodů jejich vnitřní poruchy – mohou být příčinou primární hemostázy i při normálním počtu trombocytů

I. Vrozené

a) trombocytopatie narušující adhezivitu a agregaci

- i. Bernardův-Soulierův syndrom – vrozený defekt komplexu gplb-IX
- ii. Glanzmannova trombastenie – defekt komplexu gplb-IIIa
- iii. Von Willebrandova nemoc – narušuje adhezi trombocytů, oni jsou však v poho, je snížen vWf v plazmě – ten je zároveň nosičem pro VIII (antihemofilický faktor) – bez něho je nestabilní a jeho hladina v plazmě je snižena – PORUCHY PRIMÁRNÍ I SEKUNDÁRNÍ HEMOSTÁZY
 - vWf: tvořen endotelem a megakaryocyty, většinou AD, se sníženou, ale zachovanou přítomností vWf (heterozygoti)
 - KO: epistaxe, krvácení z dásní, do GIT, urogenitálu, zesílené krvácení po traumatech a operacích (krvácení do kloubů a svalů je vzácné)

b) Narušující jejich skladovací a sekreční funkci

- i. Heřmanského-Pudlákův sy, Chédiakův-Higashiho sy

II. Získané trombocytopenie

- i. Kys. acetylsalicylová – blokuje IREVERZIBILNĚ COX trombocytů v krvi – blokuje tvorbu TxA2 – důležitý faktor při agregaci a degranulaci (sekreci) trombocytů vyvolaných ADP nebo adrenalinem – jedna dávka proto na 5-7 dní částečně sníží schopnost zacetit drobná krvácení
- ii. Některá ATB (zvláště penicilin) obalí trombocyty a interferuje s uvolněním látek z jejich granul
- iii. Selhání ledvinových funkcí – existuje i korelace mezi hladinou urey a kreatininu a stupněm dysfunkce trombocytů

65. Vaskulopatie (klasifikace a vliv na hemostázu)

A. Vrozené poruchy

I. Teleangiectasia hereditaria hemorrhagica (Rendu-Osler-Weber choroba)

- AD
- oslabení stěn drobných cév ► rozšíření (viditelné okem na kůžích a sliznici)
- v plicích mohou být zdrojem pravo-levých plicních zkratů a způsobovat tak snížení pO₂ a hypoxémii
- u části nemocných drobné krvácení do GIT, event. hematurie

II. Ehlersův-Danlosův syndrom

III. Marfanův syndrom

IV. Získané porucha

I. Senilní purpura

- Zvýšení fragility cévních stěn, atrofie podkožní tkáně (úbytek elastických vláken) – zvýšené poškozování drobných cév

II. Infekce

- (spála, spalničky) ► poškození cévní stěny bakteriálními exotoxiny ► petechie a purpura
- horečka Skalistých hor – parazitující rickettsie v endotelech

III. Nedostatek vitamínu C

- Syntéza hydroxyprolinu

IV. Cushingův syndrom

V. Henoch-Schönlein purpura

- vaskulitida poškozující cévní stěnu, děti a mladí lidé po infekci respiračního aparátu
- patogeneze: IK a IgA – vyvolávající aktivitu komplementu

66. Koagulopatie

- Síť fibrinu + erythrocyty a trombocyty = červený trombus (spíše venózní část cirkulace)
/adherující trombocyty a méně erythrocytů a fibrinu = bílé tromby (arteriální část cirkulace)
- **KO:**
 - na rozdíl od poruch primární hemostázy chybí petechie a purpury
 - častější epistaxe, krvácení do GIT, hematurie, menorigie
 - dochází k rozsáhlým krvácením do tkání – hematomy – klouby, svaly, retroperitoneum, případně i mozek
 - Po traumatu hematomy mohou vzniknout i se zpožděním několika hodin ale i dní – důvodem je malá pevnost uzávěru cévního narušení
- Kompresie rány není účinným prostředkem k zástavě krvácení, většinou dochází k dlouhodobému prosakování krve, lze také očekávat zhoršené hojení ran (tento proces začíná tvorbou krevního koagula) – krvácení lze zastavit dodáním chybějícího faktoru nebo alespoň plazmy
- Koagulace in vitro x in vivo; koagulace závislá na faktoru XII se uplatní velmi málo – je spíše na tvorbě kalikreinu a kininů (zánět), aktivace komplementu, aktivace plazminogenu na plazmin – fibrinolýza
- Proteiny pro koagulaci se tvoří v játrech; faktory II, VII, IX, X, protein C, S jsou závislé na vit. K (modifikace zbytků glutamové kyseliny)

A. Vrozené poruchy koagulace

- Většinou recesivní onemocnění, vázaná na X-chromozom; asi 1/3 vzniká novou mutací, fenotypový projev závisí na množství koagulačního faktoru v krvi
- Bývá postižen jen jeden koagulační faktor

I. Nedostatek faktoru VIII – hemofilie A

- Značně nestabilní, pokud není elektrostaticky vázán na vWf; důležitým, ale ne výlučným zdrojem jsou játra – je také v granulách trombocytů
- Funkce: aktivace X
- Snížení do 25 % normální koncentrace nepůsobí koagulační poruchu – proto jsou ženy přenašečky s výjimečnou klinickou manifestací
- 5-25 % jen velmi mírné projevy, 1-5 % mírné onemocnění, pod 1 % závažná koagulační porucha odpovídající hemofilii A
- Nedostatek způsobí hypomorfní, amorfní mutace nebo nedostatek vWf
- Gen pro koagulační faktor VIII má 26 exonů – spousta mutací, u 45 % je inverze části jeho genu
– to se odráží ve velmi rozdílné závažnosti této koagulační poruchy
- U hemofiliků, kterým je opakovaně podáván koncentrát faktoru mohou vzniknout Ig proti tomuto faktoru

II. Nedostatek faktoru IX – hemofilie B

- Také X-vázaná, v blízkosti VIII; K-dependentní, v plazmě asi 100x více než VIII
- Vzácnější než A, ale stejný KO i typ dědičnosti; ale nereaguje na podávání VIII

III. Nedostatek faktoru XI – hemofilie C

- AR, častěji u aškenázských Židů – klinické projevy se omezují na zesílené krvácení po větších poraněních a u žen menoragií

IV. Nedostatek faktorů II, V, VII, X, XII, XIII

- vzácné, klinické projevy jen velké krvácení
- Deficit XII – neprojeví se krvácivým stavem, pouze aPTT je významně zvýšené
- deficit XIII se projeví opožděným krvácením (po 24-48 h) – ptž fibrinová zátka není zpevněná (je to transglutamináza ► zpevňuje fibrinovou strukturu)

V. Afibrinogenemie

- Fibrinogen = dimer ze dvou komplexů sestávajících z řetězců α , β a γ
 - Je substrát pro trombin ► odštěpí z něho fibrinopeptidy A a B ► fibrin monomery
- závažné krvácivé projevy

VI. dysfibrinogenemie

- mutace genu ► změna vlastností
- mírné klinické projevy, norma asi 2,5g/l

B. Získané poruchy koagulace

- bývá postiženo více koagulačních faktorů současně

I. Jaterní insuficience a selhání

- Vitamin K – γ -karboxylace některých zbytků kyseliny glutamové závislou na epoxidu vit. K
 - V játrech se skladuje a aktivuje
- 6 koagulačních faktorů (protrombinový komplex):
 - Vitamin K dependentní: II, VII, IX, X, protein C, protein S
 - Ostatní: I, V, XI, XII, XIII
- Bývá aktivována fibrinolýza, která může zhoršovat krvácivý stav – příčinou je snížená inaktivace plazminu v játrech
- Játra jsou však také místo, kde jsou z plazmy odstraňovány aktivované formy koagulačních (i antikoagulačních) faktorů (antitrombin III, protein C a S) – poškození jater může vést k DIC nebo systémové fibrinolýze

II. Nedostatek vitamínu K

- Vstřebávání tuků v tenkém střevě, jeho zdrojem jsou i bakterie, skladován v játrech, nedostatek se projeví za 7-10 dní
- Při nedostatku v játrech tvořeny neúčinné formy protrombinového komplexu, které nemají schopnost adherence k fosfolipidovým povrchům
- Warfarin a cefalosporinová ATB inhibují redukci a recyklaci vit. K

III. Primární fibrinolýza

- Zvýšená aktivita fibrinolytických pochodů
- Živočišné toxiny, nadbytek tPA (u cirhózy jater), vrozený nedostatek inhibitoru plazminového aktivátoru (PAI) či α_2 -plazminového inhibitoru
- Snížení hladiny fibrinogenu

IV. DIC

67. Diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC)

- = primárně se jedná o spuštěnou koagulaci, která následně, vyčerpáním koagulačních faktorů, způsobuje zvýšenou krvácivost = KONZUMPČNÍ KOAGULOPATIE
 - Koagulační proces je iniciován a nedostatečně kontrolován na mnoha místech v cévním řečišti
 - **Příčiny:** normálně není přítomen TF – začátek spočívá v aktivaci VII TF, který je patologicky přítomen uvnitř cévního systému a v krvi

- Buňky se dostanou do krve – porod, rozsáhlá poranění, operace, nádory
- Patologické krevní buňky při proliferativních chorobách mohou obsahovat TF na membráně
- Aktivované endotelie a monocyty mohou začít exprimovat TF – endotoxin, systémový zánět
- Cytoplazmatický TF uvolněný z lyzovaných erytrocytů
- Kombinace defektu koagulace s defektem primární hemostázy (trombocytopenie)
- **KO:** krvácení z dásní, GIT, hematurie, epistaxe, hematomy, krvácející operační rány, krvácení do orgánů včetně mozku; komplikace obliterací drobných cév mikrotromby a mikroemboly
- Současně dochází i k fibrinolýze – v krvi se významně zvyšuje D-dimer; koncentrace fibrinogenu je významně snížena

68. Hyperkoagulační stavy (trombofilie)

- Trombofilie (hyperkoagulační stav) = zvýšená náchylnost ke vzniku trombů – intravitální intravaskulární krevní sraženina Inoucí ke stěně cévy
- **Přirozené antikoagulační faktory:** povrchové vlastnosti endotelií, proudění krve, trombomodulin (endotelový protein), protein C a S, antitrombin III
 - **Trombomodulin**
 - Vytvářen v klidových, nestimulovaných endoteliích a exprimován na jejich buněčné membráně
 - Váže trombin ► změna substrátové specifity trombinu na protein C ► aktivní proteáza (aktivovaný protein C) se substrátovou specifitou VIIIa a Va
 - Protein S jako kofaktor
 - **Antitrombin III**
 - inhibuje účinnost IIa a Xa
 - váže se k endotelu pomocí heparinu podobných látek

Tab.str.114

A. Vrozené hyperkoagulační stavy

- KO: opakované žilní trombózy a tromboembolie do plic
- Porucha inhibice koagulačních faktorů/porucha fibrinolýzy

I. Vrozený nedostatek nebo snížená funkce antitrombinu III

- Zvýšené riziko trombů již při snížení pod 50 % (heterozygoti s jednou funkční alelou)
- Některé mutace snižují jeho účinnost na inhibici faktorů Xa, IIa, protože snižují jeho vazbu s heparinem, jeho aktivace heparinem či přímo jeho proteázovou aktivitu
- U homozygotů třeba předpokládat neúčinnost heparinu při snižování krevní srážlivosti

II. Nedostatek proteinů C a S

- AD, lépe užívat heparin než Warfarin – sníží množství ještě funkčních C a S

III. Dysfibrinogenemie

- Může způsobit poruchu srážení, ale i naopak – snadnější přechod ve fibrin polymer

IV. Rezistence faktoru V k proteolytickému štěpení

- Nejčastější mutace, rezistence k proteinu C
- **Leidenská mutace (arginin za glutamin)**
 - Odhaduje se, že heterozygoté asi 3 % lidí – heterozygoté 7x, homozygoté 20x zvýšené riziko tromboembolické nemoci
 - každá další věc zvyšuje riziko – kouření, HK

V. Poruchy fibrinolýzy

- Degradace fibrinu proteolytickým enzymem plazminem
- Plazmin vzniká proteolytickou aktivitou tPA a uPA (plazminogenový aktivátor ureázového typu) ► zdroj endotelové buňky
- V plazmě účinný inhibitor plazminu = α_2 -inhibitor plazminu
- Tvorba a uvolňování tPA je tlumeno PAI (vzniká účinkem trombinu na endotelové buňky)
 - Zpomaluje na počátku degradaci nového trombu
- nedostatek plazminogenu, nedostatek tPA, nadbytek PAI-1, dysfibrinogenemie

B. Získané hyperkoagulační stavy

- Fyziologické stavy a komplikace léčby/patologické stavy
- **Poškození výstelky cévně-srdečního systému** – ateroskleróza, trauma, zánět
- **Zpomalení průtoku krve** – srdeční selhání, imobilizace, překážky odtoku krve
- **Turbulentní proudění**
- **Hyperkoagulační stavy** – trombocytémie, TF v cirkulaci – nádory, endotoxémie, seps, poranění, porod, velké operace, HK (snižují hladinu antitrombinu III)

69. Splenomegalie. Hypersplenismus

Funkce: tvorba Ig, filtrace krevních elementů – zvláště ery – sníží-li se jejich deformabilita anebo mají-li na povrchu Ig, či složky komplementu; recyklace AMK globinu a železa hemu, tvorba bilirubinu

Průtok krve slezinou je značně pomalý – dá se přirovnat ke stagnaci krve, značně zvětšená slezina může obsahovat až 66 % krevních elementů

Erytrocyty označené IgG či C3a a C4a

Makrofágy můžou sníst celý ery nebo jen část: Heinzova tělíčka (s precipitovaným Hb), Howell-Jollyho tělíčka (zbytky NK) nebo parazity (Plasmodium malariae)

A. Splenomegalie

- **Příčiny:**

- **Portální hypertenze:** jaterní cirhóza, Buddův-Chiariho syndrom, trombóza lienální nebo portální žíly
 - **Expanze slezinných makrofágů:** chronická hemolytická anémie, chronické a subakutní infekce, paraziti (malárie, schistostomiáza), vrozené metabolické poruchy s hromaděním látek v makrofázích (Gaucherova nemoc)
 - **Expanze lymfatické složky sleziny:** virové a bakteriální infekce, SLE, některé lymfoproliferativní syndromy
 - **Extramedulární hematopoéza nebo leukémie:** myelofibróza, myelofitýzy, osteoporóza, CML
- Pracovní hypertrofie = hyperplazie makrofágového systému při odstraňování většího množství ery
 - Reakce lymfatické složky na antigenní podněty – bakteriální, virové, parazitární, houbové onemocnění, SLE
 - Zdroj patologické krvetvorby při akutní a chronické leukémii
 - Extramedulární hematopoéza z nenádorových příčin: myelofibróza, osteoporóza (podstata změny stromatu na hematopoetické není známa)
 - Portální hypertenze z jakýchkoliv důvodů
 - Poruchy metabolismu – amyloidóza, Gaucherova nemoc, Niemann-Pickova nemoc
 - Existuje i idiopatická splenomegalie

C. Hypersplenismus (zvýšená aktivita sleziny)

- Při jakémkoliv zvětšení sleziny může zachycovat větší množství buněk než obvykle (norma asi 30 % trombocytů a určité množství granulocytů) – trombocytopenie, granulocytopenie (leukopenie), i mírná anémie
- Soudí se, že zvětšená slezina tlumí krvetvorbu v kostní dřeni – neví se, jestli i u lidí a hlavně jak
- Splenektomie – přechodné (někdy i trvalé) trombocytémie, zvýšení granulocytů (přechodné), Howell-Jollyho tělíčka, ... pokud u dětí tak se nějak podílí na imunodeficitu
- 20 % lidí má akcesorní slezinu (splenektomie zde může mít menší či žádné následky)

70. Hemolytické onemocnění novorozence. Extramedulární hematopoéza

A. Hemolytické onemocnění novorozence (fetální erythroblastóza)

- **Příčiny:**
 - Normálně ikterus u velkého množství dětí ► rozpad plodových erytrocytů
 - Zde neshoda Rh faktoru matky a dítěte (Rh+ = přítomnost antigenu D)
 - Rh- jedinci si vytvoří Ig proti Rh+ při opakovaném setkání
 - ► Rh- žena má Rh+ dítě
 - Krevní oběhy jsou oddělené ► nic nehrozí
 - Při porodu (odlučování placenty) ► promísení ► matka si udělá Ig
 - Opětovný porod (počítá se i interrupce, transfuze) ► ...
 - Bilirubin je vychytáván placentou a odbouráván játry matky

- ▶ až po porodu ikterus
 - Může být ohrožen již během druhé poloviny těhotenství
 - Až hydrops congenitus universalis
- Nekonjugovaný bilirubin
- **Projevy:**
 - Ikterus
 - Hrozí průnik do mozku = jádrový ikterus ▶ nevratné poškození (mentální retardace, poruchy hybnosti a smyslů) (u dospělých se bilirubin do mozku nedostane)
 - Akutní fáze: křeče, poruchy příjmu potravy, vědomí až smrt
 - Obvykle hepatomegalie, anémie, až srdeční selhání
- **Diagnostika:**
 - Fyzikální vyšetření, KO, biochemie, Coombsův test
- **Prevence:**
 - Podání uměle vytvořené Ig proti Rh faktoru ▶ rychlá destrukce erytrocytů ▶ nestačí se vytvořit vlastní Ig
- **Léčba:**
 - Fototerapie, transfuze

B. Extramedulární hematopoéza

- Kompenzatorní mechanismus provázející stavy spojené s insuficiencí krvetvorné kostní dřeně
- Chronické anémie (nejčastěji u talasémie)
- Přímá destrukce: myelofibróza, nádorová infiltrace a toxické či radiační poškození
- **Výskyt:**
 - játra, slezina, uzliny a paraspinální oblasti mediastina, retroperitoneum, tymus, ledviny, nadledviny, plíce, pleura
- fyziologická ve fetálním období
- insuficience ▶ hematogenní šíření multipotentních kmenových buněk ▶ infiltráty (vzácně i do míšního kanálu ▶ útlak)
- **infiltrace:**
 - difuzní – zvětšení orgánu
 - ložisková – různý charakter
- **Projevy:**
 - Nespecifické
 - Dg. histologie

71. Etiologie a patogenetické faktory rozvoje arteriální hypertenze

A. Změny krevního tlaku

- $P = \dot{Q} \times R$ (analogie Ohmova zákona) ► střední krevní tlak
- Hranice:
 - o 140/90 mmHg, stanovena uměle
 - o 30/12 mmHg = plicní cirkulace
- Mechanismy zvýšení středního tlaku: Q, R, oboje
 - hypercirkulace $Q \doteq V_t \times f$;
 - odpor je dán upraveným Poiseuillovým zákonem: $R = k\eta d / \pi r^4$
 - Systolický tlak:
 - Žilní návrat a preload
 - Kontraktilita myokardu
 - Tepový objem
 - Rychlost vypuzení krve
 - Poddajnost velkých arterií
 - Odpor ve velkých arteriích (diastolický tlak)
 - Periferní odpor
 - Diastolický tlak:
 - Výše je určována intenzitou odtékání krve z velkých arterií
 - Systolický tlak
 - Periferní odpor (proti odtékání krve z velkých arterií)
 - Doba mezi systolami
- V 95 % primární (esenciální), v 5 % sekundární

B. Esenciální hypertenze

- Důsledek dysregulace mezi množstvím cirkulující krve a periferním odporem – nejspíše na počátku TK zvýšen kvůli zvýšenému SV, později se zvýší periferní odpor a hodnoty se nastaví na vyšší (baroreceptory)
- Ale nedochází k výrazné hyperperfúzi orgánů (kvůli autoregulačním mechanismům – hlavně ledviny, mozek)
 - o ALE po snížení TK může dojít k hypoperfúzi orgánů – protože je systém nastavený na vyšší hodnoty TK!
- ?? porucha reabsorpce Na⁺ v ledvinách – dochází k „šetření“ a tím hypervolémii – hypercirkulační stav a následné zvýšení periferní rezistence
- ?? reakce systémové cirkulace – tlaková diuréza – aby se více Na⁺ dostalo z organismu
- ?? zvýšená aktivita sympatického systému – méně pravděpodobné
- Zvětšení extracelulární tekutiny (zvýšení aktivity sympatiku) ► ↑ srdeční výdej a hypercirkulační stav ► ↑ perfuze tkání ► vasokonstrikce a ↑ periferního odporu ► zachovalá perfuze organu při zvýšení systolického/diastolického tlaku

C. Sekundární systémové arteriální hypertenze

- (tab.str.132)

I. Způsobené převážně zvýšeným periferním odporem

- i. Feochromocytom

- Nádor dřeně nadledvin či extramedulárních sympatických ganglií
- produkce hlavně noradrenalinu ► α 1-receptory ► vazokonstrikce,
- zmenšení objem venózní části ► redistribuce krevního objemu do arteriálního řečiště
- **KO**: záchvatovitá hypertenze nebo trvalá se značným kolísáním TK (ale i pozitivně chronotropní a inotropní; tlak může dosáhnout 300/150mmHg)
 - Katecholaminy jsou uvolňovány v paroxysmech
- ii. **Jednostranná stenóza a. renalis (reno-vaskulární hypertenze)**
 - renin ► ATI + ACE ► ATII + aminopeptidáza ► AT III ► aldosteron
 - vazokonstrikce (AT II, AT III) + retence Na^+ a vody (aldosteron)
 - hypervolémie zvyšuje CŽT a tím i preload pravé komory – tím zvýšen SV (Starling)

II. Způsobené převážně zvětšeným objemem krve a zvýšenou cirkulací

- i. **Primární hyperaldosteronismus (Connův syndrom)**
 - retence vody a natria, nejspíše se uplatní i odporová složka – reakce na hyperperfúzi
- ii. **Renoprivní hypertenze**
 - chirurgické odstranění obou ledvin
- iii. **Cushingův syndrom (hyperkortikalismus)**
 - asi u 80 % nemocných – nejspíše zvýšený SV jako u hyperaldosteronismu
- iv. **akromegalie**
 - kardiomyopatie, hypertenze, zúžení dýchacích cest, diabetes mellitus.
 - Příčinou hypertenze může být kardiomyopatie s diastolickou dysfunkcí, kdy je zvýšení afterload při hyperplastických změnách endotelu.
 - může přispívat také sekundární diabetes mellitus.
- v. **Polycythaemia vera**
- vi. **Podávání estrogenů**

III. Způsobené zvýšeným periferním odporem a zvětšeným objemem krve

- i. **Oboustranná ischemie ledvin a chronické selhání v konečném stadiu**
 - retence tekutin – nejprve působí i angiotensin II – ten se pak snižuje (snižuje se renin) takže odporová hypertenze přejde na volumovou – hemodialýza proto může sekreci reninu znovu aktivovat
- ii. **Hypertenze v těhotenství – preeklampsie, eklampsie**
 - u 5-14 % těhotných – arteriální hypertenze, proteinurie, otoky, event. oligurie – placenta je nejspíše zdrojem nějakých vazokonstrikčních látek

72. Patofyziologické důsledky arteriální hypertenze

A. Důsledky:

- Zesílená pulsace poškozuje endotel – rozvoj arteriosklerózy
- Zvýšení afterloadu – koncentrická hypertrofie – zvýšení potřeby O_2 (zároveň i pro větší práci)
- až excentrická hypertrofie
- Zvýšené riziko krvácení – epistaxe, z poranění, do mozku, sítnice
- Glomeruly – hyperfiltrace > fibrotizace – snižuje se GF, bývá proteinurie a hematurie – chronické renální selhání
- Hypertenzní retinopatie

73. Plicní hypertenze

- Mechanismus vzniku stejný, může vzniknout akutně (embolizace do plic)
- Mnohem významněji se uplatňuje primární zvýšení tlaku v plicních vénách (menší rozdíl mezi

vénami a arteriemi)

I. Hyperkinetická plicní hypertenze

- u zdravého nevzniká ani při velké zátěži, protože je současně velká vazodilatace v plicním řečišti
- **Při levo-pravých zkratech**
 - defekt síňového, komorového septa, neuzavřený ductus arteriosus
 - zvýšení objemu krve v plicní cirkulaci
 - plicní cirkulace reaguje přestavbou plicních arteriol, ve kterých mohutní svalová vrstva
 - ▶ snížení celkového průřezu ▶ zvýšení odporu
 - nutné chirurgicky odstranit dříve, než dojde k „fixaci plicní hypertenze“

II. Postkapilární plicní hypertenze

- = primární zvýšení tlaku v levé síň
- normálně tlak. gradient mezi a. pulmonalis a levou síní 10-20 mmHg, pokud se zvýší tlak v levé síni nad normu 10/1mmHg – musí se zvýšit i tlak v a. pulmonalis
- **Příčiny:** levostranné srdeční selhání, stenóza a insuficience mitrální chlopně, kardiomyopatie
- Pokud se nejedná o akutně vzniklý stav – dochází k hypertrofii PK

III. Reaktivní plicní hypertenze

- = vznik následkem vazokonstrikce (hypoxie – opak než systémové řečiště)
- onemocnění dlouhodobě způsobující hypoventilaci alveolů – chronická bronchitida, plicní emfyzém, ...ale také neuromuskulární onemocnění, nadměrná obezita nebo sy spánkové apnoe či pobyt v nadmořské výšce nad 3000 m n.m.

IV. Obliteráčnı́ a obstrukční plicní hypertenze

- Idiopatická primární plicní hypertenze**
 - vede k nevratné pravostranné srdeční hypertrofii a pravostrannému srdečnímu selhání
 - porucha signalizace receptoru pro cytosin BMP (bone morphogenic protein) – familiární nebo sporadická mutace
 - porucha stavby plicních arteriol
- Redukce plicního parenchymu**
 - plicní fibróza, chirurgické výkony – zmenšen celkový průřez plicní cirkulace
- Opakovaná tromboembolie do plic**
 - pravá komora může náhle pumpovat maximálně 40- 100mmHg – pokud ani to ne – akutní dilatace

74. Arteriální hypotenze. Cirkulační kolaps

A. Arteriální hypotenze - <100/65mmHg – akutní x chronický stav, příčina nízký srdeční výdej nebo nízký periferní odpor

I. Idiopatická (primární, esenciální) arteriální hypotenze

- Vyskytuje se u lidí, není považována za nemoc, nevyžaduje léčbu;
- působí problém akorát při rychlém vstávání – „zatočení hlavy“, mžitky před očima;
- naopak predisponuje jedince k dlouhému životu

II. Ortostatická arteriální hypotenze

- = fyziologická reakce na náhlou změnu těla z vodorovné do vzpřímené polohy – množství krve ve vénách dolní poloviny těla (především DK) se zvýší o 300-400 ml krve – přechodně se sníží žilní návrat, tím i SV asi o 20 % - přechodná arteriální hypotenze ▶ baroreceptory v karotických

sinech ► reflexní aktivace sympatiku a utlumení parasympatiku ► tachykardie, zvýšení ejekční funkce a perif. odporu

- Insuficientní systém u poruch ANS – zkouška jako test výkonnosti ANS
- Také často u starých lidí, DM, při farmakologické léčbě vysokého TK
- **Hypovolemické stavy**
 - dehydratace – zvláště izotonická (profuzní pocení, Adisonova nemoc, ...)
 - poruchy srdce – bradykardie, stenóza mitrální nebo aortální chlopně, snížená kontraktilita myokardu
 - déletrvající imobilizace

III. Chronická sekundární arteriální hypotenze

- Ortostatická hypotenze se může objevovat i jako stálá – nejčastěji nízký SV, či nízký periferní odpor
- Závažná příčina arteriální hypotenze je **septický šok**

IV. Plicní arteriální hypotenze

- Většina stavů, které způsobují systémovou arteriální hypotenzi způsobuje i plicní arteriální hypotenzi
- Narušuje ventilačně-perfúzní poměr: např. ve stroje se budou perfundovat jen baze a apexy budou mrtvou ventilací >>> ZVĚTŠUJE PODÍL MRTVÉHO PROSTORU NA PLICNÍ VENTILACI
- **Šoková plíce** – nedostatečná perfúze plic – nedostatek živin (kyslíku je dost)

B. Cirkulační kolaps

- = stav při kterém dojde náhle k úplnému nebo takřka úplnému přerušení cirkulace krve
- Srdeční zástava/srdeční synkopa
- **Příčiny:** přerušení srdeční činnosti, embolie do bifurkace truncus pulmonalis, náhlá a silná generalizovaná vazodilatace v cévním systému – „přerušit“ žilní návrat
- **Příčina poruchy vědomí:** značné snížení nebo úplné přerušení toku krve mozkem – nejčastěji ve stoji (průtok krve mozkem nejvíce ovlivňuje gravitace), náhlé snížení o 50 mmHg
- Mozek má nepatrné zásoby kyslíku do 10 s; pak zásoba anaerobní glykolýzy – 4-5 minut – doba po které při normální teplotě mozku hrozí jeho poškození následkem apoptózy a nekrózy neuronů

I. Srdeční zástava

- Bez KPR vede ke smrti
- **příčina:** nejčastěji ICHS, méně často hypertrofická nebo dilatační kardiomyopatie, či např. zásah elektrickým proudem
- Většinou komorová fibrilace; méně často úplná zástava srdeční činnosti – v obou případech asystolie a chybění arteriálního pulsu

II. Synkopa (přechodná, náhlá ztráta vědomí)

- Příčina nejčastěji náhlé změny ANS (neurogení synkopa) a AV bloky
- Predisponuje k tomu náhlá silná stimulace n. X (sinokarotický reflex, Okulokardiální reflex, úder na bradu či plexus solaris)
 - **Syndrom karotického sinu** – arterioskleróza karotických tepen, hypersenzitivita karotického sinu – již např. límeček košile, holení vyvolá sinokarotický reflex
 - **Neurogení synkopa** – aktivace parasympatiku (strach, bolest) – bradykardie, vazodilatace hlavně kosterních svalů (nauzea, slinění) – dlouhodobé stání ve vlhkém, teplém prostředí – ortostatická hypotenze, ortostatický kolaps – snížení žilního návratu a tím i SV – snížení perfúze mozkem
 - **Kardiální synkopa** – AV blokáda 3. stupně, sick sinus syndrome; v okamžiku tělesné námahy u

pacientů s aortální stenózou

- **Synkopa při kašli, Valsalvově manévru, defekaci** – zvýšení nitrohručního nebo nitrobřišního tlaku může způsobit snížený žilní návrat až synkopu

75. Cirkulační šok

- = patofyziologický stav, při kterém dochází ve většině tkání k jejich nedostatečné perfúzi krví, což může způsobit nedostatečnou dodávku kyslíku a živin a nedostatečné odstraňování metabolitů, že může dojít až k akutnímu poškození.
- Porucha na úrovni mikrocirkulace
- **mikrocirkulace dva významy:**
 - nutriční
 - cirkulační – udržování stálého TK pro udržování perfúze + redistribuce
 - při šoku se dostanou tyto dvě základní funkce do vzájemného konfliktu – udržování TK chce vazokonstrikci, nutrice chce vazodilataci – vždycky to dojde do formy vasodilatačního šoku
- **CIRCULUS VITIOSUS** – vznik pozitivních vazeb – kdy hypoperfundované tkáně jsou poškozeny a zhoršují výkonnost cirkulace, která je primární příčinou poškození
- Stav může vyústit v multiorgánové selhání
- **KO:** arteriální hypotenze – podstatný je náhlý pokles o 30-40 mmHg i více (proto u lidí s arteriální hypertenzí jakoby normální tlak); nedostatečné zásobování tkání – vznik metabolické, laktátové acidózy; aktivace SAS (kvůli hypotenzi), po počátečních stádiích se snižuje srdeční index pod 1,8 (norma 3,1-3,4)
- $CI = \frac{CO}{BS}$; $BS = 0.0071124 \times W^{0.425} \times H^{0.725}$ (cardiac index, body surface, weight, height)

A. Příčiny a klasifikace (↓ CI nebo generalizovaná vasodilatace)

- **Hypovolemický šok** – akutní krvácení, rozsáhlé popáleniny, dehydratace, syndrom „dřavých kapilár“
- **Kardiogenní šok** – rozsáhlý IM, akutní insuficience chlopní, ruptura ventrikulárního septa, srdeční tamponáda, rozsáhlá embolizace do plicnice, tenzní PNO
- **Distribuční šok** – septický šok, rozsáhlá A-V anastomóza, anafylaktický šok, neurogenní šok

Vasodilatační šok je forma distribučního, ale zároveň pozdní stadium prvních dvou

B. Stadia cirkulačního šoku

- Vždy se rozvíjí několik hodin, či desítek hodin
- **Kompenzační reakce**
 - především k udržení dostatečné perfúze myokardu, mozku, nadledvin, bránice, a. hepatica
 - pokud šokový stav trvá několik hodin, může dojít k buněčné dysfunkci – přednostně buňky citlivé v hypoperfundovaných orgánech – PT ledvin, centrální část jaterních acinů, enterocyty, buňky pankreatu
 - mimořádně závažné je poškození a dysfunkce endotelu a hl. svaloviny odporových cév
 - již zde je možná orgánová dysfunkce (citlivé orgány – ledviny)

– uvolnění proteolytický a jiných enzymů + metabolická a případně i respirační acidóza ►
z fáze kompenzace do fáze dekompenzace

- **Fáze kompenzovaná** –

– TK může být normální nebo stabilní hypotenze;
– fáze dekompenzovaná – TK se snižuje;
– fáze ireverzibilního šoku – organismus nereaguje na zásahy odstraňující původní příčinu šoku

- **„násilná vazodilatace“** –

– především hypoxie, acidóza – snížení kontrakční schopnosti hl. svaloviny medie arteriol –
převáží nad vasokonstrikčním působením SAS, angiotensinu II – další pokles TK
– navíc venuly se dilatují později – hypoxická ischemie se mění ve stagnační
– z poškozených kapilár může zvýšené unikat tekutina obsahující krevní bílkoviny – což
prohlubuje hypovolémii (CIRCULUS VITIOSUS)

- Při vazodilataci dojde k vyplavování látek z ischemických orgánů – zvláště ischemie GIT a pankreatu může být zdrojem látky s negativně inotropním účinkem na myokard – myokardiální depresorický faktor (CIRCULUS VITIOSUS),
- do cirkulace se také dostává TF – rozvoj DIC
- zvýšená tvorba ROS při ischemicko-reperfučním poškození – především poškozen endotel – tromby mikrocirkulace (↓ exprese xanthin dehydrogenázy + ↑ exprese xanthin oxidázy)

– Ireverzibilní fáze je plná bludných kruhů – hlavně problém s endotelem

- Vasokonstrikce: NA, AT II
- Vasodilatace: NI, ANP, adenosin, ↓ ATP, ↑ H⁺ a laktátu
- **Tkáně s α receptory:** prekapilární arterioly kůže, kosterní sval, GIT, pankreas, ledviny, játra, slezina

I. Hypovolemický šok

- Zmenšení krevního objemu o 20-30 % - snížení SV (snížený preload) – aktivace SAS – udržování TK

- ↓ průtoku tkání s převahou α adrenergických receptorů
- ↑ průtoku ostatních tkání = mozek, myokard, nadledviny, bránice a a. hepatica ► selektivní zvýšení periferní resistance

- ventilace horních částí plic se ve vzpřímeném postoji stává „mrtvou“ ventilací – zvětšuje se mrtvý prostor a hrozí celková alveolární hypoventilace

- perfúze plic je přímo úměrná CO ► hrozí respirační acidóza

- Zpočátku může být malá systolická – diastolická amplituda

– Arteriální hypotenze se projeví více na systolické komponentě ► diastolická komponenta závisí více na periferní resistenci + tachykardie (SAS) ► udržení diastolického tlaku

- **KO:**

- tachykardie, arteriální hypotenze, studená akra, oligurie, anurie, laktátová, event. respirační acidóza,
- při izotonických dehydratacích (zvracení, průjmy, polyurická fáze selhání ledvin, diuretika, osmotická diuréza, diabetes insipidus) se navíc přidává zvýšení Htk – zhoršuje perfúzi tkání – zvýšení viskozity, vznik mikrotrombů
- u 10 % ortostatická hypotenze, tachykardie (SAS), oligurie (ADH)

- **Syndrom „děravých kapilár“** – stav generalizované propustnosti mikrocirkulace pro krevní plazmu – většinou způsobené systémovou zánětovou reakcí (součást septického šoku) – působí svými důsledky hypovolémií – terapeutický obtížně zvládnutelný, doplňování tekutin způsobuje generalizovaný edém tkání

II. Kardiogenní šok

- Rozdíl proti hypovolemickému – zvýšení CVT či PCW
- Primární snížení tlakového gradientu: rozsáhlý IM, náhlé chlopenní vady, myxom, embolizace do a. pulmonalis (40–60 % obliterace)
- Primární snížení diastolického tlaku: ventrikulární tachyarytmie, tamponáda, tenzní PNO
- Odhad středního arteriálního tlaku: $SAT = \frac{2 DT + ST}{3}$

III. Distribuční šok

- = patologická snížení periferního odporu cirkulace, může vést k příznakům šoku, či kolapsu
- Není určováno potřebou dodávky kyslíku a ostatními nutričními potřebami
- Rozdíl oproti kolapsu a synkopě ► toto jsou jen přechodné stavy arteriální hypotenze

IV. Septický šok

- Většinou mu předchází bakteriémie, u G – klíčový endotoxin, v případě G+ nejspíše exotoxin, nebo generalizovaná infekce G+ bez exotoxinu – v tomto případě TNF, IL-1
- Patologická vazodilatace – nesouvisí s nutričními potřebami ani termoregulací – neřízená produkce NO – produkce iNOS v makrofázích po stimulaci endotoxinu a prozáněťových cytokinů
- **Sníží se afterload** – zvýší se ejekční frakce LK – zvýší se SV a SI; zvýšená úroveň buněčného metabolismu – febrilní stavy, generalizovaný zánět
 - rozdíl oproti kardiogennímu a hypovolemickému šoku
- Mechanismus poškození parenchymu není zřejmý – ptž tento šok „hypercirkulační šok“ – nejspíše otevření jinak uzavřených arterio-venózních spojek a obcházení vlastní mikrocirkulace
- Nebo možná vyplavení IL-1 – zvýšená teplota – hyperventilace – respirační alkalóza – posun křivky pro Hb doleva – snížení zásobování tkání kyslíkem
- Pak dochází k snížení výkonnosti myokardu a poruch propustnosti mikrocirkulace – vůbec se neví proč – obě poruchy spojeny s generalizovanou systémovou zánětlivou reakcí – snížení SV + hypovolémie (septický faktor myokardické deprese)
- **Komplikace:** rozvoj DIC, mikrotromby v plicní cirkulaci

V. Anafylaktický šok

- Generalizovaná vazodilatace způsobená degranulací žírných buněk, stav může být komplikován zvýšením permeability kapilár

VI. Neurogenní šok

- Generalizovaná vazodilatace – poškození CNS úrazem, nitrolebečním krvácením, slunečním úžehem

C. Patogeneze vasodilatačního šoku

- Konstrikce hladké svaloviny
 - stupeň fosforylace molekuly lehkého řetězce myosinu – myosin kináza x myosin fosfatáza
 - Ca^{2+} zvýší aktivitu MK a cGMP MP (NO, ANP)
 - KMP: -30- -60 mV ► depolarizace ► $\uparrow \text{Ca}^{2+}$ ► vasokonstrikce
 - hyperpolarizace ► zavření Ca^{2+}
 - \downarrow ATP (hypoxie, otrava CN, porucha mt) ► otevření K kanály závislé na ATP
 - $\uparrow \text{H}^+$, laktátu – propojení lokálního tkáňového metabolismu s lokální cévní resistencí
- = stav, při kterém je arteriální hypotenze způsobená neschopností hladkých cévních svalových buněk se kontrahovat – nereaguje na vasokonstrikční léky
- Vede k přesunu krve do žil – poddajnější
- Septický šok, ireverzibilní fáze posthemoragického či karioenního, otrava CO, CN, mitochondriální poruchy – stavy spojené s nedostatkem ATP a závažnou laktátovou acidózou; do vasodilatační formy řazen i anafylaktický
- Zvýšení SAS a RAAS – ztráta reaktivity odporových cév
- **Příčiny:**
 - Aktivace K^+ -kanálů, které způsobí hyperpolarizaci buněčné membrány hl. svalových vláken – závislé na ATP, také aktivace zvýšením H^+ a laktátu v cytoplazmě (+ adenosin, ANP, NO)
 - Tyto kanály normálně zavřené ► sulfonylurea je inhibitor a nepůsobí vasokonstrikci ► je ale účinná při léčbě vasodilatačního šoku
 - Nadměrná neřízená produkce NO (i adenosin, ANP) – produkce iNOS pomocí IL-1,6, TNF, $\text{IFN}\gamma$ – na rozdíl od eNOS – není inducibilní (► stálý zdroj NO ► \uparrow cGMP ► aktivace MK a nitrosilace K^+ kanálů závislých na Ca^{2+})
 - Vyčerpání zásob vazopresinu v neurohypofýze – při arteriální hypotenze tvořen ve velkých množstvích (experimentální zvířata s diabetes insipidus mají mnohem menší schopnost odolávat cirkulačnímu šoku)

D. Klinické monitorování cirkulačního šoku

- TK, diuréza, SF, celková hmotnost těla, vědomí ► NEINVAZIVNÍ
- SV, CVT, PCW ► INVAZIVNÍ
- ABR, laktát, Htk, koncentrace bílkovin v plazmě ► LABORATORNÍ

76. Vrozené srdeční vady. Hemodynamické důsledky pravo-levých a levo-pravých cirkulačních zkratů

Cyanóza = klinický příznak, způsoben přítomností deoxygenovaného (redukováného) hemoglobinu v krvi – modravé, cyanotické zbarvení kůže a sliznic (u černochoů odečitatelné jen na sliznicích) – pokud >50 g/l kapilární krve (norma asi 3 g/l) – samozřejmě závisí na množství Hb v krvi

- **Příčiny**
 - Nedostatečná saturace Hb kyslíkem – respirační insuficience
 - Pravo-levý cirkulační zkrat
 - Pomalý průtok krve tkáněmi – velká extrakce kyslíku
- **Centrální cyanóza** – cyanotické zbarvení kůže i sliznic; snížená saturace Hb v arteriální krvi kyslíkem; nebo methemoglobinémie
- **Periferní cyanóza** – v akrálních částech těla – zvýšená extrakce kyslíku z Hb

A. Acyanotické vrozené srdeční vady – s levo-pravým zkratem

- Různá manifestace a nástup symptomů
- Většina turbulentní proudění (ne defekt síňového septa – malý tlakový gradient) ► poškození endotelu ► predispozice k endokarditidě (při extrakci zubů se dává ATB profylaxe)

I. Defekt síňového septa

- LS: 1-11 mmHg; PS: 0-8 mmHg
- objemové přetížení pravé síně a pravé komory – rozvoj plicní hypertenze – může urychlit srdeční selhání
- může se změnit na pravo-levý (cyanóza)
- možnost vzniku síňové fibrilace z dilatace PS
- d < 0.5 cm – asymptomatické
- může být paradoxní embolie
- II ozva se nemění s inspiem ► normální nádech zvýší CVT ► zvýšení diastolické náplně PK
 - Defekt ► ↑ CVT ► ↓ tlakového gradientu ► stejné při inspiu a expiriu

II. Defekt komorového septa

- LK: 100-140 mmHg; PK: 15-30 mmHg
- zde větší tlakové gradienty – hemodynamické důsledky ve formě levo-pravého zkratu – objemové přetížení pravé i levé komory; postupné reaktivní zvýšení odporu kladeného průtoku krve plicním řečištěm – vznik fixní prekapilární plicní hypertenze
- chirurgická intervence před fixací plicní hypertenze

III. Průchodný ductus arteriosus

- Sestupná aorta + a. pulmonalis sn. (normálně ligamentum arteriosum)

- levá komora volumové přetížení, pravá komora tlakové přetížení
- ↑ TK v a. pulmonalis ► hypertrofie PK až P-L obrat = objevení cyanózy
- Holosystolický šelest, někdy i palpační chvění hrudníku
- Poměr plicní a systémové resistance normálně 0.17 (3 mmHg/l/min a 18 mmHg/l/min) – ne> než 0.7
- Vzniká u poporodní hypoxii – nezralost, respirační insuficience, vysokohorské prostředí, srdeční vada P-L)
- Rychlý ↓ d KT v oblouku aorty, velká s-d diference ► velký periferní puls

IV. Stenóza plicnice

- Větší v místě chlopně, norma 3.5 cm², <1.7 (mírná)
- Přetížení PK
- Skokový tlakový gradient (normálně plynulý) ► až dilatace a selhání PK

V. Stenóza aorty v místě aortální chlopně

- 3-4 cm², <1 cm²
- Predispozice je bikuspidální Ao chlopně (1-2 %)
- Tlakové přetížení LK, anginózní bolesti, závrať až synkopa

VI. Koarktace aorty

- Nejčastěji v místě ligamentum arteriosum
- Postduktální, preduktální
- Pod zúžením je většina krve z kolaterálního řečiště (interkostální, vnitřní thorakální, podklíčková a lopatková)
- KT> na pažích než na nohou

VII. Truncus arteriosus

B. Cyanotické srdeční vady – pravo-levý cirkulační zkrat

I. Transpozice velkých tepen

- Neslučitelné se životem, aorta začíná z PK, a. pulmonalis z LK; aby dítě přežilo je potřeba existující spojky – defekt síňového, mezikomorového septa; otevřený ductus arteriosus

II. Fallotova tetralogie

- Rozsáhlý defekt v komorovém septu
- Aorta nasedající na defekt
- Stenóza plicnice
- Hypertrofie PK
- KO: postižené děti zauímají pozici v dřepu – zvyšují odpor systémové cirkulace – zmenšení aktuální venózní příměsi; pravidelně bývá sekundární polycytemie; příznakem chronické hypoxie jsou také paličkovité prsty

III. Eisenmengerův syndrom (komplex)

- defekt v mezikomorovém septu + aorta nasedající na defekt + dilatovaná pulmonální arterie – původně levo-pravý zkrat se hypertrofií medie plicních arteriol na pravo-levý zkrat
 - o Chronická hypoxémie způsobí – sekundární polycytémii, zvýšenou viskozitu krve, hyperviskózní syndrom (únava, bolesti hlavy, závratě, poruchy zraku, parestézie) a rozšíření konců prstů

IV. Ebsteinova anomálie trikuspidální chlopně

- o Nadměrně vyvinutá + sestupný úpon zadního a septálního cípu směrem k apexu PK
- o Zmenšení PK ► ↑ p v PS
- o Centrální cyanóza

77. Stenóza a insuficience mitrální chlopně

A. Mitrální stenóza

- Takřka výlučně získaná porucha – revmatická horečka – fibrotizace chlopně, srůstání cípů v oblasti annulus fibrosus, kalcifikace cípů, ztlustění a zkrácení chordae tendinae
- Normálně 4-6 cm², porucha pod 2,5cm², <1 (těžké, klidová dušnost)
- **KO:** tlakové přetížení levé síně a její dilatace – přenáší se do plicních vén – vzniká postkapilární plicní hypertenze – dochází k transudaci do intersticia eventuálně i alveolů, při >30mmHg se otevřou kolaterály mezi funkčním plicním oběhem a nutriční bronchiální cirkulací – do alveolů a bronchů se mohou dostat ery – hemoptýza
- Komplikace: predispozice pro síňovou fibrilaci – riziko vzniku trombů
- **Dg.:** PCW zvýšený, nízkofrekvenční diastolický šelest, zesílení I. srdeční ozvy při uzavření mitrální chlopně a „klepnutí“ při jejím otevření; v EKG – P-mitrale; hemodynamické významné hypertrofie PK

B. Mitrální insuficience

- **Příčiny:** poškození cípů chlopně infekční endokarditidou, dysfunkce papilárních svalů, přetržení vláken chordae tendinae, dilatace levého srdce
- **KO:** objemové přetížení LK, tlakové a objemové přetížení LS
- Může vzniknout akutně nebo pozvolně; akutně – ischemie a infarkt papilárních svalů, rychlá destrukce chordae tendinae při infekční endokarditidě – LS není adaptována na roztahování – zvýšené tlaky se propagují do plicní cirkulace – může způsobit překrvení plic až plicní edém; chronicky vznikající změna je provázená postupnou dilatací LS – snižuje překrvení plic – predispozice pro síňovou fibrilaci
- Únava, malá fyzická výkonnost, dušnost; holosystolický šelest
- Prolaps mitrální chlopně – až u 7 % zdravých lidí, často u Marfanova sy

78. Stenóza a insuficience aortální chlopně

A. Stenóza aortální chlopně

- **Příčiny:** nejčastěji degenerace a kalcifikace (stařecká kalcifikace), anatomická predispozice je

- dvojčipá varianta
- Otvor asi 3cm² u dospělého člověka, zmenšení na 1,2cm² mírná porucha, zmenšení na 0,7cm² velmi těžká porucha srdeční hemodynamiky
- Patogeneze: zvyšuje afterload LK – koncentrická hypertrofie LK – zvýšený nitrokomorový diastolický tlak – levá předsíň proto také hypertrofuje – možnost vzniku atriální fibrilace; zmenšuje se EF LK, arteriální systolický tlak narůstá pomalu – zmenšení rozdílu mezi systolickým a diastolickým tlakem
- **KO**: závrať až synkopa při zahájení fyzické aktivity (vazodilatace způsobí velký pokles TK), angina pectoris, eventuálně příznaky levostranného srdeč. selhávání

B. Insuficience aortální chlopně

- **Příčiny**: infekční endokarditida, revmatická horečka, degenerativní změny, dilatace aorty při Marfanově syndromu, či syfilis
- **Patogeneze**: objemové přetížení LK – TO je zvětšen – zvyšuje se systolický tlak – LK proto přetížena objemově i tlakově; vyprazdňování levé síně do komory předčasně ukončeno – tlak v levé síni neustále zvyšuje; naopak v aortě tlak během diastoly rychle klesá – nepříznivé pro perfúzi koronárního řečiště
- **Akutní aortální regurgitace** – může vzniknout těžká dušnost až edém plic
- Při chronické aortální regurgitaci dochází k adaptační dilataci LK – zvýšení její poddajnosti – nedochází k tak významné kongesci plic, ale po několika letech také možné selhání levého srdce
- **KO**: systolický tlak se zvyšuje, diastolický tlak se snižuje – jednak se vrací do LK, jednak periferní vazodilatace z nutričních důvodů – velké rozpětí mezi ST a DT – **Corriganův puls**, může být pozorována až na nehtovém lůžku jako **Quinckeho pulsace**

79. Kardiomyopatie

Kardiomyopatie = primární onemocnění myokardu provázené poruchou funkce – sníženou schopností kontrakce nebo dilatace myokardu

Klasifikace: hypertrofické, dilatační, restriční

U všech tří je zvýšen nitrokomorový tlak v průběhu a na konci diastoly – propaguje se zpět do síní a venózního řečiště – LK takto postižena vždy, proto i LS

• Hypertrofická kardiomyopatie

- Hypertrofie hlavně LK, mezikomorového septa; zvýšený diastolický tlak – nateče méně krve; systolická funkce může být v pořádku nebo i zvýšená; u některých dochází během systoly k obturaci výtokové části, propagace do LS ► plíce ► kongesce
- **KO**: dlouho může být latentní, pak příčinou náhlé smrti – myokard predispozice pro vznik komorové fibrilace; pokud symptomatický – dyspnoe, stenokardie, synkopa – výtoková obstrukce nebo komorová fibrilace
- **Etiologie**: porucha sarkomery – v dnešní době známo 11genů – myozinové těžké, lehké řetězce, ... - výsledkem vždy dysfunkce sarkomery – hypertrofie jest specifický druh kompenzace; většinou AD, výskyt až 1:500

- **Dilatační kardiomyopatie**

- Dilatace VŠECH srdečních oddílů – snížena jejich kontraktilita – ejekční frakce snížena, větší systolický reziduální objem – během diastoly větší plnění krví – větší tlak – propagace do síní a vén
- Snížená kontraktilita LK – nízký systolický krevní tlak
- **KO:** může se rozvíjet asymptomaticky kvůli kompenzačním mechanismům: Frank-Starlingovy síly a zvýšení kontrakce SAS; příznaky charakteristické pro srdeční selhání – chladné končetiny, tachykardie, únava, ortostatické závratě, dyspnoe, plicní edém, otoky, ascites, hepatomegalie
- Nízký SV – aktivace RAAS – mohou zhoršovat srdeční selhání
- Při dilataci také může vzniknout insuficience mitrální a trikuspidální chlopně; také predispozice pro arytmie, můžou vznikat tromby v dilatovaných částech
- **Etiologie:** idiopatická nebo virová infekce a latentně proběhlá myokarditida; intoxikace – alkohol, kokain, ...hemochromatóza, amyloidóza, sarkoidóza, ...
- AD, AR, X-vázaná dědičnost... asi 10genů, některé pro dystrofin – aniž by se manifestovalo v kosterním svalu
- Nerovnoměrná atrofie, hypertrofie myofibril a intersticia, perivaskulární fibróza

- **Restrikční kardiomyopatie (kazuistika str. 243 – amyloidóza)**

- Snížená poddajnost srdce – dilatační porucha
- **Etiologie:** fibróza – neznámá, ozáření, hemochromatóza, sarkoidóza, amyloidóza, glykogenóza
- **KO:** podobné konstriční perikarditidě – snížený TO a zároveň zvýšený venózní tlak v systémovém i plicním řečišti

80. Poruchy krevního zásobení myokardu. Angina pectoris

81. Infarkt myokardu

82. Rozvoj změn EKG při ischemii a infarktu myokardu. Vysvětli mechanismus.

83. Patofyziologické důsledky infarktu myokardu.

ICHS – stav nerovnováhy mezi dodávkou a spotřebou kyslíku v myokardu; nejčastěji ischemická forma hypoxie; může být i hypoxická, či anemická forma – ale ty většinou jen stěžují nedostatečnou perfúzi

Normálně srdce využije asi 30ml O₂/min (10 % z celkové spotřeby v tělesném klidu) – spotřeba se může zvýšit až 5x – spotřeba více v LK (nejvíce v subendokardiální vrstvě) než v PK

Odhad TTI (tension time index): S_pxf

- $V_{O_2} = \dot{Q}_m \times C_{aO_2}$; p_{vO2} = 2.7 kPa (20 mmHg)

- ledviny: 5.3 kPa (40 mmHg); smíšená venózní krev: 9.3 kPa (70 mmHg)
- **Pro aktuální spotřebu rozhodující:** tenze ve stěně myokardu, celková masa, kontraktilita, srdeční frekvence
 - Tenze se snižuje hypertrofií – ale ta také zvyšuje spotřebu kyslíku
 - $\sigma = \frac{p \times r}{d}$; závisí i na rychlosti, hypertrofie ↓ spotřebu O₂ na g myokardu (ale více g ► ↑ spotřeba)
 - Při úplné srdeční zástavě se sníží spotřeba kyslíku na 6ml/min; fibrilující myokard asi 10ml/min – zvyšuje odolnost vůči hypoxii, ale právě hypoxie ho často způsobuje
 - Myokardu v klidu dodáno 210-240 ml krve/min – 42-48 ml/kyslíku – spotřeba 30ml/min – 65–70 % množství – jediným mechanismem při zvýšené potřebě kyslíku je zvýšený průtok krve (aniž by se kriticky snížila tenze kyslíku na venózním konci)!
 - Koronární rezerva – z 210-240 ml na 1000-1200 ml – odpor se musí snížit asi 5x
 - Situace, kdy rychle klesá tlak v diastole snižují perfúzi myokardu, také tachykardie zkracuje diastolu, během systoly stlačení drobných cév v myokardu
 - o Nejvíce subendokardiální v LK (↑↑ KT) - arteriální hypertenze, stenóza Ao a regurgitace
 - Průtok krve není plynulý – kolmé odstupy koronárek ► ↓ tlak při ústí = Venturiho efekt (+ otevřené cípy Ao částečně kryjí odstupy) ► po uzavření Ao je arteriální komponenta periferního tlaku = KT konzervovaném v oblouku aorty ► ↓ d KT ► ↓↓
 - o Regurgitace Ao, koarktace, A-V anastomóza, periferní vasodilatace při hypertyreóze)

- **Příčiny a následky zúžení koronární arterie**

- Pokud někde omezen přítok krve natolik, že za místem obstrukce maximální produkce vasodilatačních látek (adenosin, ...), je tady již vyčerpána koronární rezerva a v případě větší potřeby se projeví známky ischemie; zároveň může být vazodilatace v nepoškozených cévách – Rockefeller steal
- Klinicky významné zúžení přesahuje 60-70 % - nejprve se snižuje koronární rezerva – během fyzické námahy se zúžené místo stává místem největší rezistence proudění krve
- Zúžení o více než 90 % může způsobit, že postižená oblast nedostává dostatek kyslíku ani v tělesném klidu
- **Vasodilatace:** místní faktory mají dominantní efekt oproti nervovým – SAS
 - Adenosin (katabolit degradace ATP a ADP) – vzniká při insuficienci oxidativní fosforylace ► ↓ Ca^{2+} do hladkých svalových buněk v medii koronárních artérií ► vasodilatace
 - ATP, ADP, bradykinin, histamin, Ach ► NO a PGI_2
 - Jsou závislé na intaktním endotelu
 - Když někde adheze a agregace TC ► vasokonstrikční látky (TXA_2 , serotonin)
 - SAS
 - subepikardiálně α receptory = vasokonstrikce
 - subendokardiálně β_2 receptory = vasodilatace

- **Koronární artérie**

- ACD
 - mezi aur. dx. a ventr. dx., apex
 - PK a zadní část LK
- ACS
 - r. intervent. sept. post. – přední stěna LK, přední část septa, přední část PK
 - r. circumf. – postranní a zadní část LK

- **Příčiny zúžení**

- Nejčastěji arterioskleróza a trombus, jiné příčiny spasmus nebo tromboembolie; v oblasti menších arterií diabetická angiopatie, PAN, SLE, sklerodermie, ...
- Spasmus – predispozice je nejspíše poškození endotelu (snížením tvorby NO), dále adheze, agregace a aktivace Trombocytů – zdroj vasokonstrikčních látek (např. TXA_2 , serotonin)
- Myokard vydrží bez kyslíku 20minut – pozor na reperfuzní poškození
- Srdce jede hlavně na OXPHOS (málo využitelná anaerobní glykolýza) – glukóza, glykogen, MK, laktát, ketolátky, AMK
- Estrogen má protektivní vliv

- **Důsledky nedostatečné produkce ATP v myokardu na jeho činnost**

- Snížení tvorby ATP – snížení kontraktility i diastolické relaxace – paradoxní chování ischemické části myokardu – dyskineze, akineze – okolní myokard se totiž kontrahuje více
 - ► F-S zákon (\uparrow EDT = preload)
- Pokles EF, TO, zvýšený nitrokomorový tlak na konci diastoly
- Ztráta intracelulárního K^+ ► změna v T-Q – Pardeho vlna

- anginózní bolesti – nejspíše nahromadění laktátu, serotoninu a adenosinu
 - Překrvení plic, snížení jejich poddajnosti, dušnost
 - S4 ozva – síňový galop (F-S ► ↑ systoly síně)
 - náchylnost ke vzniku arytmií, dysfunkce papilárních svalů – přechodná mitrální regurgitace
- **Důsledky ischemie myokardu v závislosti na délce jejího trvání**
 - Ireverzibilní ischemie nastává po 20-40 minutách trvání
 - A) Adaptace myokardu na hypoxii – „přivykání“**
 - Krátkodobá expozice hypoxii může zvýšit odolnost myokardu vůči hypoxii – ochranný účinek přetrvává až 24 h (podstata ani mechanismus neznámé) – snížení rizika zániku i arytmií
 - Možná změna v metabolismu a tvorba větší zásoby ATP, nebo přivykání kapilární sítě – budování bohatší
 - B) „Omráčený“ myokard**
 - Přechodné období, během kterého základní funkce myokardu v různém stupni postiženy – snížená kontraktilita a snížená diastolická relaxace – plně reverzibilní dysfunkce
 - Možná porušená homeostáza intracelulárního kalcia – přetížení kalciumem během ischemie; nebo reperfuze poškození ROS
 - C) „Hibernující“ myokard**
 - Důsledek chronické hypoxie – dlouhodobě snížená kontraktilita a diastolická poddajnost – pokud je postižena velká část myokardu – může dojít k chronickému srdečnímu selhání
 - Strukturní změny kardiomyocytů – návrat k embryonálnímu fenotypu – úbytek sarkomer, úbytek sarkoplazm. retikula, perinukleární nahromadění glykogenu
 - Patogeneze opět neznámá – nejspíše chronická hypoxie – střídající se stavy ischemie a reperfuze poškození
 - Chvilí trvá, než se vrátí k normální funkci po obnovení perfúze
 - D) Akutní infarkt myokardu**
 - = výsledek úplné zástavy perfúze po dobu více než 20-40 minut; avšak již během 2 minut se sníží kontraktilita a poddajnost myokardu ischemické oblasti
 - ↓ O₂ a živin, ↑ metabolitů. Tkáňová acidóza ► apoptóza či nekróza = ireverzibilní
 - i. Změny stavu myokardu**
 - Zvláště v LK při systolách vyklenutí nebo ruptura postiženého místa
 - Infarkt transmurální = postihující celou šíři stěny
 - Transmurální- 1 ze 3 hlavních koronárních artérií
 - >1 h: bledé, namodralé, lehce oteklé ► ↑ během 4-12 h
 - 4 h: infiltrace neutrofilů ► zhoršení (O₂ radikály)
 - 18-36 h: purpurově červené až hnědé, koagulační nekróza
 - 48 h: šedé
 - 8-10 d: resorpce a jizva ► 2-3 m zkrabatělá ► 7 t zpevnění
 - LK ► vyklenutí či ruptura
 - Nad místem ischemie je přechodná perikarditida
 - ii. Předpokládaný mechanismus ischemického poškození vedoucí k AIM**
 - Za kritické se považuje zvýšení IC Ca²⁺ - nedostatek ATP, hromadění laktátu a IC acidóza (vliv na Na/h a Na/Ca ► ↑ IC Na a Ca), z buněk uniká K⁺ ► apoptóza, nekróza kardiomyocytů

iii. Systémové důsledky a možné komplikace AIM (obrázek str. 259)

- Ohrožení perfúze tkání a orgánů, oblast postižená AIM – akinetická, hypokinetická, dyskinetická – snížení SV – CIRCULUS VITIOSUS – snížení diastolického tlaku a zkrácení diastoly (vlivem SAS) vede k zhoršení perfúze myokardu
- Překrvení plic až edém – rychlé mělké dýchání, dyspnoe
- Bolest v oblasti dermatomů C7 až Th4
- Intenzivní bolest a arteriální hypotenze silné stimuly ANS – nauzea, pocení, tachykardie, studená a zpocená kůže
 - o ↑ kontraktility a periferního odporu ► ↑ spotřeba O₂ = základ bludného kruhu
- Později zvýšení tělesné teploty – účinky IL-1 a TNF z makrofágů během resorpce ischemického ložiska – také tvorba proteinů akutní fáze – zvýšená sedimentace ery
- Může se objevit S4 – zesílená kontrakce síní při vypuzování krve do ztuhlé LK
- Další komplikace: ruptura, aneurysma srdeční stěna, trombus, fibrinózní perikarditida

iv. Základní změny EKG

- AIM mohou doprovázet arytmie – komorová fibrilace příčinou smrti
- **Ranný potenciál** – poškozené kardiomyocyt zdrojem stálé depolarizace – zdroj el. Proudů v období po repolarizaci komor – dochází k denivelizaci celého EKG záznamu vyjma období segmentu ST – v tomto období celý myokard depolarizovaný
- **Elektrické okno srdeční** – v unipolární elektrodě snímající elektrické děje nad transmuralním infarktem nebo transmuralní jizvou – hluboký kmit Q, případně komplex QS
- **Q-infarkt** – abnormální kmit, který znamená šíření depolarizace od místa infarktu
 - o str. 262-263
 - o Stadium 0 – elevace vlny T
 - o Stadium I – Pardeho vlna – elevace úseku ST
 - o Stadium II – negativní symetrická koronární vlna T, prohlubuje se a rozšiřuje kmit Q
 - o Stadium III – úsek ST jde do původního tvaru, patologický kmit Q zůstává přítomný doživotně
- **Non-Q-infarkt**

v. Uvolnění diagnosticky významných látek z poškozeného myokardu

- Stupeň ↑ není jednoznačný ukazatel rozsahu patologického procesu
- Nejprve látky stresového stavu – kortizol, glykémie, leukocytóza, zvýšená sedimentace ery
- **Kreatinináza** – zdrojem mohou být i poškozené svaly – svalová degenerativní onemocnění, intramuskulární injekce, elektrická srdeční defibrilace (kardioverze) – podstatně specifičtější je CK-MB (myokardiální izoenzym), ↑ během 4-8 hodin (norma 48-72 h)
- **Kardiálně specifický cTnT, cTnI** – specifické ukazatelé nekrózy kardiomyocytů – přítomnost v plazmě přetrvává po 7-10 dnů
- **Myoglobin** – již při první hodině (rychlé snížení během 24 h – ledviny), přítomen i při poškození kosterních svalů
- **Laktát-dehydrogenáza (LDH)** – myokarditida, plicní embolie, onemocnění jater a žlučových cest, onemocnění svalů, hemolytická anémie, megaloblastická anémie, maligní nádory, nejpomalejší ↑, přetrvává 7-10 dní
- **AST** – i jaterní onemocnění a kongestivní hepatopatie při selhávání pravého srdce

vi. Remodelace komory

- Akutní IM je dynamický proces – asi 7 týdnů, komplikace viz str. 259
 - Nejčastěji Remodelace PK
 - Progresivní zvětšení a chronická dilatace
 - Příčiny: IM, ↑ tlak či volem, patologie
 - lokální aktivace RAAS – autokrinně nebo parakrinně podporuje růst kardiomyocytů
 - o Mechanický stres ► ↑ endotelin 1, AT II a aktivace antiportu Na/H
 - o ↑ exprese některých genů
 - o Hypertrofie kardiomyocytů a proliferace fibroblastů
 - o Často poruchy poddajnosti a diastolické funkce ► rozvoj dilatační kardiomyopatie
 - přesmyk metabolismu – ve prospěch zpracovávání glukózy na úkor mastných kyselin
 - ale není to plně kompenzováno – deplece ATP – přechod kompenzované hypertrofie myokardu do dekompenzovaného stavu srdečního selhání – připomíná metabolismus fetálního myokardu
 - připomíná metabolismus fetálního myokardu (více glykolýza)
- **Asymptomatická ischemie myokardu** – asi 30 % AIM proběhne asymptoticky
 1. **Stabilní angina pectoris**
 - Přechodná ischemie myokardu v souvislosti s fyzickou nebo emoční zátěží
 - **KO**: retrosternální tlak, svírání nebo bolest, spontánně ustupuje během 1-5 minut
 2. **Nestabilní angina pectoris**
 - Anginózní bolesti se nově objeví a jejich výskyt je častý, frekvence a intenzita potíží ztlačně zvýší; anginózní potíže i v tělesném klidu
 - **Příčina**: rychle se zvětšující aterosomový/trombotický uzávěr koronární arterie nebo její spazmy
 - **Prinzmetalova varianta** – spazmy koronární arterie
 - **Subendokardiální ischemie**:
 - o Vektor bude probíhat od hrudních elektrod ► horizontální deprese ST
 - o Klasická AP
 - **Subepikardiálně ischemie**:
 - o u variantní (Prinzmetalovy) AP
 - o vektor z endokardu do epikardu ► elevace ST

84. Konstriktivní perikarditida. Srdeční tamponáda

- **Perikarditida**
 - rozlišujeme suchou (fibrinózní) a exsudační
 - leukocytová infiltrace, hyperémie a depozice fibrinu (► adheze viscerální a parietální vrstvy)
 - exsudační: výpotek serózní, purulentní, sangvinolentní či hemoragický
 - akutní se může vyhojit bez následků nebo ztlustění a srůsty
 - při rozsáhlejších srůstech ► konstriktce srdce + mohou se ukládat Ca^{2+} ionty (zhoršování) ► konstriktivní perikarditida a pericarditis calcarea (pancéřové srdce)

- ↑ teplota, kašel s expektorací
 - Fáze:
 - I – konkávní elevace ST téměř ve všech svodech
 - II – normalizace ST a vln T
 - III – inverze T (bez patologického Q, nemění se voltáž R)
 - IV – normalizace (u chronického může přetrvat inverze T)
 - Při exsudační může kumulace výpotku v perikardiální dutině omezovat dilataci komor v diastole, tudíž zhoršovat i plnění komor
 - I malý výpotek může způsobit tamponádu srdce, vytvoří-li se rychle a naopak (při chronickém se zvyšuje poddajnost perikardu) ► jde o rychlost vzniku
 - Normálně asi 20-50 ml výpotku; patologicky až 2000ml
 - ET: idiopatická, infekce, akutní IM, urémie, nádorová onemocnění, systémová zánětová onemocnění, ...
- **Srdeční tamponáda**
 - manifestuje se, když tlak v perikardiální dutině dosáhne hodnot diastolického tlaku v PK a středního tlaku v pravé síni
 - V PK a LK se vyrovnávají diastolické tlaky – objevuje se pulsus paradoxus – v inspiriu dochází k poklesu TK, a naopak v expiriu hodnoty TK stoupají
 - KL:
 - syndrom ↓ CO: dušnost, závratě, úzkost, pocení, ↓ KT až šokový stav
 - ↑ náplň krčních žil, kongestivní zvětšení jater, nehmatný úder hrotu, oslabené ozvy, tachykardie, hypotenze
 - Nízká voltáž EKG a ploché či invertované T

85. Definice a klasifikace srdečních arytmí

- **Systém srdeční automacie**
 - Inherentní nestabilita membránového potenciálu
 - SA uzel:
 - PS (vyústění HDŽ), P buňky (pacemakerové) a T buňky (propojují SA uzel s okolní kontraktální tkání
 - Zásoben koronárním řečištěm, SAS
 - P buňky:
 - ↓ KMP: -70 až -60 mV (buňky Hissova svazku, Purk. vl., myocyty: -90 mV)
 - Nestabilní fáze IV ► spontánní ↓ membránového potenciálu
 - Specifické kanály
 - Na⁺ pomalu propustné ► -40 až -30 mV ► otevření napěťově řízené Ca²⁺ kanály ► zahájení rychlé fáze depolarizace (fáze 0)
 - Při patologických situacích (hypoxie, změny iontů, nadměrná stimulace SAS, ↓ teploty, léky, ...) ► jiné buňky zdroj automacie ► porucha srdečního rytmu
 - Více viz str. 189-193
- **Arytmie (dysrytmie)** je porucha tvorby nebo vedení vzruchu v převodním systému

srdečním – porucha srdečního rytmu

- **Klasifikace**

1. **Podle charakteristického klinického projevu**

- Bradykardie – pravidelná, <60/min
- Tachykardie – pravidelná, >100/min
- Bradyarytmie – nepravidelná
- Tachyarytmie – nepravidelná

2. **Podle místa vzniku**

- Supraventrikulární
- Ventrikulární – příčina v oblasti AV uzlu nebo komor

3. **Podle patogenetického mechanismu**

- Poruchy tvorby vzruchu
- Poruchy vedení vzruchu

86. Patogeneze vzniku srdečních arytmií (účinek lokálních a systémových faktorů)

- Porucha tvorby vzruchu, nebo porucha vedení vzruchu a šíření depolarizační vlny

87. Poruchy tvorby srdečního vzruchu

A. Vznik vzruchu v SA uzlu (homotopní automacie)

1. **Fyziologické vlivy na tvorbu vzruchu v SA uzlu**

- **Sinusový rytmus** (homotopní automacie)
 - SAS, adrenalin, teplota
- **Sinusová tachykardie (>100/min):**
 - SAS (fyzická aktivita, emotivní vlivy, pokles TK, hypoxie) a současný útlum vagové aktivity
 - přímým účinkem působí zvýšení tělesné teploty a hypertyreóza
- **Sinusová bradykardie (>60-50/min):**
 - zvýšení aktivity parasympatiku (zvýšení TK, sinokardiální reflex, okulokardiální reflex, ponoření obličeje do studené vody, silný emotivní zážitek, bolest)
 - přímo působí hypotermie a hypotyreóza
 - Také podkladem fyziologické respirační arytmiie, fyziologické bradykardie sportovců a starých lidí
- **Léky působí na automacii SA**
 - Tachykardie – atropin, adrenalin
 - Bradykardie – β -blokátory
- **Neurotransmitery**
 - A, NA, Ach
 - Jejich působení ovlivněno výše zmíněnými léky
 - Vliv na otevření nebo zavření „pacemakerových“ iontových kanálů ► ovlivnění rychlosti depolarizace během fáze IV
 - A, NA: zvyšují pohotovost k otevření
 - Ach: ↓, hyperpolarizace membrány P buněk

2. Změny frekvence SA uzlu při jeho poškození

- etiologie poškození -? ischemie, hypoxie, iontový rozvrat, acidóza, amyloidóza?
- **Sick sinus syndrome SSS**
 - záchvatovitá nebo déletrvající sinusová bradykardie s neadekvátně malým zrychlením při fyzické zátěži
 - **KO**: únava, závratě, poruchy vědomí, synkopa až srdeční selhání; velmi často období bradykardie střídáno paroxysmy tachykardie charakteru supraventrikulární tachyarytmie
- **Sinus arrest**
 - Sinusová zástava (více než 3 s)
 - Náhlá synkopa až závrať
 - Může být provázeno vznikem vzruchu v distálnější části = uniklá excitace či uniklý rytmus

B. Vznik vzruchu mimo SA uzel (heterotopní vzruchy)

- Vždy patologické, někdy však i u zdravých lidí – emoční, úzkostný stres – SAS působení adrenalinu/noradrenalinu

1. Pasivní heterotopní vzruchy (uniklé stahy a rytmy)

- Např. při sinus arrest nebo poruchy vedení vzruchu – vyznačuje se bradykardií

2. Aktivní heterotopní vzruchy

- extrasystola nebo tachyarytmie

i. Extrasystoly

- vzruch nebo série vzruchů vzniklých mimo SA uzel, které předběhnou vznik vzruchu v SA uzlu – přicházejí předčasně
- **Příčiny**: ischemie, hypoxie myokardu; iontový rozvrat, acidóza, účinek některých léků a drog; kofein, nikotin
- Maximální počet extrasystol, které ještě nemusí svědčit pro poruchu je 5 – mohou vznikat na podkladě ektopie nebo centry

- **Síňové extrasystoly**

- Ojedinelé nemají vliv na hemodynamiku – vlna P přichází dříve – komorový komplex bude nezměněn
- P může být invertovaná či bifázická
- Vzniká neúplná kompenzační pauza – protože vzruch vybijí SA uzel a posune vnitřní rytmus spontánních depolarizací dopředu
- Úsek R-R' = interval párování, vázanosti (coupling)
 - Více extrasystol a coupling stejný ► mikroentry
 - Variabilní ► více se uplatňuje ektopická aktivita

- **Junkční extrasystoly**

- nemají vliv na hemodynamiku, vlna P se většinou neznázorní – retrogradní depolarizace síní probíhá v období komorového komplexu

- **Komorové extrasystoly**

- Místo vzniku vzruchu je distálně od bifurkace Hissova svazku – komorový komplex je široký (depolarizace abnormálními drahami trvá déle) a tvarově netypický
- Kompenzovaná – 1 či více vzruchů z SA uzlu se neuplatní ► zastihne komory

v refrakterní fázi

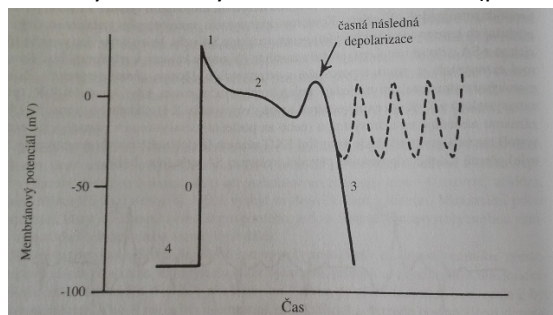
- Následuje úplná kompenzační pauza: součet R-R' před a R-R' za = 2* R-R
- Vsruch neovlivní rytmu SA uzlu – neprojde retrográdně AV uzlem – je „kompenzovaná“
- Monotropní extrasystola – bizarní, ale stále stejný tvar
- Polytopní extrasystoly – existuje dvě nebo více míst, které jsou zdrojem extrasystol
- !!! komorové extrasystoly téměř vždy zahajují komorovou tachykardii – komorové komplexy pak mají většinou tvar podobný komorovému komplexu iniciální extrasystoly!!!

ii. Spuštěná aktivita (triggered activity)

- =cyklický děj, při kterém se myokard opakovaně spontánně depolarizuje – nestabilita skupiny srdečních buněk – opakovaně se depolarizují a repolarizují bez impulsu z převodního systému

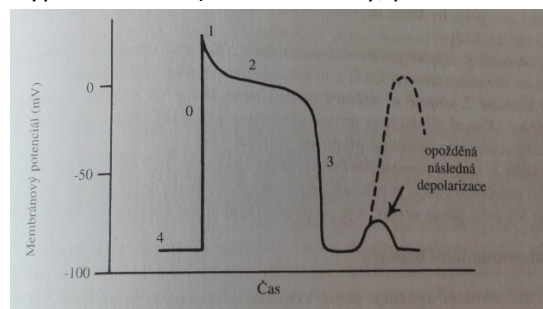
▪ Časná následná depolarizace

- Proces repolarizace nedosáhne obvyklé klidové negativní hodnoty ► je předčasně ukončen otevřením Na^+ a Ca^{2+} kanálů ► opětná depolarizace
- tvorba „torsade de pointes“ (kroucení, obtáčení vrcholů komplexů QRS) – tachyarytmie s charakteristickým sinusoidním kolísáním amplitudy kmitů R od pozitivního do negativního
- ↓ CO
- Hypoxie, hypokalémie, hypotermie,
- Pravděpodobnost zvyšuje prodloužení fáze 2 (plateau) – při hypokalémie
- Vrozený defekt: syndrom dlouhého QT (prodloužena repolarizace)



▪ pozdní následná depolarizace

- spontánní kolísání membránového potenciálu mezi stavem úplné repolarizace až hyperpolarizace a stavem úplné depolarizace
- jeden děj či série
- způsobuje ji především otevření Na^+ kanálů
- Hyperkalcémie (katecholaminy, předávkování digitalisu)



► „následná“ ptž následuje bezprostředně po normální depolarizaci

88. Poruchy vedení srdečního vzruchu

A. Šíření vzruchu přidavným svazkem

- Příčinou je patologická komunikace skrze annulus fibrosus mimo AV uzel
- Nejčastěji **Kentův svazek** – urychluje převod ze síní na komory – zkrácení PQ
- QRS začíná předčasnou depolarizací (▶ preexcitační syndrom) septa ▶ stane se součástí QRS jako tzv. δ – vlna
- Vrozená varianta:
 - o Wolfův-Parkinsonův-Whiteův syndrom – záchvaty tachykardie
 - o Lownův-Ganongův-Levineův syndrom (syndrom krátkého intervalu) – bez δ – vlny, jen zkrácený PQ

B. Blokády šíření vzruchu

1. Sinoatriální blokády

- **I. stupně** – šíření depolarizace z SA uzlu zpomaleno – bez hemodynamických důsledků, neprojeví se na běžném záznamu EKG
- **II. stupně** – některý vzruch se nerozšíří z SA uzlu na kontraktální myokard ani na AV uzel – chybění příslušné vlny P a hemodynamicky vypadnutí příslušné pulzové vlny
- **III. stupně** – žádný vzruch neopustí SA uzel, zdrojem rytmu je náhradní Pacemaker; od sinus arrest rozlišitelná jen speciálním EKG vyšetřením

2. Atrioventrikulární blokády

- **I. stupně** – prodloužení intervalu PQ nad 0,2s – bez hemodynamického dopadu
 - ↑ ton vagu, léky (digitalis, β -blokátory, antagonisty Ca kanálů)
- **II. stupně** – občasné nepřevedení vzruchu na komory
 - o **Typ I (Wenkebachův typ)** – Wenkebachovy periody – trvání intervalu PQ se postupně prodlužuje až se jeden vzruch nepřevede; hemodynamický efekt nevýznamný, až na určitou nepravidelnost pulzu
 - o **Typ II (Mobitzův typ)** – všechny PQ kratší 0,2s – občasné nepřevedení vzruchu ze síní na komory – největší nebezpečí náhle zhoršení – nepřevede se po sobě více než jeden vzruch nebo častěji přejde do 3.stupně; projeví se jako Adamsův-Stokesův syndrom – náhlá ztráta vědomí – srdeční synkopa, srdeční výdej se obnoví až po převzetí náhradním rytmem – blok vzniká distálněji pod Hissovým svazkem – proto vznikne náhradní rytmus pod – deformovaný komplex
- **III. stupně** – přes AV uzel se nepřevádějí žádné vzruchy ze síní na komory – disociace v činnosti síní a komor (dvě centra srdeční automacie)
 - o **KO:** pravidelný a pomalý puls 35-50/min – nodální rytmus – méně ovlivňován změnami sympato-adrenální aktivity – frekvence se nezvyšuje významně během fyzické aktivity

3. Blokády Tawarových ramének

- Pravého raménka zpožďuje činnost pravé komory, levého levé
- Na EKG rozšíření komplexu QRS >0,1s
- **Pravé raménko**
 - o Normálně depolarizace septa zleva doprava ▶ první V svody R

- Zde se nejdříve aktivuje LK ► kmit S ► otočení vektoru a aktivace PK ► R'
- ► rozštěp QRS ► RSR'
- Posuzujeme vzájemný poměr R a R' (větší je R a menší r)
 - Počátek TWr: $R' > r + QRS > 0,11s$ ► úplná blokáda
 - Distální část TWr + QRS na hranici normy ► neúplná blokáda
- **Levého raménko**
 - Septum zprava doleva ► negativní Q ve V_1 a V_2 a pozitivní ve V_5 a V_6
 - Aktivace PK někdy jako pozitivní kmit a zpomalená depolarizace LK pozitivní
 - Negativní a široký komplex ve V_1 - V_4 s diskordantně probíhajícími ST a vlnou T
 - Čím je úplnější, tím osa více horizontální
 - U lidí s kardiomyopatiemi, hypertensí, chlopenními vadami levého srdce a ISCH
 - **Levá přední hemiblokáda**
 - Častější – levý přední fascikulus je užší, má delší průběh a je vystaven většímu hemodynamickému tlaku ve výtokové části LK
 - Vektor ze začátku dolů a lehce doprava ► q ve I a aVL a r ve III a aVF
 - QRS doleva a nahoru ► R v aVL a hluboké S v II, III a aVF
 - **Levá zadní hemiblokáda**
 - Opačně
 - Silnější a zásobovaný z obou koronárek ► jeho postižení je známkou většího rozsahu poškození myokardu

C. Vracející se vzruch (reentry)

- Tvorba patologické excitační smyčky z místa v myokardu, ze kterého se šíří depolarizace
- Způsobuje rychlou srdeční akci, různé druhy tachyarytmií
- Může nastat, pokud mají sousední buňky různou rychlost vedení vzruchu a různé refrakterní periody
- Uspořádaná x náhodné reentry
- **Funkční reentry x morfologické reentry** – vrozená odchylka, vzniklá jizva
- Elektrofyziologický podklad fibrilací, flutteru, supraventrikulární tachykardie, ventrikulární tachykardie

D. Srdeční fibrilace, flutter a tachykardie

1. Srdeční fibrilace

- **Síňová x komorová**
- = chaotické šíření depolarizace myokardem bez zjevného pacemakeru nebo iniciačního místa
 - vznik chaotických „minikontrací“ – v srdečních oddílech nejsou generovány žádné tlaky a ↓ spotřeba O_2 (nejspíše ochranný mechanismus nenávratného poškození myokardu hypoxií – protože se generují malé tlaky)
- Příčiny: úraz elektrickým proudem, nadměrná dilatace srdečního oddílu (levá síň při mitrální stenóze, ...), hyperthyroidismus, kardiomyopatie, změny koncentrace K, Ca^{2+} , H, hypoxie
- **Síňová fibrilace** – nahrazení vlny P vlnkami F – frekvence 350-600 za minutu; komorové

komplexy mají normální tvar, ale zcela nepravidelně rozloženy

- Odráží chaotičnost elektrických dějů, které aktivují AV uzel zcela nepravidelně
- Hemodynamicky – malý pokles SV (asi o15%), nepravidelně nepravidelný arteriální puls
- KO: srdeční palpitace, dlouhodobě slučitelné se životem – predispozice k tvorbě trombů

- **Komorová fibrilace**

- Kontinuální nepravidelné vlnky s frekvencí 300 i více za minutu
- Příčiny: časná komorová extrasystola, nebo do ní přechází komorová tachykardie či flutter
- Neslučitelná se životem!!! – úplné přerušení srdečního výdeje
- KO: není hmatný puls, ztráta vědomí do 10 s, nevratné poškození mozku během 4-5 minut

2. Srdeční flutter (kmitání)

- Tachyarytmie, s vysokou frekvencí rytmických dějů (250-350 za minutu), na rozdíl od fibrilace pravidelný rytmus
- Podkladem fenomén uspořádaného reentry nebo časné následné depolarizace

- **Flutter síní**

- Převádí se jen každá druhá či třetí síňová depolarizační vlna – frekvence komorových systol poloviční nebo třetinová oproti frekvenci síňových systol – příznivý vliv – nezkracuje se tolik fáze diastolického plnění
- Paradoxně, „zlepšení“ funkce AV uzlu nebo snížení frekvence síňového flutteru – může zhoršit dopad na srdeční výdej

- **Flutter komor**

- 250-300 za minutu, problém s diastolickým plněním komor; existuje plynulý přechod mezi komorovou tachykardií a komorovým flutterem
- Určitá forma komorového flutteru je torsade de pointes

3. Tachykardie

- Fenomén reentry, následná časná nebo pozdní depolarizace

- **Supraventrikulární tachykardie** – normálně široký a tvarovaný komplex QRS, někdy přítomna i vlna P

- **Síňové SVT** – zdrojem vzruchů s frekvencí 100-200 za minutu není SA uzel – může jím být reentry fenomén, automatická aktivita ektopického místa, nebo mnohočetná ektopická místa

- o paroxysmální SVT – častá
- o automatická SVT (pozvolný nástup a ukončení)
- o multifokální SVT – několik tvarů a pozic vlny P

- **Atrioventrikulární junkční SVT** – reentry fenomén v oblasti AV uzlu a přilehlé (junkční) tkáni

- o Obvykle paroxysmální charakter, 140-180/min
- o Během záchvatu chybí P
- o Přerušení při podráždění vagu (karotický reflex, oční bulbus)

- **Atrioventrikulární reentry SVT** – přítomnost přídavného vodivého spojení mezi myokardem síní a komor – anatomický předpoklad pro vznik reentry smyčky – vytvoří se mezi AV uzlem a přídavným spojením

- Vedení může být antegrádní (ze síní na komory) či retrográdní
- **Ventrikulární (komorové) tachykardie**
 - Tachykardie (nad tři extrasystoly a $>100/\text{min}$) + tvarově abnormální široký komplex QRS, vlna P se vyskytuje bez vztahu ke komorovým komplexům
 - Monomorfní komorová tachykardie x polymorfní komorová tachykardie
 - **KO:** záleží na frekvenci – zhoršení nebo manifestace levostranného srdečního selhání – dušnost; ischemická bolest – zvýší spotřebu kyslíku, palpitace, synkopa, může přejít v komorovou fibrilaci
 - **Příčiny:** akutní, chronická ICHS; hypertrofická, dilatační kardiomyopatie; hypokalémie, hypomagnezémie, vrozený syndrom prodlouženého QT
 - U části případů není příčina známa – idiopatická komorová tachykardie

89. Sinusové a supraventrikulární arytmie

90. Komorové arytmie

91. Cirkulační důsledky srdečních arytmií

92. Vliv kalémie, kalcémie a natrémie na tvorbu a vedení vzruchu v myokardu. Projevy na EKG záznamu.

A. Kalémie

- 3.8-5 mmol/l

1. Hyperkalémie

- Klinicky významná od nad 6 mmol/l, nebezpečná nad 7 mmol/l
- Posuzovat ve vztahu k pH
- Retence (zvýšený příjem, snížená eliminace) či přesun do ECT
- ↓ koncentračního gradientu ► ↑ KMP (z -90 na -80 mV) až blok napěťově řízených kanálů (u srdce Ca^{2+} , ostatní Na^+)
- EKG
 - Vysoké hrotnaté T, zkrácení QT – dáno zrychlením repolarizace
 - Prodloužení PQ, vymizení aktivity síní (a vln P) – blok Na^+ kanálů ► porušení vedení vzruchu
 - Rozšíření QRS (upozorňuje na riziko zástavy) – blokem Na^+ kanálů
 - ► až komorová fibrilace
 - Zástava srdce v diastole
- Th: glukóza + insulin, kalcium, furosemid, ...
- Patogeneze změn na EKG:

2. Hypokalémie

- Zvýšení koncentračního spádu K ► zrychlení depolarizace a zpomalení repolarizace

- Nízké oploštělé až invertované vlny T, pozitivní vlnu U a prodloužení QT
- Nejlépe patrné ve II svodu
- Občasně supraventrikulární a komorové extrasystoly
- Riziko je kalémie menší než 3 mmol/l
- Výskyt: zvracení, průjemy, chronické podávání diuretik, laxancií, kortikoidů, primární a sekundární hyperaldosteronismus, i. v. podávání inzulínu u diabetického kómatu.

B. Kalcémie

1. Hyperkalcémie

- Nápadně urychluje repolarizaci komor.



Obr. 74

- EKG nález:
 1. Zkrácení úseku ST, a to vede ke
 2. Zkrácení intervalu QT
- Výskyt: myelom, nádory metastazující do kostí, hyperparatyreoidismus.

2. Hypokalcémie

- Prodlužuje repolarizaci komor.



Obr. 75

- EKG nález:
 1. Abnormální prodloužení ST, což vede k
 2. Prodloužení intervalu QT
- Výskyt: hypoparatyreoidismus, urémie, hepatální kóma, v průběhu akutní pankreatitidy, hypovitaminóza D.

C. Natrémie

1. Hypernatrémie

- ↑ aktivita RAAS, hypercirkulace

2. hyponatrémie

93. Srdečního selhání (příčiny, dělení, důsledky)

- Srdeční selhání je snížená schopnost srdce plnit svoji funkci při přečerpávání krve
- snížený srdeční výdej – důsledkem může být ↓ aKT
- nahromadění krve před LK, PK – ↑ CVT
- selhání „dozadu“ a „dopředu“

A. Srdeční selhání „dopředu“ a „dozadu“

1. Srdeční selhání „dopředu“

- ↓ TO – ↓ CO a SAT – kompenzační reakce cirkulace – SAS
- Častou příčinou je snížení srdeční kontraktility
- ↓ kontraktility LK ► ↓ TO a ↓ EF + ↑ EDV (residuální systolický objem)
 - Nezmění se EDP ► ne plicní kongesce
- **KO**: snížená fyzická výkonnost, únava, závrať na začátku fyzické aktivity, tachykardie, studená kůže, zvětšení diurézy v noci – minimální fyzická aktivita, zlepšení perfúze
- Může dojít až do obrazu kardiogenního šoku

2. Srdeční selhání „dozadu“

- Zvýšení nitrokomorového objemu a tlaku na konci diastolického plnění (plnicí tlak, preload)
- TO může být díky Frank-Starlingovým mechanismům normální, pouze patologický preload
- ↓ EF
- **LK** – překrvení plic, snížení poddajnosti, zvýšená dechová práce, hrozí plicní edém; noční asthma cardiale (redistribuce krve v plicích působením gravitace)
- **PK** – vv. jugulares, hepatosplenomegalie, periferní otoky závislé na gravitaci, ascites

3. Snížení poddajnosti komor během jejich plnění

- prvky obou typů
- ↑ tlaku během plnění ► když se nezmění vnitřní objem komory na konci diastoly ani její kontraktilita ► ↓ TO
- ↑ tlaku před komorou i ↓ CO
- Kompenzace: ↑ kontraktility ► ↑ TO, EF i CO (ale nesníží se překrvení vén před komorou)

4. Zvýšení vypuzovacího tlaku (afterloadu)

- Progresivní ↓ TO a klesání EF
- Kompenzace: ↑ kontraktility

B. Příčiny srdečního selhání

- Častou příčinou je snížení srdeční kontraktility – ztráta kardiomyocytů, jejich dysfunkce, fibróza myokardu, nahromadění amyloidu
- Nadměrné tlakové zatížení – masivní embolie, akutní hypertenzní krize
- Nadměrné objemové zatížení – náhle vzniklá aortální, mitrální regurgitace, ruptura mezikomorového septa, levo-pravý srdeční zkrat
- Omezení srdce ve své činnosti – tamponáda srdeční, perikarditida
- Poruchy elektrických dějů – arytmie
- **VLASTNÍ FUNKČNÍ PŘÍČINA JE TLAKOVÉ NEBO OBJEMOVÉ PŘETÍŽENÍ SRDEČNÍ PUMPY VE VZTAHU K JEJÍMU MOŽNÉMU VÝKONU**

1. Zvýšení afterloadu (tlakové přetížení)

- zvýšení periferní rezistence, zúžení otvoru, kterým krev srdce opouští (PK může náhle generovat tlak až 100mmHg, LK až 300mmHg = izovolumická maxima)

- zvýšení afterloadu působí zmenšení ejekční frakce a TO + v komoře zůstane nějaký objem
 - k němu další přiteče ➤ zvýší se preload ➤ větší roztažení Frank-Starlingův zákon ➤ ↑ sKT a TO
- akutní:
 - aktivace SAS ➤ ↑ kontraktility ➤ TO zachován za cenu ↑ KT
- chronické:
 - Srdce reaguje koncentrickou hypertrofií – to však zhorší její diastolické vlastnosti – dochází k městnání krve před srdcem
 - ↑ EDT ➤ ↓ plnění komory
 - U LK se přenáší ↑ EDT do plicní cirkulace ➤ postkapilární forma hypertenze, překrvení až plicní edém
 - Dlouhodobé tlakové zatížení však poškozuje i systolickou funkci komory – dochází ke snížení její kontraktility, nakonec může dojít i k dilataci – příznivé pro nebezpečí plicního edému, ale ↓ EF

2. Zvýšení preloadu (objemové přetížení)

- objemové přetížení srdeční pumpy – hyperkinetická cirkulace – zvýšený objem v komorách vede k zvětšení TO, srdce se adaptuje dilatací, případně s následnou hypertrofií
 - Dilatace: ↓ nitrokomorového tlaku na konci diastoly (↓ preload)
 - Sice dochází k zvýšení kontraktility, ale zvyšuje se tenze ve stěně dilatovaného myokardu – zvýšená spotřeba O₂ – toto zvýšené napětí snižuje hypertrofie myokardu
 - napětí se rozloží na větší počet myofibril – to ale opět vede k zvýšení spotřeby O₂
 - Nakonec ↓ kontraktility a sekundární systolická dysfunkce (nejasné důvody)
 - Zvýšené napětí indukují tvorbu ANP, BNP – natriureza vede k snížení objemu, dále působí vasodilatačně – působí tak proti SAS, RAAS – ty chronické selhávání ještě zhoršují
 - Hladina BNP se při chronickém selhávání zvyšuje – novinka v diagnostice a možná i v terapii (stejně účinky i nově objevený CNP – endotel intimy)

3. Snížení kontraktility a poddajnosti dlouhodobě přetěžovaného myokardu

- ↑ permeabilita sarkoplazmatického retikula pro Ca²⁺ (neví se) ➤ poškození mitochondrií ➤ ↓ ATP ➤ porušení transportních mechanismů a další ↑ IC koncentrace Ca²⁺ ➤ narušení relaxačních dějů (A a M vlákna částečně aktivována zbytky Ca²⁺ iontů) ➤ trvalé zkrácen
- při dlouhodobém působení i strukturní změny, včetně jejich zániku a náhrady vazivovou tkání

4. Akutní srdeční dilatace

- Náhlé ↑ afterloadu a systolické selhání
- Akutní dilatace síní: náhlá regurgitace mitrální či trikuspidální chlopně
- může sekundárně poškodit kontraktilitu myokardu – výrazným omezením vzájemného kontaktu aktinových a myozinových vláken nebo jejich úplným rozpojení – ireverzibilní ztráta kontraktility

5. Chronické objemové přetížení

- **LK:**
 - Chlopenní insuficience (Ao, M), defekt mezikomorového septa (s L-P gradientem)
- **PK:**
 - chlopenní insuficience (T, P), vady s hemodynamicky významnými cirkulačními zkraty
- **Všechny srdeční oddíly:**
 - Hypervolémie – polycytémie, selhání ledvin, infuzní léčba, excesivní přísun
 - ↑ CO kvůli ↓ periferního odporu – A-V anastomóza (Pagetova nemoc, ruptura břišní aorty s perforací do v. cava inf), ↑ teplo při hypertyreóze, kompenzační vasodilatace při insuficienci Ao chlopně

6. Dysfunkce myokardu

- Primární systolická dysfunkce
 - ↑ afterloadu nebo ↓ kontraktility
 - Kompenzace: ↑ preloadu (↑ EDV) ► F-S, ...; aktivace SAS
 - Th: ↑ preloadu, ↓ afterloadu (vasodilatační farmaka), ↑ kontraktility
- Primární diastolická dysfunkce myokardu
 - ↓ poddajnosti (norma EDV LK: 120 ml a nitrokomorový tlak <12 mmHg)
 - ↑ EDT (↑ preload při fyzické aktivitě nebo z důvodu hypervolémie může způsobit kongesci plic až edém)
 - ↓ perfúzní gradient v koronárním řečišti
 - Příčiny: ischemie, hypertrofie, fibróza, amyloid, ↓ poddajnosti endokardu, epikardu a perikardu

C. Klinické syndromy srdečního selhávání

1. Syndrom levostranného srdečního selhání

- Při chronickém přetížení srdce výraznější příznaky spojené s diastolickou dysfunkcí – dominují příznaky odvozené od zvýšeného nitrokomorového tlaku na konci diastoly
- **Plíce**
 - snížená poddajnost vůči tlakovým změnám – „kardiální“ dyspnoe
 - predispozice pro intersticiální či intraalveolární plicní edém ► další zhoršení fyzikálních vlastností plic
 - zhoršení difúzních vlastností alveolo-kapilární membrány ► ↓ difúze kyslíku a saturaci krve kyslíkem ► hypoxémie a centrální cyanóza
 - zvýšený tlak se propaguje i do bronchiální cirkulace ► příčina hemoptýzy
- **Plicní hypertenze** – zvýšená náplň + vazokonstrikce = přetížení pravé komory
- **Příznaky**
 - ↓ fyzická výkonnost, svalová únava, chladná kůže, snížení diurézy, dyspeptické obtíže ► kvůli SAS
 - Nykturie - ↑ perfúze ledvin v noci, v období minimální svalové aktivity a ↓ tonu sympatiku
 - negativní ovlivnění funkce CNS – prodloužení reakční doby, snížená schopnost koncentrace, až zvýšená spavost
 - hypoxie dechových center v mozgovém kmeni ► Cheyneovo-Stokesovo dýchání
 - Může být doprovázeno srdečními arytmiemi

- pulsus alternans – jedna pulsová vlna silnější, druhá slabší – patogeneze není zcela objasněna, nejspíše kolísání TO

2. Syndrom pravostranného srdečního selhání

- Pravá komora větší poddajnost vůči tlakovým změnám (EF norma 0,45-0,55; LK 0,68), velikost TO stejná jako u LK, akorát menší tlaky (15-30 mmHg)
- Příčiny: nejčastěji primární levostranné, levo-pravý cirkulační zkrat, srdeční vada, stenóza a. pulmonalis, poruchy plicní cirkulace, tromboembolická nemoc, plicní poruchy
- **Cor pulmonale** = vzniká z důvodu plicních poruch, kompenzační hypertrofie + dilatace
- Dominují příznaky od zvýšeného diastolického tlaku v PK
 - o Zvýšená náplň krčních žil – při poloze vsedě se zakloněním trupu o 45°, případná pulsace způsobena trikuspidální regurgitací, stejný původ i případná hmatná pulsace jater
 - o Edémy – na nich se eventuálně podílí i hypoproteinémie (kvůli venostáze v játrech), zvýšení tělesné hmotnosti až o několik kg – účast RAAS – sekundární hyperaldosteronismus
 - o ANP působí jako pojistný ventil proti nadměrné hypervolémii
 - o Zvýšený žilní tlak v DK predisponuje k vzniku chronické žilní insuficience DK – spolu se zpomalením pravděpodobnost žilní trombózy
 - o Venostáza ve splachnické oblasti – dyspeptické obtíže až malabsorpce – kardiální kachexie
 - o Nykturie může být způsobena noční mobilizací periferních edémů

D. Důsledky kompenzačních mechanismů při srdečním selhání

1. Zvýšená aktivita SAS

- Zvýšená kontraktilita myokardu – stimulace β -adrenergických receptorů – zvýšení ejekční frakce; pozitivně chronotropně zvyšuje srdeční frekvenci
- Zajišťuje redistribuci krevního oběhu, zvyšuje kontrakci vén – zvýšený žilní návrat; zlepšuje aktivní dilatační fázi diastoly
- Negativní účinky: predispozice pro vznik arytmií, v myokardu se zvyšuje spotřeba kyslíku; tachykardie zkracuje diastolu

2. Zvýšená aktivita RAAS

- Angiotensin II zvyšuje periferní odpor, zvětšuje krevní objem zadržováním izotonické tekutiny, hypokalémie

94. Mechanismy kompenzace srdečního selhání (význam a důsledky)
95. Patologické změny srdečního výdeje (nízký srdeční výdej, hyperkinetická cirkulace)
96. Levostranné srdeční selhání
97. Pravostranné srdeční selhání. Cor pulmonale
98. Ateroskleróza (příčiny a důsledky). Endoteliální aktivace a endoteliální dysfunkce.

Ateroskleróza = multifokální proces v cévní stěně, postihuje převážně arterie – způsobuje poškození cévní stěny – ektázie, ruptura, aneurysma, obturace lumen

Nejčastěji mozkové arterie, epikardiální, DK;

chronické mechanické poškození intimy tlakovými rázy krve – predilekční jsou místa arteriálních bifurkací, změna proudění z laminárního na turbulentní, arteriální hypertenze

1. Poškození endotelu a jeho dysfunkce

- Zvýšení permeability pro lipoproteiny, adheze monocytů a trombocytů
- možná i vztah infekce – Chl. pneumoniae, E. coli, H. pylori, CMV, Coxsackie
- hyperlipidémie, hypertenze, ?infekce, kouření ► poškození endotelu

2. Ukládání lipoproteinů v cévní stěně a buněčná infiltrace cévní stěny

- Hlavně LDL, či VLDL, možná se mohou dostávat i skrze neporušenou endotelovou výstelku – cholesterol z LDL může být z intimy pravděpodobně odstraňován HDL částicemi
- Lipoproteiny interagují s PG, dále dochází k jejich oxidativní modifikaci nebo neenzymové glykan; oxidované molekuly LDL nejspíše mohou aktivovat endotel – tvorba cytokinů a adhezivních molekul VCAM-1 (může zvýšit i turbulentní proudění krve), ICAM-1, P-selektin – zachycení monocytů – přeměna v makrofágy – fagocytují lipoproteiny (nejspíše se mohou vrátit zpět do krve) – pro aterosklerózu však typická tvorba pěnových buněk
- Dále LDL nejspíše – zmnožení fenotypově změněných hladkých svalových buněk – ztrácí schopnost kontrakce, získávají schopnost proliferace, sekrece cytokinů, proteinů – tvoří ECM; také mohou fagocytovat lipoproteiny a lipidy
- Drobná narušení endotelové výstelky mohou způsobit agregaci a adhezi trombocytů – aktivace – tvorba PDGF, TGF- β – proliferace hl. svalových buněk, fibrotizace tukového proužku

3. Degenerativní změny ateromového ložiska

- Pěnové buňky mohou podlehnout hypoxii – apoptóza, nekróza; pro to svědčí novotvorba cév z vasa vasorum – rozpad ateromového plátu může vyvolat vznik trombu; krvácení do ateromového plátu může zvětšit jeho objem nebo porušit výstelku – trombus

4. Adhese, agregace a aktivace trombocytů

- Drobná narušení ► adheze a agregace trombocytů ► aktivace ► PDGF a TGF- β ► proliferace hladkých svalových buněk a fibrotizace tukového proužku

5. Vztah aterosklerózy ke srážení krve a zánětovým dějům

- faktory \uparrow srážení krve: hyperfibrinogémie, hyperhomocysteinémie, apolipoprotein

6. Rizikové faktory rozvoje aterosklerózy

- Zřetelná souvislost: hypercholesterolémie, \downarrow HDL, arteriální hypertenze, \uparrow lipoproteinu, DM, mužské pohlaví, vrozené
- Positivní korelace: hyperfibrinogémie, hyperhomocysteinémie, kouření, obezita, fyzická nečinnost, menopauza, některé infekce

99. Tromboembolická nemoc.

- TEN = skupina trombofilních stavů a jejich důsledky
 - o Arteriální tromby a embolie
 - o Tromboflebitidy
 - o Hluboká žilní trombóza, postflebitický syndrom, plicní embolie
 - o DIC
 - o Mezenteriální vaskulární okluze
- Klasifikace dle výskytu
 - o Srdce: často ouško LS, fibrilace,
 - o Artérie: nejčastěji na aterosklerotickém podkladě
 - Koronární řečiště, mozková cirkulace, renální přívodné tepny, tepny končetin
 - Okluze tepen (krom koronárního řečiště) = periferní arteriální onemocnění
 - o Žilní: především hluboká žilní trombóza (flebotrombóza), spojené se zánětem = tromboflebitida

1. Patofyziologie

- Virchowova trias: poškození stěny, zpomalení krevního proudu, hyperkoagulabilita
- Bílý a červený trombus

2. Etiopatogeneze

- Multifaktoriální, kombinace exogenních a endogenních příčin
- Vrozené viz výše
- Získané
 - o Těhotenství, perorální antikoncepce a hormonální substituční léčba
 - o Autoimunita
 - o Maligní neoplasie
 - o Nefrotický syndrom a jaterní cirhóza
 - o Poruchy trombocytů – trombocytopenie indukovaná heparinem
 - o PNH

3. Tromboflebitida povrchových žil

- Příčiny

- Vzniká v důsledku dlouhodobé kanylace, jako následek infúze látek dráždících endotel. Často vzniká v patologicky změněné žíle (varix) nebo při systémových chorobách (Bürgerova nemoc, kolagenózy, malignity).

4. Hluboká žilní trombóza

- Hluboká žilní trombóza je vznik krevní sraženiny (trombu) v hlubokém žilním systému vedoucí k obstrukci – omezení toku krve žilou.
- Hluboká žilní trombóza postihuje primárně hluboký žilní systém (žíly bérce, popliteální žíla, femorální žíla až vysoká trombóza iliaky). Jedná se o nejčastější příčinu plicní embolie. Naproti tomu trombóza povrchových žil, která je většinou spojena i se zánětem – tromboflebitidou – ke vzniku plicní embolie nevede.

100. Venózní insuficience (příčiny a důsledky). Poruchy lymfatického oběhu.

A. Venózní insuficience

- Chronická žilní nedostatečnost je označení pro situaci, kdy žíly dolních končetin nejsou schopny plnit správně svou funkci – odvádět krev z dolních končetin.
- DK dva systémy žil: povrchový a hluboký (více krve, propojen s povrchovým)
- Chlopně (i spojky ► tok z povrchového do hlubokého) + svalová pumpa
- **Příčiny**
 - ↓ pevnost stěny, chlopně ► městnaní
 - Vrozená náchylnost, hormonální příčiny (těhotenství), dlouhodobé stání (neuplatňuje se svalová pumpa)
 - Terén poškozený hlubokou žilní trombózou
- **Projevy**
 - Pocit těžkých nohou, bolesti, záchvatovité křeče, křečové žíly, otoky, ↓ hojení až bércový vřed
- **Prevence**
 - Pohyb, ↓ hmotnosti, punčochy

B. Poruchy lymfatického oběhu

- **Lymfedém**
 - Lymfedém je označení pro otoky částí těla, které jsou zapříčiněny poruchou odtoku lymfy
 - **Příčiny:** vrozený a získaný.
 - **I. Vrozený lymfedém**
 - Otoky DK ► měkké ► tuhé
 - **II. Získaný lymfedém**
 - 1. Nádorová onemocnění – ucpaní zvenčí či zevnitř
 - 2. Léčba nádorových onemocnění – Zejména chirurgická léčba a ozařování mohou
 - 3. Růže (erysipiel)
 - 4. Filarióza

- **Projevy:** otoky (DK, šourek)
- **Diagnostika:** rozbor krve, ECHO srdce a zobrazovací metody (ultrazvuk, CT)
- **Léčba:**
 - 1. Léčba příčiny lymfedému – Je možná u nádorového onemocnění a u filariózy.
 - 2. Léčba otoků při lymfedému – před fibrotizací otoků

101. Obranné dýchací reflexy. Kašel.

- Kratschmerův apnoický reflex, kýchání, kašel,
- Chrání dýchací soustavu před poškozením, udržuje volné dýchací cesty

1. Apnoický reflex

- silně dráždivá látka způsobí při podráždění čichového aparátu zástavu dechu (apnoe)
- reflexní apnoe při polykání brání aspiraci potravy
- Dostředivá dráha: vlákna n. trigeminus z nosní sliznice, popř. vlákna n. olfactorius
- Centrum: dýchací centrum – v mozkovém kmeni
- Odstředivá dráha: vlákna vedoucí k motoneuronům všech dýchacích svalů

2. Kýchání

- vznikne drážděním receptorů nosní sliznice
- udržuje průchodnou dutinu nosní
- větší množství hlenu podráždí receptory a po velkém nádechu se silným výdechem se dutina uvolní
- Dostředivá dráha: stejná jako u apnoického reflexu
- Centrum: dýchací centrum
- Odstředivá dráha: stejná jako u kašlacího reflexu

3. Kašel

- Nociceptivní reflex ► podráždění receptorů v tussigenních zónách
 - Nejcitlivější v laryngu (oblast glottis, hlasových vazů a subglottis)
 - Trachea a bronchy (nejvíce v blízkosti větvení velkých bronchů)
 - Sliznice vedlejších dutin nosních, nosohltanu, Eustachových trubic, vnitřního ucha, zevního zvukovodu,
 - Těsně pod epitelem, mechanické podněty, termické, chemické, zánětlivé (edém, hyperémie)
- Dotváří se v prvních týdnech života
- Provázen prudkým kolísáním nitrohruďního tlaku
- napomáhá udržovat volně průchodné dýchací cesty
- stejně jako u kýchání – tento reflex vzniká nahromaděním hlenu nebo vdechnutím cizího tělesa, které dráždí receptory v oblasti hrtanu a rozdělení trachey
- po velkém nádechu s uzavřenou hlasivkovou štěrbinou stoupne tlak v hrudní dutině a po otevření štěrbinou proudí vzduch spolu s cizím tělesem ústní dutinou pryč
- Dostředivá dráha: vagová vlákna v n. laryngeus superior a senzorická vlákna n. trigeminus.
- Centrum: dýchací centrum.
- Odstředivá dráha:
 - motorická vlákna vedoucí z dýchacího kmene k míšním motoneuronům, které ovládají mezižeberní svaly;
 - motorická vlákna n. vagus, ovládající hlasivkovou štěrbinu.
- **Kašlací reflex:**
 1. podráždění (chemické, tepelné či mechanické);
 2. receptory: sliznice horních a dolních cest dýchacích, tussigenní zóny v oblastech zakončení bloudivého nervu (pleura, slezina, zevní ucho, žaludek, perikard);
 3. aferentní vlákna: senzitivní vlákna nervus vagus (nervus laryngeus superior);

4. centrum kašle: prodloužená mícha (n. ambiguus, n. retroambigularis), mozková kůra (ovlivnění vůli);
5. eferentní vlákna: motorická vlákna nervus vagus;
6. efektové svaly: dýchací svaly;
7. tlakový gradient přes 10 kPa;
8. proud vzduchu 150–280 m/s (kašel)

- **Klasifikace**

- Dle trvání:
 - akutní – bez ohledu na léčbu netrvá déle než 1 týden
 - subakutní – bez ohledu na léčbu netrvá déle než 3–4 týdny
 - chronický – trvající déle než 4 týdny
- Dle charakteru:
 - suchý (neproduktivní);
 - vlhký (produktivní);
 - štěkavý (akutní subglotická laryngitida)
 - zajíkávkový, záchvatovitý (černý kašel)

4. Škytavka

- jedná se o křečovitě stahy bránice
- vyvolána reflexně – drážděním bránice/látkově – přímým drážděním dýchacího centra
- charakteristický zvuk při škytavce – vzniká rychlým nasáváním vzduchu do plic, který uzavírá epiglottis (hrtanová příklopka)

5. Zívání

- nastává při klesání tlaku krve
- hluboký prodloužený vdech otevřenými ústy a následně krátký výdech

102. Aspirace cizích předmětů a tekutin. Obstrukce horních dýchacích cest.

A. Tonutí

- K rychlé ztrátě vědomí dochází, je-li příčinou srdeční zástava; také zvýšená svalová činnost může způsobit brzkou ztrátu vědomí
- V 10-20 % vznikne silný laryngospasmus – „Suché tonutí“ – nedojde k aspiraci podstatného množství vody – větší šanci na KPR než „mokré utonutí“
 - Sladká voda – resorpce – hypervolemie
 - Slaná voda – záleží na osmolaritě – většinou stáhne vodu do alveolů
- V obou případech poškození alveolo-kapilární membrány – vznik ARDS – šokové plíce – s parciální respirační insuficiencí – tzv. „sekundární“ utopení, rozvíjí se třeba za 15 minut, ale i za jeden či více dní

B. Aspirace žaludečního obsahu

- I malé množství – okolo 50ml, již může vyvolat akutní a progresivní respirační insuficienci
- pH <2,5 ► poškození alveolo-kapilární membrány ► vznik plicní atelektázy ► pravo-levý plicní zkrat, výrazná hypoxémie

C. Obstrukce horních cest dýchacích

- Nejčastěji bezvědomí při nevhodné poloze – „zapadnutí jazyka“; jinou příčinou aspirace cizího tělesa – nejčastěji špatně rozkousané potraviny; laryngospasmus
- Ztráta vědomí během 2 minut (v organismu je zásoba kyslíku na 2 minuty); zástava srdeční činnosti za 5-10 minut

103. Respirační insuficience

A. Hlavní kritéria jsou hodnoty krevních plynů v arteriální krvi:

- o $\downarrow p_aO_2$ – konstantní znak ► \downarrow saturace Hb (pulsní oxymetrie) – dobře se měří
 - o Hyperkapnie – variabilní znak (může být normokapnie i hypokapnie)
 - **Respirační insuficience I. typu (hypoxemická, parciální)** – hypoxémie a normální nebo snížený p_aCO_2
 - **Respirační insuficience II. typu (ventilační, globální)** – hypoxémie + hyperkapnie (a tedy také kompenzovaná či nekompenzovaná respirační acidóza)
- B. „latentní respirační insuficience“ – snížení jen při fyzické námaze (fyziologicky se nesníží při námaze)
- C. **KO**: cyanóza kůže a sliznic, námahová, či klidová dušnost; klinicky významné až při poklesu p_aO_2 pod 10 kPa (viz. Disociační křivka kyslíku)

A. Příčiny hypoxémie

- $\downarrow pO_2$ v alveolárním vzduchu (pod 13.3 kPa), zkrácení doby, atelaktáza části plic ► hypoxémie
- Čtyři mechanismy
 - o Lokální nebo celková alveolární hypoventilace
 - o Lokální poruchy ventilačně-perfúzního poměru
 - o Přítomnost P-V „plicního“ zkratu (také cirkulačního)
 - o Ztluštění alveolo-kapilární membrány

1. Lokální nebo celková alveolární hypoventilace

- V hypoventilovaných alveolech je $p_aO_2 < 13.3$ kPa
 - o Krev protékající těmito alveoly bude mít maximální pO_2 rovnou pO_2 alveolů
 - o V hypoventilovaných alveolech se $\uparrow pCO_2$ ► $\downarrow p_aO_2$ (celkový tlak se nemění)
- Příčiny:
 - o Zúžení bronchiolu, nedostatek surfaktantu, kolabování a komprese dýchacích cest, fibrotické změny a jiné příčiny \downarrow poddajnosti v oblasti alveolu

2. Porucha ventilačně-perfúzního poměru (V_A/Q)

- hyperventilace jednoho alveolu dostatečně nekompenzuje hypoventilaci jiného alveolu, z hlediska kyslíku přijatého krví (Hb nemůže být nasycen nad 100 %!)
- Porucha zesílí, když se k nerovnoměrné ventilaci alveolů přidá nerovnoměrná perfúze
 - o Porucha regulace tonu hladkých svalových buněk medie
 - Septický šok, vasodilatační cirkulační šok, poruchy jater (hepatopulmonární syndrom)

- ► ortodeoxie – zhoršuje se ve vzpřímené poloze těla
- „2 extrémní stavy“
 - Mrtva ventilace: alveoly jsou ventilovány, ale nejsou perfundovány
 - Plicní zkrat: alveoly nejsou ventilovány, ale jsou plně perfundovány

3. Plicní zkrat

- Krev proteče plicemi, ale nepřijde do nepřímého kontaktu s alveolárním vzduchem – funkční zkrat – hodnoty plynů zůstanou po proběhnutí plicí stejné jako smíšená venózní krev
 - $p_{O_2} = 5.3 \text{ kPa}$ $p_{CO_2} = 6 \text{ kPa}$
- Fyziologický plicní zkrat
 - představován nutriční bronchiální cirkulací – asi 1 % SV
 - záněty bronchů, bronchiektázie, plicní nádory ► ↑ spotřebu
- Patologický plicní zkrat
 - atelektázy, plicní edém, plicní zánět, primární nádory, metastázy, pneumotorax
 - přesměrování plicní cirkulace přes venózní spojky do bronchiální cirkulace – embolizace
- Deficit kyslíku činí 50ml/l krve, případně i více
- Malá citlivost na oxygenoterapii

4. Ztluštění alveolo-kapilární membrány a poruchy difúze plynů

- Při stálém tlakovém rozdílu je množství plynu, které přejde přes alveolo-kapilární membránu, nepřímo úměrné její tloušťce – intenzita difúze ale také závisí na difúzních vlastnostech plynu – CO_2 má lepší než O_2

• Difúzní kapacita plic (transfer faktor)

- Krev protékající plicemi člověka potřebuje získat za minutu min. 200-250 ml O_2 ► ↑ saturace Hb v 5 l krve z 75 na 100 % = minimální potřebná celková difúzní kapacita plic pro kyslík
- Celková difúzní kapacita plic – transfer faktor (faktor přenosu) – dána především celkovou velikostí plochy, na které se difúze uskutečňuje (A) a průměrnou difúzní vzdáleností (d)
- $V_{O_2} = k \times A \times (p_A O_2 - p_{kap} O_2) / d$ $p_A O_2 - p_{kap} O_2$ - tlakový gradient
- $D_{O_2} = k \times A / d$ $D_{O_2} = V_{O_2} / (p_A O_2 - p_{kap} O_2)$

• Změny difúzní kapacity plic

- Při fyzické námaze musí za minutu projít do krve třeba až 3500 ml kyslíku – transfer faktor se při fyzické námaze zvětšuje – především zvýšením A (celková difúzní plocha) – velké dechové objemy více rozepnou plíce – tím se rozepnou více alveoly i intersticiem s kapilárami + více se natáhne alveolo-kapilární membrána – tím se zmenší difúzní vzdálenost (d)
- Současně se krev pohybuje rychleji – a ery se oxygenují až ve 2/3 či na konci kapiláry (v klidu již v 1/3) – u zdravých lidí proto ani při fyzické námaze neklesá parciální tlak kyslíku v krvi a saturace Hb se stále blíží 100 %
- Latentní respirační insuficience
 - Ztluštění např. intersticiální plicní edém, plicní fibróza
 - Funkční rezerva ► v klidu asymptomatické
 - Námaha ► může se objevit cyanóza

B. Hyperkapnie u respiračního selhání

1. Příčiny hyperkapnie

- Při konstantní produkci tkáněmi je intenzita alveolární ventilace naprosto převažujícím faktorem, který určuje množství CO_2 v organismu
- Hyperkapnie má tedy většinou jednu příčinu – celková alveolární hypoventilace
- Alveolární ventilační rovnice: $p_A\text{CO}_2 = 1/V_A$ (zjednodušená verze)
- Hyperventilace jedněch alveolů kompenzuje (nebo i překompenzuje) hypoventilaci jiných alveolů – z hlediska vylučování CO_2
- Hyperkapnie vznikne pouze tehdy, když součet alveolární ventilace všech perfundovaných alveolů – celková sumární alveolární ventilace – bude nízká vzhledem k aktuální produkci CO_2 v metabolismu
- $V_A = V_E - V_D$... příčinou celkové alveolární hypoventilace je malá celková plicní ventilace a/nebo zvětšení podílu ventilace mrtvého prostoru
- !!!HYPERKAPNIE NEPROVÁZÍ LOKÁLNÍ ALVEOLÁRNÍ HYPOVENTILACI!!!
- Ani ji nezpůsobuje ventilačně-perfúzní nerovnoměrnost; prodloužení difúzní dráhy – CO_2 má asi 20x vyšší koeficient difúze než kyslík, dokonce ani pravo-levý funkční plicní zkrat

2. Působení hyperkapnie na organismus

• Acidóza a její účinky na CNS

- Acidifikace vnitřního prostředí, narkotický (tlumivý) účinek na CNS (může tlumit dechová centra) ► CIRCULUS VITIOSUS
- Vyvolává vazodilataci
 - o Kůže: teplá, dobře prokrvená kůže
 - o Mozek: hrozí edém mozku – bolesti hlavy, městnavá papila, zvýšení tlaku CSF
- Může ovlivnit funkce CNS – snížení mentálního výkonu, neklid, třes, šubavé pohyby, setřelá řeč, somnolence až kóma, ...

• Prohloubení alveolární hypoxie a hypoxémie v krvi

- Rovnice alveolárních plynů [respirační kvocient = 0.8]: $p_A\text{O}_2 = p_i\text{O}_2 - 1.25 \times p_a\text{CO}_2$
- hyperkapnie může zesilovat alveolární hypoxii

C. Hypokapnie

- často provází parciální respirační insuficienci
- důsledek ↑ dechového úsilí

1. Příčiny hypokapnie

- vždy nadměrná alveolární ventilace ve vztahu k množství CO_2 vyprodukovaného tkáněmi
- hypoxémie, stres, hysterie, metabolická acidóza, otravy způsobující acidémii, patologický proces v CNS stimulující dechová centra

2. Působení hypokapnie na organismus

- alkalóza ► ↓ stupeň ionizace kalcia ► ↑ neuromuskulární dráždivosti (až generalizované křeče)
- vazokonstrikce mozkových cév ► ↓ zásobení mozku ► točení hlavy, závrať, ...
 - umělá hypokapnie při UPV, může zabránit edému mozku

D. Řízení plicní ventilace při respirační insuficienci

- Optimalizace k výměně krevních plynů a dechové práci
- Aferentace z několika kategorií receptorových struktur

1. Centrální chemoreceptory

- Na ventrální části prodloužené míchy
- V nepřímém kontaktu s CSF – aktivita silně ovlivňována změnami $p\text{CO}_2$ – ten v blízkosti blíže neidentifikovaných buněk reaguje s vodou za vzniku H^+ - vlastní podnět pro receptory
- $\uparrow p_a\text{CO}_2$ o 1 mmHg ► \uparrow respirace o 2-3 litry/min
- U jedinců s chronickou hyperkapnií je část H^+ vypufrována HCO_3^-
- U jedinců s normální tenzí kyslíku v arteriální krvi je aferentace z centrálních chemoreceptorů určující pro ventilační úsilí – ze stejných důvodů tyto centra stimuluje i metabolická acidóza – $\uparrow \text{H}^+$ a $\downarrow \text{HCO}_3^-$ v CSF (reaguje pomaleji – pomalá výměna HCO_3^- mezi krví a CSF)
 - $\uparrow \text{CO}_2$ v krvi ► $\uparrow \text{HCO}_3^-$ ► postupné přesouvání do CSF

2. Periferní chemoreceptory

- Přímo napojeny na aortu a a. carotis – získávají „vzorek“ arteriální krve – reagují především na tenzi kyslíku v arteriální krvi – buňky se následkem poklesu tvorby ATP v mitochondriích depolarizují (takže také citlivé na mitochondriální jedy – kyanid)
- Přenos n. IX – karotická tělíška; n. X – aortální tělíška
- Jsou aktivovány hlavně pokud $p_a\text{O}_2$ klesne $<10\text{kPa}$ (hyperkapnie jejich reaktivitu zesiluje, hypokapnie tlumí)

3. Reaktivita dechových center

- Jejich reaktivitu na podněty z centrálních i perif. chemoreceptorů snižuje – acidóza, zvýšení tenze CO_2 , tkáňová hypoxie v mozk. kmeni; spánek, léky – barbituráty, morfin

4. Řízení plicní ventilace

- hlavní je množství CO_2
- rychlá regulace ABR (centrální chemoreceptory)
- u nemocných: $\downarrow p\text{O}_2$ ► silný stimul pro periferní chemoreceptory ► urgentní a silná stimulace dechových center
 - je jiné u jedinců narozených ve vysoké nadmořské výšce a u vrozených P-L srdečním zkratem

104. Alveolární hypoventilace

105. Poruchy poměru ventilace/perfúze

A. Poruchy perfúze plic

1. Zvětšení fyziologické venózní příměsi (ta je asi 2 % - bronchiální cirkulace)

- Zřetelně patologická je nad 7 %; může se zvýšit při zánětových procesech probíhajících ve stěnách bronchů, event. při bronchiektáziích; také embolizace

2. Embolizace do plicnice

- Vznik lokálních poruch ventilačně-perfúzního poměru – stav pravidelně doprovází arteriální hypoxémie – nejspíše kvůli zvýšení přechodu neokysličené krve z plicní cirkulace do bronchiální

3. Arteriální hypotenze

- Zesílení fyziologické nerovnoměrnosti mezi alveolární ventilací a perfúzí závislé na gravitačních silách – převažuje perfúze méně ventilovaných částí plic – ortodeoxie
- ↑ se fyziologický mrtvý prostor ► hrozí alveolární hypoventilace

4. Zvýšení obsahu krve v plicní cirkulaci

- Riziko vzniku plicního edému, zvýšení práce dýchacích svalů (tkáň je méně poddajná)

5. Plicní hypertenze

- Viz výše
- Reaktivní forma plicní hypertenze: způsobená ↓ $p_{A}O_2$ (plicní onemocnění, ↑ nadmořská výška, ...)
- Primární plicní hypertenze: patologické změny plic, mutace genů jejichž produkty zprostředkovávají reakci na TGF- β
 - Proliferace hladkých svalových buněk ► ↑ odpor plicních cév

106. Poruchy difuze plynů přes alveolo-kapilární membránu

- Celková plocha pro výměnu plynů je asi 60-160 m², průměrná tloušťka normálně asi 1,6 μ m
- 3vrstvy: alveolární epitel, kapilární endotel, pojivovou tkáň
- Fyzická námaha: rozvinutí alveolů a sept, ↑ proudění krve (výměna plynů probíhá ve větší části kapiláry – normálně v první třetině)

A. Redukce účinné plochy alveolo-kapilární membrány

- Chirurgické odstranění části plic, pneumotorax, ventilačně-perfúzní nerovnováha, emfyzém, plicní fibróza

B. Ztluštění alveolo-kapilární membrány

- Fibrotizace, intersticiální plicní edém, intersticiální pneumonie – dochází k prodloužení difúzní vzdálenosti

• Vyšetření D_{O_2} (transfer faktoru)

- Velikost celkové difúzní kapacity plic pro kyslík lze zjistit testem pomocí CO; snižuje se při anémii, zvyšuje při polycytémii
- (↓ se difúzní plocha, krev se nasýtí kyslíkem dříve než v první třetině)

• Transfer faktor plic pro kyslík a oxid uhličitý

- Při redukci alveolo-kapilární membrány nebo jejím ztluštěním většinou vzniká respirační insuficience I. typu – p_{tž} CO₂ asi 20x vyšší difúzní koeficient než kyslík

C. Zvýšení propustnosti alveolo-kapilární membrány pro vodu a proteiny krevní plazmy

- Starlingova rovnice: $F = A \times L_p [(p_{kap} - p_{interst}) - \sigma(\pi_{kap} - \pi_{interst})]$
 - A: filtrační plocha
 - L_p : hydraulická vodivost
 - σ : reflektivní koeficient pro proteiny (míra propustnosti, kde 1 je nepropustný)
- Je také důležité odvádění tekutiny lymfatickými cestami
- Mechanismy:
 - Překrvení ↑ p_{kap} a A
 - Poškozená kapilára může ↑ L_p a σ

- Až prolomení epitelové výstelky ► tekutina do alveolů ► může se zpětně resorbovat, ale proteiny zůstanou ► koagulují na povrchu (některé odstraní makrofágy) ► trvalé ztluštění
- Může být způsobeno poškozením ze strany alveolů nebo ze strany kapilárního endotelu nebo zánětem probíhajícím v intersticiu

D. Změny fyzikálních vlastností alveolo-kapilární membrány

- Nedostatek surfaktantu nebo překrvení kapilár, či fibrotizace – snížená poddajnost k roztažení alveolo-kapilární membrány

107. Restrikční plicní poruchy. Plicní fibrózy

• Restrikční plicní poruchy

A. Dělení

- Akutní a chronické
- Parenchymové a extraparenchymové

• Akutní

- ARDS
- RDS
- Akutní poškození plic

• Chronické

- Intersticiální nemoci plic
- Idiopatická pulmonální fibróza
- Fibróza plic při systémových onemocnění

• Parenchymové

- Sarkoidóza
- Idiopatická pulmonální fibróza
- Pneumokoniózy
- Poléková plicní fibróza
- Postradiační plicní fibróza

• Extraparenchymové

- Nemoci s neuromuskulárním postižením (myasthenia gravis, poškození cervikální míchy, muskulární dystrofie)
- Nemoci s postižením hrudní stěny (obezita, kyfoslóza)

B. Charakteristika

- Omezení či ztráta dýchací plochy
 - Anatomická – resekce, vytlačení plicní tkáně
 - Funkční – plicní edém, plicní fibróza, ...
- Změna compliance (závislost změny objemu plic v závislosti na tlaku)

C. Důsledky

- ↓ compliance, ↓ vitální kapacity, ↓ funkčního reziduálního objemu, ↓ difuzní kapacity, FEV₁/FVC normální či zvýšená

- **Plicní fibrózy**

- Zvyšuje se zastoupení vaziva v plicním parenchymu – méně poddajný vůči tlakovým změnám

1. **Příčiny:**

- intersticiální plicní zánět, kryptogenní alveolitidy, extrinsecké alveolitidy, azbestóza, silikóza, anthrakosilikóza, velké dávky ionizujícího záření, akutní poškození plic kouřem, plyny; aspirační pneumonie, ARDS

2. **Patogeneze**

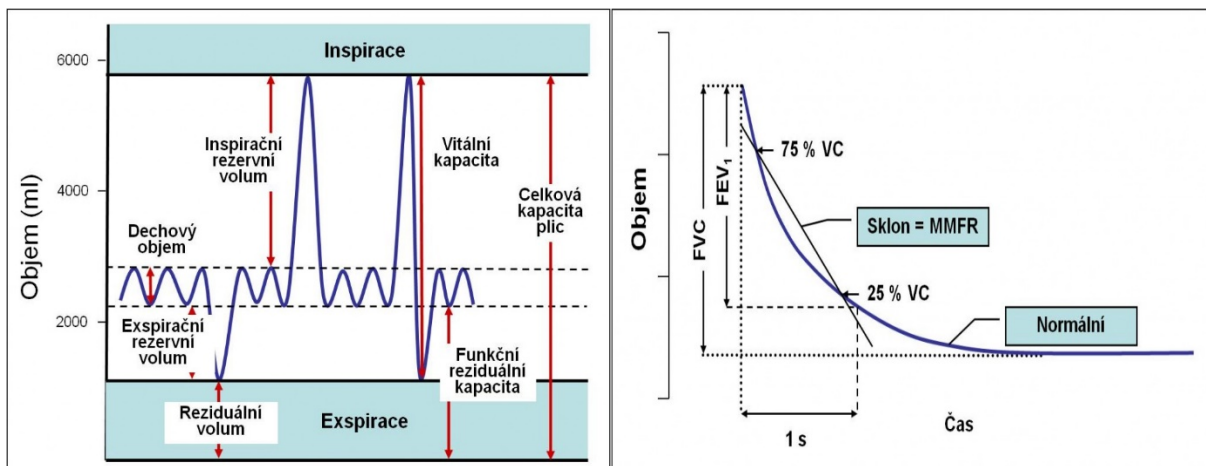
- zvýšená aktivita zánětových buněk v intersticiu – zmožnění kolagenu a fibroblastů

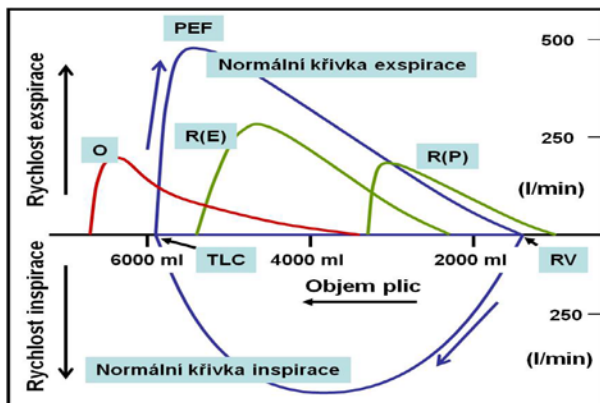
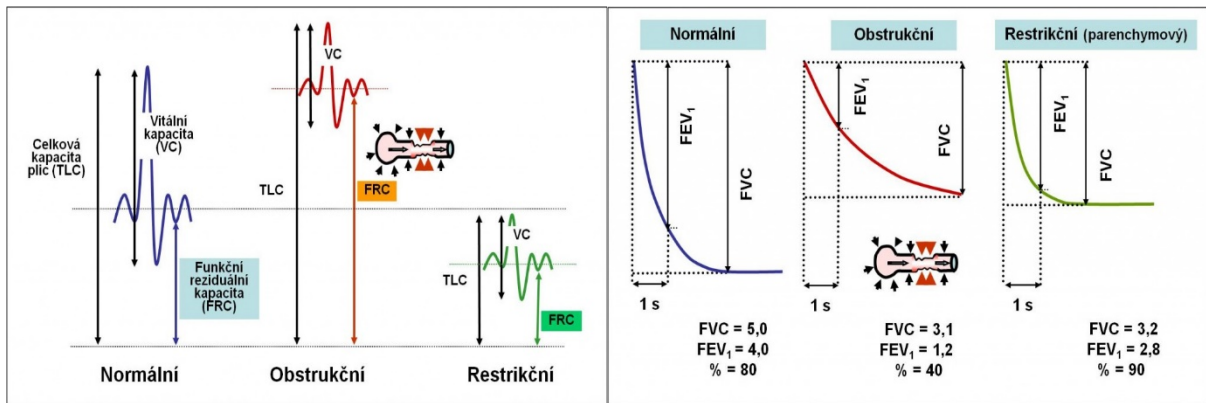
3. **KO**

- nejprve námahová dušnost, s progresí i klidová; progredující hypoxémie – v konečných stádiích i II. typu
- Typické **RESTRIKČNÍ ONEMOCNĚNÍ** – snižování TLC, VC, FEV₁, RV, při normálním poměru FEV₁/FVC; difúzní kapacita snížena o více než 30%

108. Obstrukční plicní poruchy.

- Chronická obstrukční onemocnění plic jsou charakterizována chronicky zvýšeným odporem a ztíženým prouděním vzduchu v dýchacích cestách
- Tuto podmínku splňují:
 - Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)
 - Chronická bronchitida
 - Emfyzém
 - Astma bronchiale
 - Bronchiektázie
 - Cystická fibróza





A. CHRONICKÁ BRONCHITIDA

- Definice založena na symptomech
- produktivní kašel nejméně tři měsíce v jednom roce a minimálně ve dvou po sobě následujících letech
- U této nemoci můžeme definovat ještě několik stavů:
 - o **jednoduchá chronická bronchitida** – kašel s expektorací, dýchací cesty bez známek obstrukce
 - o **chronická astmatická bronchitida** – hyperreaktivita dýchacích cest, intermitentní záchvaty astmatu
 - o **chronická obstrukční bronchitida** – spirometrický nálezn obstrukce dýchacích cest

1. Etiopatogeneze chronické bronchitidy

- dráždění dýchacích cest s následným rozvojem zánětlivé reakce
- chronický s akutními exacerbacemi při akutních nasedajících infekcích
- Nejčastějším faktorem je kouření, složky životního prostředí, bakteriální nebo virové infekce
- Účinek cigaretového kouře:
 - obsah iritačních látek, které působí na dýchací cesty
 - inhibice ciliárního transportu hlenu a zvýšená produkce hlenu přes receptory EGF
 - chemické kancerogeny
 - porucha transportu kyslíku hemoglobinem
- Hypersekrece hlenu je spojena s hypertrofií hlenových žláz trachey a bronchů + ↑ počtu hlenotvorných buněk
 - bronchioly <2 mm ► obstrukce
- Za chronický zánět jsou zodpovědné neutrofil, makrofágy, T buňky (CD8+)

- Neutrofilů a makrofágů ► proteolytické enzymy: elastázy, gelatinázy, kolagenázy, ... ► poškozují dýchací cesty a okolní parenchym
- Poškození ECM MMP, kyslíkové radikály
- Nejsou přítomné eozinofily (ty jen u astmatické bronchitidy).
- Záněť ► edém a ztluštění sliznice dýchacích cest + nadměrná sekrece hlenu (+ může docházet k fibrózám bronchiolů a k hyperplazii hladké svaloviny)
- Chronická arteriální hypoxémie s nízkým p_aO_2 způsobuje plicní hypertenzi (vasokonstrikce)
 - Cor pulmonale, chronicky ↑ práce dýchacích svalů ► nedostatečná alveolární ventilace ► hyperkapnie a respirační acidóza
 - Častá cyanóza a otoky ► „blue bloaters“
- Může přejít v CHOPN

B. EMFYZÉM

- Definice na morfoloickém podkladě:
 - Trvale zvětšené a dilatované dýchací cesty distálně od terminálních bronchiolů spojené s destrukcí a ztrátou alveolárních sept
 - Drobné vzdušné prostírky, dukty a alveoly splývají ► větší vzdušné útvary bez cév (zanikly spolu se septy)
- Zanikají i úpony ► kolaps dýchacích cest hlavně při výdechu (aktivní výdech – sešpulené rty)
- Kašel, námahová dušnost, soudkovitý hrudník, vyklenutí podklíčkové a nadklíčkové jamky, hypersonorní poklep
- 2 klinické kategorie:
 - **emfyzematická forma** – většinou asteničtí pacienti, soudkovitý hrudník, dušnost, bez cyanózy. „pink puffers“.
 - **bronchiální forma** – obézní s protruzí bulbů, cyanóza, známky dekompenzované cor pulmonale. „blue bloaters“.
- Typy emfyzémů podle patologicko-anatomických změn:
 - **centrolobulární emfyzém** – postižený převážně začátek acinu s respiračním bronchiolem. Výskyt u kuřáků
 - **panacinární emfyzém** – difúzní postižení alveolů. Výskyt při defektu α_1 -antitrypsinu
 - **distální emfyzém** – postižení konečných částí acinů pod viscerální pleurou. Riziko vzniku pneumotoraxu (např. při kašli)
- α_1 -antitrypsin: játra, protein akutní fáze, dvě alely Z a S
- Příčina: nerovnováha mezi proteolytickou a antiproteolytickou aktivitou
 - Zdroj proteáz jsou neutrofilů (elastáza) ► degradace elastin (normálně je inhibována α_1 -antitrypsinem)
 - MMP – plicní makrofágy
 - Chronické poškození kyslíkovými radikály – neutrofilů
- ↓ difúzní kapacity, ↓ elasticity, převažuje ventilace nad perfúzí ► mrtvá ventilace
- Funkční důsledky:
 - Postižena expirace, plicní ventilace se posunuje více do oblasti IRV (↑ FRC a RV)
 - ↑ práce dýchacích svalů během inspira
 - ↓ D_{CO} , ↑ FRC, RV, TLC
 - Plochá bránice, prodloužené expirium
 - Hypoxémie mírná, cyanóza není častá, hyperkapnie (↑ funkčního mrtvého prostoru)
- Často spolu s chronickou bronchitidou (kouření)
- 10-15 % umírá na selhání pravého srdce

C. BRONCHIEKTÁZIE

- Trvalá dilatace bronchů a bronchiolů, obvykle provázena chronickým zánětem
- Poškození svalové a elastické vrstvy
- Někdy i u chronické bronchitidy nebo atopického astmatu
- Predispozice vrozené
- Chronický kašel s tvorbou hlenu (nejvíce v ranních hodinách), může být i hemoptýza

D. CYSTICKÁ FIBRÓZA PLIC

- Monogenní, porucha: respiračního, GIT, urogenitálního systému a kůže
- Mutace genu pro protein CFTR (kanál pro Cl⁻, ovlivňuje i Na kanály)
- Plíce: ↑ resorpce Na a Cl + voda ► vazký sekret ► porucha mukociliárního očišťování
- Poškození antibakteriální ochrany
- SAU, Pseudomonas aeruginosa
- Chronická bronchitida: ↑ expiračního odporu, RV a poměru RV/TLC, ↓ FEV₁

109. Chronická bronchopulmonální obstrukční nemoc

Viz výše

110. Asthma bronchiale

- Bývá někdy řazeno mezi CHOPN – z důvodů zvýšení odporu dýchacích cest odporu vzduchu, zvýšení FRC a RV (během záchvatu) a chronického zánětu bronchů
- **Charakteristické:**
 - záchvatovitě a variabilní zúžení dýchacích cest, které nerovnoměrně postihuje plíce
 - způsobeno bronchokonstrikcí, edémem bronchiální sliznice, jejím překrvením a zesílenou sekrecí bronchiálních žláz
- **Etiologie:**
 - chronický bronchiální zánět s významnou účastí eozinofilů, mastocytů a s hyperreaktivitou bronchiálních hladkých svalů
- **Chronický zánět a hyperreaktivita bronchiální svaloviny**
 - Chronický zánět bronchiální sliznice nezpůsobuje významné fibrotické změny ve stěně postižených bronchů – zánět udržován Th₂-lymfocyty
 - IL-4: růstový faktor pro B-buňky ► zdroj specifických IgE
 - IL-5: růstový faktor eozinofilů
 - Th₂ jsou přitahovány chemokinem eotaxinem, který také vyvolává degranulaci eozinofilů a basofilů (pomocí receptoru CCR3)
 - U astmatiků je přítomno více buněk, které jsou zdrojem eotaxinu
 - Podněty: imunologické (účast IgE – I. Typ alergické reakce), nealergické povahy zprostředkované bronchiální hyperreaktivitou ►
 - Klasifikace
 - **Atopické, zevní, extrinsické** – I. typ alergické reakce na alergen
 - **Neatopické, vnitřní, intrinsické** – není prokázán alergen

- Atopické:
 - Alergen ► dvoufázová reakce zúžení dýchacích cest
 - Bezprostřední reakce za 15 minut po expozici
 - pozdní odpověď za 4-8 h (někdy i za více než 24 h)
 - v BAL látky z granulí eozinofilů (hlavně bazický protein a kationický protein), LT C₄, D₄, E (aktivátory zánětu, ↑ permeabilita kapilár, mohutný bronchokonstrikční a sekretogenní efekt)
 - Pozdní: chemotaxí zánětových buněk – mediátory jsou LTB₄, PAF, IL-5, IL-8, IL-1 a TNF (↑ přítomnost ICAM-1 a ELAM-1 na endoteliích)
 - Aspirin (naruší funkce COX) ► ↑ LT ► může vyvolat záchvat
- **Bronchiální hyperreaktivita**
 - zánětem poškozená výstelka bronchů zpřístupní nervová zakončení zvýšenému účinku dráždivých podnětů – dýchání studeného vzduchu, cigaretový kouř, ...
 - sliznice obsahuje ↑ zánětových buněk, mastocytů, eozinofilů ► aktivace ► bronchokonstrikční: histamin, LTC₄, PGD₂, PGF₂ a Ach
 - v hladkých svalových buňkách tyto podněty ↓ cAMP ► predispozice ke kontrakci (opak: A, teofylin)
- **Funkční důsledky astmatického záchvatu**
 - Dyspnoe, zvětšení RV, FVC (inspirační poloha hrudníku a dýchání v oblasti IRV), arteriální hypoxémie, mírná hypokapnie (značné úsilí dýchacích svalů)
 - Hypoxii a hypokapnii způsobí nerovnoměrnost poměru ventilace-perfúze – relativní hyperventilace „vedlejších“ alveolů
 - Záchvat: ↓ FEV₁, FEV₁% (FEV₁/FVC x 100), PEF, FEF₂₅₋₇₅ a často i FVC
 - Pulsus paradoxus – při inspiriu systolický TK klesá, při expiriu stoupá
 - Hlenové zátky

111. Plicní atelektáza. Edém plic. Pneumonie

A. Plicní atelektáza

- = nevdůšnost plicní tkáně u novorozenců (u dospělého = kolaps)
- Atelectasis neonatorum – různé příčiny
 - ↓ surfaktantu (nezralý novorozenec)
 - Poruchy ventilace v důsledku poškození CNS, či deformace hrudníku
 - Masivní aspirace plodové vody

B. Kolaps plic

- Příčiny:
 - Obstrukční
 - stenóza až obstrukce bronchu s následnou resorpcí vzduchu přítomného za obstrukcí
 - Aspirace, nádor, nahromaděný sekret, krevní koagulum, stlačení zvenku (lymfatická uzlina, aneuryzma)
 - Kompresivní
 - Vytlačení vzduchu v souvislosti s patologickým obsahem v pleurální dutině

(tekutina, krev, vzduch) ► útlak plic, pneumothorax

- Důsledky:
 - o Při dlouhotrvající dojde ke ztrátě dýchací plochy – splenizace (plicní tkáň je červeno fialová s konzistencí podobnou slezině) ► ireverzibilní
 - o ↑ náchylnost k infekcím, někdy sekundární bronchiectázie

C. Edém plic

- **Kongesce (překrvení) plic** – zvýší-li se množství krve v plicní cirkulaci
- **Plicní edém** – zvýší-li se množství tekutiny v intersticiu nebo alveolech
- Intenzita filtrace je v plicních kapilárách normálně malá – většina tekutiny odváděna lymfatickým systémem do ductus thoracicus

• Patogeneze plicního edému

- Filtrace ► ↑ tloušťky intersticia nad 2 µm
- Nejprve perikapilární – poté intersticiální – v intersticiální tekutině je normálně relativně vysoký podíl proteinů (až 75 % plazmatických) – účinně „vysušují“ alveolární prostor; při neporušení epitelové výstelky edém zůstává intersticiální – zvýší se hmotnost plic, sníží se poddajnost, alveoly však suché
- Tekutina je odváděna lymfatickým systémem k plicním hilům – až 500ml tekutiny se zde může nahromadit při současném jen velmi malém zvýšení jejího hydrostatické tlaku v intersticiu
- také odchází lymfatickým systémem parietální pleury – trošku omezuje pohyb plic, ale méně než kdyby tekutina v intersticiu
- Nahromadění tekutiny v intersticiu zvyšuje hydrostatický tlak intersticia – působí proti filtraci
- Pokud prolomení epitelu (ne dosud jasným mechanismem) – vznik alveolárního plicního edému
 - Kardiogenní edém (vysokotlaký, hydrostatický)
 - o Levostranné srdeční selhávání, hypervolémie (některé formy a fáze renálního selhání, nadměrné podávání infuzí)
 - Nekardiogenní edém (nízkotlaký) – příčina je poškozeny alveolo-kapilární membrány
 - o Když je poškozena i epitelová výstelka ► průnik tekutiny s vysokým podílem bílkovin do alveolů (ARDS)

• Faktory zvyšující průnik tekutiny z krve do intersticia

- Zvýšení hydrostatického kapilárního tlaku – levostranné srdeční selhání, ...
- Zvýšení hydraulické propustnosti kapilární stěny – ARDS
- Zvýšení povrchového napětí alveolů – snižuje hydrostatický tlak v intersticiu
- Snížení onkotického tlaku krevní plazmy

• Funkční důsledky

- Zvětšení difúzní vzdálenosti, určité zmenšení celkové difúzní plochy – sníží množství kyslíku v krvi

- Zaplnění alveolů tekutinou – pravo-levý plicní zkrat
- Zvýšení obsahu tekutiny v plicích, úbytek surfaktantu – zvýšená dechová práce
- **KO:**
 - o dyspnoe (↑ dechová práce), povrchnější a rychlejší dýchání, suchý dráždivý kašel, posléze vlhký ► až růžové sputum (příměs krve je z bronchiální cirkulace)
 - o cyanóza, často hypokapnie a respirační alkalóza
- Iritace J-receptorů – dýchání se stává povrchnějším a rychlejším – svaly netvoří tolik CO₂, které by situaci ještě zhoršovaly

D. Pneumonie

- Různé agens: bakterie, viry, mykoplazmata, chlamydie, rickettsie, houby, paraziti
- Intersticiální zánět či exudační
- Horečka, hypoxémie málo reagující na oxygenoterapii
- ↓ poddajnosti ► prodloužení difuzní dráhy ► P-L plicní funkční zkrat
- Respirační insuficience I. typu (hypoxémie, normokapnie)

112. Akutní selhání plicních funkcí. ARDS

Během desítek minut až několika hodin může dojít k akutnímu plicnímu selhání, které se projevuje tzv. syndromem ARDS

- Patogeneze: porušení alveolo-kapilární bariéry – zvýšená propustnost pro plazmu a její bílkoviny – poškození surfaktantu a pneumocytů II – rozvoj ARDS

A. ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome)

- = forma plicního edému – pro který je charakteristická zvýšená propustnost alveolo-kapilární membrány pro proteiny plazmy a vodu
- Makro: plíce edematózní, těžké, exsudát v alveolech je hemoragický
- Mikro: infiltrace rozšířeného intersticia ery a zánětovými buňkami, nekrózy pneumocytů I. typu – pokrytí hyalinními blankami – směs fibrinu, proteinů a nekrotických buněk
- Prognóza: regenerace pneumocytů typu II, či fibrotický proces s trvalým poškozením plíce
- **Dva patofyziologické mechanismy** – plicní zkrat, snížení plicní poddajnosti
 - Plicní zkrat
 - o nereaguje na léčbu kyslíkem, hypoxémie pacienta se může prohlubovat – CIRCULUS VITIOSUS – s hypoxií dochází k dalšímu poškození membrán
 - o Příčina: atelektická ložiska jako důsledek nedostatku surfaktantu, plicního edému a exsudativně zánětových procesů
 - Snížení plicní poddajnosti
 - o nutné generovat větší tlaky pro rozepjetí plic = větší práce = dyspnoe
 - Postižení mají většinou respirační insuficenci I. typu
- **Příčiny**
 - Poruchy alveolární membrány (aspirace či inhalace)
 - o toxické plyny a kouř (požáry), dlouhodobá inhalace kyslíku (více než 40%),

- aspirace – žaludeční obsah, voda, pevná tělesa
- Poškození endotelu kapilár (poškození zánětovými cytokiny, především TNF)
 - o sepse, septický šok, DIC (nejspíše z důvodů obliterace a ischemie), pankreatitida (fosfolipáza poškozuje endotel)
- Ostatní
 - o cirkulační šok, těžká arteriální hypotenze, záněty plic (nejspíše ROS), embolizace do plic, rozsáhlé popáleniny, poranění hlavy, otrava heroinem, ...

B. RDS (syndrom dechové tísně novorozenců)

- Nedostatek surfaktantu (produkce pneumocyty II) – zmenšuje povrchové napětí – hlavně při expiriu a brání kolabování alveolů; u novorozenců pomáhá prvnímu rozepjetí plic
- Nejčastěji u nedonošených – po 26.týdnu – nedokonalá tvorba surfaktantu

113. Pneumotorax

- **Příčiny:** prasknutí subpleurálních bul, poranění hrudníku, iatrogeně (opichy páteře, kanylace podklíčkové žíly, transbronchiální plicní biopsie, transparietální aspirační punkce, hrudní punkce)
- **Dělení:**
 - o uzavřený, otevřený, ventilový, normotenzní, hypotenzní
 - o traumatický, spontánní, ventilový, iatrogení
- **KO:** záleží na typu, nejčastěji bolest na hrudi kašel, dušnost, ventilovaný - ↑ náplň krčních žil cyanóza, tachykardie a hypotenze
- **Léčba:**
 - o malý symptomaticky, případně oxygenoterapie
 - o rozsáhlejší – drénování (postupně za nízkého tlaku odsávat vzduch)

A. Otevřený pneumotorax

- Vzduch proniká do pleurální dutiny porušenou hrudní stěnou nebo prasklou ventilovanou částí plic
- Postižená plíce kolabuje směrem k hilu, přestává být ventilována – zmenší se celkový průřez kapilár – kladou velký odpor průtoku krve – vzniká plicní hypertenze s přesunem perfúze do zdravé plíce – nevzniká proto těžká hypoxemická forma respirační insuficience
- Ventilovaná plíce přijímá celý dechový objem – vyžaduje si zvětšení tlaků zajišťujících plicní ventilaci

B. Ventilový, tenzní pneumotorax

- Na postižené straně se pleurální tlak stává pozitivním – komprese druhostranné plíce, dýchacích cest, horní a dolní duté žíly, srdce – až příznaky tamponády srdeční s možností rozvoje obstrukčního šoku
- Hrozí celková těžká hypoxie organismu

114. Embolizace do plic (příčiny a důsledky)

- Kazuistika str. 345

- teoreticky by embolizace měla znamenat jen zvětšení funkčního mrtvého prostoru ► kompenzace usilovnou ventilací
- ve skutečnosti však vždy určitý stupeň snížení p_{aO_2} – nejspíše otevření arteriovenózních spojek z důsledku zvýšení tlaku – obcházení alveolů
- za hlavní příčinu se však považuje vznik ventilačně/perfúzní nerovnováhy
- Respirační insuficience bývá I. typu (tedy s normo-, často s hypokapnií)
- Především cirkulační porucha – pulmonální hypertenze až akutní dilatace a selhání pravého srdce
- **Zdroje:** hluboká žilní trombóza DK, pánevní žíly, vv, renales, v. cava inferior, pravé srdce, v. cava superior (v souvislosti se zaváděním centrálních žilních katetrů)
- **Rizikové faktory:** velký chirurgický zákrok, těhotenství, perorální antikoncepce, imobilizace, trauma DK, věk, obezita, economy class syndrome, ...
- **Klasifikace:** akutní masivní (selhání PK – dilatace), akutní submasivní, akutní malá, subakutní masivní, chronická tromboembolická plicní hypertenze
- **KO:**
 - o **Subjektivní:** dušnost, bolest na hrudi, kašel, hemoptýza, synkopa
 - o **Objektivní:** tachypnoe, tachykardie, hypotenze, synkopa až kardiogenní šok, cyanóza, horečka
- **Terapie:**
 - o **Trombolytická léčba:** streptokináza, urokináza, t-PA
 - o **Antikoagulační léčba:** heparin, Warfarin
 - o **Chirurgická**
- Vzduchová
 - o Množství vzduchu větší než 40 ml
 - o ↓ p_{aO_2} během 10 s a během minuty dosáhne nejnižšího stupně
 - o Zlepšení po 10 min
- Tuková
 - o Provází často úrazy s mnohočetnými frakturami
 - o Hypoxémie v prvních 3-4 dnech
- Tromboembolie
 - o Hypoxémie i měsíc po akutní embolii – vznik atelektatických ložisek (pravděpodobně úbytkem surfaktantu) ► P-L funkční zkrat
- Plodová voda
- Nádorové buňky

115. Mechanická podpora plicní ventilace (základní principy a cíle)

A. Železná plíce

- Dříve u nemocných s poliomyelitidou – obrna dýchacích svalů
- Přístroj vytváří podtlak – inspirium; pak se vypne a expirium je pasivní
- Fyziologický typ dýchání – při inspiriu se zvyšuje žilní návrat
- Dnes se již nepoužívají

B. Plicní respirátory

- Inspirium se dosahuje zvýšením tlaku vzduchu v plicích – nefyziologický princip nádechu
- Použití vyžaduje intubaci nebo tracheostomii nemocného – trubicí vháněn teplý a zvlhčený vzduch (riziko nosokomiální infekce)
- Výdech je většinou pasivní
- >>> IPPV (intermittent positive pressure ventilation), modifikací je řízená plicní ventilace, kde i na konci výdechu udržován v dýchacích cestách vyšší tlak, než je atmosférický – CPAP, PEEP
- **Hlavní faktory:**
 - F_iO_2 , dechový objem, frekvence dýchání, časový poměr mezi inspiriem a expiriem, maximální tlak v dýchacích cestách, průtok vzduchu během inspira, maximální průtok vzduchu během inspira, PEEP a jeho úroveň (fyziologický tlak na konci expiria je 0 cm H_2O)
- **Podpůrná, asistovaná plicní ventilace**
 - začíná pokusem o nádech nemocného – mírné snížení tlaku vede k aktivaci přístroje – frekvence dýchání řízena dechovými centry
 - když je úsilí příliš slabé ► řízeno prostřednictvím přístroje (jeho časový mechanismus)
- **Řízená plicní ventilace**
 - frekvence závislá na časovém mechanismu respirátoru
- **Inspirium může být ukončeno:** určitým dechovým objemem (pokud se v průběhu nemoci snižuje poddajnost plic hrozí barotrauma), po dosažení určitého tlaku, časového limitu, hodnoty průtoku plynu
- Při nízké poddajnosti (\downarrow TLC), může normální dechový objem být provázen vysokými tlaky ► z důvodů prevence barotraumatu se \uparrow frekvence dechových cyklů

1. PEEP – Positive End-Expiratory Pressure

- Na konci výdechu vyvolá v alveolech pozitivní tlak – když hrozí největší riziko kolapsu alveolu
- Na konci expiria vytvoří výdechovou překážku – brání plicním zkratům, kolapsům alveolů a posunuje dýchání do oblasti IRV – větší rozepnutí plic – zvětšená difúzní kapacita plic
- Hodnotu omezuje komprese velkých dutých žil – snížení žilního návratu a tím i SV

2. CPAP – Continuous Positive Airway Pressure

- Používá se jako přenosný domácí respirátor – udržuje v dýchacích cestách stálý pozitivní tlak – také léčba noční apnoe – zabraňuje ochabnutí nosohltanu ve spaní
- **Kontrola účinnosti:**
 - p_aO_2 by mělo být nad 8kPa (60mmHg) – saturace $>90\%$; hodnota p_aCO_2 by měla být nižší než 5,85kPa (44mmHg)
- **Komplikace:**
 - někdy při ukončení plicní ventilace pacient není schopen sám dýchat – ochabnutí dýchacích svalů

116. Poruchy tvorby a vylučování moči (oligurie, anurie, polyurie, izostenurie, dysurie)

1. Oligurie

- <500 ml/24 h (<20 ml/h)
- **Funkční oligurie (prerenální):**
 - Podkladem je snížená perfúze ledvin
 - Hypovolémie (krvácení, zvracení, průjmy, polyurie při DM, diuretická léčba, popáleniny) + ztráty tekutin do třetího prostoru (akutní pankreatitida, paralytický ileus, anasarka při nefrotickém syndromu či pravostranném srdečním selhání)
 - ↓ CO – dekompenzace ICHS, poruchy rytmu, chlopenní vady, kardiomyopatie, ...
 - Poruchy průtoku krve ledvinami
 - Makrocirkulace: stenóza či trombóza renální tepny, disekující aneurysma aorty, ...
 - Mikrocirkulace: ACE inhibitory, NSAIDs, sepse, DIC, trombotická mikroangiopatie, hepatorenální syndrom, ...
 - **Léky:** ACE, NSAIDs, léky s nefrotoxickým potenciálem (aminoglykosidy, cyklosporin A, ...)
 - **KO:** dehydratace, často hypotenze, tmavá (koncentrovaná) moč
 - **Diagnostika:** ↑ specifická hmotnost moči > 1025 g/l, ↑ osmolalita moči (>400 mmol/kg), ↓ koncentrace Na v moči (<20 mmol/l)
- **Akutní selhání ledvin renálního původu**
 - Poškození glomerulů, tubulointersticiální poškození
 - **KO:** často urémie (nauzea, zvracení, dušnost), hypertenze, v návaznosti na febrilní stav či léky (alergická tubulointersticiální nefritida)
 - **Diagnostika:** nefritický obraz moči (proteinurie/hematurie), pozitivní ANCA, ...
- **Chronické renální selhání v terminální fázi**
- **Obstrukce močových cest (překážka či navozená léky)**

2. Anurie

- <100 ml/24 h (<5 ml/h) či úplná zástava
- Stejně jako oligurie

3. Polyurie

- > 3 l/24 h
- Vodní diuréza
 - Primární polydypsie, resistance sběracích tubulů ADH či nedostatek ADH (centrální diabetes insipidus)
 - Hypotonická moč (<250 mosm/kg), celkové denní množství vyloučených solutů je normální
- Osmotická diuréza
 - Glukóza, močovina, cizorodé látky
- **ET:**
 - DM: nejčastěji, osmotická diuréza při chronické hyperglykémii
 - Alkohol: blok ADH + volum v případě piva
 - léky: abúzus projímadel, saluretika, amfotericin B

- nefrogenní onemocnění: chronická renální insuficience, polyurická fáze ASL, chronická tubulointerstiální nefritida
- diabetes insipidus: centrální či nefrogenní (vrozený či získaný např. po terapii lithiem či metoxyfuranem)
- poruchy iontů: dlouhotrvající hyperkalcémie či hypokalémie
- některé psychogenní poruchy: polydipsie na neurotickém podkladě

4. Izostenurie

- Moč má stejnou relativní hustotu jako plasma (1.010)
- Při ztrátě schopnosti ledvin zředit i koncentrovat moč
- Příznak závažného poškození ledvin (+ oligurie ► ukazatel těžké renální insuficience)
- Hyperstenurie: dehydratace, glykosurie, proteinurie
- Hypostenurie: diabetes insipidus, hyperhydratace, selhání ledvin, diuretika
- Více viz otázka 125

5. Dysurie

- Obtížné – bolestivé močení, často nutné zapojit nitrobřišní lis
- Polakisurie (časté) + dysurie + strangurie (pálení) se někdy označuje jako LUTS (low urinary tract symptoms)
- U žen mohou být na vině i gynekologické obtíže (recidivující kolpitidy)
 - ET:
 - Akutní cystitida, uretritida, neoplasie močového měchýře, akutní prostatitida, akutní pyelonefritida

A. Porucha koncentrační a zředovací funkce

- Koncentrace osmoticky aktivních látek v plazmě: 290 mosm/kg
- Moč
 - Hypotonická: až 100-40 mosm/kg
 - Izotonická = izostenurie
 - Hypertonická: až 1500 mosm/kg
- Osmoticky aktivní látky: Na^+ , Cl^- , PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , kreatinin, kyselina močová a jiné nízkomolekulární látky
- Celkem za den vyloučeno: 600-800 mosm
 - Ovlivněno množstvím a skladbou potravy
 - Moč je hypertonická při diuréze 1.5 l/den (400-533 mosm/kg)
 - Při maximální koncentraci (1500 mosm/kg) může být vše vyloučeno ve 400-530 ml ► <500 ml je označováno jako oligurie a je nedostatečný
 - Při poruše koncentrační schopnosti by měla být hranice oligurie posunuta

1. Snížená koncentrační schopnost ledvin

- Snížení dřevného osmotického gradientu
- Nepochopnost ledvinových sběracích kanálků pro vodu
- Nadměrný objem primární moče, která vstupuje do DT a sběracích kanálků
- i. Snížení dřevného osmotického gradientu
 - ↓ fyziologické hyperosmolarity ledvinové dřene
 - Zánět (pyelonefritidy, interstiální nefritidy)
 - zkrácení a deformace HK při hydronefróze
 - změny při hypokalémie, hyperkalcémii a amyloidóze
 - ↑ průtok krve ledvinovou dřeni při zánětech nebo změnách tlakových poměrech

- v ledvinové cirkulaci
- tubulární poruchy, které snižují reabsorpci Na^+ a Cl^- v tlusté, ascendentní části HK
- Novorozenci mají zkrácenou HK ► nízká koncentrační schopnost
- ii. Nепropustnost sběracích kanálků pro vodu
 - Hypoosmolární moč
 - Renální forma diabetes insipidus
 - Centrální diabetes insipidus
 - o Idiopaticky (zánik neuronů v ncl. supraopticus et paraventricularis)
 - o Zničení hypofýzy či hypothalamu (operace, zranění, nádor, zánět, krvácení, ischemie)
- iii. Nadměrný objem primární moče v konečných částech nefronu
 - PT: 180 l/den
 - HK: 50 l/den
 - Sběrací tubuly: 5-20 l/den
 - Sniží-li se reabsorpce NaCl a vody v PT (osmotická diuréza či poškození PT) ► HK a sběracími kanálky proteče více moče ► méně času na její úpravu ► izostenurie

2. Snížená zřetřovací schopnost ledvin

- Poruchy v částech relativně nepropustných pro vodu
- Ascendentní, tlustá část HK a navazující část DT
- Osmotická diuréza

117. Prerenální, renální a postrenální příčiny poškození funkce ledvin

B. Prerenální příčiny

- Hypovolémie (krvácení, nadměrné pocení, popáleniny, diuretika, ...)
- Akutní srdeční selhání s významnou arteriální hypotenzí
- Nejčastější příčiny akutního renálního selhání
- Arteriální hypotenze – hypovolémie, selhání srdeční pumpy
- Díky myogenní autoregulaci průtok krve ledvinou výrazně neklesá, pokud není střední arteriální tlak krve pod 75mmHg
- pokud organismus reaguje na hypotenzi aktivací SAS – dochází k vazokonstrikci v. afferens – autoregulace průtoku narušena
- Snížení nejen GF, ale i poškození z nutričních důvodů – především málo O_2 ; na druhou stranu snížení GF snižuje spotřebu kyslíku (nejvíce potřebují PT) – při dlouhodobé ischemii však poškození parenchymu – především PT
- >>> akutní tubulární nekróza (problém, ptž při obnovení stavu se GF může vrátit k normě hned)
- (nejvíce ATP použito na zpětnou reabsorpci profiltrovaného Na)

C. Intrarenální příčiny

- Silná intrarenální vazokonstrikce (např. při hepatorenálním syndromu)
- NSAIDs, které blokují COX a tvorbu PGs
- Akutní glomerulonefritida

- Zablokování ledvinových tubulů precipitovanými proteiny (rabdomyolýza, intravaskulární hemolýza, paraproteinémie)
- Toxické poškození ledvin (zduření tubulárních buněk způsobující obliteraci tubulů)
- Rychle progredující glomerulonefritidy – patologický zdroj cévní rezistence pro průtok krve ledvinou – pokles GF je hlavní patogenetický mechanismus akutního renálního selhání; existuje i nebezpečí akutní tubulární nekrózy (peritubulární kapilární plexus je zásoben krví, která protékla glomeruly)
- Zvýšení odporu průtoku primární moči systémem ledvinových tubulů – edém buněk ledvinových tubulů (hypoxie, toxiny), obliterace koagulovaným proteinem – obávaná komplikace u rabdomyolýzy, podobně BJ, hemoglobin při masivní intravaskulární hemolýze, odloupané tubulární buňky
- Rabdomyolýza: poranění, hlavně myoglobin - ↑ koncentrace + kyselé pH ► gel ► obliterace tubulů

D. Postrenální příčiny

- Oboustranná obstrukce odtoku moče z ledvin
- Akutní přerušování odtoku moči z obou ledvin současně, nebo jen z jedné, pokud druhá odstraněná či nefunkční

118. Poruchy funkce glomerulů

A. Charakteristika glomerulární filtrační membrány

- Čtyři typy buněk: endotelie, mezangiální buňky schopné kontrakce, epitelové buňky – podocyty a buňky parietální stěny Bowmanova pouzdra
- Ultrafiltrace 25 % protékající plazmy, <70 kDa (<fibrinogen, IgG a M)
- 7-70 kDa omezeně v závislosti na velikosti a náboji (β_2 – mikroglobulin, myoglobin, $\alpha\beta$ -dimery Hb, albumin)
- do 7 kDa procházejí volně (Na, K, glukóza, AK, inulin) – jejich koncentrace je stejná jako v plazmě
- pokles tlaku je zmenšován ↑ odporem eferentních arteriol ► klesá zde tlak méně než v jiných kapilárách
- filtrační membrána: endotel, bazální membrána a podocyty (+ štěrbinová membrána mezi jejich výběžky)
 - endotel: fenestrace okolo 60 nm, zamezují průnik krevních elementů
 - bazální membrána: obsahuje kolagen a GP, hlavní filtrační bariéra (podle velikosti a náboje)
 - podocyty: pokrývají bazální membránu na zevní straně, vytváří a udržují bazální membránu, otvory uzavřeny membránou obsahující nefrin

B. Příčiny poruch funkce glomerulů

- ↓ tvorba filtrátu či proniknutí vysokomolekulárních látek
- Glomerulopatie
 - **Poruchy glomerulární filtrace:**
 - Extrarenální příčiny: arteriální hypotenze a silná SAS aktivace
 - Renální příčiny: vasodilatace vas efferens (léčba ACE), různé poškození

- Glomerulonefritidy (nejčastěji imunopatologické děje)
 - Akutní/chronické (mývají často progresivní charakter)
- **Primární glomerulopatie**
 - Akutní glomerulonefritida
 - Rychle progredující glomerulonefritida
 - Chronické glomerulonefritidy
 - Nephroliferační (idiopatický nefrotický syndrom, membranózní nefropatie)
 - Proliferační (mezangioproliferační, membranoproliferační)
- **Sekundární glomerulopatie**
 - Diabetická nefropatie
 - Amyloidóza ledvin (např. u mnohočetného myelomu)
 - Systémové vaskulitidy s postižením ledvin (Wegenerova granulomatóza, mikroskopická polyarteritida, Henochova-Schönleinova purpura)
 - Jiná systémová onemocnění, u kterých se může vyskytnout glomerulopatie (SLE, sklerodermie, Sjögrenův syndrom, kryoglobulinémie, sarkoidóza)
 - Arteriální hypertenze

C. Důsledky a klinické projevy

- ↓ GF a event. ↓ filtrační frakce
- Porucha separace proteinů plazmy
- Průnik krevních elementů (hlavně ery) do filtrátu
- Glomerulární proteinurie a hematurie
- ↑ koncentrace látek odstraňovaných převážně ledvinami v plazmě (močovina, kyselina močová, kreatinin, AK ► azotémie, K, fosfáty, ...)
- ↑ objemu vody a EC tekutiny (hypervolémie a edémy) případně ↑ KT

1. Snížení glomerulární filtrace při zachovalém počtu funkčních nefronů

- Nejčastěji faktory snižující filtrační tlak
 - $GF = A \times K_p \times \Delta P_{uf} = K_f \times \Delta P_{uf}$
 - A – filtrační plocha, K_p – hydraulická vodivost, K_f – předchozí dva dohromady, ultrafiltrační koeficient, ΔP_{uf} – efektivní ultrafiltrační tlak
 - $\Delta P_{uf} = (P_{gk} - P_{Bp}) - (\pi_{gk} - \pi_{Bp})$
 - Rozdíl hydrostatických a onkotických tlaků uvnitř kapilár a Bowmanova pouzdra
- ► ↓ KT, příliš strmý ↓ tlaku v kapilárách glomerulu v důsledku dilatace vas efferens, ↑ PBp
- Příčiny: poškození buněk tubulů a jejich zduření, obliterace tubulů proteinovým gelem, blokáda odtoku moče, ↑ onkotického tlaku plazmy

2. Snížená glomerulární filtrace při sníženém počtu nefronů

- ↓ celkové filtrační plochy
- Jednostranná nefrektomie, zánik části nefronů při nefroskleróze, glomerulonefritidě, amyloidóze ledvin či polycystických ledvinách ► předpoklady pro ↓ GF

3. Poruchy propustnosti glomerulární membrány

- **Permeabilita:**
 - Mechanický filtr
 - Lamina densa, do 4 nm
 - Albumin má 3.6 nm, ale neprojde kvůli elektrostatické bariéře

- Elektrostatická repulsní bariéra
 - Negativní náboj
 - Endotelie, podocyty = glykokalyx
 - Po obou stranách lamina densa je lamina rara interna et externa (GAG, hyaluronát)
 - Záněť ji často poruší ► selektivní proteinurie (selekce jen na základě velikosti ► albumin už projde)
- Štěrbínová membrána
 - Mezi výběžky podocytů, obsahuje nefrin
 - Význam v propustnosti pro proteiny
- **Poruchy:** hlavně poruchy podocytů a štěrbinové membrány
 - Vrozené
 - Mutace genu pro nefrin: nefrotický syndrom finského typu
 - Masivní proteinurie již během fetálního vývoje
 - Mutace specifických genů:
 - BM (např. kolagen IV), nefrin, podocin, α -aktinin 4, ...) ► vrozená proteinurie či hematurie
 - Získané
 - Poškození podocytů u diabetické nefropatie – úbytek až ztráta výběžků
 - Adheze podocytů k zevní membráně Bp ► filtrace plazmy, včetně proteinů do okolí glomerulu ► buněčná proliferace a degenerativní změny intersticia a glomerulu

- **Proteinurie**

- Funkční proteinurie – příčina není v porušené funkci glomerulární membrány
 - Změny v hemodynamických poměrech v glomerulu (především \uparrow hydrostatického tlaku v kapilárách glomerulu)
 - Charakter neselektivní proteinurie
 - Albumin, transferin, Ig a další plazmatické proteiny
 - ortostatická proteinurie - v souvislosti s hyperlordózou páteře, u mladých lidí
 - pochodová proteinurie
 - proteinurie při srdečním selhání
 - při horečce
 - po větší fyzické námaze
 - u pacientů s arteriální hypertenzí
 - po jednostranné nefrektomii
- Selektivní proteinurie
 - Poškození glomerulární membrány, při kterém zůstává lamina densa, hlavně ztráta glykokalyxu
 - Ztráta negativního náboje lamina rara interna et externa
 - Hlavně albumin
 - Hlavně záněty
- Neselektivní proteinurie
 - Větší strukturální poškození glomerulární membrány včetně lamina densa, podocytů a štěrbinové membrány
 - Albumin, plazmatické proteiny (postalbuminová frakce) – transferin, Ig, ery
- Ostatní:
 - Patologické proteiny – malé, nemají negativní náboj
 - $A\beta$ -dimery globinu, myoglobin, lehké Ig řetězce (BJ)
- Tubulární proteinurie
 - Glomeruly jsou nepoškozené, \downarrow zpětná resorpce malých proteinů
 - B_2 -mikroglobulin

- **Hematurie glomerulárního původu**

- Krvácení z vývodných cest či průnik ery glomerulární membránou
- Při krvácení z vývodných cest: hematurie bez proteinurie (malá či žádná)
- Mikroskopická i makroskopická hematurie
- Defekty větší než 250 nm – nemusí působit masivní proteinurii!! ► defekty jsou stále obliterovány procházejícími erytrocyty (proteinurie je ale přítomna)
- Erytrocyty různě deformovány ► mikroskopie s fázovým kontrastem
- Významný znak IgA-nefropatie ► depozit IgA v glomerulární membráně ► defekty v BM ► ↑ prostup ery

- **Výskyt válců v močovém sedimentu**

- Odlitky určitých částí tubulů případně s přichycenými zbytky buněk (ery, leu, epitelie)
- Matrix: Tammův-Horsfallův protein (je secernován tubulárními buňkami)
- Morfologické typy:
 - Hyalinní, granulované
 - epitelové, leukocytové: zánět
 - erytrocytové: hematurie
 - Tukové: u nefrotického syndromy se současnou lipidurií
- Základem je precipitace TH proteinu s albuminem v prostředí kyselého pH moče
- ↑ výskyt (norma do 10^5 / 24 h) ► ↑ průnik albuminu ► poškození glomerulů
- Svědčí pro glomerulopatie případně i tubulointersticiální nefropatii

4. Přehled laboratorních ukazatelů poruch glomerulů

- při ↓ GF a ↑ propustnosti
- Plazma:
 - ↑ koncentrace močoviny, kreatininu a kyseliny močové
 - Hyperkalémie, hyperfosfatémie, hyponatrémie
 - ↓ koncentrace HCO_3 , acidémii
- Moč:
 - Proteinurie, hematurie
 - Oligurie až anurie
 - ↑ osmolalita (↑ koncentrace močoviny)
 - ↓ koncentrace natria

D. Klasifikace glomerulopatií

- Histopatologická a klinická kritéria

- **Primární glomerulopatie**

- Nejčastěji imunopatologický charakter ► poškození lytickým komplexem C5b-C9 a zánětovým procesem (kyslíkové radikály, proteázy a cytokiny)
 - Proliferace a změna fenotypu mezangiálních nebo epitelových buněk ► ↑ sekrece a hromadění EC matrix a vaziva
- **Imunopatologické procesy:**
 - Glomerulární depozice cirkulujících imunokomplexů Ig-Ab – nejedná se o Ig proti glomerulu
 - Tvorba imunokomplexů proti cizími Ab (nerenálního původu), který se naváže na nějakou komponentu glomerulu
 - Imunokomplexy Ig-Ab, kdy Ab je součástí glomerulu (často v BM – glomerulární kapiláry + plicní = Goodpasterův syndrom)
 - Aktivace C ► poškození a chemotaxe granulocytů a makrofágů a spuštění zánětové reakce

- Někdy i ↓ některých komponentů komplementu v plazmě (intenzivní aktivace)
- **Akutní glomerulonefritida:**
 - o Výjimečně způsobí rychlé poškození ► nekróza a trombotizace glomerulů
- **Chronická glomerulonefritida:**
 - o většinou progresivní charakter, postupné zmenšení ledvin v důsledku glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy
 - o expanze glomerulární matrix a jejich komponent
 - o často předchází proliferace mezangiálních buněk (bFGF, PDGF – trombocyty)
 - o exprimují geny pro α -aktin hladkých svalů a geny pro syntézu kolagenu I
 - říká se jí myofibroblasty
 - o infiltrace makrofágy ► exprese dalších genů (TGF- β) ► fibrotizace tkáně
 - o ↑ tvorba a hromadění kolagenu I, IV, lamininu, fibronektinu a heparan-sulfátových PG
- **Membranózní nefropatie**
 - o Ztluštění stěny glomerulárních kapilár – nahromaděním EC matrix (hlavně laminin a netypické řetězce kolagenu IV)
 - o Nadprodukce EC matrix: epitelové buňky poškozené aktivovaným C
 - poškození glomerulu (epitelových, mezangiálních buněk a či endotelu) ► aktivace TC a migrace makrofágů, neutrofilů a lymfocytů
 - proliferace mezangiálních buněk a změna fenotypu ► ↑ EC matrix a postupná fibrotizace glomerulů
- **Sekundární glomerulopatie**
 - Hyperperfúzi a hyperfiltrace (DM, esenciální hypertenze), amyloid, imunopatologické mechanismy u lupusové nefropatie nebo u systémových onemocnění postihujících drobné cévy

E. Klinické syndromy provázející glomerulopatie

1. Nefritický syndrom

2. Nefrotický syndrom

3. Preeklampsie

- Klinický syndrom patologicky probíhajícího těhotenství
- Většinou v druhé polovině
- Arteriální hypertenze, proteinurie, celkové edémy a často i ↓ GF (► ↑ močoviny, kreatininu)
- Zduření endotelií (glomerulární endotelióza) a změna subendotelové BM
- Příčiny neznámé, hlavně u primipar
- Porucha funkce placenty, která se stane zdrojem vasokonstrikčních látek

4. Alportův syndrom

- Kongenitální
- Defekt α -řetězců kolagenu IV
- Manifestace nefrotickým či nefritickým syndromem
- + vrozená porucha sluchu percepčního charakteru

119. Nefritický a nefrotický syndrom.

A. Nefritický syndrom

- Hematurie a proteinurie glomerulárního původu
- Hematurie je výrazný symptom, proteinurie je menší než 3.5 g/24 h
- Často oligurie až anurie ► edémy (ne moc velké)
- Může být + arteriální hypertenze z retence EC tekutiny

B. Nefrotický syndrom

- Dominuje proteinurie větší než 3.5 g/24 h (hlavně albumin)
- Hematurie je méně významná
- Játra nestíhají albumin doplňovat – hypoalbuminémie – rozsáhlé edémy – aktivace RAAS – rozsáhlé edémy
- Hypercholesterolémie, hypertriacylglycerolémie – nejasná patogeneze, nejspíše sekundárně kvůli zvýšené syntéze a sekreci albuminu
- Ztráta 35 g albuminu za 24 h představuje asi 33 % z jeho celkového množství v plazmě, ale je to jen 0,01 % množství které ledvinami za 24 h projde
- Idiopatický nefrotický syndrom x poškození glomerulů zánětem
- Může se vyskytnout i hyperkoagulační stav – hemokoncentrace kvůli léčbě diuretiky + zvýšená koncentrace některých koagulačních faktorů (fibrinogen, faktor V a VII, vWf, ↓ antitrombinu III a ↑ agregabilita destiček), přechodná imobilizace nemocných během léčby

120. Akutní poškození a nekróza tubulů. Vrozené a získané tubulární a tubulointersticiální poruchy

- Obecné projevy:
 - o Glykosurie při normální glykémii
 - o Aminoacidurie, polyurie
 - o Nadměrné ztráty Na⁺, tzv. sůl ztrácející nefropatie (frakční exkrece Na > 0,001, tj. > 1 %)
 - o Poruchy ve vylučování H⁺ a NH³⁺ (tubulární acidóza)
 - o Hypokalémie nebo hyperkalémie (↓ sekrece K⁺ buňkami DT – např. renální tubulární acidóza IV. Typu, následek sekundárního hypoaldosteronismu - ↓ tvorba reninu)
 - o ↓ koncentrační a zředovací schopnost
 - o ↑ válců v močovém sedimentu
 - o Tubulární proteinurie (β₂-mikroglobulin, lysozym)

A. Vrozené poruchy ledvinových tubulů

- Specifické tubulární metabolické defekty, polycystické onemocnění ledvin

1. Vrozené tubulární metabolické defekty

- **Fanconiho syndrom**
 - Postiženy transportní funkce epitelu PT
 - Renální projevy: renální glykosurie, tubulární proteinurie, aminoacidurie, hyperfosfaturie, hypofosfatémie, hyperurikosurie, proximální renální tubulární acidóza (nedostatečná reabsorpce HCO₃), frakční exkrece Na > 1%
 - Porucha vnitřního prostředí způsobí sekundární poruchy kostí (rachitis, osteomalacie, poruchy růstu kostí) – hypofosfatémie, metabolická acidóza
 - Hypovolémie – ortostatická hypotenze – sekundární hyperaldosteronismus – hypokalémie – svalová slabost
- **Renální glykosurie, cystinurie, hyperfosfaturie, hyperhydrogenkarbonaturie**

- Izolované poruchy specifických transportních mechanismů epitelu PT
- **Bartterův syndrom**
 - Vrozený defekt Na/K/2Cl symportu ve vzestupné části HK
 - ► sekundární hyperaldosteronismus – značná hypokalémie – metabolická alkalóza
 - výrazná svalová slabost (hypokalémie) – dominantní příznak
- **Renální tubulární acidóza**
 - hyperchloremická metabolická acidóza
 - Ztráty hydrogenkarbonátu do moči – nahrazení Cl⁻
 - chronická metabolická acidóza – rachitis, osteomalacie
 - v moči hyperkalciurie – urolitiáza, nefrokalcinóza
- **Renální diabetes insipidus**
 - Vrozený defekt V₂ receptorů (ADH), nebo mutace genu pro akvaporin
 - KO: polyurie s nízkou osmolalitou moči – tendence k dehydrataci organismu – hypernatrémie
 - Osmolarita moči se nezvýší po podání ADH; gen pro receptor je na chromozomu X – častější manifestace u mužů

2. Polycystické onemocnění ledvin

- AD, AR – s postupujícím věkem se vytváří v obou ledvinách velký počet cyst s epitelovou výstelkou (cysty mohou být také v játrech)
- PKD1,2 – polycystin 1,2 – funkce není dostatečně známá – hraje úlohu v tvorbě mezibuněčných spojení
- Stav vyúsťuje v chronickou renální insuficienci s nutností hemodialýzy a transplantace ledvin

B. Získané poruchy tubulárních funkcí

• Tubulointerstiální nefropatie

- při poškození tubulů dochází k současnému poškození intersticia
- KO: na začátku hypertrofie tubulů, zánětlivý infiltrát v intersticiu, proliferaci intersticiálních fibroblastů, hromadění kolagenu ► atrofie tubulů a fibrotizaci intersticia
- v patogenezi účast angiotensinu II (jeho blokace zpomaluje progresy)

1. Poškození funkce ledvinových tubulů při obstrukci v odtoku moče

- Obstrukce ► ↑ tlaku ► dilatace kalichů, pánvičky a ureterů ► narušení tvorby vřeténka a transportu moči
- Vysoký tlak se propaguje do Bowmanova pouzdra – snižuje se GF – to vede ke snížení průtoku krve ledvinou – dlouhodobým důsledkem je atrofie nefronů
- Komplikace: častá bakteriální infekce, intersticiální zánět
- Koncentrační schopnost ledvin je snížena (↓ dřevného osmotického gradientu kvůli ↓ reabsorpci Na ve vzestupné části HK z důvodu menšího množství glomerulárního filtrátu)
- NaCl je z intersticia vyplavováno kvůli počáteční vasodilataci
- zároveň snížena exkrece kalia a vodíkových iontů (DT) – dostává se sem méně Na (za něj se tyto ionty směňují)
- **KO:**
 - anurie, akutní renální selhání – při oboustranné obstrukci, jednostranná obstrukce při jedné ledvině

- pokud obstrukce proměnlivá – střídá se anurie a polyurie
- při částečné obstrukci chronická renální insuficience – polyurie, azotemie, hyperkalémie, hyperchloremická met acidóza
- může způsobit arteriální hypertenzi (retence, ↑ reninu)
- po uvolnění může dojít k tzv. postobstrukční diuréze ► ↑ GF při současném poškození tubulů (↑ frakční exkrece Na, K, Mg, ... + ↓ koncentrační schopnost)

2. Ischemické poškození ledvinových tubulů

- Akutní tubulární nekróza

3. Toxické poškození ledvinových tubulů

- Nefrotoxické látky, pokud je tubuly resorbují – vznik intersticiální nefritidy
- Může způsobit akutní selhání ledvin
- Chronické selhání ledvin ► fibrotické změny, atrofie a ↓ GF
 - Většinou důsledek chronické abakteriální nefritidy
- **Látky původem v organismu:** myoglobin, Hb, BJ, Ca, oxaláty, kyselina močová
- **Kovy:** Pb, Hg, Cu, Cd
- **Halogenové alkany, hydrokarbony a tuková rozpouštědla:** tetrachlormetan, etylenglykol, toluen
- **Cytostatika:** cisplatina, metotrexát
- **Antibiotika a chemoterapeutika:** amfotericin B, aminoglykosidy, sulfonamidy, tetracykliny, peniciliny, acyklovir
- **Sulfonamidová diuretika:** furosemid, ...
- **NSAIDs:** kyselina acetylsalicylová
- **Jiné:** heroin, amfetaminy, inhibitory ACE, cyklosporin, ...

4. Poškození ledvinových tubulů zánětem

- Chronický zánět v intersticiu ledviny – ROS, proteázy, cytokiny – fibrotizace;
 - abakteriální
 - Součást alergické reakce
 - Bakteriální – ascendentní (predispozice: obstrukce, glykosurie)

5. Nefropatie při chronické hyperkalcémii

- Příčiny: hyperparatyreóza, sarkoidóza, nádory, intoxikace vit. D
- Patogeneze: kalcifikace v oblasti sběrných kanálků, distálního nefronu a HK – dilatace a atrofie tubulů a postižení intersticia
- KO: bývá snížená koncentrační schopnost ledvin – polyurie, nykturie; může způsobit chronické selhání ledvin

• Chronická hypokalcémie

- Porucha koncentrační schopnosti ledvin – porucha dřevňového osmotického gradientu

6. Nefropatie způsobená analgetiky

- Kombinace: paracetamol + kofein + kys. acetylsalicylová – může poškodit kapiláry dřene ledvin a způsobit nekrózu renální papily – hematurie i ledvinová kolika

7. Porušená tubulární funkce při zachovalé funkci glomerulů

- Obecné znaky:
 - Polyurie s osmolalitou blízkou osmolalitě plasmy (290 mosm/kg – izostenurie)
 - Koncentrace Na⁺ v moči je vysoká a blíží se plasmatické (139 mmol/l)

- Glykosurie
- Močovina, kreatin, fosfáty, AK, kyselina močová – koncentrace podobné plasmatickým
- Hypokalémie způsobená poruchou reabsorpce K^+ v PT
- Plasmatické koncentrace fosfátů, Mg^{2+} a kyseliny močové mohou být snižené
- Metabolická acidóza způsobená neschopností tubulů secernovat H^+ , a proto ani reabsorbovat HCO_3^-

121. Akutní renální poškození. Akutní selhání ledvin

A. Akutní renální selhání

- Způsobeno významným poklesem GF a exkreční funkcí obou ledvin – většinou doprovázeno oligurií, anurií; ale existuje i neoligurická forma akutního renálního selhání (méně častá, tvorba normálního nebo i většího objemu moči kvůli poškození PT –poškozeny resorpční vlastnosti)
- Příčiny: poměrně náhlý a významný \downarrow GF (\downarrow průtok či \uparrow tlak v tubulech a v Bowmanově pouzdru)
 - Prerenální
 - Hypovolémie (krvácení, nadměrné pocení, rozsáhlé popáleniny, diuretika, ...)
 - Akutní srdeční selhání s významnou arteriální hypotenzí
 - Intrarenální
 - Silná intrarenální vazokonstrikce (např. hepatorenální syndrom)
 - NSAIDs (blok COX a tvorby PG)
 - Akutní glomerulonefritida
 - Zablokování ledvinových tubulů precipitovanými proteiny (rabdomyolýza, intravaskulární hemolýza, paraproteinémie)
 - Toxické poškození ledvin (zduření tubulárních buněk ► obliterace)
 - Postrenální
 - Oboustranná obstrukce odtoku moče z ledvin
 - Viz otázka 117

B. Akutní renální selhání se zachovalou funkcí ledvinových tubulů

- Při akutním ledvinovém selhání z prerenálních důvodů bývá zpočátku zachována plná funkce tubulů – dojde k zvýšení poměru koncentrace močoviny ku kreatininu v plazmě (z 10-15:1 na 20-30:1)
- \downarrow množství profiltrované močoviny ► \uparrow zpětná resorbce funkčními tubuly
- \downarrow kreatinu úměrný \downarrow GF ► všechn profiltrovaný se vyloučí a toto může být ještě umocněno aktivní tubulární sekrecí, zvýší-li se jeho koncentrace v plazmě
- Další ukazatel funkčnosti tubulů: frakční exkrece Na^+ $<1\%$
 - Výpočet: Na^+ a kreatinin v plazmě a v moči
 - $\frac{([Na_u]/[Na_p])}{([kreatinin_u]/[kreatinin_p])} * 100$
- Hypotenze nebo \downarrow průtok ► \uparrow renin ► ATII ► \uparrow aldosteron ► \uparrow resorpce Na^+ v DT (výměnou za K^+ a H^+) ► v moči je \downarrow Na (<20 mmol/l; norma: 160-170 mmol/l)
- \uparrow resorpce vody ► vysoká osmolarita moči (nad 350mosm/kg), převažující osmoticky

aktivní látkou v moči je močovina

- Intenzivní intrarenální vasokonstrikce
 - Reakce na radiokontrastní látky obsahující jod
 - Rozsáhlé popáleniny
 - Hypotenze při septickém stavu
 - Vysoká sekrece nebo podání NA
 - Jaterní selhání
 - Podání látek, které inhibují COX (NSAIDs)
- Postižení renálních kapilár
 - Akutní glomerulonefritida
 - Akutní vaskulitida
 - Akutní odhojování transplantované ledviny
- Poruchy v odtoku moči
 - Akutní oboustranná obstrukce odtoku moče
 - Obstrukce tubulů myoglobinem nebo $\alpha\beta$ -dimery Hb

C. Akutní renální selhání s porušenou funkcí ledvinových tubulů

- Z důvodů nedostatečné zpětné resorpce Na^+ může být zvětšený objem moče
- Neoligurická forma akutního renálního selhání
- Pro poškození tubulů svědčí (vedle polyurie nebo normourie při normální GF)
 - Osmolalita moče nižší než 350mosm/kg
 - Koncentrace Na^+ v moči vyšší než 40mmol/l
 - Poměr koncentrace kreatininu mezi močí a plazmou <20 (norma 75-100)
 - Frakční exkrece $\text{Na}^+ > 1\%$

D. Průběh akutního renálního selhání – vyvíjí se během několika dní

- **Hyperkalémie** - $>7\text{mmol/l}$ riziko srdečních arytmí
- Retence vody a tekutin – předpoklad pro srdeční selhání v důsledku zvětšení plazmatického objemu, hypervolémie se může projevit překrvením plic až vznikem plicního edému – pokračuje-li příjem tekutiny (i voda z metabolismu) zvětšuje se v organismu množství vody více než solutů – hyponatrémie
- zvětšuje se objem buněk – zvyšuje se tělesná hmotnost, intrakraniální tlak – bolest hlavy, nauzea, zvracení, poruchy vědomí – hypoxie až ischemie
- Zvýšení koncentrace močoviny, kyseliny močové, kreatininu, AMK a jiných látek
- Metabolická acidóza – z důsledků snížené sekrece H^+ z anorganických a organických kyselin produkovaných v metabolismu – většinou neohrožuje pacienta na životě – kompenzace respirací

122. Chronické renální onemocnění. Chronické selhání ledvin. Uremie

Viz níže

123. Změny glomerulárních a tubulárních funkcí při chronickém selhání ledvin

Viz níže

124. Systémové změny provázející chronické selhání ledvin

A. Úvod

Nejčastější příčinou progresivní strukturální změny v ledvinách – úbytek glomerulů a nefronů (na rozdíl od akutního tedy většinou renální příčiny)

• 2 klinické stavy

- Renální insuficience (selhávání) – funkce natolik postižen, že změněno vnitřní prostředí, ale ještě nevyžaduje dialyzační techniky
- Stav renálního selhání – k udržení života nutná dialýza nebo transplantace ledviny
- Z hlediska patofyziologie však stavy není potřeba rozlišovat – mají stejnou patogenezí

Příčiny: zánětové procesy glomerulů nebo intersticia, chronická hyperperfúze a hyperfiltraci při DMI nebo systémové arteriální hypertenze; mnohočetné cysty v ledvinovém parenchymu

B. Snížení glomerulární filtrace

- Příčinou převážně zmenšení celkové filtrační plochy
- Při akutním se porucha může v zásadě rychle obnovit x při chronickém to nebývá možné
- Snížení počtu funkčních nefronů až o 50 % se nemusí projevit – zákonitě se zvýší perfúze těch ostatních
- Pokud však neklesne pod 60ml/min (1ml/s – tedy polovina funkce) nemusí se stav projevit, protože má nelineární hyperbolický charakter
 - o >>> proto onemocnění většinou probíhají mnoho měsíců i let latentně
- K insuficienci většinou dochází při poklesu GF pod 25-20 % její normální hodnoty (tj.30- 25ml/min)

C. Změny funkce a stavu organismu

- Souhrnně jako UREMICKÝ SYNDROM
- Menší množství profiltrovaných látek může být korigováno zvýšenou tubulární sekrecí
 - o Změna fenotypu tubulárních buněk

1. Poruchy ABR

- Dochází k progresivní poklesu sekrece amonných iontů – moč pak může být silně kyselá, protože obsahuje mnoho volných H⁺ iontů
- Rozvíjí se metabolická acidóza se zvětšenou aniontovou mezerou – uplatní se i pufrovací schopnosti kostních minerálů – kosti částečně demineralizovány za vzniku osteomalacie a renální osteodystrofie
- Fosfáty a sulfáty méně vylučovány do GF ► kompenzace parathormonem – udržuje nízkou hladinu při chronicky klesající GF

- Většinou dobře tolerována, protože se rozvíjí postupně a dochází k její respirační kompenzaci

2. Iontové změny

- **Kalium**

- Při chronickém renálním selhávání může exkrece K^+ do moči převýšit jeho filtrované množství o více než dvojnásobek – v důsledku intenzivní sekrece distálními tubuly
- Významné množství může být vylučováno také střevní sliznicí – postižena Treitzovou uremickou enterokolitidou
- Hyperkalémie se proto rozvíjí až v terminálních stádiích renálního selhání – urychluje ji rozsáhlá poranění, operace, transfúze krve, zvýšený přívod potravou

- **Natrium**

- Při snižujícím se počtu nefronů se zvyšuje frakční exkrece natria až na 30%
- ↓ schopnost reagovat na nerovnováhu mezi příjmem a výdejem ► korekce dietou
- U některých se vytváří nový rovnovážný stav mezi příjmem a výdejem sodíku při celkově zvětšeném objemu ECT – zvýšená tělesná hmotnost, periferní edémy, arteriální hypertenze, kardiomegalie, plicní edém
- U jiných může docházet ke zvýšeným ztrátám natria a tím ke zmenšení objemu krve a ECT = nefropatie ztrácející sůl
 - Častěji při primárních patologických procesech v dřeni (pyelonefritida, hydronefróze, intersticiální nefritida, cystické onemocnění postihující primárně dřeň)
- ohrožuje pacienta zvýšeným rizikem rozvoje izotonické dehydratace po náhlém omezení příjmu NaCl v potravě

- **Fosfáty a kalcium**

- Retence fosfátů snižuje koncentraci ionizované formy kalcia

3. Další potíže a změny

- Ztráta chuti k jídlu, nauzea až zvracení, proteinová a energetická malnutrice – komplexní příčiny – psychický stav pacienta, špatný stav chrupu
- **Poruchy ABR**
 - Metabolická acidóza se zvětšenou aniontovou mezerou
- **Koncentrace elektrolytů a vnitřní prostředí**
 - Hyperkalémie, hypernatrémie, hyperfosfatémie, hypokalcémie, hypermagnezémie, ↓ HCO_3 , retence tekutin, hyperlipidémie (TAG, CH), Hyperurikémie, ↑ močoviny, kreatininu, AK, ...
- **Cirkulační aparát**
 - Hypertenze, perikarditida, myokardiální dysfunkce (kardiomyopatie), arytmie, rychlý rozvoj aterosklerózy
- **Respirační aparát**
 - Plicní edém, pleuritida
- **Krvetvorná tkáň a krev**
 - Anémie, hemoragické diatézy, dysfunkce leukocytů
- **GIT**
 - Anorexie, nauzea, zvracení, poruchy chuti, gastritida, peptický vřed, krvácení do GIT

- **Pohybový aparát**
 - o Osteomalacie, osteitis fibrosa, osteoporóza („renální osteodystrofie“)
- **Endokrinní systém**
 - o Sekundární hyperparatyreóza, nedostatek Epo, ↑ resistance na inzulín, amenorea
- **CNS**
 - o Podrážděnost, únava, insomnie, letargie, anorexie, křeče, kóma
- **PNS**
 - o Senzorická periferní neuropatie, syndrom neklidných nohou
- **ANS**
 - o Impotence mužů
- **Kůže**
 - o Svědění, žlutá pigmentace

D. Hepatorenální syndrom

- U nemocných se jaterním selháním se může vyvinout renální selhání (většinou akutní)
 - nejsou jiné možné zjevné příčiny ledvinového selhání – hypovolémie, neurotoxicke látky, sepse, glomerulonefritida
- = sekundární funkční porucha ledvin, která spočívá ve sníženém průtoku krve ledvinami a ve snížení filtrační frakce plazmy – zlepšuje se po transplantaci jater nebo obnovení jaterních funkcí
- Je zachovalá funkce tubulů!
- Patogeneze částečně objasněna:
 - o snížení průtoku krve ledvinou při současné hyperkinetické cirkulaci (vazodilatace ve splachnické oblasti, kůži a ve svalech)
 - o současná renální vazokonstrikce způsobená aktivací intrarenálního sympatického systému
 - o Také nejspíše dysbalance tvorby vazokonstrikčních x vasodilatačních látek v ledvině

E. Hemolytickoureemický syndrom

- Infekce např. E. coli – verotoxin – poškození ledvinových arteriol + hemolytická anémie – hemoglobinurie; trombocytopenie – krvácivé projevy
- Kombinace akutního renálního selhání + hemolýza erytrocytů a krvácivé stavy

F. Etiologie a patogeneze onemocnění ledvin vedoucích k renální insuficienci

1. Ischémie ledvin

- Jednostranná – zúžení a. renalis aterosklerózou (90%), fibromuskulární dysplazií (10%) – jednostranná není příčinou ledvinového selhání, ale může vzniknout renální typ sekundární arteriální hypertenze – angiotensin II působí vazokonstrikčně na v. efferens; může dojít k hypokalcémii
- **Zúžení renální arterie**
 - Ischemická nefropatie – oboustranná obliterace a. renalis – renální hypertenze + chronická ledvinová insuficience
- **Arteriální hypotenze a zvýšení odporu renální cirkulace**

- Častější příčina renální ischemie
- V. afferens – vazokonstrikce – adrenalin/noradrenalin; vazodilatace – prostaglandiny E₂, I₂ (proto snížení jejich syntézy – např. inhibice COX může způsobit snížený průtok krve ledvinou)
- Zvýšení odporu průtoku glomerulem, nutriční nedostatečnost

2. Hyperperfúze ledvin (nad 180-220 mmHg)

- Arteriální hypertenze nebo vazodilatace v. aff., v. eff.
- Progresivní poškození glomerulů – postupná sklerotizace glomerulů – patogeneze nejasná – zvýšení perfúzního tlakového gradientu – větší filtrace – poškození glomerulárního filtru i mezangia – proliferace mezangiálních buněk – zvýšeně produkují kolagen – sklerotizace glomerulu
- CIRCULUS VITIOSUS – sklerotizace glomerulů vede k zvýšení odporu – přesměrování toku krve do zdravých – sklerotizace dalších glomerulů – progresivní snižování GF
- Proteinurie + sklerotizace

Dále viz 118., 119., 120.,

G. Urémie

- =systémová manifestace renálního selhání, především chronického
- Syndrom; plný obraz se od zavedení dialýzy již neobjevuje
- Vodní a minerálový rozvrat
 - o polyurie (diabetes insipidus ren.) ► dehydratace
 - o otoky – retence vody + hypoproteinémie
 - o ↓ Na⁺ - diluční, distribuční a depleční
 - o ↑ K⁺ - katabolismus + retence
 - Slabost, únava, dyspepsie, arytmie, perikarditis
- sekundární dna
 - o dna vzniká na podkladě zevních příčin
 - o ↑ kys. Močové - ↑ tvorba + ↓ vylučování
- Renální (renoparenchymová) hypertenze
 - o Faktory: presorické (hypoperfuze ledvin), depresorický (kalikrein/kininy/PG E), exkrece Na a vody
 - o Jiná je renovaskulární hypertenze
- Anémie
 - o Epo, ztráta vit. , proteinů, hematurie, ↓ Fe (zánět, ↓ Trf), toxický útlum kostní dřeně, zánětlivá inhibice erythropoézy
 - o Chronická normo normo
 - o Dobrá adaptace
- Uremická trombocytopenie
 - o ↑ urea, ↑ arginin sukcinát, ↓ vysokomolekulární vWf ► trombocytopenie
- Renální osteodystrofie
 - o ↑ PO₄, ↓ 1,25-OH-vit D₃ (↓ tvorba), ↓ Ca (ztráty + ↓ resorpce ve střevě), sekundární ↑ PTH ► kostní resorpce
 - o Zejména: subperiostální – falangy, prox. Humerus, tibii, femur a lebku
 - o Charakteristická subperiostální resorpce
 - o Zčásti reverzibilní
- Infekce
 - o Bronchitis, bronchopneumonie, hepatitis, sepse

- polyneuropatie, metabolická acidóza (Cheyne-Stokesovo dýchání), krvácivost

125. Poruchy koncentrační a acidifikační funkce ledvin (vodní a osmotická diuréza, renální tubulární acidóza)

A. Úvod

Moč může být hypotonická, izotonická (izostenurie), hypertonická; celkové množství vyloučených solutů za den je asi 600-800 mosm – když denně vymočíme asi 1,5 – moč je v takovém případě hypertonická

Při maximálně dosažené koncentraci moče 1500mosm/kg – může být toto množství (600-800) vyloučeno asi v 400-530 ml moče – proto menší množství oligurie – u člověka s poruchou koncentrační schopnosti ledvin tato hranice vyšší

• Polyurie

- Polyurie je stanovena arbitrárně asi na >3 l/24 h
- Primární polydipsie – zvyk, psychiatrická, neurologická porucha
- Nedostatek ADH – centrální diabetus insipidus x renální diabetus insipidus (necitlivost na ADH)

- o osmolarita moče menší než 250mosm/kg – celkové denní množství vylučovaných solutů je normální – **vodní diuréza**

- Osmotická diuréza

- o Příčina:
 - nadměrné vylučování solutů
 - Sůl ztrácející nefropatie – poškození tubulů při dostatečné GF
- o moč >300mosm/kg
- o glukóza – při překročení renálního prahu pro glc
- o Močovina- ↑ příjem (bílkoviny) či ↓ GF při zachovalé funkci tubulů
- o cizorodé látky podané z diagnostických nebo léčebných důvodů
 - radiokontrastní látky
 - mannitol
- o ztrácí se více vody než Na ► tělesné tekutiny hyperosmolální a v plazme hypernatrémie ► pocit žízně a polydipsii
- o přesto se však z těla ztrácí více vody než sodíku – hyperosmolarita, hypernatrémie – pocit žízně – polydipsie
- o Také sůl ztrácející nefropatie

B. Snížená koncentrační schopnost ledvin

- Snížení dřeňového osmotického gradientu
- Nepropustnost ledvinových sběracích kanálků pro vodu
- Nadměrný objem primární moče, která vstupuje do DT a sběrného kanálku

1. Snížení osmotického gradientu ve dřeni ledviny

- Záněty – pyelonefritidy, intersticiální nefritidy, zkrácení a deformace HK při hydronefróze, změny při hypokalémii, hyperkalcémii (oboje tlumí resorpci Na⁺ a Cl⁻ v ascendentní části

HK), tubulární poruchy, které poškozují resorpci NaCl ve vzestupné části HK; novorozenci a kojenci krátká HK – predispozice k dehydrataci

2. Nепrostupnost sběrných kanálků pro vodu

- Renální forma diabetes insipidus
- Centrální diabetes insipidus – nedostatek ADH – idiopatický – zánik neuronů v ncl. supraopticus a paraventricularis; zničení hypofýzy nebo hypotalamu při operacích, zraněním, nádorem, zánětem, krvácením, ischémií

3. Nadměrný objem primární moči v konečných částech nefronu

- Osmotická diuréza, porucha PT – moč pak protéká rychleji (větší množství než těch 5- 20 l/den) – epitel se omezeněji uplatní na úpravě – může až dojít k izostenurii (kvůli narušení dřevňového gradientu) při osmotické diuréze

C. Snížená zředovací schopnost ledvin

- Poruchy ascendentní části HK a navazující část HK, osmotická diuréza

D. Acidifikační funkce ledvin

- Jeden s kompenzačních mechanismů poruch ABR)
 - o Plíce – okamžitá kompenzace
 - o Buňky – K^+/H^+
 - o Ledviny – během několika dní
 - 1 mmol HCO_3^- /den/kg ► ↑ při vyšší nabídce fosfátů nebo glutaminu (vzniká v játrech při acidóze jako vedlejší produkt)
 - H^+ , HCO_3^- , jiné kyseliny

1. Fyziologický stav

- Pars convulus PT
 - Většinu filtrátu reabsorbuje
 - 1 H do lumen = 1 HCO_3^- do krve
 - Karbonanhydráza II a IV
- Sběrný kanálek
 - Je propustný pro NH_3 , ale ne pro NH_4^+ ► moč
 - Hlavní buňky
 - Exkrece K a reabsorpce Na
 - Interkalární buňky
 - Karbonanhydráza ► H_2CO_3 ► disociace na HCO_3^- a H ► H do lumen
 - $+HPO_4 \rightarrow H_2PO_4$
 - $NH_3 \rightarrow NH_4$
 - Obojí do moči (buffer)
 - H ATPáza ► stimulována negativním nábojem a aldosteronem

2. Renální tubulární acidóza

- Non AG hypochloremická metabolická acidóza
- RTA I

- DT není schopen secernovat H
 - nejčastěji porucha H ATPázy
 - porucha H/K ► ↓ reabsorpce K ► hypokalémie
 - porucha HCO₃/Cl ► acidóza a hyperchloremie
- normalní AG, hypocalcémie ► více v moči ► tvorba kamenů, demineralizace kostí
- RTA II
 - Pars convulus PT
 - Bazální membrána: Na/HCO₃ ► ↓ reabsorpce HCO₃
 - Lumen: Na/H ► ↓ reabsorpce Na a ↓ exkrece H ► ↓ H + HCO₃ = H₂CO₃ ► HCO₃ močí pryč
 - Většinou jako Fanconiho syndrom: + fosfaturie, glykosurie, aminoacidurie, uricosurie a tubulární proteinurie
- RTA III
 - kombinace
- RTA IV
 - Deficience nebo resistance k aldosteronu
 - Acidóza, hyperkalémie
 - Diabetická nefropatie

126. Urolitiáza. Poruchy vyprazdňování močového měchýře.

A. Poruchy vyprazdňování močového měchýře

- Kromě časného dětství a stáří je reflexní vyprazdňování močového měchýře pod volní kontrolou
- Řízení se účastní: mozková kůra, hypotalamus, mozkový kmen – pontinní mikční centrum – locus coeruleus, periaqueductální šedá hmota; odtud řízena činnost Onufova jádra v sakrální míše při kontrole tonu příčně pruhovaných svalů uretrálního sfinkteru a pánevního dna
- Normální kapacita močového měchýře asi 500ml
- Ženy 1 sfinkter, muži 2, uretrální sfinkter z vnitřní hladké svaloviny a zevní kosterní svaloviny
 - hl. svalovina – ANS;
 - kosterní svalovina – n. pudendus z předního rohu míšního

1. Inkontinence

- U žen nejčastěji slabost uretrálního sfinkteru, u mužů inkontinence z přeplnění při hypertrofii prostaty
- Dále porucha funkce detrusoru – jeho hyperreaktivita nebo detrusoro-sfinkterická asynergie
- Stresová inkontinence – při zvýšení tlaku v dutině břišní – kašel, kýčání, smrkání; ale i psychickém stresu – nerovnováha ANS
- Urgentní inkontinence – spojena s naléhavým pocitem na močení
- Inkontinence z přeplnění – při překročení intravezikálního tlaku nad intrauretrální – když

není vyvolán vyprazdňovací reflex

2. Retence moči

- Porušení inervace při poraněních míchy – míšní šok – při poškození sakrálních center není močový měchýř schopen kontrakce, uretra klade proudu moče stálý odpor
- Poranění periferních nervů
- Mechanická překážka v odtoku moči – BHP, striktury nebo zablokování uretry močovým kamenem; atresia prepucia, ...

3. Polakisurie (častá potřeba vyprázdnění močového měchýře)

- Snížená poddajnost močového měchýře, snížení receptorového prahu při probíhajícím zánětu

4. Vezikoureterální reflux

- Primární – vývojová porucha – zkrácení konečné části ureteru procházející stěnou močového měchýře
- Sekundární – důsledek zánětu, operačních výkonů, ...

B. Urolitiáza

- 80-90 % kalciové soli – kalciumfosfát, kalciumoxalát
- Konkrementy vznikají z hypersaturovaného roztoku – počáteční krystalizací jádra (krystalická část) a na něm rostou další krystaly a organická matrix
- Hyperkalcie, hyperoxalurie, hyperurikosurie, cystinurie, hypocitraturie, infekce. struvité konkrementy, stagnace moči

127. Onemocnění v ústní dutině (zubní kaz, onemocnění parodontu, poruchy tvorby slin) a projevy systémových onemocnění v ústní dutině.

A. Sliny

- Žlázy: kontinuální sekrece (i gl. sublingualis)
- 3 páry žláz: jen jako odpověď na sekreční podnět
- Basální sekrece: 0,5 ml/min / stimulovaná: 4-7 ml/min
- Průměr: 1-1,5 l/den
- Složení
 - o Voda (99,5 %), organické látky (mucin, α -amyláza, lysozymy, IgA), anorganické látky (HCO_3^- – 120 mmol/l, K, Na, Cl, Ca, I, fosfáty)
 - o HCO_3^- plazmy: 24 mmol/l
 - o HCO_3^- alkalizuje sliny ► ↓ působení kyselých produktů na zubní sklovinu
- pH: 6-7
- sekrece:
 - o acinózní: primární slina, podobná ECT
 - o duktální: tvorba definitivní sliny
 - Na aktivní absorpce (výměna za K), Cl pasivní absorpce, K aktivní sekrece, HCO_3^- sekrece
 - o Složení závisí na rychlosti sekrece
 - Aldosteron ↑ reabsorpci Na a tedy sekreci K a absorpci Cl ► ↓ K a ↑ HCO_3^- , Na, Cl
- Regulace
 - o Parasympatikus z jader RF (může ovlivňovat kortex)
 - Serózní slina: cholinergní a α -adrenergní stimulace
 - Mucinózní slina: β -adrenergní stimulace
 - Podněty: chuť a mechanická stimulace jazyka, vůně, přestavy jídla (přední hypothalamus), žvýkání, strach, dehydratace, dráždivá látka (obranný reflex)
- **Porucha žvýkání**
 - Nejčastěji procesy provázející bolest při žvýkání ► čelistní kloub, jazyk, sliznice, zuby
- **Poruchy tvorby slin**
 - Zvýšená sekrece – podrážděná sliznice dutiny ústní ostrou a kořeněnou potravou, mechanickým drážděním a při všech zánětových procesech – tonzilitidy; také působením parasympatomimetik a podráždění n.X
 - Snížená sekrece – izotonická i čistá vodní dehydratace, horečnaté stavy; parasympatikolytika (např. atropin), xerostomie – Sjögrenův sy – destrukce slinných a slzných žláz

B. Záněty

- Obrana: IgA (lymfatické a plasmatické buňky v submukoze), lysozym, kompetice bakterií
- HSV-1, afty, kandidóza, ...

C. Reaktivní zánětové změny

- Zánětové reakce či benigní hyperplazie
- Chronický zánět či neznámá etiologie

- Pyogenní granulom
 - o Gingivitida dětí a mladých
 - o Zejména gravidní ženy
 - o Připomíná kapilární hemangiom
 - o Regreduje či fibrotizuje
- Iritační fibrom
 - o Bukální sliznice
- Periferní gigantocelulární granulom (epulis gigantocelularis)
 - o Prominuje z dásně v místech chronického zánětu
 - o Agregáty mnohojaderných gigantických buněk
 - o Může být lokálně agresivní
 - o Centrální: v maxile či mandibule

D. Prekancerózy a nádory v ústní dutině

- Fibromy, lipomy, hemangiomy, adenomy, sarkomy, melanom, ...
- Leukoplakie
 - o Bílé skvrny, které nelze seškrábnout
 - o Od benigního ztenčení po atypické léze s dysplastickými změnami blížícími se *ca in situ*
- Erytroplakie
 - o Méně často, červené „sametové“ plaky s atypickými změnami
 - o 40.-70., multifaktor. Etiologie (↑ u kuřáků)
 - o Prekanceróza, 50 % maligní transformace
- Ca ze skvamózních buněk
 - o Přes 90 % všech malignit
 - o 40.-70.
 - o Etiologie kouření, abúzus alkoholu

E. Projevy systémových onemocnění

- Změna barvy:
 - o Cyanotické zbarvení
 - o Žluté – ikterus
 - o Bledé – anémie
- Proteinová malnutrice – gingivitida, atrofie papil jazyka, vředy
- Karence vitamínů
- MC a UC – afty, edém sliznice, vředy
- Hematopatologie – vředy, krvácivost, zánětové změny

F. Zubní kaz

- Dekalcifikace a proteolýza na bakteriálním podkladě
- Et: bakterie (Str., Lactob., Aktinom., Fusob., ...), nízkomolekulární sacharidy, zubní plak, špatná ústní hygiena, genetika
- Plak – biofilm – bakterie, hlen, deskv. Epitel, zbytky stravy

G. Paradontóza

- Neznámá etiologie
- Degenerativní změny kolagenních vláken parodontu, uvolnění gingivodentálního uzávěru a tvorba parodontálních chobotů

128. Poruchy polykání a pasáže potravy jícnem

A. Polykání

- Volní fáze
 - o Kořen jazyka tlačí sousto dozadu a nahoru proti patru
 - o ► faryng ► stimulace receptorů ► faryngeální fáze (neovlivnitelná vůlí)
- Faryngeální fáze
 - o Měkké patro vzhůru (uzavře vchod do dutiny nosní)
 - o Kontrakce m. palatopharyngeus ► zmenší hltanovou úžinu
 - o Uzavření hlasové štěrbiny
 - o Relaxace horního jícnového svěrače
 - o Kontrakce svalů laryngu (peristaltická vlna)
 - o Polykací centrum tlumí dýchací centrum
- Ezofageální fáze
 - o Primární peristaltika: navazuje na faryngeální fázi
 - o Sekundární peristaltika: jen při uvíznutí sousta
 - o Terciární peristaltika: nekoordinovaná, různě
- Svěrače:
 - o Horní – příčně pruhovaný m. cricopharyngeus
 - o dolní

B. Dysfagie

- Primární + sekundární peristaltika ► za 10 s do žaludku
- Porucha ► intraluminární hromadění obsahu ► distenze jícnu a pocit nevolnosti ► dysfagie
- Některé nemoci mohou být doprovázeny zeslabenou peristaltikou: sklerodermie, DM
- Dále mechanické zúžení, případě zánět jícnu ► dysfagie s normální primární a sekundární peristaltikou
- Porucha
 - o Funkční: často intermitentní
 - o Mechanická obstrukce: progredující (1. ne tuhá strava, později i tekutiny)
- Orofaryngeální dysfagie
 - Porucha žvýkání či transportu potravy z úst do faryngu
 - Etiologie:
 - Neurologické poruchy: intrakraniální hemoragie, úraz hlavy, Parkins., amyotrofická lat. Skleróza, léze kraniálních nervů, poliomyelitida, myasthenia gravis, Hunting., Wils. nemoc
 - Poruchy svalů: dermatomyosidita, zánětová myopatie, svalové dystrofie
 - Tumory, Zenkerův divertikl, Sjögrenův syndrom
 - Retence ► hrozí aspirace
- ezofageální dysfagie
 - mechanická obstrukce: striktury (při refluxní ezofagitidě, ca, peptických vředech)
 - primární funkční porucha motility: achalasia, difusní spazmy, Chagasova nemoc, poruchy motility jícnu ve stáří
 - hrozí gastroezofageální reflux ► peptické vředy ► postupný rozvoj dysfagie či ca jícnu (rychlá progresse)
- **Achalazie**

- zástava peristaltiky a neschopnost relaxace DES, nepříliš časté onemocnění, dilatace a prodloužení jícnu
- Etiologie:
 - porucha inervace stěny jícnu snížením počtu gangliových buněk v myenterickém plexu a také postižením vagu
 - rovněž nepřítomnost NO – podílí se na relaxaci svěrače
- **Chagasova nemoc**
 - Trypanosoma cruzi – zvětšení jícnu, megakolon, kardiovaskulární postižení
 - poškozují axony ANS – parasymptická denervace
- **Difúzní spazmy jícnu**
 - dysfagie a bolest na hrudi
 - etiologie neznámá
- **Poruchy motility jícnu ve stáří**
 - terciární kontrakce – nemají charakter peristaltiky – vznikají izolovaně v různých částech jícnu
- **Sekundární poruchy motility**
 - SLE, sklerodermie, neuromuskulární poruchy, poruchy štítné žlázy, DM

C. Hiátové hernie

- Bráničním otvorem pronikne část žaludku do hrudní dutiny
- **Sklužná**
 - Přechodně vnikne část jícnu, gastroezofageální junkce a část žaludku do zadního mediastina
 - Etiologie:
 - Genetika - ↑ otvor
 - ↑ intraabdominální tlak (obesita, gravidita, ascites, chronická obstipace)
 - Zkrácený jícen – při difúzních spazmech
- **Paraezofageální kýla**
 - posun části žaludku nad bránici (jícen ústí normálně pod bránicí)
- Komplikace: vzácně uskřinutí žaludku, častěji gastroezofageální reflux

D. Jícnové divertikly

- **Hypofaryngální divertikl (Zenkerův)**
 - pulsní – vzniká vychlípáním sliznice a podslizničního vaziva
 - Patogeneze: porucha motoriky m.cricopharyngeus
 - KO: regurgitace potravy, možnost aspirace – aspirační pneumonie
 - je to nepravý divertikl!!!
- **Hrudní (epibronchiální) divertikl**
 - obvykle asymptomatický, dříve často při TBC postižení bronchiálních uzlin
- **Epifrenické divertikly**
 - provázen regurgitací velkého množství tekutiny v noci
 - Etiologie: ↑ intraabdominálního tlaku, diskoordinace peristaltiky a relaxace dolního jícnového svěrače

E. Záněty

- **Akutní**
 - Nejčastěji GER, bakteriální toxiny

- **Chronické**
 - Nejčastěji nad stenózami, GER

F. Varixy

- ↑ tlak ve v. portae (jaterní cirhóza, trombóza)

G. Nádory jícnu

- **Benigní**
 - Leiomyom, hemangiom, fibrom, lipom, neurofibrom, lymfangiom
- **Maligní**
 - Častěji
 - Ca z bb. Dlaždicového epitelu, adenoca (komplikace dlouhodobého GER)

129. Gastroezofageální reflux

A. Gastroezofageální reflux

- 3 Situace spojené s GR
 - o Gastroezofageální reflux
 - o Refluxní ezofagitida
 - o Refluxní choroba jícnu (GERD)
- = retrográdní posun žaludečního obsahu do jícnu – HCl, aspartátové proteázy (pepsin, gastrin), žluč (při současném duodenogastrickém refluxu)
- asi v 7 % v období mezi jídly i u zdravých jedinců
- **Etiologie:**
 - o porušení fyziologické „antirefluxní bariéry“ – DJS, slizniční řasy žaludku, Hisův úhel, poloha dolní části jícnu v břišní dutině, zpomalené vyprazdňování žaludku
 - o klíčová role má DJS – pokud k refluxu dojde jsou důležité sekundární kontrakce
 - o při retenci obsahu žaludků v jícnu se uplatní také sliny – HCO_3
- **Patogeneze:**
 - o vzniká zánětová reakce a dochází k poškození vagové inervace
- **Komplikace:**
 - o ezofagitida, ulcerace, striktury, krvácení, Barrettův jícen – nejspíše porucha pluripotentní kmenové buňky v epitelu vyvolaná zánětem a ulceracemi – může dojít k dysplazii – vznik adenokarcinomu
- **KO:**
 - o dysfagie, pyrosis, častá regurgitace žaludečního obsahu až do dutiny ústní (nebezpečí aspirace) a zvracení s možnou příměsí krve

B. Refluxní ezofagitida

- Relativně nejčastější chronický zánět na podkladě GR (je jeho komplikací)
- Eroze, vředy, krvácení

130. Poruchy žaludeční sekrece a motility.

A. Poruchy žaludeční motility

- **Zpomalení žaludeční motility**

- Organické příčiny
 - karcinom v distální části žaludku, chronický duodenální vřed se stenózou pyloru nebo fibrotické změny bulbu duodena
- Funkční změny
 - poranění břicha, porušení vagové inervace, hypokalémie, endokrinní poruchy – hypothyreóza, DM – vegetativní neuropatie; parasimpatikolytika, opiáty
- tachygastrie (zrychlení BER – jen některé z rychlejších potenciálu pak dají za podnět motilitě)

- **Zrychlené vyprazdňování**

- Méně časté – hypertyreóza, duodenální vřed, částečná resekce žaludku

- **Zvracení**

- Viz níže

B. Poruchy žaludeční sekrece

- Žlázy kardia
 - Hlenotvorné buňky
 - Hlen
 - Pepsinogen C
- Žlázy fundu a těla
 - Hlavní buňky
 - Proteinázy (proenzymy – pepsinogeny) – aktivovány nízkým pH a deaktivovány při pH > 6 (duodenum)
 - Kyselá lipáza (sekrece stimulována gastrinem) ► částečně štěpí tuky
 - Secernují Na⁺ a HCO₃
 - Parietální buňky
 - HCl a vnitřní faktor
 - Rozptýlené endokrinní buňky
 - Hlenotvorné buňky
 - Hlen
 - Pepsinogeny A a C
- Žlázy antra
 - Endokrinní buňky
 - Hlenotvorné buňky
 - Hlen
 - Pepsinogen C
- Žaludeční šťáva:
 - HCl
 - Aspartátové proteinázy (pepsinogeny – pepsiny, gastrixiny)
 - Typ A – pepsiny
 - Typ C - gastrixiny
 - Ionty
 - Vnitřní faktor
 - hlen
- Hypacidita, anacidita (hypochlorhydrie, achlorhydrie), hyperacidita

(hyperchlorhydrie); achylie – není produkce kys. solné ani žaludečních enzymů

- **Zvýšení žaludeční sekrece**

- Krátkodobé zvýšení
 - akutní gastritidy při infekcích
 - požití alkoholu, případně léků, dráždivé přísady k jídlu, závadné jídlo
 - zánětové změny různé – od prostého překrvení až po vznik erozí, nekrotických změn sliznice a případně hemoragií
- Trvalé zvýšení
 - nejčastěji spojeno s vředovou chorobou duodena
 - rovněž se uplatňuje zvýšená tvorba gastrinu – Zollingerův-Ellisonův sy
 - jaterní cirhóza, hyperkalcémie

- **Snížení žaludeční sekrece**

- Nepravá achlorhydrie
 - lze prokázat HCl po maximální stimulaci např. pentagastrinem, histaminem
- Pravá achlorhydrie, achylie
 - Nelze vůbec prokázat HCl
 - nejčastěji spojeny s atrofickou gastritidou

131. Nauzea a zvracení.

Zvracení a nauzea

- = reflexní akt vedoucí k násilnému vypuzení potravy ústy
- **Patogeneze:** hluboká inspirace, uzavření glottis, zvýšení nitrohruďního a nitrobřišního tlaku, uzavření pyloru – bráněno pasáží potravy do duodena; relaxace žaludku, kontrakce duodena – žaludek víceméně pasivní, důležitý je zvýšený intraabdominální tlak
- **Řízení:** centrum pro zvracení – v RF prodloužené míchy v blízkosti respiračních a vazomotorických center a center pro salivaci – tachypnoe, palpitace, tachykardie, arytmie, dilatace zornic, salivace, někdy bradykardie a snížení TK
- Obvykle předchází nauzea – nucení na zvracení – provázená aktivací ANS;
- !!!zvracení centrálního původu je většinou bez nauzey!!!
- **Podněty**
 - Nepříjemné zrakové, chuťové, čichové vjemy
 - Podněty z GIT – zpomalené vyprazdňování žaludku, dilatace jícnu, žaludku a duodena, akutní a chronické gastritidy, onemocnění žlučových cest
 - Bolest
 - Podráždění vestibulárního systému
 - Ozáření, urémie, neurovegetativní dystonie, ...

132. Syndromy po resekci žaludku – časný, pozdní a další komplikace. Postprandiální syndromy (akutní a chronický dumping syndrom).

A. Vagotomie

- Kmenová – přerušeny dva hlavní kmény podél jícnu
- Selektivní – jen vlákna zásobující žaludeční stěnu
- Selektivní proximální – jen tělo žaludku
- snižuje sekreci žaludečních šťáv, tlumí motilitu a vyprazdňování žaludku

B. Časný postprandiální syndrom

- Po parciální resekci žaludku spojené se ztrátou funkce pyloru se může rozvinout dumping syndrom
- Patogeneze:
 - o zrychlené vyprazdňování žaludku ► hypertonický obsah a dilatace duodena a jejunu
 - o ECT naředí lumen ► pokles objemu intravazální tekutiny a zvýšení Htk
 - o zároveň se zrychluje peristaltika
- KO:
 - o za 10-30 min po přijetí potravy
 - o pocit plnosti, kolikovitě bolesti
 - o vazomotorické příznaky způsobené uvolněním serotoninu, histaminu a katecholaminů

C. Pozdní postprandiální syndrom

- Méně častý následek parciální gastrektomie
- Patogeneze:
 - o zrychlený přesun natráveného chymu do duodena a jejunu –
 - o rychlé vstřebání glukózy ► přechodná hyperglykémie se zvýšenou produkcí inzulínu
 - o ► následná hypoglykémie
- KO:
 - o hypoglykémie za 60-90 minut po požití potravy (někdy i později)

D. Další následky operací žaludku

- chronická gastritida typu B
 - o u 50–80 % pacientů po parciální resekci jako důsledek duodenogastrického refluxu
- Syndrom přívodné kličky
 - o zvracení žluči nebo žaludečního chymu s větší příměsí žluči –
 - o příčina: mechanická překážka v oblasti spojení ► pankreatický sekret a žluč se hromadí v přívodné kličce ► vyprázdnění do žaludku
- Syndrom slepé kličky
 - o pomnožení G – bakterií při stáze v slepé kličce ► megaloblastová anémie ►
utilizace vit. B12 bakteriemi;
 - o průjmy
 - bakterie dekonjugují, dekarboxylují a dehydroxylují žlučové kyseliny ►
útlum tvorby micel a narušení trávení tuků
- Vznik jejunálních vředů a vředů v anastomóze
- Porucha tvorby HCl
 - o snížena resorpce železa – mikrocytová anémie
 - o karence vitaminů – hlavně rozpustné v tucích (↓ resorpce lipidů)
- Alkalická refluxní ezofagitida
 - o návrat alkalického duodenálního obsahu do jícnu

133. Gastritida

A. Akutní gastritida

- Projevy od hyperémie, přes eroze po krvácení

- Většinou přechodný charakter
- Etiologie:
 - o nesteroidní antiflogistika
 - o alkohol
 - o kouření
 - o cytostatika
 - o systémové infekce
 - o Urémie
 - o Trauma, popáleniny, stav po chirurgickém výkonu
 - o šokové stavy
 - o působení ionizačního záření na žaludek
 - o produkty závadného jídla

B. Chronická gastritida

- Chronické zánětlivé změny, které mohou vést k hyperplazii či atrofii žaludeční sliznice, často s intestinální metaplazii
- Superficiální x hluboká
- Atrofická gastritida x nestrofická
- Podle etiologie
 - o **A (autoimunitní)** – přímý cytotoxický účinek lymfocytů na parietální buňky, dále vytvořeny Ig proti parietálním buňkám a vnitřnímu faktoru, rovněž proti komplexu vit. B12-IF
 - Postihuje tělo žaludku – achlorhydrie – zvýšení gastrinu v séru, megaloblastová anemie
 - o **B** – H. pylori, duodenogastrický reflux – především postihuje antrum
 - gastrin je většinou normální, není přítomna achlorhydrie
- Při atrofické stoupají pepsinogeny C (pepsinogeny A jsou sníženy) – považovány za marker karcinomu žaludku

134. Vředová choroba žaludku a duodena

A. Úvod

- Dříve se myslelo, že všechno kvůli hyperaciditě (Davenport: žádná kyselina = žádný vřed)
- dnes jen 2 stavy s hyperaciditou:
 - o gastrinom,
 - o Cushingův vřed – po traumatu nebo neurochirurgické operaci CNS zvýšený tonus vagu

Výsledek nerovnováhy mezi agresivními a protektivními faktory

- Agresivní faktory:
 - o HCl, proteinázy (zejm. pepsin), žluč, alkohol, nikotin, kofein, H. pylori
- Protektivní faktory:
 - o hlenová vrstva, bikarbonát, zásobení sliznice krví
 - o prostaglandiny
 - PG E inhibuje adenylátcyklázu ► ↓ H⁺ a ↑ HCO₃
 - Inhibují uvolnění histaminu a ↑ průtok krve sliznicí
- Projevy:
 - o Eroze – nepřesahuje lamina propria mucosae
 - o vředy – zasahují do submukózy, svaloviny a hlubších vrstev

B. Působení agresivních faktorů

- **Kys. Solná**
 - o aktivace proteináz, poškození ochranné slizniční bariéry
 - o u pacientů s vředovou chorobou žaludku přítomna jen v 10 % (stejně ve zdravé populaci)
 - o gastrinom – acidita vždy, vředy se nemusí vyvinout
 - o duodenální peptický vřed
 - může být způsobeno i nedostatečnou tvorbou HCO_3 (↓ neutralizace HCl)
 - také kvůli hypermotilitě duodena
- **Účinek proteáz**
 - o ↑ přítomno asi u 50 % pacientů s duodenálními vředy
 - o pepsin1
 - hydrolyzuje kolagen, vyšší aktivita vůči hlenu, narušuje membránu povrchových epitelových buněk
 - „ulcerogenní pepsin“
 - jeho množství je zvýšené u kuřáků
- Infekce H. pylori
 - o u 75 % s peptickým vředem žaludku, u 95 % s peptickým vředem duodena
 - o Produkce ureáza, proteázy, fosfolipázy
 - o ↑ gastrin a ↓ somatostatin ► ↓ pH duodena ► metaplazie ► až vřed
- Kys. Acetylsalicylová
 - o narušuje apikální membránu slizničních buněk – ↓ jejich počtu + ↑ permeabilita buněčné membrány ► zpětná difúze H^+ iontů
 - o ↓ PG, ↓ hlen
 - o proniká do buněk sliznice ► disrupce membrán a uvolnění hydrolytických enzymů
- Nesteroidní antiflogistika (protizánětlivé léky)
 - o inhibují syntézu PG
- Kortikoidy
 - o pravděpodobně snižují proliferaci buněk
- Kouření
 - o zrychlené vyprazdňování žaludku – snížení pH v duodenu
 - o ↓ produkce HCO_3 v žaludku i pankreatem, snížen tonus pyloru
 - o často vzniká duodenogastrický reflux

C. Porušení ochranných mechanismů žaludeční sliznice

- Snížená tvorba HCO_3
- Zvýšená permeabilita buněčné membrány
 - o H^+ difunduje zpět/ Na^+ a K^+ do lumen ► IC aktivace proteináz
 - o zhoršení prokrvení
- Porucha cytoprotekce
 - o PG fungují protektivně
 - Inhibice jejich syntézy kys. Acetylsalicylovou, indometacinem
 - ↑ produkce – antacida ► protektivní charakter

D. Peptický vřed žaludku

- Také duodenogastrický reflux – soli ŽK, lyzoleticin ► ↑ permeabilita sliznice ► H^+ dovnitř, ...
- Zároveň je uvolněn histamin ► vasodilatace
- Lokální ischemie je způsobena vasokonstrikcí při stresových reakcích
- Nejčastěji rozhraní žaludečního těla a antra, na malé křivatuře – slabší cévní zásobení

E. Peptický vřed duodena

- Infekce H. pylori – prostřednictvím IL zvyšuje sekreci gastrinu a tím i HCl
- Genetické vlivy – více u lidí s krevní skup.0 a HLA-B5
- Úloha nervového systému – stresová situace – zvýšení sekrece HCl, také zvýšený tonus n. X.

F. Gastrinom (Zollingerův-Ellisonův syndrom)

- Z D-buněk Langerhansových ostrůvků (při normální produkci nemá význam) – lokálně invazivní, většinou metastazuje; asi v 50 % i průjmy

G. Stresový vřed

- obvykle ischémie žaludku při šokovém stavu, po operačních výkonech, těžkém traumatu a při popáleninách

135. Akutní a chronická pankreatitida. Poruchy zevní sekrece pankreatu

A. Fyziologická sekrece

- Důležité jsou HCO_3^- - produkce až 150mmol/l, pH až 8,3 (pak pH v duodenu 6-7)
- **Enzymy secernované v aktivní formě:** lipáza, amyláza, ribonukleáza, DNáza
- **Proenzymy:** trypsinogen, chymotrypsinogen, prokarboxypeptidáza, proelastáza, fosfolipáza A2
- Dále mukoproteiny, plazmatické bílkoviny, inhibitor účinku trypsinu – antitrypsin – zamezuje autokatalytické reakci
- **Regulace:**
 - o Sekretin
 - Stimulován žaludeční šťávou a produkty trávení proteinů (peptidy a AK)
 - Velký objem šťávy bohaté na vodu a HCO_3^- a chudé na enzymy
 - o Cholecystokinin
 - Stimulován štěpy trávení proteinů a lipidů v duodenu
 - Malý objem bohatý na enzymy
 - o Pankreatický polypeptid
 - Tlumí sekreci
 - o Ach
 - Uvolněn z vagových zakončení
 - Stejně jako cholecystokinin
- Denně vytvořeno 1000-1500 ml pankreatické šťávy

B. Změny sekrece pankreatické šťávy

- **Zvýšená sekrece** pozorována vzácně
- **Snížená sekrece** – insuficience zevně sekretorické části pankreatu – těžké poškození pankreatu s minimální sekrecí = pankreatická achylie
 - o Příčiny: chronická pankreatitida, tumory, proteinová malnutrice

C. Akutní pankreatitida

- Syndrom, jehož příznaky vyplývají z akutního zánětového procesu a destruktivní autodigestce pankreatu a tkáně obklopující pankreas
- Patogeneze:
 - o aktivace trypsinogenu v IC i EC prostoru ► aktivace dalších enzymů
 - IC je aktivovaný katepsinem B při sníženém pH
 - o Elastáza

- Elastin v cévních stěnách ► hemoragie
 - aktivace kalikreinu
 - uvolnění bradykininu a kalidinu do systémové cirkulace ► vazodilatace a zvýšená cévní permeabilita ► možný rozvoj šoku
 - ovlivňují volná nervová zakončení ► bolest (také přispívá k rozvoji šoku)
 - Pankreatické enzymy v intersticiu
 - Prozáněťové cytokiny (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) a TNF, PAF
 - Lipolytické enzymy – nekróza přilehlé tukové tkáně
 - pankreatická lipáza
 - fosfolipáza A₂
 - štěpení fosfolipidů ► lyzolecitiny ► cytotoxicita
 - lyzolecitin systémově může způsobit poruchy ledvin a plic
 - proteinů akutní fáze – diagnostika a ochranné mechanismy
 - α1-antitrypsin
 - α2-makroglobulin – tvoří s proteázami ireverzibilní komplexy – inhibitory mohou vázat až 20 % trypsinu
- Etiologie
- Alkohol
 - může poškodit buňky pankreatických acinů, vyvolat zánět Oddiho svěrače vedoucí k retenci pankreatické šťávy a rovněž snížit jeho tonus – umožní reflux žluči a obsahu duodena do pankreatu
 - Poruchy vývodných žlučových cest
 - asi u 50 % - obstrukce vývodu ve Vaterské papile – kámen, nádor ► reflux žluči, popřípadě duodenálního obsahu do pankreatických acinů
 - Přestup infekce a volných ŽK
 - lymfatickými cévami do slinivky
 - Virová, bakteriální onemocnění
 - Velké trauma břicha
 - komprese pankreatu k páteři
 - chirurgický zákrok v břišní dutině v blízkosti pankreatu
 - Šok a hypotermie
 - poruchy perfúze pankreatu – poškození acinárních buněk
 - Hyperkalcémie
 - mnohočetný myelom, hypervitaminóza D, hyperparatyreoidismus – precipitace v pankreatickém vývodu – obstrukce a stimulace trypsinogenu
 - Hyperlipidémie
 - Léky
 - cytostatika, kortikoidy, diuretika ... proč???
 - Laboratorní nálezy: zvýšení pankreatické lipázy, amylázy

D. Chronická pankreatitida

- Chronický zánět parenchymu – stenóza a dilatace vývodu, atrofie acinů, jejich kalcifikace; rozvíjí se exokrinní a endokrinní insuficience pankreatu
- Etiologie:
 - skoro stejné jako u minulého (včetně hyperlipidémie a hyperkalcémie)
 - proteinová malnutrice, výrazná hypoproteinémie a jaterní cirhóza – buňky acinů velmi citlivé na nedostatek AMK
 - pomalu rostoucí nádor pankreatu nebo stenóza Vaterské papily
- Dlouhodobý abúzus alkoholu

- nejspíše přímý toxický vliv alkoholu, dále zánětová reakce spojená s jizvením ductů
 - ▶ nad jizvením stagnace pankreatické šťávy, precipitace proteinů a tvorba kamenů
- změna koncentrace proteinů a kalcia – obstrukce ductů
- Tropická chronická pankreatitida
 - kvůli malnutrici
- Senilní chronická pankreatitida
 - obstrukce malých ductů – tvorba kamenů
- Hereditární chronická pankreatitida
 - AD, mutace trypsinogenu – trypsin vzniká již v acinárních buňkách
- Cystická fibróza pankreatu
- 10-20 % idiopatická chronická pankreatitida
- Následky:
 - insuficience pankreatu, malabsorpce, steatorea
- Aktivita pankreatických enzymů: kromě exacerbací snižena
- Komplikace
 - Pseudocysty v místech nekrózy – vyplněny pankreatickou šťávou
 - Pravé cysty – rozšíření vývodů (vystlány epitelem)
 - únik ▶ systémové komplikace
 - pleuropulmonální komplikace ▶ plicní edém až ARDS
 - enzymy v krvi ▶ DIC
 - šok vyvolaný hypovolémií – ascites či krvácením

E. Cystický fibróza pankreatu – mukoviscidóza

- AR, CFTR
- Patologický hlen ▶ akumulace ▶ atrofie žlázy

F. Insuficience pankreatu

- hlavně poruchy trávení tuků
- cukry a proteiny částečně kompenzovány slinnou a žaludeční sekrecí – projeví se zřídka
- KO:
 - steatorea, průjmy
 - hypokalcémie (špatná resorbce + tvorba mýdel s MK) s hypofosfatémií
 - oxalát zůstává solubilní – vstřebáván – oxalurie – hrozí nefrolitiáza
 - deficit vit. B12 – snížená aktivita proteáz klesá uvolnění z vazby na transportní R-protein

G. Nádory

- Nejčastěji adenokarcinom (hlava a tělo)
- ↑ katepsinu B
- Markery nemají specifickou diagnostickou hodnotu

136. Akutní obstrukce střeva a ileus

A. Mechanický ileus

- **Intraluminální příčiny:** striktury, nádor, zánětová infiltrace při Crohnově chorobě
- **Extraluminální příčiny:** stažení střeva srůsty, stlačení nádorem z okolí
- **Patogeneze:**
 - nad překážkou nejprve zvýšení tonu a peristaltiky
 - nad místem zúžení hromadění chymu, dále plynu a tekutiny
 - plyn = spolykaný vzduch, CO₂ z krevního oběhu a z tvorby bakteriální

florou

- hromadění může způsobit slizniční změny až nekrózu sliznice
- dále dehydratace – ztráty vody a iontu do střevního lumen; zvracení a hypokalémie
- Příčina smrti – resorpce toxických látek z potravy, exotoxinů a endotoxinů, dehydratace spojená s hypokalémií

B. Střevní pseudoobstrukce

- = ileus bez organické příčiny
- **Akutní**
 - **Paralytický**
 - operační výkon, bolest z ischemie myokardu, žlučnicková, renální kolika, peritonitida, deplece kalia
 - **spastický**
 - stejné příčiny jako paralytický
- **Chronická**
 - vzácněji –
 - Porucha svaloviny a pojivové tkáně
 - Sklerodermie, amyloidóza
 - Nízká tlaková amplituda
 - Porucha střevních nervů
 - Parkinsonova nemoc, Hirschprungova a Chagasova nemoc
 - Nadměrné a nekoordinované kontrakce

137. Průjem

Vzniká nepoměrem mezi 3 základními funkcemi tenkého a tlustého střeva – sekrecí, resorpcí a motilitou
projeví se častějším vypuzováním stolice (více než 3/den)

- **Akutní průjmy**
 - nastupují náhle, nemívají dlouhého trvání
 - bakteriální, virové infekce, produkt závadné potravy
 - následkem může být dehydratace spojená se ztrátou iontů – hlavně HCO_3
- **Chronické průjmy**
 - Déletrvající stav nebo jsou výrazem provázených opakovanými průjmy
 - Organická onemocnění tenkého a tlustého střeva
 - Crohnova choroba, kolorektální karcinom
 - Neurogenně zvýšená motilita
 - dráždivý tračník
 - Metabolické příčiny
 - hypotyreóza, urémie, ↓ funkce kůry nadledvin
 - onemocnění pankreatu, jater a žlučových cest
- **Patogeneze**
 - **Zvýšení osmotického intraluminálního tlaku**

- intolerance laktózy, salinická projímadla
- malabsorpce glukózy-galaktózy, fruktózy
- některé soli (Mg, sulfáty), některá antacida
- malabsorpční syndrom
- **Zvýšená sekrece**
 - enterotoxiny,
 - produkty nádorů (VIP, serotonin)
 - laxativa, žlučové kyseliny, MK
 - vrozené enzymové defekty
 - příklad: Vibrio cholerae
- **Snížená resorpce**
 - změny transportu vody, elektrolytů a živin
 - toxický vliv alkoholu na buňky sliznice
 - poškození sliznice bakteriální nebo virovou infekcí
 - deficit pankreatických enzymů či jejich inaktivace (např. aciditou)
 - úbytek enterocyty, obstrukce lymfatických cév
- **Poruchy motility**
 - Dráždivý tračník, DM, stavy po chirurgickém výkonu v břiše
- **Zánětová exsudace**
 - Crohnova choroba, UC, infekce
- **Kvasná dyspepsie**
 - Při nadbytku sacharidů ► do céva a zde bakteriální kvašení ► organické kyseliny, CO₂, O₂ ► ↑ peristaltika
- **Hnilobná dyspepsie**
 - Dráždění rozpadovými produkty bílkovin (vznikají činností bakterií)

138. Malabsorbční syndrom

A. Úvod

Charakterizován poruchou intraluminálního trávení, resorpce a transportu živin do systémové cirkulace

týká se glycidů, proteinů a tuků (v obecném smyslu hlavně pro tuky)

- **3 kategorie:**
 - **Malabsorpce vyvolaná poruchou trávení**
 - Maldigesce spojená s malabsorpčí
 - Sekundárně
 - Porucha sekrece pankreatu, žluči, přebujení bakteriální flóry
 - **Vyvolaná poruchou lymfatické drenáže a krevního zásobení**
 - Vzniká u lymfangiektázií
 - **Porucha výbavy enterocytů nebo zmenšení resorpční plochy**
 - Celiakální sprue, tropická sprue a Whippleova choroba

B. Primární malabsorpční syndrom

- porucha enterocytů

1. Celiakální sprue (gluten-senzitivní enteropatie)

- – viz níže

2. Tropická sprue

- Morfologický obraz podobný jako u celiakální – tropické země, také u osob, které tu nějaký čas pobývaly
- Přebujení střevních bakterií – Klebsiella, Enterobacter, Escherichia – nejsou invazivní, strukturní změny vyvolávají jejich toxiny
- KO: malabsorpce, vodnaté průjmy, bolesti břicha

3. Whippleova nemoc

- Také malabsorpce a průjmy
- U lidí středního věku (50let) Evropa, Severní Amerika;
- Tropheryma whipplei – není invazivní
- Bakterie prakticky ve všech tkáních – systémové onemocnění; mají nízkou virulenci; většina pacientů je imunodeficitních

4. Vrozené defekty sliznice tenkého střeva

- Deficit laktázy
- Snížená aktivita sacharázy-izomaltázy
- Nedostatek enteropeptidázy
- Cystinurie – defekt transportního proteinu pro cystin a dibazické aminokyseliny v ledvinách i v enterocytech

C. Sekundární malabsorpční syndromy

- Poruchy sekrece pankreatické šťávy a žluči (CF, ...)
- Amyloidóza – ukládá se do sliznice – brání resorpci živin
- Sklerodermie
- Trauma, obstrukce tenkého střeva
- Syndrom bakteriálního přebujení – vzniká, pokud je snížena motilita GIT – bakterie v tenkém střevě dekonjugují soli ŽK – netvoří se micely – steatorea, průjmy; spotřebovávání vit. B12

139. Celiakální sprue a nespecifické střevní záněty (Crohnova choroba a ulcerózní kolitida)

A. Celiakální sprue (gluten-senzitivní enteropatie)

- = vznik na základě reakce střevní sliznice na gluten (lepek) a jeho štěpné produkty – gliadiny (α)
- Patogeneze: začíná se projevovat po odstavení dítěte – do stravy se dostává žitná, pšeničná nebo ječná mouka
- Multifaktoriální etiologie
 - o Zevní prostředí – potraviny s lepem, infekce lidským adenovirem – protein E1b

- o má primární strukturu homologní s α -gliadinem
- o Genetické vlivy – HLA, rodinný výskyt
- o Imunologické faktory – IgG, IgA proti gliadinu a hojně lymfocyty ve sliznici střeva
- KO:
 - o malabsorpce, steatorea, vodní průjem, ztráta na váze
 - o anémie z nedostatku železa a vitaminů;
 - o neprospívání, poruchy CNS
 - o poruchy menstruace u žen, poruchy fertility, impotence u mužů
 - o vit. K - \uparrow krvácení
 - o malabsorpce Ca^{2+} a vit. D \blacktriangleright poruchy kostí
- často sdružené s DM I, artritidami, kryoglobulinémií, UC, primární biliární cirhózou
- Komplikace: pokud trvá dlouho (20-40 let) zvyšuje se riziko vzniku lymfomu (hlavně T) - lymfomy tvoří 50 % malignit GIT, případně karcinomů
- Diagnóza: rozhodující enterobiopsie, pak příznaky a Ig

B. Crohnova choroba (ileitis terminalis, enteritis regionalis)

- Etiologie: genetické faktory, uvažuje se i bakteriální a virová infekce – zatím žádné agens neprokázáno; byly však prokázány změny imunitního systému – byly popsány polyklonální gamopatie IgG, IgA, IgM
- KO: granulomatózní transmurální zánět, vznik fisur a vředů – penetrace vředů může vyústit v tvorbu píštělí
- KO: vleklé průjmy, bolesti břicha, subfebrilní teploty až horečka a vznik píštělí, při výrazných stenózách až subileózní stav

C. Ulcerózní kolitida

- Postihuje rektum, sigmoideum a šíří se různě vysoko proximálním směrem
- Zánětové změny postihují sliznici a submukózu, v těžších případech i svalovinu
- Etiologie: ? virová, bakteriální infekce, psychosomatické vlivy, autoimunita – nejpravděpodobnější
- KO: hemoragické průjmy, vazba IgG na tropomyozin – postižení kloubů – artralgie; kožní změny – nodózní erytém, případně gangrenózní pyodermie; postižení žlučových cest – sklerotizující cholangitida; postižení rohovky, duhovky, uvey, afty u 15-20 % pacientů
- Tento stav je prekanceróza
- CCA IgG Ab – specifické, proti tropomyozinu

140. Krvácení do GIT. Polypóza tlustého střeva a kolorektální karcinom.

A. Krvácení do trávicího systému

- Nejčastěji: peptický vřed žaludku či duodena
- Mallory-Weissův syndrom – ruptura při usilovném zvracení
- Dysenterie – Shigella, parazity, EHEC, ...
- Jícnové varixy, sliznice žaludku – umocňuje poruchy hemostázy – projeví se hematemézí, popřípadě melénou, ohrožuje pacienta až vznikem šokového stavu

- dlouhodoběji anemizace
- přispívá k jaterní encefalopatii a urychluje jaterní selhání
- IBD (MC, UC) – chronické krvácení ► enemizace
- hemoroidy

B. Familiární adenomatózní polypóza – FAP

- Polypy
 - o Hyperplazie, důsledek zánětu nebo neoplazie (benigní, maligní)
 - o Neoplastické
 - Benigní = adenomatózní polypy
 - Maligní = karcinom
- AD onemocnění, prekanceróza přecházející takřka vždy v karcinom
- adenomy se začínají objevovat v pubertě, k malignímu zvratu obvykle dochází po 20.roku života – zejména v rektu, kolem 40.roku se prakticky u všech neléčených vyvine adenom
- Patogeneze:
 - o zárodečná mutace tumor-supresorového APC genu – jeho funkcí je kontrola proliferace ► ↓ afinita jeho produktu k β -kateninu
 - o protein+ β -katenin (cytoskelet) + E-cadherin ► proteinový komplex obsahující
 - β -katenin vystupuje jako onkogen, když není vázán na E – cadherin,
 - někdy je mutován gen pro β -katenin
- Existují i varianty:
 - o Gardnerův syndrom - + kostní nádory a nádory měkkých tkání
 - o Generalizovaná juvenilní polypóza

C. Nádory tlustého střeva

- Benigní
 - o Adenomatózní polypy, fibromy, leiomyomy, hemangiomy, ...
- HNPCC (Lynchův sy)
 - o největší podíl geneticky podmíněných karcinomů rekta a tračníku
 - o mutace protoonkogenů c-Ki-ras (kódují G-protein
 - o protoonkogen c-myc (kóduje jaderný fosfoprotein ► mutace ► hypometylace DNA
 - o prokázány i mutace tumor-supresorových genů
- 98 % jsou adenokarcinomy, hlavně Evropa a Severní Amerika
- Etiologie: způsob výživy!!! – vysoký obsah tuků a sacharózy v potravě, nízký obsah vlákniny – váže karcinogeny a urychluje posun střevem; dále adenomy, ulcerózní kolitida
- 10-15 % geneticky podmíněno

141. Poruchy funkce tlustého střeva (dráždivý tračník) a zácpa.

A. Zácpa

= obtížné vyprazdňování tuhé stolice méně než 3x týdně až po nemožnost spontánní defekace

- Etiologie:
 - o Primární (organická) zácpa
 - nádory tlustého střeva, zánětové střevní stenózy, srůsty v peritoneální dutině, fisury v anální krajině, Hirschprungova nemoc

- Sekundární zácpa
 - Může provázet metabolické a endokrinní poruchy
 - hypokalémie, dehydratace, hypotyreóza, hypoparatyreóza, diabetes,
 - poruchy CNS – míšní léze, iktus, depresivní stavy, mentální anorexie, sclerosis multiplex,
 - Reflexní zácpa: peptický vřed, urolitiáza, gynekologické onemocnění
 - intoxikace a farmaka – opiáty, kodein, anticholinergika, antacida, antidepressiva
 - častou příčinou jsou horečnaté stavy
- Funkční zácpa
 - útlum defekačního reflexu – moderní způsob života, nepravidelnost v příjmu potravy, nedostatek vlákniny, sedavý způsob zaměstnání, dlouhodobá imobilizace, změna zaměstnání, prostředí, ...
- Místní anatomické a funkční změny
 - hypertonie análního svěrače, porušená koordinace svalstva pánevního dna

B. Dráždivý tračník

- Komplex symptomů, všechny věkové skupiny, častěji ženy
- Etiologie nejednotná
 - zvýšená viscerální percepce, dlouhodobé působení psychogenního stresu a intraluminální dráždění (intolerance fruktózy, laktózy, působení žluči, alergeny v potravě)
- Porucha funkce tlustého střeva – nepřiměřená reakce na endogenní a exogenní podněty – organický nález nebývá přítomen
- Spojený se zácpou – bývá porucha vagové inervace, spojený s průjmy – porucha sympatické inervace
- Změněná koordinace motility (dyskineze) s poruchou sekrece hlenu, vody a elektrolytů
- KO: bolesti v břišní dutině, meteorismus, nauzea, průjem nebo zácpa, tenesmy

C. Divertikulóza

- Výchlipka stěny tlustého střeva s maximem do 20 mm
- Většinou nepravé divertikly (pouze sliznice)
- často v místech, kde sliznicí prostupují cévy
- Nad 50let u 35 % populace, nad 70let 60 % a více
- nejčastěji v sigmoideu a sestupném tračníku
- Příčina: porucha motility střeva spojená se zvýšením intraluminálního tlaku – mezi hypertrofickými svazky vláken dochází k prostupu sliznice; při vzniku se uplatní nedostatek vlákniny ve stravě
- KO: častý zdroj krvácení, možnosti vzniku divertikulitidy – při perforaci bakteriální peritonitida

D. Megakolon

- = dilatované a prodloužené střevo, ve kterém se hromadí obsah
- Vrozené
 - Hirschprungova nemoc – chybí gangliové buňky obou střevních plexů – vznikne

spastický aganglionární úsek (prstenec) obvykle lokalizovaný nad anorektálním spojením

- Hlavním příznakem je zácpa – nad spastickým segmentem dochází k dilataci střeva a nahromadění obsahu
- Získané
 - obstrukční procesy v rektu nebo konečníku, bolestivé anální afekce, neurologické příčiny, toxické megakolon – závažná komplikace zánětlivých onemocnění střeva

142. Hepatitidy. Toxické poškození jater. Steatóza jater

A. Hepatitidy

= poškození parenchymu provázená zánětlivou reakcí

- Akutní – zhojení bez následků, příčina akutního selhání jater; chronické – riziko cirhózy a HCC
- HAV – akutní, „nemoc špinavých rukou“, průběh často inaparentní
- HBV povrchový HBsAg, nukleokapsida HBcAg, v jádře HBeAg; vlastní virus není přímo cytotoxický – v patogenezi se uplatňuje reakce lymfocytů na vystavení Ag na povrchu hepatocytů, v 10 % přechází do chronicity
- HCV – 80 % přechod do chronicity, vysoké riziko vzniku karcinomu, nejčastější posttransfuzní hepatitidou
- HDV – jako superinfekce HBV, je to defektní RNA virus; může mít přímé cytopatické působení
- HEV – enterálně přenosná, tropické oblasti
- HGV – parenterální přenos, akutní x chronický
- Alkoholová
- Autoimunitní – především mechanismy buněčné imunity namířené proti hepatocytům, opět vliv genetické faktory, infekční a chemické; také přítomný četné autoprotilátky, častější u mladších žen

B. Toxické poškození jater

- **Viry a jiné biologické faktory** – HAV, HBV, HCV, HDV, HEV; EBV, leptospiry, paraziti – echinokokóza, schistosomóza, malárie
- **Alkohol**
 - Enzymy: ADH, inducibilní MEOS (jehož součástí je i rodina cP450)
 - Meziprodukty: acetaldehyd ► acetát ► acetyl-CoA
 - Při metabolismu se spotřebovává NAD⁺ a dochází k ovlivnění detoxikačních enzymů
 - Účinky:
 - ↑ permeabilita střeva ► průnik endotoxinu ► produkce cytokinů
 - Nutriční deficienze
 - Alterace membrán ► dysfunkce organel, imunologická stimulace
 - Indukce c P450 ► porucha detoxikace a inaktivace, ROS
 - Metabolismus
 - Acetaldehyd ► enzymové poruchy, toxicita, poruchy mitochondrií, ...
 - ↑ NADH/NAD⁺ ► ↑ syntéza MK, ↓ β-oxidace, ↓ glukoneogeneze

- Důsledky:
 - Velkokapénková steatóza – reverzibilní
 - Cirhóza (může předcházet alkoholová hepatitida či steatohepatitida)
- **Toxické vlivy včetně léků**
 - Faloidin – muchomůrka zelená – inhibuje proteosyntézu
 - Organická rozpouštědla – tetrachlormetan
 - Aflatoxin
 - Léky
 - Přímé poškození – toxický účinek léku nebo jeho metabolitu, často se podílí ROS
 - Nepřímé působení – autoimunitní, alergické mechanismy – léky mohou měnit antigeny na buňkách a vyvolat imunitní reakci
 - Paracetamol
 - jedna z nejčastějších příčin akutního jaterního selhání
 - při zvýšeném množství se metabolizuje alternativní cestou – při současné depleci glutationu vzniká toxický metabolit
 - u alkoholiků indukci cP450 se zvýší alternativní cesta – proto je dávka menší
 - účinným antidotem je N-acetylcystein – doplnění –SH skupin
- **Metabolické poruchy** – Wilsonova choroba, hereditární hemochromatóza, porfyrie, glykogenóza, MPS, ...
- **Reakce jater na poškození**
 - Lehčí poškození
 - ↑ permeabilit buněk + zhoršení metabolických dějů
 - Může být steatóza
 - Závažnější poškození
 - Zánik buněk
 - Velká regenerační rezerva jater
 - Dlouhodobé poškození
 - Fibrotizace z periportálních polí
 - Může v nich být zánětlivá infiltrace
 - Kombinace nekrózy a fibrózy s regenerací = cirhóza
 - Hepatocyty, Kupfferovy a Itovy buňky
 - Důležitá je role cytokinů
 - Aktivace Itových buněk
 - Apoptóza
 - Progrese ► produkce kolagenu, ...

C. Steatóza a steatohepatitida

- Játra v metabolismu lipidů důležitou roli – vylučují je z krve, syntetizují je, odbourávají, syntetizují i bílkovinnou součást lipoproteinů
- **Steatohepatitida** = pokud jsou rovněž drobné nekrózy, známky zánětu a fibrotizace
- Alkoholem podmíněná – energetický obsah alkoholu, snížení mitochondriální β -oxidace, zvyšuje množství NADH a acetyl-CoA
- Nealkoholické

- Syndrom inzulinové rezistence – DM II, obezita, sekundární hyperlipoproteinémie – hypertriacylglycerolémie
- Přejídání, malnutrice, toxické látky, léky, akutní těhotenská steatóza

143. Jaterní cirhóza

- = stav morfologicky charakterizovaný difúzní ireverzibilní přestavbou jater (lalůčků, cév, vaziva)
- Znamky nekrózy, zmnožení vaziva, jizvení a nodulární regenerace
- Narušení normální jaterní architektury ► úbytek funkčního parenchymu a porucha krevního průtoku játry
- Mikro nebo makronodulární
- Příčiny:
 - Posthepatická: hepatitis C, B, B+D
 - Alkoholická
 - Biliární
 - Primární:
 - autoimunitní, hlavně ženy
 - antimitochondriální Ig
 - sekundární:
 - v důsledku dlouhotrvající obstrukce žlučových cest
 - toxická cirhóza: toxické poškození jater (paracetamol, amatoxin, ...)
 - metabolické choroby:
 - Wilsonova choroba, deficit α 1-antitrypsinu, hemochromatóza, porfyrie, CF
 - dlouhotrvající venostáza
 - kryptogenní cirhóza
 - Kombinované porušení jater
- Důsledky:
 - Jaterní selhání včetně portální hypertenze, ca jater
- Vznik:
 - Iniciace:
 - Poškození ► hepatocyty (přímo, nepřímo prostřednictvím Kupfferových buněk produkujících IL-6)
 - ► produkce PDGF, TGF- β (hepatocyty, Kupfferovy buňky) ► Itovy buňky
 - Perpetuace:
 - Aktivované Itovy buňky = receptory pro cytokiny, produkce cytokinů, ztráta retinoidů, exprese svalového α -aktinu, produkce kolagenázy
 - Autokrinní sekrece cytokinů
 - ► rezoluce = apoptóza nebo progresse
 - Progrese:
 - Působením TGF- β , MMP-2, PDGF, ...
 - Degradace EC hmoty, produkce kolagenu, proliferace
 - ↑ kontraktilita, fibroprodukce, chemotaxe leukocytů
- Komplikace:
 - Portální hypertenze ► jícnové varixy, ascites, splenomegalie, ↑ infekcí
 - Krvácivost, ikterus, pavoučkové névy
 - Jaterní selhání, renální selhání (hepatorenální syndrom)
 - Hepatocelulární karcinom
 - Hyperestrismus, encefalopatie

144. Jaterní selhání. Jaterní portosystémová encefalopatie.

Jaterní selhání

- stav, kdy játra nejsou schopná plnit svoje vitální funkce
- Akutní – těžce probíhající hepatitida, otrava hepatotoxickými látkami, závažné poruchy oběhu, akutní steatóza, rozsáhlé nádorové postižení
- Chronické – nejčastěji cirhóza
- Endogenní – játra se dodělají sama
- Exogenní – působení zevního faktoru při stávající jaterní chorobě – alkohol, interkurentní onemocnění, krvácení do GIT, některé léky, operace, ...
- Při vzniku se uplatňují 2 mechanismy
 - o Hepatocelulární insuficience – úbytek funkčního parenchymu a zhoršování funkce stávající tkáně
 - o Portální hypertenze s kolaterálním oběhem

A. Portální hypertenze

- = zvýšený tlak ve v. portae, normální tlak 5-15 mmHg

I. Klasifikace

Podle místa, kde dochází ke zvýšenému odporu

- o Prehepatální
 - Trombóza (pyletrombóza) či kongenitální malformace v. portae
 - úrazy břicha, tumory, infekce
- o Intrahepatální
 - jaterní cirhóza, akutní steatózy, kongenitální poruchy,
 - vzácněji amyloidóza, infiltrace při myeloproliferativních onemocněních, polycystóza
- o Posthepatální
 - pravostranné srdeční selhávání, konstriční perikarditida
 - Buddův – Chiariho sy – trombóza jaterních žil
 - prorůstání nádoru do vv. hepaticae

Podle místa zvýšeného odporu k jaterním sinusoidům

- o Presinusoidální
 - Prehepatální příčiny
 - + akutní steatóza, infiltrace při myeloproliferativních onemocněních, sarkoidóza, schistosomóza
- o Sinusoidální
 - Cirhóza, hepatitidy, steatóza
- o Postsinusoidální
 - Posthepatální příčiny
 - + cirhóza
- o často se kombinují

II. Mechanismus

Zvýšený odpor

- Zduření hepatocytů, ukládání ECM, přestavba jaterní tkáně při cirhóze
- Vazokonstrikce v jaterní mikrocirkulaci – dynamická složka
 - Aktivní kontrakce buněk hladké svaloviny, aktivovaných hvězdicovitých buněk
 - Mediátory: endotelin, NA, ADH, AT II a ↓ NO

Zvýšený průtok

- Podílí se v pozdějších fázích
- výrazná arteriální vazodilatace ve splachnické oblasti
 - nejspíše převaha vasodilatačních látek
 - ↓ odbourávání játry
 - portosystémové shuntování
- Sám je příčinou velmi vzácně (velká splenomegalie, A-V zkraty)
- Glukagon
 - Jedna z vasodilatačních látek
 - ↑ při jaterní cirhóze
- NO
 - Produkce makrofágy, endotelem
- Prostacyklin a CO (tvořený hemoxigenázou při katabolismu hemu)
- Přítomnost dynamické složky umožňuje farmakologické ovlivnění
 - NO, α-blokátory, β-blokátory, somatostatin (↓ průtoku splachnickým řečištěm)

III. Důsledky

- Městnání krve v řečišti v. portae ► překrvení orgánů ► malabsorpce, průnik toxinů, eroze, vředy, krvácení, splenomegalie – hypersplenismus
- Portokavální zkraty
 - jícnové varixy – vv. oesophageae
 - caput medusae – vv. paraumbilicales
 - hemoroidy
- Portokavální shuntování – toxické látky ze střeva, např. amoniak
- Hepatocyty ischemizované

B. Jaterní (portosystémová) encefalopatie a kóma

- = porucha funkce mozku v souvislosti s pokročilým poškozením jater anebo výraznými portokaválními zkraty
- Akutní forma jaterní encefalopatie
 - při fulminantním jaterním selhání
 - rychlá progresse do kómatu, křečovitě záchvaty, otok mozku
- chronická forma jaterní encefalopatie (PSE) – multifaktoriální charakter
 - toxinů ze střeva rovnou do CNS ► obtékání + ↓ odbourávání
 - Amoniak – ½ vzniká činností střevních bakterií, závisí na příjmu bílkovin
 - Toxické látky vzniklé činností střevních bakterií
 - Merkaptany, fenol, MK s krátkým řetězcem

- ↑ propustnost HEB – např. TNF, IL-1
- Poruchy neurotransmise včetně vzniku falešných neurotransmiterů
 - Vznikají odchýlným metabolismem aromatických AK
 - Fenylalanin ► β-fenyletanolamin
 - Tyrosin
 - ► tyramin ► oktopamin
 - Normálně ► DOPA ► dopamin ► NA
- Změny energetického metabolismu v mozku
 - Převaha inhibičních neurotransmiterů (GABA) a úbytek excitačních
- Endotoxiny, cytokiny, NO
- Faktory podporující vznik PSE
 - Krvácení do GIT, ↑ příjem bílkovin, zácpa, změny elektrolytového metabolismu, metabolická alkalóza, některé léky
 - selhání ledvin
 - ↑ urea ► ↑ do střeva ► amoniak
- KO:
 - poruchy chování, vědomí, neurologické poruchy, flapping tremor, apraxie
- Léčba:
 - restrikce příjmu bílkovin, prevence krvácení do GIT, léčba zácpy, sterilizace + střevního obsahu
 - neštěpitelné disacharidy – po jejich zkvašení ve střevě klesá pH a vzniká NH₄ – má také projímavý účinek

C. Krvácení do GIT (portální hypertenze)

- Portální hypertenze:
 - Koagulopatie
 - Varixy
 - Portální hypertenzní gastropatie
 - Splenomegalie ► hypersplenismus ► TC penie
 - ► KRVÁCENÍ ► ↓ V ► splanchnické vasodilatace ► ↑ portální hypertenze

D. Systémové cirkulační poruchy

- Má při jaterní cirhóze hyperkinetický charakter – zvýšen klidový MVS, mírná tachykardie, pokles TK a periferní rezistence – především ve splanchniku (zatímco v nesplanchniku – kůže, svaly, ledviny – převažuje vazokonstrikce)
- zvýšená produkce vasodilatačních látek, jejich snížená degradace a zvýšená produkce NO vlivem endotoxinů
- Podílí se na zhoršení portální hypertenze, přispívá ke vzniku ascitu – hypotenze a vazodilatace stimulují retenci sodíku a vody; může způsobit hepatorenální syndrom

E. Ascites, otoky

- Viz 146

F. Hepatorenální syndrom

- U nemocných se jaterním selháním se může vyvinout renální selhání (většinou akutní)

- nejsou jiné možné zjevné příčiny ledvinového selhání – hypovolémie, neurotoxické látky, sepse, glomerulonefritida
- = sekundární funkční porucha ledvin, která spočívá ve sníženém průtoku krve ledvinami a ve snížení filtrační frakce plazmy – zlepšuje se po transplantaci jater nebo obnovení jaterních funkcí
- Je zachovalá funkce tubulů!
- Patogeneze částečně objasněna:
 - o snížení průtoku krve ledvinou při současné hyperkinetické cirkulaci (vazodilatace ve splachnické oblasti, kůži a ve svalech)
 - o současná renální vazokonstrikce způsobená aktivací intrarenálního sympatického systému
 - o Také nejspíše dysbalance tvorby vasokonstrikčních x vasodilatačních látek v ledvině

G. Spontánní bakteriální peritonitida

- Vzniká bez zřetelného primárního zdroje infekce, na jejím vzniku se podílí migrace bakterií skrze střevní stěnu, nověji se zdůrazňuje i rozsev krevní a lymfatickou cestou; současně je porušena imunitní odpověď

H. Hematologické poruchy

- **Anémie** – krvácení, hypersplenismus, poruchy vstřebávání, poškození kostní dřeně, hemolýza v důsledku změn erytrocytové membrány
 - o Krvácení nejprve normocytová a později sideropenická mikrocytová a hypochromní anémie
 - o Často se uplatňuje i deficit kys. listové a vit. B12 – makrocytový charakter anémie
- Krvácivé poruchy
 - o chybí koagulační i antikoagulační faktory – ty tlumí stupeň hemoragické diatézy
 - o trombocytopenie při hypersplenismu
 - o nedostatek vit. K
 - o zároveň může dojít k DIC

I. Metabolické a nutriční poruchy

- Podílí se na nich insuficience hepatocytů a shuntování – obtékání živin a hormonů ovlivňujících játra
- Játra také pod vlivem IL-6 – tvorba proteinů akutní fáze
- Glykémie
 - o Hepatogenní diabetes – nejspíše vyšší působení glukagonu, shuntování glukózy a GIT hormonů
 - o Hypoglykémie – při těžkém selhání jater – chybí možnost skladovat a syntetizovat glukózu
- Nedostatečná produkce plazmatických proteinů –
 - o Hypoalbuminémie
 - ↓ hladina odráží ↓ množství funkčního jaterního parenchymu
 - Onkotický tlak, nespecifický přenašeč (např. bilirubin)

- koagulopatie, ↓ transportních proteinů
- vzestup aromatických AMK/pokles větvených – možný faktor vzniku PSE;
- v krvi atypické AMK
- může být snížena syntéza urey
- Narušení metabolismu lipidů může vést k steatóze jater
- Porucha nutričního stavu:
 - porucha trávení a vstřebávání v portálním řečišti,
 - vliv špatné výživy – alkoholici
 - špatná tvorba žluči
 - CIRCULUS VITIOSUS – nedostatečná výživa zhoršuje regeneraci jaterního parenchymu

J. Změny vnitřního prostředí

- Sekundární hyperaldosteronismus – hypokalémie – systémová metabolická alkalóza, intracelulární acidóza; retence sodíku a vody – hyponatrémie

K. Endokrinní změny

- Hyperestrismus
 - Muži: gynekomastie, řídnutí ochlupení, poruchy potence, atrofie varlat
 - Ženy: poruchy menstruačního cyklu
 - Pavoučkovité névy
- Snížená inaktivace aldosteronu

L. Cholestáza

M. Poruchy metabolismu bilirubinu – ikterus

+ předchozí otázky

145. Cholestáza

A. Tvorba žluči

- Hlavní složky žluči:
 - cholesterol
 - soli žlučových kyselin
 - jsou v micelách z fosfolipidů jinak působí detergentně i na buněčné membrány hepatocytů
 - fosfolipidy
 - fluidita, ochrana buněk před žlučany
- Hepatocyty
 - Apikální pól
 - Vyloučený do žlučových kanálků
 - Transportéry (mnohé z rodiny ABC – ATP binding cassette)
 - Bazolaterální pól
 - Zisk látek z krve
 - Přenašeče pro udržení potenciálu, pH, soli žlučových kyselin, ...
 - MDR = multidrug-resistance-associated protein; P- glykoproteiny
 - MDR1: přenos léků
 - MDR3: přenos fosfatidylcholinu

- MRP2: konjugovaný bilirubin (charakter aniontu), konjugovaný estradiol
- BSEP: soli žlučových kyselin
- CFTR: na cholangiocytech
- Oba póly obsahují membránové přenašeče ► mutace ► ...
- Spojení buněk
 - Gap junction: permeabilní
 - Tight junction: v blízkosti lumen žlučových kapilár, zabraňují regurgitaci
- Perikanalikulárně aktinomyozinová vlákna ► tok žluči
- ► mutace membránových transportérů jsou spojeny s některými formami familiární cholestázy
- Tvorba:
 - Nutné ATP ► ovlivněno metabolickým stavem hepatocytu

B. Příčiny cholestázy

- **Cholestáza** = městnání žluči s jejím nedostatečným přítokem do střeva

Intrahepatální cholestáza

- onemocnění jater – virové hepatitidy, anabolika, léky
- cholangitida včetně autoimunitního rázu – primární biliární cirhóza

Extrahepatální cholestáza

- zablokování žlučovodu kamenem, nádorem, mízní uzlinou, karcinomem hlavy pankreatu

C. Důsledky cholestázy

- Městnání žluči v drobných žlučových cestách ► poškození
 - působí detergentně na membrány,
 - narušuje tight junction, energetický metabolismus hepatocytů
 - CIRCULUS VITIOSUS – důsledky cholestázy poškozují játra, trvá-li déle může způsobit biliární cirhózu
- Ikterus posthepatálního typu
- Vzestup koncentrace cholesterolu v krvi – vznik xantelazmat; pruritus
- Bradykardie – žlučové kyseliny působí na SA uzel
- V krvi stoupá aktivita ALP
- Nedostatek žluči ve střevě – narušení trávení tuků, avitaminóza DEKA, průjmy, steatorea

146. Ascites. Hepatorenální syndrom.

Ascites, otoky

- Současná teorie klade důraz na splachnickou vazodilataci – s hypotenzí vede k snížení „efektivního cirkulujícího objemu“ – aktivace RAAS, sympatiku a ADH – výrazná retence vody a sodíku v ledvinách – při závažnější portální hypertenzi vznik CIRCULUS VITIOSUS – trvalá retence sodíku a vody a jeho „přesměrování“ do ascitu
- Zároveň snížen metabolismus aldosteronu a ADH – jejich účinek trvá déle
- Také se podílí hypoalbuminémie
- Přetížení lymfatické drenáže
- Problém s punkcí – rychlá a velká vede k zhoršení cirkulační poruchy a zároveň je v ascitické tekutině dost albuminu

- Důsledky: záleží na velikosti, velký utlačuje orgány dutiny břišní, zhoršuje funkci bránice a VC plic, může přispívat ke vzniku hernií

Hepatorenální syndrom

- U nemocných se jaterním selháním se může vyvinout renální selhání (většinou akutní)
 - nejsou jiné možné zjevné příčiny ledvinového selhání – hypovolémie, neurotoxické látky, sepse, glomerulonefritida
- = sekundární funkční porucha ledvin, která spočívá ve sníženém průtoku krve ledvinami a ve snížení filtrační frakce plazmy – zlepšuje se po transplantaci jater nebo obnovení jaterních funkcí
- Je zachovalá funkce tubulů!
- Patogeneze částečně objasněna:
 - o snížení průtoku krve ledvinou při současné hyperkinetické cirkulaci (vasodilatace ve splanchnické oblasti, kůži a ve svalech)
 - o současná renální vazokonstrikce způsobená aktivací intrarenálního sympatického systému
 - o Také nejspíše dysbalance tvorby vazokonstrikčních x vasodilatačních látek v ledvině

147. Poruchy funkce žlučníku a žlučových cest. Cholelitiáza

A. Cholelitiáza

- Vznik precipitací nesusolubních součástí žluči
- Častější u žen (PA, těhotenství)
- Cholecystolitiáza, choledocholitiáza

I. Typy konkrementů

- Význam má poměr CH/ látkami udržující solubilní formu (fosfolipidy a ŽK)
- 3 typy
 - o Cholesterolové: nejčastější – 90 %
 - o Pigmentové, bilirubinové
 - o smíšené

II. Vznik konkrementů (cholesterolových)

- Stadium saturace
 - o vzniku žluči s nadměrným množstvím cholesterolu,
 - o žluč je hypersaturovaná, litogenní (kamenotvorná)
- Stadium nukleace
 - o krystalizace cholesterolu z hypersaturovaného roztoku, uplatňují se bílkoviny, mucin, odloupané epitelie
- Fáze růstu
 - o zvětšování konkrementů až do makroskopické velikosti
- Příčiny
 - o ↑ obsah CH
 - Obezita
 - ↑ příjem CH
 - o ↑ obsah CH a ↓ sekrece ŽK

- Náhlý pokles hmotnosti (mobilizace CH a ↓ sekrece ŽK)
 - Estrogeny, ↑ věk
 - ↓ sekrece ŽK
 - Onemocnění či resekce ilea (omezení enterohepatálního oběhu)
 - Intrahepatální cholestáza včetně primární biliární cirhózy
 - ↓ motility žlučníku
 - Hladovění
 - Parenterální výživa
 - Progesteron (těhotenství)
 - somatostatin
- Pigmentové častější v Asii – cirhóza, infekce žlučových cest, zvýšená hemolýza

III. Projevy a komplikace

- Při zaseknutí žlučnicková kolika (kolísavá útrobní bolest) – nejčastěji v krčku žlučníku či v ductus cysticus
- Extrahepatální cholestáza; vznik zánětu
- Akutní pankreatitida!

B. Záněty

- Cholecystitida – kalkulózní x akalkulózní
- Cholangitidy

C. Nádory

- velmi často spojeny s litiázou, ale malá část pacientů s litiázou má karcinom

148. Endokrinní poruchy primární a sekundární.

- **Primární syndrom**
 - Taková porucha, při které patologický proces způsobující příslušný syndrom spočívá v autonomně změněné sekreci hormonů, které svými účinky působí změnu buněčného metabolismu nebo změnu genové exprese v buňkách cílových tkání „regulačních“ orgánů – jedná se tedy o primární postižení tzv. periferních endokrinních žláz
- **Sekundární hypofunkční/hyperfunkční syndromy**
 - Takové poruchy, při kterých je normální periferní endokrinní žláza nadměrně stimulována nebo inhibována regulačním mechanismem
 - Endokrinní žláza řízena jinou endokrinní žlázou, která je postižena patologickým procesem
 - „primárně neendokrinní“ onemocnění ovlivňuje řídicí veličinu endokrinní žlázy
 - ↓ ionizovaného Ca ► ↑ činnost příštítných tělísek
- **Terciární hypofunkční/hyperfunkční syndromy**
 - Buď změny na podkladě vícestupňové regulace (hypotalamus-hypofýza-periferní žláza-cílová tkáň), nebo dlouhodobá adaptace endokrinní žlázy – hyperplazie a hyperfunkce příštítných tělísek, která se vyvinula na podkladě dlouhodobé sekundární hyperparatyreózy vyvolané hypokalcémií

149. Poruchy hypothalamo-hypofyzární osy.

- **Poruchy funkce hypotalamu**
 - **Příčiny:** nádor, metastázy, cysta, hemoragie, ischemie, sarkoidóza, TBC, terapeutické ozařování, úrazy
 - **KO:** poruchy sekrece hormonů periferních žláz, poruchy v příjmu potravy, v udržování tělesné hmotnosti, poruchy sexuálního chování, poruchy spánku; horečka, apatie, nechutenství – provází infekce a rozsáhlé záněty
- **Hypofunkční endokrinní hypotalamické syndrom**
 1. **Hypotalamický hypopituitarismus**
 - Nedostatečná sekrece jednoho nebo více hypotalamických liberinů
 - Vrozený x získaný defekt
 - izolovaně nejčastěji GnRH nebo somatoliberin (hypotalamický hyposomatotropismus) ► hypotalamický nanismus, hypogonadismus
 - získaný defekt
 - poškození struktury hypotalamu
 - inhibice v důsledku silných psychogenních podnětů, nadměrné fyzické zátěže či nedostatečné výživě
 - postižen růst u dětí a dospívajících
 - oligomenorea, amenorea, ↓ libido, impotence, sterilita

2. Centrální diabetes insipidus

- Poškození ncl. supraopticus a paraventricularis – autoimunitní, úraz, operace, primární nádor, metastáza
- Při těžkém poškození diuréza až 20 l/den, osmolalita <200mosm/kg
- Nereaguje na koncentrační test
 - o Podá se analog vazopresinu
 - Centrální: reaguje
 - Renální: nereaguje
- Vzácně podobný stav v průběhu těhotenství
 - o Nadměrné štěpení vazopresinu v plazmě
 - o Zdroj enzymu asi placenta
 - o Podává se syntetický analog desmopresin (je odolný vůči štěpení)
- Může připomínat primární polydipsii – u ni ale v plazme hyponatrémie

• Hyperfunkční hypothalamické syndromy

3. Pubertas praecox

- Předčasné zahájení pulsní sekrece GnRH
- nádor, zánět, idiopatické
- pseudopubertas praecox
 - o autonomní zesílení sekrece periferních žláz produkujících pohlavní hormony
 - o především kůra nadledvin (androgeny)
 - o adenomy gonád

4. Další hyperfunkční endokrinní syndromy z poruchy hypotalamu

- Primárně ↑ sekrece liberinů ► hyperplazie příslušných buněk v adenohipofýze
- Terciární hyperfunkční syndromy

5. Neendokrinní hyperfunkční syndromy hypotalamu

- Hypotalamická obezita, hypertermie, ↑ libido

150. Hypopituitarismus.

• Hypofýza

- 0,5-0,9g; fyziologické zvětšení v období puberty a těhotenství
- Obsahuje 5 druhů endokrinně aktivních buněk (adenohipofýza):
 - o tyreotropní, gonadotropní, kortikotropní, somatotropní, buňky secernující prolaktin
 - o ACTH, TSH, FSH a LH působí fenotypové změny periferních tkání prostřednictvím dalších hormonů, vytvářených v periferních endokrinních žlázách
 - o Prolaktin a růstový hormon působí fenotypové změny přímo v cílových tkáních

- neurohypofýza: vazopresin a oxytocin
- **Hypofunkce adenohipofýzy (hypopituitarismus)**
 - Obvykle spíše panhypopituitarismus
 - Úraz, hemoragie či nekróza
 - na začátku i úbytek ADH, ale pokud zachovány ncl. supraopticus a paraventricularis, tak se to vrátí do normálu
 - lokálně expanzivní nádory
 - Obvykle nejdříve potlačena funkce somatotropní, pak gonadotropní, posléze funkce tyreotropní a kortikotropní (v období růstu nejdříve poruchy růstu, v období dospělosti první projev hypogonadismus)
 - přerušení stopky ► hypopituitarismus + hyperprolaktinémie (přerušení inhibice dopaminem)
 - Nebezpečný je zejména nedostatek ACTH a vazopresinu – nesnášenlivost stresové zátěže, cirkulační selhání z důsledků dehydratace (nutný stálý příjem tekutin)
 - snížení FSH, LH, TSH, STH nepředstavuje bezprostřední ohrožení života
 - **Sheehanův syndrom**
 - náhle vzniklý poporodní Panhypopituitarismus
 - fyziologický hyperplazie + poporodní hypotenze ► akutní nekróza

151. Hyperpituitarismus.

A. Hyperfunkce adenohipofýzy (hyperpituitarismus)

- **Příčiny:**
 - Nejčastěji způsoben adenomem,
 - také adenokarcinom, zánětové procesy (sarkoidóza, TBC), zvýšená produkce liberinů v hypotalamu
- Rozdíl v sekreci prolaktinu:
 - jeho sekrece inhibována dopaminem z hypofýzy, po přerušení spojení vzniká hyperprolaktinémie
- **Adenom:**
 - Odvozen od jedné epitelové buňky (nemusí být endokrinně aktivní)
 - Může secernovat neúčinné formy ► „tiché“ afunkční adenomy
 - Útlak okolí ► snížení funkce
 - Často endokrinně aktivní
 - Nejvíce prolaktinomy, dále STH, ACTH, ostatní méně časté
 - Makroadenomy (více než 10 mm)
 - poruchy zraku, bolesti hlavy, diabetes insipidus, poruchy okohybných nervů, epilepsie z temporálních laloků, rinorea – pronikání CSF do nosní dutiny; může dojít až k amauroze = úplná slepota, která není provázená změnami v oku
 - typické – atemporální hemianopie (inervují mediální oblast retiny, která znázorňuje periferní část zorného pole)
 - Současně utlačuje tkáň hypofýzy (nutné, aby utlačil 80-90 % aby se

projevil panhypopituitarismus)

1. Prolaktinom

- **Galaktorea** = očekávaný, ale nekonstantní příznak, vylučování mléka prsní žlázou mimo období kojení nebo u mužů
- **Hypogonadismus** = prolaktin snižuje sekreci gonadoliberinu v hypotalamu – amenorea, impotence, snížené libido až neplodnost, osteoporóza
- **Pseudoprolaktinom** = nádor hypofýzy, který je hormonálně neaktivní, nebo secernuje jiný hormon, ale zvýší sekreci prolaktinu kvůli tomu, že poruší hypothalamo-hypofyzární stopku
- Hladina prolaktinu normálně kolísá, vykazuje diurnální rytmus se zvýšením v časných ranních hodinách
- Často si ponechává závislost na dopaminu – lze léčit dopaminergními agonisty bez použití chirurgické nebo radiologické terapie

2. Somatotropinom

- Vyvolává gigantismus, akromegalii
- Fyziologická sekrece: v pulsech, zesiluje během spánku, přiměřeném fyzickém zatížení a při jiných stresových situacích – zdrojem pulsů je hypotalamus – somatostatin, somatoliberin
- Patologická sekrece: ztrácí pulsni rytmus, stává se kontinuální – takže když opakovaně vezmeme v krvi STH – a bude několikrát stejně zvýšená – patologie
- **Gigantismus** – vzniká zvýšeným působením STH v období růstu
 - o STH stimuluje v růstových zónách kostí diferenciaci prechondrocytů v chondrocyty – ty jsou pak zdrojem IGF-1 – který autokrinně stimuluje chondrocyty k proliferaci
- **Akromegalie** – nadměrná sekrece STH po uzavření růstových zón dlouhých kostí a celkového růstu kostry
 - o Příznaky: STH, IGF-1, nedostatek FSH, LH, TSH
 - o Hlavní příčinou zkrácení délky života je kardiomyopatie
 - o Makroglosie, hypertenze, kardiomegalie, srdeční selhání, ...

3. Nádory adenohipofýzy secernující ACTH (Cushingova nemoc, centrální hyperkortikalismus)

- Nejčastější forma Cushingova syndromu, stimulace kůry nadledvin – hyperplazie, zvýšená tvorba glukokortikoidů, androgenů, v menší míře i mineralokortikoidů
- **KO**: Cushingův syndrom + projevy zvětšené hypofýzy + úbytek jiných hormonů
- Při velmi zvýšené produkci POMC – může být zvýšená kožní pigmentace
- Pseudo-Cushingův syndrom indukovaný alkoholem – chronický alkoholismus zvyšuje sekreci CRH

4. Adenom secernující tyreotropní hormon

- Projeví se difúzní hyperplazií štítné žlázy (struma), syndromem hyperfunkce štítné žlázy

5. Adenom z gonadotropních buněk

- Většinou neprodukuje účinné formy FSH a LH
- Pokud ano, produkce je stálá
- U žen ve fertilním věku může být amenorea (utlumení sekrece GnRH)

152. Hypertyreóza.

A. Úvod

- Štítná žláza:
 - o Folikulární buňky: vycytávají jodid, syntetizují tyreoglobulin, uvolňují hormony
 - o Parafolikulární buňky: syntetizují kalcitonin
- Formy:
 - o Syntéza jodací tyrosinu obsaženého v tyreoglobulinu
 - o T₄, T₃ (vzniká účinkem dejodáz na T₄), metabolicky účinný reverzní T₃ (rT₃)
- Řízení:
 - o TSH a hladina I
 - Řízena TRH: zvyšuje sekreci TSH
 - Somatostatinem: inhibuje
 - Dále inhibována hormony štítné žlázy, glukokortikoidy
- TSH:
 - o Na TSH-R – membrána folikulárních buněk
 - o Zvýšení cAMP - ↑ transport I⁻ ↑ jodace tyreoglobulinu
 - o ↑ aktivita membránové fosfolipázy C → spojeno s hypertrofií
- Účinky:
 - o ↑ aktivitu Na⁺/k⁺ ATPázy, ↑ spotřebu O₂
 - o Positivně ovlivňují růst
 - o Látková přeměna lipidů (lipolýza) + ↑ resorpci glycidů v GIT
 - o ↑ stupeň látkové přeměny, ↑ účinky sympatiku (jako katecholaminy)
 - o ↑ expresi β-adrenergických receptorů (synergie s katecholaminy)
 - o Katabolismus svalů, lipolýza, stimulace tvorby LDL receptorů
 - o Stimulují spotřebu O₂ metabolicky aktivními tkáněmi s výjimkou mozku v dospělosti, varlat, dělohy, lymfatických uzlin, sleziny a adenohipofýzy

B. Patofyziologické syndromy způsobené změnou sekrece

- 5 skupin onemocnění
 - o Hypotyreóza
 - o Hypertyreóza (tyreotoxikóza)
 - o Struma – parenchymová struma
 - o Uzly štítné žlázy – benigní nebo maligní proces (nodzní struma)
 - o Abnormální funkční testy u klinicky eutyroidních pacientů – porucha v transportu nebo v látkové přeměně hormonů štítné žlázy
- Laboratoř:
 - o T₃, T₄, TSH

- Protilátky
 - Tyreoglobulin: Tg Ab
 - Tyreoidální peroxidáza: TPO Ab
 - Receptor TSH
 - Stimulující: TSH-R(stim)Ab
 - Blokující: TSH-R(block)Ab
 - T3 nebo T4

C. Patofyziologický syndrom hypertyreózy

- Vyvolává hypermetabolický stav (↑ T hormonů + ↑ sympatikus)
 - hypertyreóza = zvýšená funkce štítné žlázy
 - tyreotoxikóza = zvýšené uvolňování hormonů z buněk štítné žlázy – např. destrukce při Hashimotově thyroditidě
- Zvýšená bazální látková přeměna
- **Kardiovaskulární systém**
 - zvýšen SV, tachykardie
 - mohou se objevit arytmie (hlavně fibrilace síní)
 - v myokardu ložiska lymfocytů a eozinofilů, zvětšení mitochondrií a jejich počtu – tyto změny nejsou příliš časté, vznik kardiomyopatie na jejich podkladě
- **Postižení respiračního systému** – snížení VC
- **Oční změny**
 - upřený pohled, pomalý pohyb očních víček z důsledku stimulace m.levator palpebrae superioris sympatikem
 - u pacientů s Graves-Basedem oftalmopatie
- **Nervosvalový systém**
 - zvýšená aktivita sympatiku, svalový třes, hyperreaktivita, emoční labilita, snížená schopnost koncentrace, případně insomnie
- **Změny GIT**
 - zvýšená motilita
 - zvýšená chuť k jídlu až hyperfagie – v důsledku zvýšeného energetického výdeje a motility GIT spíše úbytek hmotnosti
- **Kostní tkáň**
 - zvýšená aktivita osteoklastů – osteoporóza – hlavně chronické stavy
- **Kůže**
 - teplá, vlhká v důsledku periferní vazodilatace
- **Kosterní svaly**
 - tyreotoxická myopatie – atrofie a tuková infiltrace
- **Metabolické změny**
 - zvýšení glukoneogeneze v játrech, zvýšení resorpce glukózy z GIT, zvýšená degradace inzulínu
 - po oGTT glykemická křivka strmě stoupá (může se objevit glykosurie) a rychle se vrací k výchozím hodnotám
 - ↑ sekrece inzulínu v důsledku glykogenolytické, glykolytické a ektogenní aktivity adrenalinu
 - cholesterol obvykle snížený

- **Reprodukční systém**
 - o ženy oligomenorea a snížená fertilita, muži snížená fertilita a impotence
 - o ↑ hladina globulinu vážící testosteron a estradiol
 - o Poměr celkového testosteronu a estradiolu je ↓
- **Diagnostika:** zvýšená hladina T₃, T₄, TSH (snížená, zvýšená)
- **TRH stimulační test** – odlišuje primární a sekundární hypertyreózu – pokud po podání TRH dojde k vzestupu TSH – je sekundární hypertyreóza vyloučena

1. Příčiny

- Patří sem i mola hydatidosa, či choriokarcinom – produkce hCG (má α-jednotku identickou s TSH) – vazba na TSH-R
- Nadprodukce hormonů
 - o G-B nemoc, toxická struma, adenom, adenom hypofýzy
 - o Hypofyzární resistance, porucha hypotalamu
 - o Ca choria, hydatózní mola, metastazující folikulární ca
- Porucha parenchymu
 - o Lymfocytová tyreoiditida, granulomatózní tyreoiditida, Hashimotova tyreoiditida
- Iatrogenní vlivy
 - o Poléková

2. Příklady hypertyreózy

Graves-Basedowova choroba

- 85 % hypertyreóza
- **KO:** hypertyreóza, infiltrační oftalmopatie s rozvíjejícím se exoftalmem, lokalizovaná infiltrační dermatopatie (v méně případech)
- **Etiologie:** úzký vztah k HLA-B8, HLA-DR3
 - = autoimunitní onemocnění způsobené tvorbou Ig proti TSH-R
- **Patogeneze:** TSH-R(stim)Ab – přes adenylátcyklázu aktivuje štítnou žlázu; druhá skupina Ig stimuluje proliferaci folikulárních buněk – vznik hyperfunkční strumy; další skupina TPO Ab, TSH-R(block)Ab – v nižším titru
- Možný mechanismus vzniku: zkřížená reaktivita vůči nějakému agens nebo defekt supresorových T-lymfocytů; také tvorbou auto Ig proti retroorbitální tkáni

Toxický adenom štítné žlázy

- Autonomní stimulace TSH-R dráhy (mutace některého z genů)
- Prostřednictvím ↑ cAMP

153. Hypotyreóza. Struma.

Charakteristika: snížené hladiny T₃, T₄, zvýšená hladina TSH (s výjimkou sekundární a terciární hypotyreózy)

A. Patofyziologický syndrom hypotyreózy

- Snížená bazální přeměna látek – váhový přírůstek – i když chuť k jídlu a příjem potravy bývají sniženy
- Mírné snížení tělesné teploty, nesnášenlivost chladu
- **Kardiovaskulární systém**
 - o Při akutní hypotyreóze (totální tyreoidektomie) – postižen kardiovaskulární systém – snížen SV a zvýšení periferní rezistence
 - o při chronicky bývá bradykardie
 - o nedostatečná reakce na potřebu ↑ srdeční výdej (cvičení)
 - o kardiomyopatie –
 - ztluštění mezikomorového septa a stěny komor → ↓ CO
 - způsobeno ukládáním mukopolysacharidů v myokardu → degenerace myofibril, ↓ kontraktility myokardu a SV, zvětšení srdce a nakonec srdeční selhání
- **Respirační systém**
 - o Snížená ventilační odpověď na hypoxii, objevuje se slabost dýchacích svalů, včetně bránice → chronická alveolární hypoventilace spojená s retencí CO₂
- **Vývoj nervového systému**
 - o u dětí poruchy myelinizace a tvorby synapsí – mentální retardace
 - o šlachové reflexy sniženy, často přítomny parestázie
- **Kosti**
 - o U dětí zpomalen růst kostí, zpomalen uzávěr epifyzárních štěrbin, snižena produkce STH – pro jeho normální syntézu je potřeba T₃, T₄
- **Kosterní svaly**
 - o slabost, křeče
- **Kostní dřev**
 - o ↓ erytropoéza → normocytová anémie
 - o v důsledku snížené resorpce B₁₂ i mírná megaloblastová
- **GIT**
 - o Zpomalení motility GIT – zácpa
- **Kůže**
 - o suchá, chladná
 - o myxedém – hromadění kyselých mukosubstancí – způsobují retenci natria a vody, kůže může být žlutooranžová – zvýšená hladina karotenu v plazmě a jeho hromadění v kůži (k přeměně karotenů na vit. A nutné hormony štítné žlázy)
- **Metabolické změny**
 - o Zvýšení hladiny plazmatického cholesterolu a lipidů – kvůli snížené aktivitě lipoproteinové lipázy, snížené exprese LDL receptorů v játrech
- **Reprodukční systém**
 - o ↓ produkce gonadotropinů, ↑ produkce prolaktinu
 - o u žen poruchy ovulačního cyklu, amenorea
 - o muži – infertilita, gynekomastie
- **Ledviny**
 - o ↓ průtok ledvinami a stupeň GF
- Diagnostika: T₃, T₄, STH (zvýšená, snížená)

1. Příčiny hypotyreózy

- Vrozené
 - o aplazie, hypoplazie štítné žlázy, enzymové defekty
- Získané
 - o Hashimotova thyroditida, snížený přívod jodu, chirurgický výkon na štítné žláze, ozáření krku, účinek některých chemických látek

2. Příklady

Hashimotova thyroditida

- Nejčastější příčina hypotyreózy v oblastech bez deficitu jódu
- Ženy mezi 40-60 lety
- Nejprve difuzní zvětšení → zmenšení → atrofie a fibrotizace
- Etiologie:
 - o HLA-DR5, méně i HLA-DR3;
 - o nejspíše defekt $T_s \rightarrow T_h$ stimulují B-lymfocyty → produkce Tg Ab, TPO Ab, TSH-R(block)Ab
 - o lymfocyty v štítné žláze uvolňují cytokiny – postupná destrukce štítné žlázy
- V časně fázi je přechodná hypertyreóza, přechází do dlouhodobé, často ireverzibilní hypotyreózy
- V patogenezi hraje roli také apoptóza pomocí Fas-Fas ligandu (indukce lymfocytárními cytokiny)

Kretenismus

- Postihuje plod in utero, kojence a malé děti
- nejčastěji v oblastech s deficitem jodu, méně často enzymové defekty
- KO: mentální retardace, porucha růstu a vývoje

Myxedém

- Hypotyreóza starších dětí a dospělých
- KO: snížená fyzická i mentální aktivita, únava, apatie, zpomalení řeči a intelektuálních funkcí, bledá a chladná kůže, ukládání mukosubstancí do obličeje a jazyka → edém

B. Struma = zvětšení štítné žlázy

- Příčiny:
 - o Hyperplazie buněk štítné žlázy vlivem TSH nebo autoIg
 - o Zmnožení vaziva
 - o Nádorová infiltrace (nejčastěji lymfom)
 - o Zánětová infiltrace
- Hypotyreóza – následek zvýšené stimulace TSH
- Hypertyreóza – autoIg – GB, hCG, adenom hypofýzy
- Nedostatek jodu v potravě – endemická struma
- Strumigeny – snižují syntézu tyreoidálních hormonů – zelí, kapusta, růžičková kapusta, květák; některé léky – litium – většina pacientů tyto stavy kompenzuje zvýšenou tvorbou TSH a je eutyroidní
- Eufunkční struma, toxická (hyperfunkční) struma, nodulární struma

154. Hypoparatyreóza a hyperparatyreóza

A. Úvod

- 4 při horních a dolních pólech štítné žlázy
- Společně 170 mg
- Hlavní buňky: PrePro-PTH → postranlační modifikace → Pro-PTH → PTH
- Uvolňování PTH z buněk závisí na koncentraci ionizovaného kalcia – na membránách buněk je receptor citlivý na koncentraci kalcia – při ioniz. kalcium 1,1-1,2mmol/l je sekrece asi ½ vzhledem k maximální možné
- Během několika sekund uvolnění ze sekrečních granulí, během několika hodin zvýšená exprese genu pro PreProPTH, během několika dnů až týdnů hyperplazie příštítných tělísek
- Sekreci tlumí vit. D a jeho metabolity (kalcidiol, kalcitriol)
- Vazba na receptoru typu 1 – PTH/PTH-rp receptor
 - o PTH-rp = PTH related peptid – embryogeneze, ektopická produkce → paraneoplastický syndrom
 - o Aktivace 3 signálních drah prostřednictvím G-proteinů
 - Adenylátcykláza → ↑cAMP → uvolnění PTH a ↑ syntézy
 - Fosfolipáza C → PIP₂ → proliferace a hyperplazie
 - Diacylglycerol → aktivace proteinkinázy C
 - 1,4,5-IP₃ → mobilizace IC Ca²⁺

1. Účinky na ledvinu

- Rychlé
 - o ↑ reabsorpce Ca²⁺, snížení reabsorpce fosfátů (udržuje jejich filtraci v případě chronického snížení GF)
- Chronický
 - o zvýšení tvorby 1,25 - dihydroxyvitaminu D₃ – vyžadují chronickou stimulaci trvající déle než 24 h

2. Účinky na kost

- Rychlé
 - o uvolnění Ca²⁺ z rychle mobilizovatelného poolu
- Chronické
 - o zvýšená resorpce kostní tkáně (podílí se vit. D produkovaný v ledvině chronicky stimulované PTH)
 - o demineralizace a celkový úbytek kosti
 - o osteoblasty mají receptor pro PTH - přes jejich aktivaci – humorální působky – aktivace osteoklastů

3. Účinky na sliznici tenkého střeva

- ↑ absorpce Ca²⁺
- ↑ absorpce Ca²⁺ a fosfátů pod vlivem vit. D₃ (nejdříve po 24hodinách)

chronické stimulace PTH)

B. Patofyziologické syndromy

- Primární:
 - o Adenom, primární hyperplazie, ca, vrozený defekt, poškození při chirurgickém výkonu, autoimunitní procesy nebo ozáření
- Sekundární:
 - o Chronická hypokalcémie, chronická deplece Mg^{2+} , hemochromatóza (poškození akumulací Fe), Wilsonova choroba
- Paraneoplastický syndrom
 - o Ektopická produkce PTH-rp nádorovou tkání
 - o Sekreční aktivita ↓ přičemž patologický fenotyp odpovídá ↑
- Laboratorní diagnostika
 - o Kalcémie, kalciurie a fosfaturie
 - o Hladina PTH obtížně stanovitelná
 - o Kalcidiol a kalcitriol – doplňkové vyšetření
 - o Kostní tkáň:
 - ↑ ALP, tartarát resistantní kyselý fosfatázy, ↑ vylučování hydroxyprolinu a cAMP močí

C. Hypoparatyreóza

- Hypokalcémie (s výraznou hypokalciurií) – parestézie, tetanie, generalizované křeče; trofické změny na oční čočce – katarakta, v kůži, nehtech, vlasech a zubech, psychické poruchy (apatie, anxióza), hyperfosfatémie
- Nastává i při hyperkalcémii způsobené např. nádorem zvyšující resorpci kostí – klinicky však obraz hyperparatyreózy

1. Primární hypoparatyreóza

- Nejčastěji nechtěné chirurgické odstranění, dále ionizující záření ze ^{131}I použitého k léčbě hyperfunkční štítné žlázy; autoimunitní mechanismu; poškození nahromaděným železem při hemochromatóze, nahromadění mědi při Wilsonově nemoci
- Vývojová ageneze v důsledku DiGeorgova syndromu či velokardiofaciálního sy

2. Sekundární hypoparatyreóza

- Součástí projevů nedostatku Mg^{2+}
- Ektopická produkce PTH-rp – klinický obraz hyperparatyreózy, ale atrofie příštítných tělísek a snížená hladina PTH v plazmě
- Zvýšený příjem nebo produkce vit. D (např. při sarkoidóze) – tlumí sekreci PTH a ve velkých dávkách zvyšuje uvolňování kalcia z kostí, čímž dále tlumí sekreci PTH

3. Pseudohypoparatyreóza

- Inaktivační mutace receptoru 1 pro PTH
- ↑ TSH + hypokalcémie a hyperfosfatémie

D. Hyperparatyreóza

1. Primární hyperparatyreóza

- Etiologie:
 - o Hyperplazie všech 4 tělísek nebo adenom jednoho nebo více tělísek, vzácně karcinom
- KO:
 - o hyperkalcémie, zvýšené PTH
 - o osteoporóza – hyperparatyreózní osteodystrofie – po odstranění příčiny pomalá náprava během několika let
 - o Symptomy jinak nevýrazné – nefrolitiáza, ektopická kalcifikace, častější arteriální hypertenze
 - o psychické změny (endokrinní psych syndrom) – letargie, apatie, deprese, halucinace
 - o zvýšená únava a svalová slabost
- Sporadická primární hyperparatyreóza
 - o Etiologie: solitární adenom, hyperplazie (všechny 4), mnohočetné adenomy nebo ca
- Hereditární primární hyperparatyreóza
- Mnohočetná endokrinní neoplazie typu I
 - o Inaktivační mutace genu MEN1 (tumorsupresorový gen)

2. Sekundární hyperparatyreóza

- Patogeneze:
 - o ↓ ionizovaného Ca
 - o Když dlouhodobě ► hypersekrece PTH (terciární hyperparatyreóza)
- KO:
 - o Při dlouhodobé ► hyperplazie příštítných tělísek (přispívá k hypersekreci PTH)
 - o ↓ Ca (opak primární) + ↑ PTH
 - o Hypovitaminóza D
 - o Kostní změny
- Etiologie (příklad):
 - o Uremická hyperparatyreóza (chronické selhání ledvin) – při snížené GF dochází k sníženému vylučování fosfátů – hyperfosfatémie způsobí hypokalcémii; dále dochází k nedostatku vit. D
 - o Kostní změny v tomto případě – PTH, vit. D, chronická metabolická acidóza

155. Hyperaldosteronismus. Osa renin-angiotensin-aldosteron v patogenezi onemocnění

A. Hyperaldosteronismus

1. Primární hyperaldosteronismus (Connův syndrom)

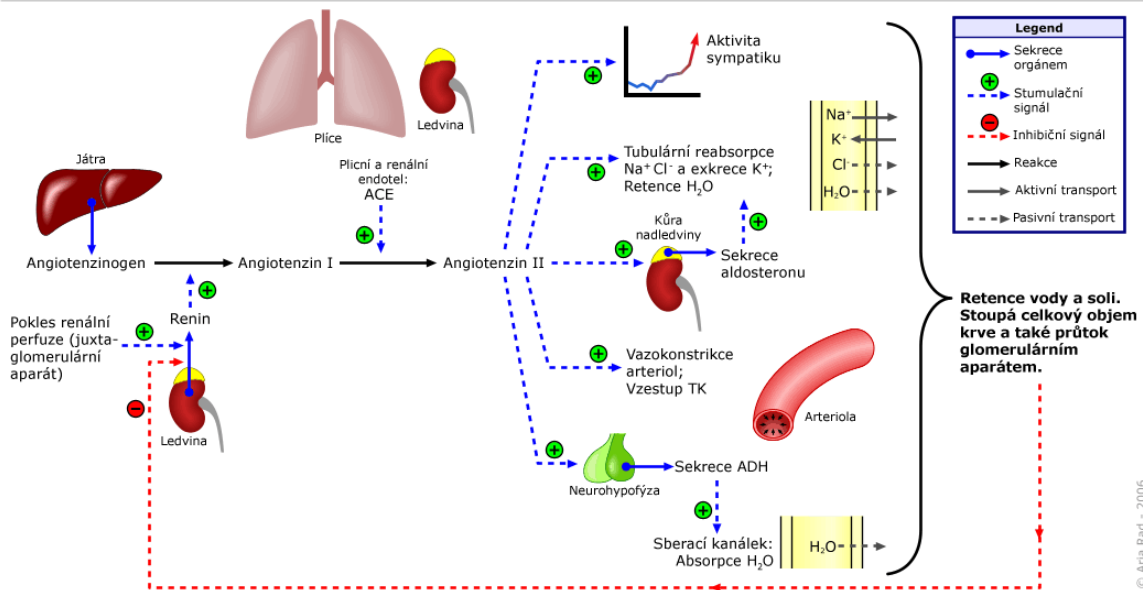
- Obvykle solitární adenom kůry nadledvin, někdy oboustranná hyperplazie z. glomerulosa
- Patogeneze:
 - o Retence Na^+ ► ↑ objem EC tekutiny ► ↓ sekrece reninu
 - o ↑ vylučování H^+ a K^+ DT do moči
 - o ANP působí proti ► vylučuje Na^+ a vodu ► nebývají edémy a hypernatrémie
 - o Hypokalémie a deplece draslíku ► alkalóza a ta může způsobit hypokalcémii
- KO:
 - o **Hypokalémie** ► únava, malátnost, slabost – zácpa až atonický ileus, ztráta fyzické vytrvalosti
 - dlouhodobá způsobí **hypokalemickou nefropatii** – snížená koncentrační schopnost ledvin – **nykturie**
 - o **Arteriální hypertenze** – může být příčinou levostranné srdeční hypertrofie
 - o **Alkalóza** ► hypokalcémie ► ↑ neuromuskulární dráždivost
 - o Hladina reninu je snížená

2. Sekundární hyperaldosteronismus

- Patogeneze:
 - o ↑ sekrece reninu v juxtaglomerulárním aparátu ledviny
- Etiologie:
 - o Stenóza a. renalis
 - o maligní hypertenze, snížený SV při srdečním selhání,
 - o hypovolémii;
 - o stavy provázené velkými ztrátami sodíku, cirhóza,
 - o hyperplazie juxtaglomerulárního aparátu – Bartterův syndrom
 - o ektopická produkce reninu nádorem
- KO:
 - o Hypokalémie méně výrazná
 - o podklad pro vznik edémů nebo ascitu
 - o Arteriální hypertenze méně častá

B. RAAS

System renin-angiotenzin-aldosteron



© Anja Rad - 2006

156. Hyperkortikalismus. Etiopatogenetická klasifikace Cushingova syndromu

A. Kůra nadledvin (obecně)

- Nadledviny 7-10 g, kůra žlutá (↑ tuku a cholesterolu) a dřeň červená (↑ prokrvení)
- Kůra: intenzivní steroidogeneze (CH ► pregnenolon (enzym desmoláza) ► ...)
 - **Zona glomerulosa:** aldosteron (řídí AT II)
 - **Zona fasciculata:** kortikosteron a kortizol, nadledvinové androgeny
 - **Zona reticularis:** androstendion, DHEA (dehydroepiandrosteron)
 - Specifická výbava buněk ► stejný substrát, různý produkt
 - Střední a vnitřní zóna pod vlivem ACTH (► má stejně jako ACTH pulsní a diurnální charakter - ↓ v noci)
 - Dlouhodobá stimulace ACTH ► hyperplazie
 - Kortizol i kortikosteron v plazmě vázány na přenašeč ► ↑ poločas
 - Účinná jen volná frakce
 - Kortizol ► inhibiční vliv na ACTH a liberin v hypothalamu
 - Inaktivace v játrech konjugací s glukuronidy nebo sulfáty
- Účinky glukokortikoidů:
 - **Metabolické účinky**
 - **Játra (proteosyntetické):** ↑ glukoneogeneze, syntézy glykogenu, glykémie
 - **Kosterní sval (proteokatabolické):** ↓ proteosyntézy, ↑ uvolňování AK, ↓ utilizace glukózy
 - **Tuková tkáň (lipolytické):** ↑ lipolýza, ↑ uvolňování volných MK a glycerolu

- **Imunitní systém a krev**
 - Protizánětlivé: potlačení exprese genů pro zánětlivé cytokiny
 - Imunosupresivní: ↓ lymfocytů, monocytů a eozinofilů/basofilů v krvi; vyplavování neutrofilů
 - ↑ srážlivosti krve
- **Kost a pojivo**: osteoporóza, ↓ tvorba kolagenu
- **Cirkulační aparát**: ↑ CO a ↑ periferního odporu
- **Ledviny**: ↑ GF, retence Na a ztráty K (slabý efekt)
- **CNS**: depresivní stavy

B. Hyperkortikalismus

- Syndromy:
 - Oboustranná hyperplazie nadledvin
 - Hypersekrece ACTH při enzymových defektech nadledvin znemožňujících dostatečnou syntézu kortizolu a jiných glukokortikoidů
 - Hypersekrece ACTH z primární adenohipofyzární nebo hypotalamické poruchy (Cushingova nemoc)
 - Adenom kůry nadledvin
 - Cushingův syndrom („primární hyperkortikalismus“, zona fasciculata)
 - Connův syndrom („primární hyperaldosteronismus“, zona glomerulosa)
 - Adrenální virilizace u žen (zona reticularis)
 - Karcinom kůry nadledvin
 - Cushingův syndrom
 - Adrenální virilizace žen
- **Klinická a laboratorní manifestace nadprodukce glukokortikoidů (Cushingova syndromu/nemoci)**
 - I. Změny tělesného habitu – „centrální obezita“**
 - Měsíčkovitý obličej (80 %)
 - Silný krk (80 %)
 - Obézní hrudník nebo břicho (80 %)
 - Tenké končetiny (80 %)
 - Zpomalený růst u dětí
 - i. Centrální obezita a ↑ hmotnosti může být za začátku nenápadné (↑ tuku + ↓ svalů + později osteoporóza)
 - ii. Nemá zřejmé vysvětlení (spíše lipolytické účinky) - asi hyperglykémie + periferní resistance ↑ chuť k jídlu
- II. Metabolické změny**
 - ↑ proteokatabolismus je zdrojem AK ► neoglukogeneze v játrech
 - Játra: ↑ glykogenu, ↑ uvolňování glukózy do oběhu
 - DM II – zřetelný jen u 10-15 % (hyperglykémie, polyurie a polydipsie)
 - Hyperglykémie: Nalačno u menší části
 - Rezistence na inzulín, ↓ utilizace glukózy (80 %) – hlavně v kosterních svalech
 - Hyperinzulinémie
 - často postprandiální hyperglykémie, glykosurie a sekundární

hyperinzulinémie

III. Změny svalů, kůže a kostí

- Svalová atrofie a svalová slabost („steroidní myopatie“, 70 %)
 - ↑ proteokatabolismus
- Atrofie kůže a podkoží, tvorba strií na břichu a hýždích (70 %)
 - Atrofie: ↓ tvorba kolagenu fibrocyty a fibroblasty pojivových tkání
 - Strie: ↓ odolnost + obezita ► natržení dermis a podkoží
- Zvýšená tvorba kožních hematomů (50 %)
 - ↓ resistance kůže
- ↑ náchylnost kůže k infekcím (hlavně mykotickým)
- Zpomalené hojení ran (40 %)
 - Protizáněťové účinky (zánět je zde esenciální)
 - Jizvy ↓ pevnost (↓ tvorba kolagenu)
- Redukce kostní hmoty
 - ↓ proliferaci osteoblastů a tvorbu osteoidu ► ↓ sekreci kolagenu, kyseliny hyaluronové, ...
 - ↑ aktivita osteoklastů
 - ↓ resorpce Ca^{2+} v tenkém střevě ► hypokalcémie ► ↑ PTH ► hyperkalciurie ► ↑ výskyt konkrementů
 - ↑ hydroxyprolin v moči

IV. Močový systém

- ↑ tvorba konkrementů
 - Hyperkalciurie
- ↓ zpětnou resorpci fosfátů ► hyperfosfaturie a tendence k hypofosfatémii

V. Imunitní systém – působí protizánětlivě

- Inhibují aktivaci transkripčního faktoru NK- κ B (ten ↑ transkripci záněťových cytokinů)
- Inhibují fosfolipázu A_2 ► zabraňují uvolnění arachidonové kyseliny (↓ LT, TX, prostaglandinů a prostacyklinu)
- Potlačují nahromadění neutrofilů v místě zánětu, vasodilataci a permeabilitu kapilár a lokální otok v místě zánětu
- Vyvolávají apoptózy lymfocytů, ↓ tvorbu Ig

VI. Androgenní změny u žen

- Hirsutismus (80 %)
- Poruchy menstruace (70 %)
- Neploďnost (70 %)
- Akné (50 %)
- Virilizace (20 %, častěji v případě ca kůry)
 - i. U mužů jako nedostatek testosteronu, ztráta ochlupení a ↓ libido
 - ii. ↑ kortizolu ► inhibice sekrece LH ► sekundární ↓ tvorby testosteronu v testes

VII. Projevy mineralokortikoidních účinků glukokortikoidů

- Arteriální hypertenze (80 %)
 - Sekundární, neví se
- Hypokalemická alkalóza

VIII. Psychické změny

- „steroidní encefalopatie“ (50 %)
 - Labilita, euforie i úzkosti a deprese, poruchy kognitivních funkcí, poruchy spánku (↓ výskyt REM fáze)
- I. Cushingova nemoc
 - Patogeneze
 - ↑ sekrece ACTH (ztrácí diurnální, zůstává pulsní charakter)
 - Nejčastější příčina Cushingova syndromu po iatrogenní
 - Etiologie:
 - Nejčastěji mikroadenom v adenohipofýze (z basofilních kortikotropních buněk)
 - Difúzní hyperplazie (přičítána ↑ sekreci CRH v hypotalamu)
 - KO:
 - Cushingův syndrom
 - Hladina ACTH ↑↓ (pulsní charakter)
 - Vždy ↑ vylučování volného kortizolu a jeho metabolitů (17-oxy a 17-hydroxysteroidů) ve 24 h vzorku moče
 - Oboustranná hyperplazie nadledvin (společná hmotnost 12-24 g)
 - Hyperpigmentace kůže a sliznic je vzácná (častěji u ektopické produkce ACTH)
 - ↓ reakce na stres
- II. Ektopická produkce ACTH
 - Patogeneze:
 - Ektopická produkce ACTH nebo CRH
 - Etiologie:
 - Nejčastěji malobuněčný plicní ca
 - KO:
 - Intenzivní produkce ACTH
 - Hyperplazie nadledvin (až 24-50 g)
 - Potlačena sekrece ACTH z adenohipofýzy
 - Sekrece bývá rovněž pulsní, neodpovídá na zpětnovazebnou inhibici (např. dexametazon)
- III. Primární hyperkortikalismus – Cushingův syndrom
 - Patogeneze:
 - Sekrece glukokortikoidů nezávisle na ACTH
 - Etiologie:
 - Nejčastěji adenom, vzácněji ca kůry nadledvin
 - KO:
 - ↓ hladina ACTH ► atrofie částí zona reticularis a fasciculata, které nejsou postiženy nádorem

157. Adrenogenitální syndrom

- Patogeneze:
 - Nadměrná tvorba androgenů kůrou nadledvin (zona fasciculata, hlavně zona reticularis)

- Androstendion a dehydroepiandrosteron (DHEA)
- Fyziologie:
 - Jejich sekrece závisí na ACTH (DHEA reaguje se zpožděním)
 - Periferní tkáň: metabolizovány na testosteron a dihydrotestosteron
 - Tuková tkáň a vlasové folikuly: konvertován aromatázou na estron
- Etiologie:
 - Cushingův syndrom (zvláště je-li příčina ca kůry nadledvin)
 - Enzymový defekt = **adrenogenitální syndrom**
 - 21-, 11-, 17-hydroxyláza, 3β-hydroxydehydrogenázy
- KO:
 - Muži:
 - Embryonální – normální vývoj
 - Prepubertální
 - Pubertas praecox (FSH a LH ↑)
 - Pseudopubertas praecox (FSH a LH ↓)
 - Porucha spermatogeneze až chybění
 - Postpubertální
 - ↓ plodnost (útlum sekrece gonadotropních hormonů)
 - Svalová hypertrofie
 - Ženy:
 - Embryonální
 - Virilizace při expozice androgenům mezi 8. a 13. týdnem (ženský pseudohermafroditismus)
 - neplodnost
 - Prepubertální
 - Virilizace, primární amenorea, neplodnost
 - Postpubertální
 - Hirsutismus, virilizace
 - Sekundární oligomenorea nebo amenorea

158. Hypokortikalismus. Addisonova nemoc.

A. Úvod

Sekrece ACTH má pulsní charakter a diurnální kolísání – sekrece glukokortikoidů také pulsní charakter a diurnální kolísání s poklesem v nočních hodinách

kortizol v plazmě transportován na CBG, Alb

- 3 Mechanismy:
 - Primární hypofunkce kůry nadledvin (Addisonova nemoc)
 - Centrální ► ↓ ACTH (sekundární atrofie kůry nadledvin)
 - Enzymový defekt postihující syntézu kortizolu částečně kompenzovaný hyperplazií kůry nadledvin
- Příčiny:
 - Oboustranné poškození nadledvin (Addisonova nemoc)
 - Autoimunitní poškození
 - Ischémie a nekróza (cirkulační šok)

- Hemoragické poškození (komplikace antikoagulační léčby nebo prudké meningokokové sepse u dětí, ...)
- Infekce (tuberkulóza, histoplazmóza, ...)
- Amyloidóza, sarkoidóza, hemochromatóza
- Vrozený defekt (hypoplazie nebo enzymové defekty)
- Necitlivost k ACTH
- Nedostatek ACTH (sekundární Hypokortikalismus)
 - Iatrogenní (dlouhodobá léčba glukokortikoidy ► atrofie kortikotropních buněk adenohipofýzy ► atrofie zona fasciculata a zona reticularis kůry nadledvin)
 - hypopituitarismus

B. Primární hypofunkce kůry nadledvin (Addisonova nemoc)

- **Patogeneze:**
 - Atrofie kůry nadledvin ► nedostatečná reakce na zvýšenou stimulaci ACTH
- **Příčiny:** oboustranné poškození nadledvin (musí být zničeno 80-90 % kůry)
 - Autoimunitní poškození
 - Bývá v rámci polyglandulárních syndromů (Ig proti různým žlázám)
 - Kůra bývá infiltrovaná lymfocyty, u části v plazmě Ig proti Ag kůry
 - Ischémie a nekróza (cirkulační šok)
 - Hemoragické poškození (komplikace antikoagulační léčby nebo prudké meningokokové sepse u dětí, ...)
 - Infekce (tuberkulóza, histoplazmóza, ...)
 - Amyloidóza, sarkoidóza, hemochromatóza
 - Vrozený defekt (hypoplazie nebo enzymové defekty)
 - Necitlivost k ACTH
 - Např. inaktivační mutace pro receptor ACTH ► dědičný syndrom glukokortikoidní deficience
 - ↑ ACTH ► hyperplazie kůry – ta může udržet basální sekreci na normě ► stres ► dekompenzace
- **KO:**
 - Akutní poškození (ischémie, krvácení):
 - ► adrenokortikální krize
 - Chronické poškození (autoimunitní):
 - Nejdříve ↓ glukokortikoidů ► ↓ reakce na stres
 - ► chronická nadledvinová insuficience
 - ↑ koncentrace ACTH
 - převažuje nedostatek mineralokortikoidů – tendence k dehydrataci, hyperkalémie
 - nedostatek glukokortikoidů méně – hlavně u dětí těžká hypoglykémie, u dospělých spíše po dlouhodobém hladovění
 - Hyperpigmentace kůže a sliznic
 - ↑ POMC ► ↑ MSH
 - postihuje kůži difúzně, hlavně kožní záhyby, místa opakovaného tlaku, nehtová lůžka, prsní bradavky

1. Chronická insuficience kůry nadledvin postihující i sekreci mineralokortikoidů

- ↓ mineralokortikoidů ► hyponatrémie, hyperkalémie ► hypovolémie ► nízká GF
- hypovolémie ► tvorba ADH ► retence vody (umocněna ↓ GF) ► hyponatrémie – predisponuje k syndromu „otrava vodou“:
 - o může být vyvoláno infuzí glukózy – je metabolizována na vodu ► akutní ↑ vody EC i IC
 - o Příznaky:
 - ↑ teplota (glukózová horečka – edém v oblasti hypotalamu)
 - Bolesti hlavy, nauzea, zvracení, edém plic
- Ortostatická hypotenze – hypovolémie
- hyperkalémie (+ potrava a ↓ GF) – riziko arytmií, včetně nebezpečných ventrikulárních tachyarytmií
- Nedostatek kortizolu – ztráta chuti k jídlu, váhový úbytek, GIT potíže – nauzea, zvracení
- U žen může být ztráta pubického a axiálního ochlupení (nedostatek androgenů)
- Psychické změny: ↓ koncentrace, podrážděnost, emoční labilita, neodůvodněné obavy

2. Akutní adrenokortikální krize

- = vystupňování problémů s udržení homeostázy vnitřního prostředí – v důsledku nedostatku mineralokortikoidů a glukokortikoidů
- KO: vysoká horečka, celková slabost, apatie, zmatenost; anorexie, nauzea a zvracení mohou způsobit akutní hypovolémii a arteriální hypotenzi – následkem může být akutní renální selhání
- Krevní obraz:
 - o Hyponatrémie, hyperkalémie a tendence k hypoglykémii
 - o ↑ kreatininu a močoviny
 - o neutropenie, lymfocytóza, monocytóza, eozinofilie
- Může vyústit v život ohrožující cirkulační šok

3. Chronická insuficience kůry nadledvin nesnižující sekreci mineralokortikoidů

- Nespecifické příznaky: slabost, únavnost, letargie, anorexie, nauzea, úbytek na váze
- ↓ neoglukogeneze ► predispozice k hypoglykémii
 - o U dětí spontánně
 - o U dospělých po hladovění nebo v souvislosti s infekcí, horečnatým stavem, zvracením
- Predispozice k vzniku hypoglykémie
- Příčina:
 - o Nejčastěji sekundární hypofunkce kůry nadledvin

C. Sekundární hypofunkce kůry nadledvin

- Patogeneze:

- Nedostatečná stimulace kůry nadledvin ACTH
- Etiologie:
 - Dlouhodobé (4–5 týdnů) podávání hormonů (hlavně glukokortikoidů) s účinkem zpětnovazebné inhibice ACTH a CRH
 - Reverzibilní atrofie
 - ↓ chronická nadledvinová insuficience
 - Možnost vzniku akutní krize ve stresových situacích
 - Patologie v oblasti adenohipofýzy ► panhypopituitarismus ► ↓ ACTH, TSH, FSH a LH
 - Chronická nadledvinová insuficience + hypogonadismus a hypotyreóza
 - Může být příčinou i prolaktinom (příznaky viz výše)
 - Jedná se o komplexní endokrinní syndromy, které zahrnují hypofunkci kůry nadledvin
- KO:
 - Sekrece mineralokortikoidů je minimálně závislá na ACTH! ► příznaky hlavně ↓ glukokortikoidů a androgenů
 - Chybí kožní změny

159. Feochromocytom.

• Příznaky

- Záchvatovitá nebo trvalá (ale značně kolísající) arteriální hypertenze – až 300 mmHg
- Záchvaty palpitací
- Tachykardie
- Záchvaty bolestí hlavy, pocitů úzkosti
- Náhle zblednutí
- Náhle vzniklá bolest na hrudníku
- Záchvaty nadměrného pocení
- Hyperglykémie a glykosurie
- Úbytek na váze
- Zácpa až ileózní stavy
- Srdeční selhání
- Snížená tolerance k teplu
- Projevy způsobené ortostatickou hypotenzí

• Charakter:

- Většinou secernuje NA s A, přičemž NA je více (vzácně ↑ A nebo dokonce jen A ► arteriální hypertenze nemusí být vždy přítomna)
- Sekrece:
 - Většinou paroxysmální, záchvaty nejčastěji 15 minut
 - Vyprovokovány ↑ nitrobřišního tlaku (sehnutí, zvedání těžkých předmětů, defekace)
 - Vzácně stálá ► downregulace α -adrenergních receptorů adaptace
 - Především kardiovaskulární symptomy mohou zmizet
 - Někdy i asymptomatické
- Chronická vasokonstrikce ► ↓ cirkulujícího objemu ► hypovolémie ► ortostatická

- hypotenze
- Komplikace:
 - o intrakraniální krvácení,
 - o ischemie důsledkem vazokonstrikce nebo tvorby trombů
 - o hypertenzní retinopatie, nefropatie, AIM, arytmie, kardiomyopatie
 - o cirkulační šok, DIC, rhabdomyolýza, akutní selhání ledvin
- Bývá bohatě vaskularizován – může dojít k hemoragii a nekrotám – silné bolesti břicha, NPB
- Krev:
 - o ↑ hladiny katecholaminů a jejich metabolitů
- Moč:
 - o ↑ katecholaminů
 - o Především ↑ metabolitů: nermetaadrenalin, metaadrenalin, kyselina vanilmandlová

160. Diabetes mellitus 1. typu

A. Hormony pankreatu

- **A buňky**
 - Glukagon, proglukagon a glukagon podobné peptidy (GLP-1, GLP-2)
 - **B buňky**
 - Proinzulin, inzulin, C-peptid, amylin a kyselina γ -aminomáselná (GABA)
 - **D buňky**
 - Somatostatin, gastrin (normálně fyziologicky nevýznamné), VIP
 - **F buňky**
 - Pankreatický polypeptid (PP)
- o Buňky jsou propojeny gap junctions ► parakrinní regulace
 - o Langerhansovy ostrůvky jsou bohatě vaskularizovány ► krev jde přes v. portae do jater (hlavní místo účinku inzulínu a glukagonu) ► poté do systémové cirkulace
 - o Rovněž inervovány parasympatickými a sympatickými vlákny ► zapojení glukózy do stresových reakcí

1. Inzulin

- Syntéza:
 - o Endoplazmatické retikulum ► pre-proinzulin (11 500 Da) ► štěpen na proinzulin (9000 Da)
 - o Transport do Golgiho aparátu a zde ukládán do sekretorických vezikul ► zde štěpen ► inzulin (5808 Da, 51 AK) + C-peptid (biologicky inaktivní)
 - o 2 polypeptidické řetězce (A a B) spojené disulfidickými můstky
- Sekrece:
 - o Normálně K^+ uniká ven z buňky ► hyperpolarizace membrány a tím blok napětově řízených Ca^{2+} kanálů
 - o Glukóza do buňky ► metabolity včetně ATP brání úniku K^+ a stimulují Na/K ATPázu ► depolarizace membrány
 - o ► otevření Ca^{2+} kanálu ► Ca^{2+} do buňky ► uvolnění vezikul s inzulinem
- Regulace
 - o Stimulace:
 - ↑ glykémie (senzor je glukokináza)

- AK z potravy, vagová stimulace, některé regulační peptidy GIT (např. gastrický inhibiční peptid a sekretin) a glukagon
 - Inhibice:
 - Katecholaminy a somatostatin
- Transport glukózy do buněk
 - Pomocí GLUT transportérů
 - GLUT 1,2,3,5 jsou nezávislé na inzulinu
 - GLUT-1: adipocyty, mozek, svalovina
 - GLUT-2: pankreat
 - GLUT-3: mozek
 - GLUT-5: resorpce ze střeva
 - GLUT-4: adipocyty a svalovina (insulin dependentní)
- Přehled účinku inzulinu
 - Poločas 3-5 minut
 - Degradován v játrech a ledvinách
 - Účinek skrz receptor (heterodimer z dvou α a dvou β jednotek)
 - Játra, příčně pruhované svaly a tuková tkáň
 - Inzulin + receptor ► fosforylační kaskáda
 - Játra:
 - Stimulace syntézy glykogenu a potlačení glukoneogeneze a glykogenolýzy
 - Umožnění přeměny glukózy na pyruvát
 - Tvorba prekurzorů pro syntézu MK (acetylkoenzym A)
 - Stimulace lipogeneze + ↑ tvorby VLDL
 - Inhibice oxidace MK a produkce ketoláték
 - Svaly:
 - Stimulace syntézy glykogenu a svalových proteinů
 - Inhibice glykogenolýzy
 - Tuková tkáň:
 - Aktivace lipoproteinové lipázy ► skladování tuků
 - Štěpí TAG ve VLDL a chylomikronech ► MK ► do adipocytů
 - Tlumení lipolýzy (↓ aktivity hormonsenzitivní lipázy)
 - Hladina v séru:
 - Radioimunoanalýza
 - C-peptid ► velikost sekrece
 - Senzitivita:
 - Metoda euglykemického hyperinzulinového clampu
 - Udržování normoglykémie infuzí konstantního množství inzulinu spolu s glukózou
 - Inzulinoresistence
 - Stačí méně glukózy k dosažení normoglykémie
 - Hypersenzitivita
 - Je třeba více glukózy

2. Glukagon

- Pre-proglukagon ► proglukagon
 - Pankreat ► glukagon (jen zde)

- GIT ► GLP-1, GLP-2, GIP-1, GIP-2 (glukagonu podobné imunoreaktivní peptidy)
- Mozková tkáň ► ?
- Poločas: 3-6 minut
- Metabolizován v játrech a ledvinách
- Sekrece:
 - Stimulace:
 - AK, katecholaminy, glukokortikoidy
 - ↓:
 - Hyperglykémie, GABA, ↑ MK a ↑ ketolátek
- Účinek:
 - Především játra
 - ↑ glykogenolýzy, ↑ oxidace MK, ↑ ketogeneze, ↑ příjem AK játry (glukoplastické AK ► glukoneogeneze)
 - Podíl na udržování glykémie během spánku (glukoneogeneze a glykogenolýza)

3. Somatostatin

- Produkován v hypotalamu, GIT a D buňky pankreatu
- Sekrece:
 - Stimulace:
 - ↑ glykémie, AK z potravy, některé regulační peptidy GIT, glukagon
- Účinek
 - Pankreas:
 - Parakrinní regulace produkce inzulínu a glukagonu (↓ jejich tvorbu)
 - Jeho hladina je regulovaná samotnou hladinou somatostatínu z jiných zdrojů (autokrinní efekt)
 - Celkově:
 - Inhibice produkce růstového hormonu
 - GIT:
 - Inhibice účinku gastrinu, přímo tlumí výdej HCl a žaludečních proteináz
 - Tlumí sekreci slin a IF, pankreatické šťávy

4. Gastrin

- D buňky pankreatu, G buňky žaludečního antra

5. Vazoaktivní intestinální peptid

- Non-cholinergní a non-adrenergní inhibitor

B. Diabetes mellitus 1. typu

- Ztráta produkce inzulínu redukcí β -Langerhansových buněk
- Onemocnění se většinou manifestuje již v dětském věku

• Etiologie:

- Genetická predispozice
 - vázána s MHCII – HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DQ
- Autoimunitní reakce
 - Zejména T-lymfocyty
 - První se objevují makrofágy, poté další mononukleární buňky (hlavně CD⁺ T-

lymfocyty a variabilní množství CD4⁺), dále B-lymfocyty

- insulinitis, převážně buněčná imunita, ale prokázány i autoIg proti některým IC antigenům – dekarboxyláze kyseliny glutamové, inzulínu, ...
 - zejména Ig proti GAD (dekarboxyláza GABA ► konvertuje glutamát na GABA) – prokazatelné časně před manifestací nemoci
- U 70-80 % před manifestací onemocnění prokazatelné dvě skupiny Ig
 - Proti β -buňkám ostrůvků – ICA
 - Protilátky proti inzulínu – IAA
- Vlivy zevního prostředí
 - nejspíše virová infekce – Coxsackie skupiny B, CMV, infekce virem spalniček, plané neštovice, zarděnky, EBV
- Požívání kravského mléka a mléčných produktů dětmi do 4.měsíce významně zvyšuje riziko vzniku diabetu I. typu

161. Diabetes mellitus 2. typu. Metabolický (Reavenův) syndrom

A. Diabetes mellitus 2. typu

- Vyvolán periferní inzulínorezistencí – snížená citlivost buněk jater, svalů a tukové tkáně na působení inzulínu a sekundárně změnou produkcí inzulínu, většinou zvýšenou
- Manifestuje se ve středním a pozdějším věku, provázenou sníženou tolerancí glukózy, hyperglykemií a většinou hyperinzulinémií – alespoň v počátcích, než se vyčerpají β -buňky
- Podíl dědičné predispozice větší než u DM 1. typu
 - **Změněná sekrece inzulínu**
 - Nejprve porušen charakter sekrece, poté můžou lidi přejít i na inzulín
 - **Inzulínorezistence**
 - Vzácně mutace inzulínového receptoru; antireceptorové protilátky
 - Větší význam poruchy postreceptorového přenosu signálu
 - Také se uplatňují mutace transportérů glukózy a mutace genů kódujícího glukokinázu (MODY)
 - **Vliv obezity**
 - Intraabdominální přeměna lipidů způsobuje zvýšený transport MK do jater – to by mohlo vést k rezistenci jaterní tkáně vůči inzulínu
 - **Amylin**
 - Způsobuje amyloidózu β -buněk Langerhansových ostrůvků

B. Metabolický (Reavenův) syndrom

1. Definice

- popsán 1988
- = soubor rizikových faktorů a nemocí, které vedou k zdravotním komplikacím – zvýšenému riziku aterosklerózy a přidružených komplikací
- snížená tolerance glukózy + inzulínorezistence + zvýšená hladina inzulínu + hypertenze + hyperlipidémie se sníženou hladinou HDL
- nejspíše je to předstupeň DM 2. typu
- definice není zcela určena – liší se podle jednotlivých společností

2. základní kritéria pro diagnostiku metabolického syndromu:

- **dyslipidemie** - ↑ TAG, ↓ HDL, ↑ LDL (zejména oxidované LDL), ↑ celkového cholesterolu, ↑ apolipoproteinů a v krvi
- **abdominální/viscerální obezita**
- **hyperglykémie nebo porucha glukózové tolerance nebo DM 2. typu**
- **arteriální hypertenze**
 - o ► tzv. **smrtící kvarteto**

3. inzulinová rezistence

- základní patologická jednotka metabolického syndromu
- ↓ **reakce tkání** na inzulin (např. ↓ vystavování receptorů pro inzulin na povrch buněk)
- ↓ oxidativní, a hlavně **neoxidativní** **utilizace** glukosy, ↓ aktivita glykogensyntetázy
- organismus nereaguje na běžné **hladiny inzulinu** ► tkáně vyžadující inzulin ke zpracování glukosy ji nedokáží **utilizovat** (sval, tuk)

primární

- **polymorfismus genu** pro IRS-1, glykogensyntetasy, glukózové transportéry
 - hyperglykémie vyvolá **inzulinovou rezistenci**

sekundární

- ↑ volné **mastné kyseliny**, ↑ nasycené mastné kyseliny, hormonální poruchy (**kortizol** apod.)

příčiny

- ↑ **hladiny kortizolu v krvi** – infekcí způsobený zánět nebo stres přes sympato – adrenální systém
 - o **sacharidy**: ↑ glykémie, glukoneogeneze v játrech
 - o **tuky**: mobilizace a lipolýza
 - o **AK**: ↑ rozklad ► ↑ močoviny – vylučování, AK využívány pro glukoneogenezi
 - o ↓ vychytávání glukosy svaly a tukovou tkání
- časté **zvyšování kortizolu** intravaskulárně způsobí inzulinovou rezistenci
- snížené **vychytávání glukosy** svaly a tukovou tkání vede ke zvýšení glykémie
- **β-buňky** Langerhansových ostrůvků se snaží o vyrovnání - ↑ produkce inzulinu (krátkodobě to má efekt, dlouhodobě nikoli)
- následkem je **down-regulace** inzulinových receptorů
- **inzulinová rezistence** se projeví ↑ glykemií + ↑ inzulinémií

důsledky

- ↓ příjem glukosy svaly vede k **nedostatku energie**
- **zvýšený inzulin** snižuje glykogenolýzu v játrech – při rezistenci k inzulinu tento mechanismus často nefunguje a je tedy **zvýšená glukosa** v krvi ještě z důvodu glykogenolýzy v játrech
- **tuková tkáň** snižuje příjem cirkulujících tuků, dochází ke ↑ hydrolýze TAG a ↑ volných mastných kyselin v plazmě

4. mechanismy poškození tkáně

- ↑ inzulin / IGF-1 (inzuline growth factor 1) vede k proliferaci buněk **hladkých svalů** cév, migraci a **proliferaci** cévních a srdečních fibroblastů a následné hypertrofii stěny cév a myokardu (kardiovaskulární onemocnění!)
- ↑ inzulin / IGF-1 také zvyšuje riziko rozvoje **nádorů**
- ↑ lipidy, zejména volné **mastné kyseliny**
 - vedou ke **karbonylovému stresu**
 - **akumulace viscerálního tuku** vede ke zvýšení zánětlivých cytokinů – rezistin, TGF-β – chronický **zánětlivý stav**
- dlouhodobá hyperglykemie **spouští reakce**, vedoucí k oxidačnímu stresu
 - **negativní** ovlivnění cév, endoteliální dysfunkce
 - dochází k **neenzymatické glykaci** – vazbě glukosy na proteiny (i NK), dochází ke změně jejich struktury a **zasíťování**
- **endoteliální dysfunkce**
 - **nerovnováha** tvorby vazokonstrikčních a vasodilatačních působků
 - snížená aktivita **endoteliální syntázy NO** (eNOS)
 - zvýšená **degradace NO**
 - **dysregulace osy RAAS** – zvýšená aktivita, a tedy zvýšená hladina angiotensinu II
- **prokoagulační stav** – z důvodu zvýšené exprese inhibitoru plazminogenu
- to všechno vede ke zvýšené pravděpodobnosti **kardiovaskulárních onemocnění**

5. terapie

- prevencí je **fyzická aktivita**, redukce mírnější nadváhy, úprava stravy

inzulinová rezistence

- **PPAR γ** (peroxisome proliferator activated receptor γ)
 - jaderný receptor **steroidní rodiny**
 - zásadní **transkripční mediátor** pro adipogenesi, lipidový metabolismus, inzulinovou citlivost a glukózovou homeostázu
 - **PPAR γ agonista** – lék, thiazolidin
 - **Účinek**
 - ↑ citlivost k inzulinu, ↓ glykémie
 - ↓ hladina volných MK a TAG v cirkulaci
 - ↓ krevní tlak
 - ↓ zánět a aterogeneze – pokles monocytární adheze k endotelu, snížená proliferace, migrace a zvýšená apoptóza **hladkých svalových buněk** cév, snížená akumulace oxidovaných LDL v makrofázích
- **biguanidy**
 - **perorální** antidiabetika, rizikem je laktátová acidóza
 - zvyšují **senzitivitu tkání**, zejména jater a kosterního svalstva, k inzulinu a snižují glykémii
 - podporou **utilizace glukosy** v kosterních svalech a v tukové tkáni (stimulace glykolýzy)
 - útlumem **glukoneogeneze** v játrech
 - snížením **resorpce** glukosy ze střeva
- **inhibitory dipeptidylpeptidasy 4 (DPP-4)**

- štěpí proteiny, které příznivě podporují **inzulinovou rezistenci** (nemají výrazně vyšší účinnost)

další terapie IR a MS

- **inhibice RAAS**

- **ACE inhibitory** – zabraňují konverzi angiotensinu I na angiotensin II
- **AT1 receptor blokátory** – blokují receptor 1 pro angiotensin II, nemají vyšší účinnost než ACE inhibitory
- následkem je **snížení krevního tlaku** a dále antiproliferační efekt na buňky hladkých svalů cév, fibroblasty, kardiomyocyty
- **angiotensin II** má totiž proliferační efekt, zejména při dlouhodobém zvýšení aktivity RAAS

- **statiny**

- **HMG-CoA reductasa inhibitory**
- snížení **hypercholesterolemie**, zlepšení dyslipidemie
- **antiproliferativní účinek** na fibroblasty, buňky hladké svaloviny cév, kardiomyocyty

-

162. Poruchy glukózové tolerance. Ukazatele kompenzace diabetu.

A. Poruchy glukózové tolerance

- Prediabetický stav
- Organismus reaguje nepřiměřeně na glukózovou zátěž
- Může předpovědět DM 2. typu
- Je spojen se ↑ rizikem kardiovaskulárních nemocí
- Diagnostika:
 - Glykémie na lačno
 - Pokud mezi 6-6.9 ► OGTT
 - OGTT – roztok glukózy ► po 2 hod měření glykémie
 - Pokud mezi 7.8–11.1 = porucha glukózové tolerance
- Léčba:
 - Sledování, změna životního stylu
 - Při progresy PAD

B. Ukazatele kompenzace diabetu

- **Tabulka ukazatelů**

Ukazatel	KOMPENZACE		
	Výborná	Uspokojivá	Neuspokojivá
Hladina cukru v krvi:			
Nalačno (mmol/l)	4,0-6,0	6,0-7,0	nad 7,0
Po jídle (mmol/l)	4,5-7,5	7,5-9,0	nad 9,0
HbA1c (%)	do 4,0	4,0-6,0	nad 6,0
Tuky:			
Celkový cholesterol (mmol/l)	do 4,5	4,5-5,5	nad 5,5
Triacylglyceroly (mmol/l)	do 1,7	1,7-2,2	nad 2,2
LDL-cholesterol (mmol/l)	do 2,5	2,5-3,0	nad 3,0
HDL-cholesterol (mmol/l)	nad 1,2	1,2-1,0	pod 1,0
Hmotnostní index BMI (kg/m²)	do 25	25-27	nad 27
Obvod pasu (cm) ženy/muži	do 80 / do 94		nad 80 / nad 94
Krevní tlak (mm Hg) - bez bílkoviny v moči - při významné přítomnosti bílkoviny v moči	do 130/80 do 120/70	130/80-140/90	nad 140/90 nad 120/70
Celková dávka inzulínu za 24 hodin na kg hmotnosti (IU)	do 0,6	0,6-0,8	nad 0

- **Laboratorní hodnoty**

- **hodnoty ukazující na kompenzaci diabetu**
 - o hladina cukru v krvi, glykovaný hemoglobin
 - o vybrané ukazatele postižení dalších orgánů cukrovkou (ledviny, oční pozadí)
 - **hodnoty glykémie**, tj. hladina cukru v krvi nalačno
 - **hodnota tzv. glykovaného hemoglobinu (HbA1c)**
 - o výborná kompenzace: do 4,5 %
 - o uspokojivá kompenzace: do 6 %,
 - o špatná kompenzace: nad 6 %
 - **glykosurie**
 - o ukazuje na počínající postižení ledvin
 - **přítomnost acetonu v moči**
 - o další z ukazatelů ledvinného postižení
 - o malé množství acetonu v moči je normální při redukci hmotnosti
 - **hladiny krevních tuků**
 - klinické známky **dekompenzace diabetu**
 - o např. náhlé hubnutí, hojné močení, nadměrná žízeň
 - **přijatelné hodnoty krevního tlaku**
 - o dle současných doporučení by krevní tlak u pacientů s cukrovkou měl být 130/80
 - o u ledvinného postižení 125/80
- **Glykovaný Hb**
 - Produkt neenzymové glykace Hb (Maillardova reakce) – tzv. AGEs (advanced glycation end products)
 - Reakce volných aminoskupin s karbonylovými skupinami redukujících cukrů

- Měření po 3 měsících

163. Akutní diabetické komplikace. Diabetické kóma

- **Hypoglykémie**
 - **Hypoglykemický stav**
 - **Hypoglykemické kóma**
- **Hyperglykémie**
 - **Hyperosmolární neketoacidotické kóma**
 - **Hyperglykemické ketoacidotické kóma**
 - **Laktacidotické kóma**

A. Hypoglykémie

1. Hypoglykemické diabetické kóma

- Hypoglykémie = <3,4 mmol/l.
- Etiologie:
 - Nejčastěji nepřiměřená (absolutně či relativně) dávka inulinu a vynechaná anebo snížená dodávka stravy po dávce inulinu
 - Nadměrná fyzická námaha, alkohol
 - iatrogenní
- Klinika:
 - Viz tabulka
 - Je možná záměna s CMP, opilostí, epilepsií či jiným záchvatem
 - Neuroglykopenické příznaky
 - iritovanost, zmatenost anebo poruchy řeči, vidění, pozornosti, chování, křeče, pak útlum a kóma
 - aktivace SAS
 - tachykardie, bledost, zpcená chladná kůže, třes, úzkost, hlad, ...
 - někdy kůže paradoxně červená (periferní vasodilatace)
- Nástup hypoglykemického kómatu je u osob dlouhodobě trpících diabetem usnadněn opožděnou signalizací hypoglykémie způsobenou diabetickou autonomní neuropatií.

GLYKÉMIE (MMOL/L)	SYMPTOMY
<3,8	Zvýšení sekrece glukagonu, katecholaminů, glukokortikoidů
<3,2	Neklid, intenzivní pocit hladu, poruchy pozornosti, pocení, bušení srdce, záchvěvy či třes (rukou), úzkost, poruchy psychomotorických funkcí

<2,8	Poruchy kognitivních funkcí
<2,0	Poruchy vědomí, křeče, kóma

B. Hyperglykémie

1. Hyperosmolární neketoacidotické kóma

- Odhad osmolality plazmy:
 - o $1,83 ([Na^+] + [K^+]) + [G] + [U] + [Ex]$
 - o Ex – exogenní látky (např. alkohol, etylenglykol, léčiva, ...)
 - o Norma: 290 ± 10 mmol/l.
- Patogeneze:
 - o Kritický faktor je hyperglykémie (až 30-45 mmol/l)
 - o ► osmotická diuréza ► hypovolémie, hypotenze a akutní renální selhání
 - o Kůže suchá (dehydratace)
 - o Bez intervence zpravidla smrt
- Etiologie:
 - o Komplikace NIDDM
 - o Kardiovaskulární příhody, infekce, nedostatečný příjem tekutin při osmotické diuréze
- Terapie:
 - o Rehydratace + insulin + glukóza (prevence hypoglykémie)
 - o Hradit případný deficit iontů (Na^+ , K^+)
 - o Prevence vzniku mozkového edému ► ↓ osmolality pomalu (o 5 mmol/l/hod)
 - o Volumové expandéry (mannitol, dextransy, ...)

2. Hyperglykemické ketoacidotické kóma

- Hyperglykemické hyperosmolární kóma s ketoacidotickou složkou
- Patogeneze:
 - o Nedostatek insulinu (absolutní či relativní) ► nadměrná mobilizace MK + útlum jejich resyntézy a reesterifikace
 - ► játra ► β -oxidace ► acetylkoenzym A
 - Normálně do CC a tam kondenzuje s oxalacetátem (doplňuje se z glukózy)
 - ↓ oxalacetátu ► převýšení kapacity CC ► ketogeneze z acetyl-CoA
 - ► kyselina acetoctová, β -hydroxymáselná, aceton
 - o Anionty obou těchto kyselin jsou potenciální hydrogenuhličitaný!
 - Při léčbě se aerobně metabolizují za spotřeby H^+ ► HCO_3^-
 - Při léčbě hrozí rychlá přeměna a následná alkalóza
- Etiologie:
 - o ↓ insulinu (↓ exogenní příjem či ↓ endogenní produkce)
 - o Stresogenní podněty: infekce, vaskulární příhody, úrazy, operace, ...
- KO:
 - o CNS
 - Toxicita H^+ na neurony
 - Neklid, třes, poruchy reflexů, psychické změny, kóma
 - Vasodilatace v důsledku acidóza (+ hyperkapnie)
 - Bolesti hlavy, edém papily

- Kardiovaskulární systém (acidóza)
 - Negativně ion i chronotropní,
 - kompenzace vyplavením katecholaminů
 - pokud β -blokátory ► \uparrow vliv acidózy na myokard
 - \uparrow pohotovost k arytmiím
 - Vasokonstrikce periferních kapacitních vén
 - Při infuzní terapii riziko objemového přetížení a edém plic
 - Vasodilatace většiny systémových arteriol
- Kalémie
 - Hyperkalémie ► \uparrow sekrece aldosteronu ► deficit K^+ i přes zdánlivou hyperkalémii!

Sekundární procesy při ketoacidóze

- $\uparrow H^+$ ► pufrý (HCO^{3-} , z ostatních hlavně proteiny)
 - $2 H^+ + HCO^{3-} + prot. \rightarrow H_2O + CO_2 + protH$
 - Nepřímé ztráty HCO^{3-} , deficit BE
 - AG se \uparrow
 - ► Normochloremická se \uparrow AG (na úkor HCO^{3-})

Adaptace

- Respirační:
 - Acidóza stimuluje dechové centrum
 - Odpověď do plné síly v průběhu 12-24 h (stejná doba je potřebná k odeznění)
 - Kussmaulovo dýchání
- Renální
 - \uparrow vylučování titrovatelných kyselin a \uparrow exkrece NH_4^+ (hlavní význam)
 - Rozvoj v průběhu 5-7 dnů (stejná doba je potřebná k odeznění)

Terapie

- Rehydratace
- Prevence mozkového edému
 - Volumové expandéry
 - Ne glukóza ► přemění se na H_2O a CO_2 ► = podání čisté vody
- Prevence zvratu jedné poruchy ABR v opačnou
 - Adaptační mechanismy přetrvávají ► náhlá změna ► těžká život ohrožující alkalóza
- Zásadně netitrujeme!
 - Doplnění HCO^{3-} jen tam, kde jde o opravdový deficit
 - Ketokyseliny jsou potenciální HCO^{3-}
 - Léčba insulinem ► vznikají z aniontů ketokyselin HCO^{3-} v poměru 1:1
 - Doplnění HCO^{3-} je zde přísně kontraindikováno
 - Umocňuje hrozící zvrát do alkalózy
- Prevence iontových zvrátů
 - Hrozící hypokalémie ► infuze

3. Diabetické laktacidotické kóma

- Průvodní komplikace léčby pomocí PAD typu biguanidy
- ↑ riziko při současném postižení ledvin, jater anebo srdce
- Glykémie je jen mírně ↑, hyperosmolarita není v popředí, ↑ AG
- Laktát dramaticky zvýšen (i nad 10 mmol/l), krajně těžká acidóza (pH 6.8)
- Jedna z absolutních indikací k terapii dialýzou
- Často smrtelná

164. Chronické komplikace diabetes mellitus.

A. Metabolické změny

- **Neenzymatická glykace (Maillardova reakce)**
 - o Reakce volných aminoskupin s karbonylovými skupinami redukujících cukrů
 - o Vznik:
 - Iniclace
 - Nestabilní Schiffova báze
 - reverzibilní
 - Propagace
 - Přesmyk ► Amadoriho produkty (charakter ketoaminů)
 - Terminace
 - Reakce Amadoriho produktů či jeho metabolitů s proteiny s dlouhou životností (kolagen, elastin, myelin, ...) ► AGEs
 - Ireverzibilní
 - Všechny tyto proteiny potenciálně patogenní
 - o Nejprve reverzibilní produkty glykace – např. glykovaný hemoglobin – ukazuje na stav kompenzace v předchozích 2-3 měsících
 - o Poté AGE – všechny tyto proteiny potenciálně patogenní – v kolagenu zkřížené vazby, váží neglykosylované, případně plazmatické proteiny, ve velkých cévách váží LDL – tím zvyšují obsah cholesterolu v intimě, v malých cévách vazba na bazální membránu – pak se k tomu váže albumin a další plazmatické proteiny – vznik diabetické mikroangiopatie
 - o AGE se váží na receptory řady buněčných typů (RAGE) – produkce řady cytokinů, zvýšení endotelové permeability – zvyšuje se prokoagulační aktivita, proliferace fibroblastů a syntéza ECM
- **Intracelulární hyperglykémie**
 - o polyolová cesta
 - Glukóza ► sorbitol ► fruktóza ► hyperosmolarita
 - ► osmotické poškození buňky + poškození iontových pump
 - ► periferní neuropatie, aneuryzmata cév sítnice, katarakta
 - Spotřeba redukovaných koenzymů ► ↓ regenerace glutathionu ► ↑ oxidační stres
 - o Hexosaminová cesta
 - Z Glc vzniká glukosamin-6-P ► UDP-N-acetyl-glukosamin
 - ► vazba na Ser a Thr rezidua a modifikace transkripčních faktorů
 - ► ↑ exprese prozánětlivých a prokoagulačních faktorů

- Cesta PK C
 - Fru-6-P ► ... ► PK C
 - ↑ eNOS a ET-1 ► endoteliální dysfunkce, hypertenze
 - ↑ VEGF: angiogeneze (jen některé orgány, sítnice ► retinopatie)
 - ↑ TGF-β: ↑ kolagenu a fibronektinu okluze kapilár
 - ↑ PAI-1: ↓ fibrinolýzy, okluze cév ► stagnace, zánět, ischemie
 - ↑ NF-κB: exprese genů prozánětlivých cytokinů
 - ↑ NADPH oxidas: ↑ ROS
- Tvorba superoxidu

B. Cévní změny

- Sice u obou, ale častější příčinou smrti u DM1 je diabetická nefropatie, u DM2 postižení koronárních a periferních cév

1. Mikrovaskulární změny

- **Princip:**
 - AGEs ► receptory buněčné membrány (často RAGE) ► ↑ ukládání kolagenu v BM cév
 - + ↑ tvorba pojivové tkáně (TGF) + změna vláken kolagenu glykosylací
 - ► ► ztlustění BM se ↓ propustností a okluzí = MIKROANGIOPATIE
- **Retinopatie**
 - Hromadění sorbitolu v oční čočce ► ↑ vody ► ↓ transparentnost (katarakta)
 - Mikroangiopatie ► retinopatie
 - Neproliferační
 - mikroaneuryzmata kapilár související se ztrátou pericytů obklopujících kapilární stěnu,
 - výrazné ↑ permeability kapilár ► plasmatické proteiny a lipidy unikají do okolí
 - objevuje se ischemie sítnice
 - Proliferační
 - tvorba nových abnormálních cév ► může vést k hemoragiím do sklivce ► slepota
 - častěji u DM 1. typu
- **Diabetická nefropatie**
 - AGEs
 - Poškození GF, ztlustění BM, obliterace kapilár
 - ► nodulární skleróza glomerulů (Kimmelstielova-Wilsonova nemoc)
 - U DM1 tomu předchází zvýšení GF – osmotická diuréza
 - Pokud se objeví proteinurie – špatný prognostický znak, rozvoj proteinurie urychluje arteriální hypertenze
- **Neuropatie**
 - Mikroangiopatie + přímé poškození nervů hyperglykemií
 - Viz níže

2. Makrovaskulární změny

- Urychlení rozvoje aterosklerózy – hlavně aorta, koronární cévy, dolní končetiny, mozkové
- Neví se přesně proč
 - asi ↑ HDL a lipidů, ↑ adhezivita TC (↑ tvorba TX A₂)
 - ↑↑ riziko při přidružené arteriální hypertenzi

C. Další komplikace

- **Hypertenze**
 - o DM 1. typu
 - Vzniká obvykle až s rozvojem nefropatie
 - o DM 2. typu
 - Objevuje se často již v období diagnózy
- **Neuropatie**
 - o mikroangiopatie + přímé poškození nervů hyperglykemií
 - o nahromadění sorbitolu ve Schwannových buňkách a v neuronech
 - o 3 skupiny:
 - Symetrická distální polyneuropatie
 - demyelinizace periferních nervů a ztráta nervových vláken s postižením jejich regenerace
 - postiženy motorické a zejména aferentní funkce (např. symetrická ztráta kožní citlivosti DK)
 - Postižení autonomních nervů
 - hlavně DM1
 - klidová tachykardie, ortostatická hypotenze
 - u mužů impotence – porucha parasympatického řízení vazodilatace v penisu + porucha cévní složky
 - inkontinence moči kvůli poruchám inervace močového měchýře
 - Asymetrické neuropatie hlavových a periferních nervů
 - Vaskulární okluze a ischemizace nervů
- **Diabetická noha**
 - o neuropatie + postižení malých a velkých cév
 - o změny vedou k otlakům, vředům, flegmónám, nekrotickým tkáním a gangréně
 - o základním momentem je zhroucení nožní klenby v důsledku poruchy inervace interoseálních svalů
- **GIT změny**
 - o **polyneuropatie**
 - poruchy jícnové motility
 - poruchy ANS – zpomalené vyprazdňování žaludku – může být až paréza žaludku
 - porušená motilita tenkého a tlustého střeva ► zácpa či průjem
- **Steatóza jater**
 - o hlavně DM 2. typu a u obézních riziko vzniku jaterní cirhózy
- **Poruchy imunity**
 - o v důsledku glykosylace membránových proteinů porušena nespecifická imunitní ochrana
 - o snižuje se schopnost migrace a fagocytózy granulocytů
 - o rovněž postižena tkáňová a humorální imunita
- **Trombembolické komplikace**
 - o Hyperglykémie ► ↑ tvorba fibrinogenu, haptoglobinu, α_2 -makroglobinu, koagulačních faktorů V a VII (plazmatické proteiny obsahující sacharidy)
 - o ↑ tvorba PAI-1

165. Poruchy vývoje sexuální diference. Hypogonadismus

A. Poruchy vývoje sexuální diference

I. Genetické pohlaví

- Ustanoveno v okamžiku oplodnění vajíčka
- Komplexní děj
 - o Determinováno Y, některými geny na X i na autozomech
- Důkaz lokalizace genů určujících pohlavní diference na autozomech:
 - o Syndrom čisté gonadální dysgeneze s karyotypem 44 + XX
 - Mohou se vyvinout varlata bez přítomnosti Y
 - o Syndrom čisté gonadální dysgeneze s karyotypem 44+ XY
 - Mohou se diferenciovat ovaria
 - o Pravý hermafroditismus s karyotypem 44+ XX
 - Diferencují se ovaria i varlata

II. Vývoj pohlavních orgánů

- **Primordiální zárodečné buňky**
 - o Z entodermu žlutkového váčku ► migrace nejprve do zakládajících se střev ► do genitální lišty
 - o Během migrace se množí
 - o V cíli z nich vznikají bipotenciální pohlavní orgány (patrný ve 35. – 42. dni gestace)
- **Muž**
 - o Počátkem 6. týdne začíná rychlý rozvoj embryonálních varlat s tvorbou intersticiálních (Sertoliho) buněk a seminiferálních kanálků
 - o Formace testikulárních provazců s fibroblasty a retikulárními vlákny
 - Diference závislá na regresi ipsilaterálního Müllerova ductu
 - Sertoliho buňky produkují Müllerian inhibiting factor
 - o Fetální varlata
 - Diference Leydigových buněk z fibroblastu testikulárního intersticia ► produkce androgenů
 - ► Růst epididymis, vasa deferentia, prostaty
 - ► Maskulinizace zevního genitálu
 - ► Fetální varlata (56.-60. den gestace)
 - Stimulované HCG
 - Již přeměňují dehydroepiandrosteron na androstendion a testosteron
 - o Testosteron
 - Indukce diference Wolffova ductu na hlavní vývod varlete
 - o Leydigovy buňky
 - Jejich počet dosahuje maxima na konci 3. měsíce gestace ► do narození se plynule ↓ ► po narození mizí ► až v pubertě
- **Žena**
 - o Transformace bipotenciálních buněk v ovaria (50.-55. den gestace)
 - ► časná fetální ovaria:
 - rostou, malá diference, bez hormonální aktivity
 - některé oogonie podstupují meiózu
 - 12.-13. týden ► všechny folikuly jsou diferencovány (již se netvoří nové oogonie)
 - o Pozdní fetální období
 - Přítomny charakteristické rysy vaječníků = primordiální folikuly a rostoucí

- solidní folikuly
- Během několika měsíců po narození všechny folikuly atrofují ► aktivita ovaríí až v pubertě
- **Genetické řízení pohlavní diference**
 - Maskulizační determinanta:
 - Gen kódující H-Y antigen ► diference embryonálních Sertoliho buněk, formování bazálních membrán kolem testikulárních provazců
 - Přítomen na krátkém raménku Y
 - Může být translokován na X či na autozom
 - Exprese je potlačena genem na X chromosomu ► pokud je v diploidním stavu ► ageneze varlat
 - Ovariální determinanty:
 - Na X chromozomech ► je třeba přítomnost v páru

III. Syndromy sdružené s kompletním oboustranným selháním vývoje gonád (syndromy prenatální kastrace)

i. Čistá gonadální dysgeneze

- Karyotyp:
 - Většinou 44 + XY, méně často 44 + XX
- Fenotyp:
 - Eunuchoidní vzrůst, zevní ženský genitál, vejcovod, děloha, vagina
 - Bez mléčné a pohlavní žlázy
- Patogeneze:
 - Selhání vývoje bipotentních pohlavních žláz před regresí Müllerova duktu

ii. Pravý aqonadismus (aqonadie)

- Karyotyp:
 - Většinou 44 + XY
- Fenotyp:
 - Eunuchoidní vzrůst, klitoris
 - Bez mléčné žlázy, vaginy, uteru a pohlavní žlázy
- Patogeneze:
 - Porucha těsně po vzniku atrezie Müllerova duktu před maskulinizací zevního genitálu (8.-9. týden gestace)

iii. Anorchismus (syndrom ztracených varlat)

- Karyotyp:
 - 44 + XY
- Fenotyp:
 - Normální vzrůst
 - eunuchoidní habitus po 13.-15. roce života
 - malý penis, ageneze varlat
- Patogeneze:
 - Geneticky determinovaná testikulární degenerace, která se objeví po maskulinizaci genitálních duktů a zevního genitálu

IV. Turnerův syndrom a jeho varianty

- Rudimentární ovaria, chybění maturace zárodečných buněk a malý vzrůst

i. Kompletní forma ovariální dysgeneze (Turnerův syndrom)

- Karyotyp:

- 50-60 % 44 + XO
- Fenotyp:
 - Ovaria ve formě primitivních proužků (streak ovary)
 - Malý vzrůst (průměr 145 cm)
 - Vejcovody, děloha a vagina vyvinuty
 - Nejsou vytvořeny mammy, pubické ochlupení je řídké
 - Bez menarche
- ii. Neúplná forma ovariální dysgeneze
 - Karyotyp:
 - Mozaikovitý (44 + X/44 + XX) nebo 44 + XX (většina)
 - Fenotyp:
 - Oboustranné rudimentární ovaria případně primitivní ovariální proužky
 - Vzrůst kolem 150 cm
 - Vejcovody, děloha, vagina a zevní ženský genitál vyvinuty
 - Pubické ochlupení řídké, mammy částečně vyvinuty
 - Většinou primární amenorrhoea
- iii. Pseudo-turnerův syndrom (syndrom Noonanové, mužský Turnerův syndrom)
 - Karyotyp:
 - Většinou 44 + XY, méně 44 + XX
 - Fenotyp:
 - Malý vzrůst, pterygiem colli, vrozené malformace srdce a mírná mentální retardace
 - Normální vývoj ovaríí a vyžívání oocytů
 - U 44 + XY často přítomen kryptorchismus, malá varlata a hypospadie

V. Ovariální dysgeneze a časné selhání vaječníků u pacientů s normálním vzrůstem

- Karyotyp:
 - Vzniká při abnormalitách X
 - Většinou mozaicismus sdružený s 44 + XX
- Fenotyp:
 - Normální vzrůst
 - Vývoj mléčné žlázy většinou normální
 - Menstruace se objeví po limitované období, kolem 30 roku vznikne amenorrhoea

VI. Klinefelterův syndrom

- Příčinou je karyotyp s více než jedním X + Y
- Polysomie X
 - Chybná meióza nebo mitotická non-disjunkce v zygotě
- Karyotyp 44 + XX
 - Translokace mužské determinanty z Y na otcovský X či jiný chromozom
- i. Úplná forma
 - Karyotyp:
 - 44+ XXY, 44 + XX (translokace H-Y)
 - Fenotyp:
 - Eunuchoidní vzrůst, zevní genitál a vývody gonád vytvořeny
 - Varlata malá, většinou sestouplá se známkami morfologické přestavby
 - Lokální hyalinizace testikulárních tubulů spolu s hyperplazií Leydigových buněk
 - U 99 % azoospermie až aspermie

- V období puberty gynekomastie u 60 %
 - Axilární a pubické ochlupení řídké
 - Kosterní svalstvo málo vyvinuto
 - Sklon k obezitě s ženskou distribucí tuku (hruška)
- ii. Nekompletní forma
- Karyotyp:
 - 44 + XY, 44 + XXY
 - Fenotyp:
 - Stejný jako u úplné formy
- iii. Multi X syndrom u mužů
- Karyotyp:
 - 44 + XXXY, 44 + XXXXY
 - Fenotyp:
 - Somatické anomálie, známky mentální retardace
 - Varlata malá s obrazem intenzivní hyalinizace
 - V období puberty se začíná projevovat deficit androgenů

VII. Trisomie X u žen

- Karyotyp:
 - 44 + XXX
- Fenotyp:
 - Normální
 - Někdy poruchy menstruace až primární amenorrhoea
 - Fertilita je ↓
 - V 50 % produkují oocyty 22+ XX

VIII. Hermafroditismus

- i. Pravý hermafroditismus
- Karyotyp:
 - Podmíněn přítomností dvou X a H-Y antigenu
 - 44 + XX (translokace) – nejčastější
 - 44 + XY/44 + XX nebo 44 + XX/44 + XXY, ...
 - Anatomické rozlišení:
 - Laterální
 - Na jedné straně varle a na druhé ovotestis nebo testis a vaječník
 - Unilaterální
 - Na jedné straně varle a na druhé ovarium
 - Bilaterální
 - Na obou stranách ovotestes či varle a ovarium
 - Fenotyp:
 - Ženské i mužské gonády (diagnóza dle biopsického nálezu spermií a oocytů současně)
 - Různý fenotyp
 - Zevní genitál je malformovaný (od hypospadie až po obojetný genitál)
 - V 80 % je přítomna vagina, děloha a vejcovod, přičemž abdominální konec tuby je uzavřen
 - V období puberty se asi v 60-90 % objeví znaky feminizace ► žensky formovaná prsa

- U 60 % menarche
- Při vhodné hormonální léčbě mohou být jedinci i fertillní
- ii. Mužský pseudohermafroditismus
 - Karyotyp:
 - 44 + XY
 - Fenotyp:
 - Přítomnost jednoho nebo obou varlat + různý stupeň feminizace pohlavních orgánů
 - Zevní genitál ženský nebo obojetný
 - Děloha
 - Resistence vůči androgenům ► růst ženských prsů a hypospadie
 - Patogenese
 - Vrozená resistence vůči androgenům
 - Různé stupně syndromu testikulární feminizace
 - Deficit 5 α -reduktázy
 - Konverze testosteronu na 5 α -dihydrotestosteron
 - Zevní genitál ženský či obojetný
 - Gonády v tříselném kanálu
 - Nadvarlata, chámovod a vesiculae seminales jsou vytvořeny (diferenciace Wolffova vývodu umožňuje testosteron, nikoli dihydrotestosteron)
 - Amenorrhoea a virilizace zevního genitálu v pubertě
- iii. Ženský pseudohermafroditismus
 - Karyotyp:
 - 44 + XX
 - Fenotyp:
 - Zevní genitál „nevyhlíží žensky“
 - Často přítomny ovarium, vejcovody, dělohy a vagina
 - Patogenese:
 - Defektní syntéza některého z enzymů steroidogeneze
 - 21-hydroxyláza, 11 β -hydroxyláza, 17 α -hydroxyláza

B. Poruchy regulace a sekrece pohlavních hormonů

I. Obecně

- Reprodukční systém (funkce/porucha):
 - Vznik nového jedince/neplodnost
 - Realizace sexuálního dimorfismu/porucha mužského či ženského fenotypu

II. Pohlavní hormony a regulace jejich sekrece

- Steroidní povaha
- Ženy:
 - Estrogeny = Estradiol (E2), estron (E1), estriol (E3)
 - Progesterony (gestageny)
 - Zdroj (estrogeny): ovarium, tuková tkáň
 - + fetus a placenta
 - Androgeny = hlavně androstendion a méně testosteron
 - Testosteron je v tukové tkáni a v ovarích přeměněn na estradiol a estron

- Muži:
 - o Androgeny = testosteron a dihydrotestosteron
 - Zdroj: testes, kůra nadledvin (zona reticularis)
- i. Estrogeny
- Syntéza:
 - o Prekurzor = androstendion a testosteron
 - o ... ► poslední krok je aromatizace P450 aromatázovou monooxidázou v SER
 - ► estron (E1)
 - ► 17β-estradiol (E2) ► konverze v játrech na estriol (E3)
- Regulace:
 - o V závislosti na ovariálním cyklu
 - o Postmenopauzální ženy:
 - Hlavně estron z tukové tkáně
- Defekt aromatázy:
 - o Muži:
 - Nadměrný růst (nedochází k uzavření epifyzálních růstových zón)
 - Eunuchoidní proporce
 - Osteoporóza
 - o Ženy:
 - Genitálie mají některé mužské rysy
 - Hypergonadotropní hypogonadismus v pubertě
 - Bez sekundárních pohlavních znaků, progresivní virilizace
- Forma v plazmě:
 - o E2
 - Volná forma: 2-3 %
 - B-globulin (SHBG) a albumin (méně): zbytek
- Metabolismus:
 - o Hydroxylace, sulfatace a glukuronizace ► žluč ► střevo ► enterohepatální cirkulace
- Fertilní období:
 - o Hlavní zdroj estradiolu jsou buňky theca interna a granulózy
 - o Řízeno FSH a LH
- Účinky:
 - o Puberta:
 - Začíná ↑ pulsní sekrecí FSH a LH (zpočátku malá amplituda a v noci) ►
↑ estradiol
 - o Pohlavní orgány
 - Stimulace růstu a průtoku krve pohlavními orgány a ↑ obsahu vody v nich
 - Prsní žláza:
 - ↑ růstu a diferenciaci epitelu žlázových vývodů a ↑ proliferace cylindrických buněk těchto vývodů
 - ↑ obsah pojivové tkáně
 - o CNS:
 - Nálada, neuroprotektce
 - o Cirkulační aparát:
 - Receptory v endoteliích a buňkách hladkých svalů koronárních arterií
 - ↑ NO a PC

- ↓ vznik ateromatózních ložisek
 - Krev a játra:
 - ↑ srážlivost, ↑ tvorbu koagulačních faktorů
 - ↑ v játrech výskyt receptorů pro lipoproteiny
 - Kost:
 - Receptory v osteoblastech a osteoklastech
 - Inhibice osteoklastů
- Mechanismus:
 - Estrogenový receptor = „transkripční faktor“
 - R+ estrogen ► specifické sekvence DNA (ERE – estrogen responsive elements) ► změna proteosyntézy (desítky minut)
 - Rychlý účinek: β receptory, vasodilatace koronárních artérií a inzulinotrpní účinek estradiolu na β-buňky Langerhansových ostrůvků
 - Receptory:
 - α
 - cytoplazma endometria, buňky ovariálního stromatu a buňky nádoru prsní žlázy
 - β:
 - převažuje v buňkách granulózy ovariálních folikulů, vyvíjejících se spermatidách a v buňkách dalších tkání včetně kostí

ii. Gestageny (progestiny)

- Hlavní gestagen je progesteron
- Je to „hlavní“ hormon těhotenství, bez něj plod odumírá
- Zdroj:
 - Buňky žlutého tělíska a placenta
- Metabolismus:
 - ► pregnandiol ► moč
- Funkce v těhotenství:
 - Produkce:
 - Nejdříve žluté tělísko
 - Ke konci prvního trimestru přebírá produkci placenta (vilózní syncytiotrofoblast)
 - Pokud ovarektomie po 8. týdnu těhotenství nedojde k abortu plodu
 - Po ovulaci připravuje děložní sliznici na nidaci blastocysty
 - Udržuje sekreční stav endometria (+ estrogenu)
 - ↑ viskozitu hlenu v děložním hrdle
 - ↓ kontraktilitu dělohy
 - „progesteronová blokáda“, antagonizují estrogenu
 - Fyziologicky ↑ hladina estrogenů k termínu porodu ► ↑ kontraktility dělohy ► porod
 - ↑ tělesnou teplotu
 - Hypertrofie alveolů v prsní žláze
 - ↑ hladina inhibuje produkci LH a FSH ► blok ovulace během těhotenství

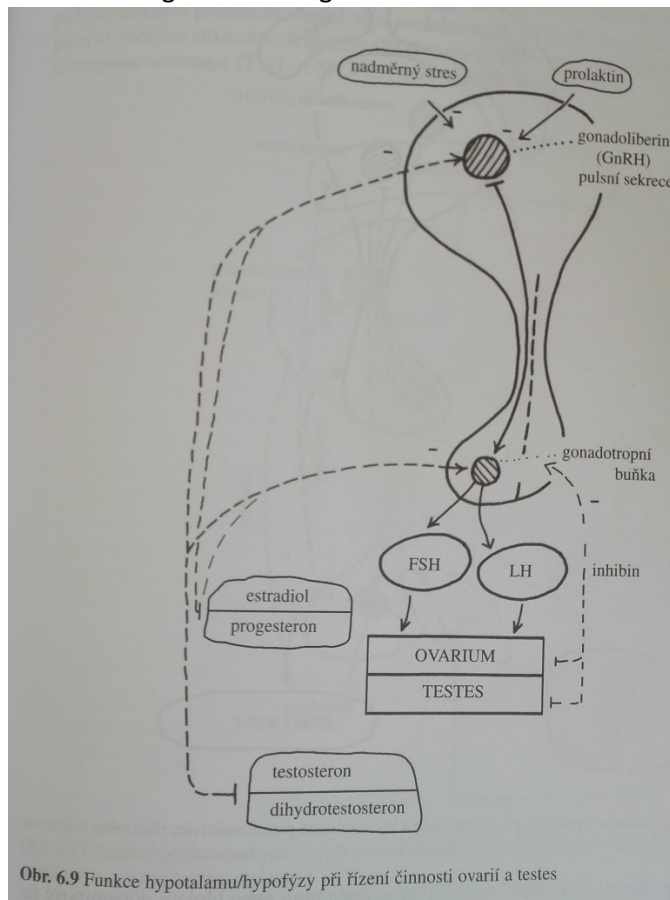
iii. Androgeny

- Zdroj:
 - Ženy:

- 60 % kůra nadledvin a ze 40 % ovaria
 - Hlavně androstendion a méně testosteron (► tuková tkáň a ovarium ► estradiol a estron)
 - Muži:
 - Prepubertální období:
 - Kůra nadledvin (zona reticularis)
 - Puberta:
 - Testes
 - Hlavně testosteron a dihydrotestosteron
 - intersticiální Leydigovy buňky
- Forma v plazmě:
 - Volná frakce:
 - Jen asi 2 %
 - B-globulin (SHBG): 60 %
 - Albumin: 38 %
- Semenotvorné kanálky:
 - Vázán na protein vázající androgeny = APB
 - Vytvářen Sertoliho buňkami
 - Dihydrotestosteron
 - Z hlediska účinku nejvýznamnější
 - Vznik přímo v testes + konverze testosteronu působením specifické 5 α -reduktázy
- Mechanismus:
 - + specifický receptor (protein jehož gen je na X chromosomu) ► vazba dihydrotestosteronu je silnější ► transkripční faktor
- Účinky:
 - Mezi 8.-13. týdnem:
 - Indukce diferenciací a vývoj testes a pohlavních orgánů
 - Puberta:
 - Při \uparrow tvorbě ► růst pohlavních orgánů, kostry a kosterních svalů
 - Růst dlouhých kostí v jejich epifyzeálních růstových zónách
 - Při vyšších hladinách spolu s estrogény způsobují ukončení růstu
 - Celkově:
 - Kosterní svaly, kostra, kůže, vlasové folikuly, larynx a některé části mozku ► vznik a rozvoj mužského fenotypu
 - Nezbytné (ne však dostačující) pro spermatogenezi (je třeba + FSH a LH)

iv. Řízení sekrece pohlavních hormonů

- Sekreci estrogenů a androgenů v ovariu a v testes stimuluje FSH a LH



Obr. 6.9 Funkce hypotalamu/hypofýzy při řízení činnosti ovarii a testes

- FSH:
 - o Ženy:
 - Ovarium:
 - Stimulace růstu a vyzrání kohort primordiálních folikulů
 - Buňky granulózy:
 - o ↑ schopnost konvertovat androstendion a testosteron na estradiol (indukuje v nich aromatázovou aktivitu)
 - o ↑ počet estrogenových a LH receptorů
 - o Muži:
 - Testes:
 - ↑ sekreci ABP (Sertoliho buňky) ► přispívá ke spermatogenezi
 - o Regulace:
 - Stimulace:
 - gonadoliberin
 - inhibice:
 - inhibin (zrající folikuly nebo Sertoliho buňky)
 - prolaktin (přes inhibici gonadoliberinu)
- LH:
 - o Ženy:
 - Ovarium:
 - Buňky theca interna

- Proliferace a sekrece androgenů (androstendion a testosteron)
 - Buňky granulózy:
 - Během folikulární a později luteální fáze ↑ počet receptorů pro LH
 - Indukce tvorby a sekrece progesteronu
- Muži:
 - Leydigovy buňky ► ↑ testosteronu
- Regulace:
 - Fertilní období:
 - Stimulace:
 - Gonadoliberin ► kopíruje charakter jeho pulsní sekrece
 - Celkově:
 - Inhibice:
 - Estradiol, progesteron, testosteron a dihydrotestosteron
 - Zprostředkovaně prolaktin
 - Folikulární fáze ovariálního cyklu:
 - ↑ estradiolu (zrající folikuly) ► indukce prudkého ↑ LH
 - Asi přechodně zcitliví gonadotropní buňky adenohipofýzy k působení gonadoliberinu
 - V této fázi estradiol zřejmě ↑ i gonadoliberin
 - = pozitivní zpětnovazebný efekt estradiolu na sekreci LH
- Estrogeny a progesteron:
 - Fertilní období
 - Závislé na proměnlivém počtu buněk a proměnlivé schopnosti
 - Theca interna, granulózy, luteinizované buňky granulózy)
 - ► hladina významně kolísá během ovariálního cyklu
 - Těhotenství
 - Stabilizace řídicími vlivy z placenty + placenta zdroj
 - Klimakterium
 - Malý počet zbylých ovariálních folikulů ► ↓ produkce estrogenů a progesteronu ► produkci estrogenů převezmou jiné tkáně
 - Ztráta cyklického charakteru
 - ↑ stimulace pomocí FSH a LH (až dvojnásobné hladiny)
- Androgeny u mužů
 - Závislé na relativně neměnném počtu Leydigových buněk ► hladina poměrně stálá

III. Syndromy nedostatečné a nadměrné endokrinní aktivity

- ↓ aktivita v oblasti reprodukčního systému = hypogonadismus
- Dělí se na:
 - Hypogonadotropní hypogonadismus
 - ↓ hladiny pohlavních hormonů a tropních hormonů
 - Hypergonadotropní hypogonadismus
 - ↑ hladiny tropních hormonů a ↓ hladiny pohlavních hormonů
- Hyperfunkční syndromy nemají jednoznačné dělení

i. Nedostatečná expozice (=hypogonadismus)

• **Příčiny a důsledky**

○ Nedostatečná produkce androgenů

▪ Hypogonadotropní hypogonadismus

- ↓ LH ► ↓ testosteron a dihydrotestosteron

- ↓ FSH ► ↓ ABP (Sertoliho buňky)

- Příčiny:

- Hypotalamické léze
- Panhypopituitarismus
- Prolaktinom a jiné nádory adenohipofýzy snižující sekreci LH a FSH
- Sekrece biologicky neúčinného LH
- Hypotyreóza se ↑ TSH (stimuluje sekreci prolaktinu)

▪ Testikulární hypogonadismus (hypergonadotropní)

- Primární poruchy testes

○ Nedostatečná produkce estrogenů

▪ Hypogonadotropní hypogonadismus

- Nedostatečná výživa, nadměrná fyzická zátěž (baletky, gymnastky, ...) ► potlačení sekrece LH

▪ Ovariální hypogonadismus (hypergonadotropní)

• **Patologické stavy**

○ Muž

▪ Embryonální

- Ženský fenotyp (mužský pseudohermafroditismus)
- Neplodnost
- Po pubertě vysoké hladiny FSH a LH

▪ Prepubertální

- Opožděný nástup puberty
- Eunuchoidní vzhled, neplodnost
- Hladiny FSH a LH v závislosti na příčině ↑ nebo ↓

▪ Postpubertální

- Neplodnost
- Patologický spermiogram
- Hladiny FSH a LH v závislosti na příčině ↑ nebo ↓

○ Žena

▪ Embryonální

- Normální vývoj dětského ženského fenotypu
- neplodnost

▪ Prepubertální

- Primární amenorea, neplodnost
- Nedostatečný vývoj sekundárních pohlavních znaků
- Hladiny FSH a LH v závislosti na příčině ↑ nebo ↓

▪ Postpubertální

- Sekundární oligomenorea až amenorea
- Anovulační ovariální cyklus
- Neplodnost, osteoporóza
- Hladiny FSH a LH v závislosti na příčině ↑ nebo ↓

ii. Nadměrná expozice

• **Příčiny a důsledky**

- Nadprodukce nebo exogenní přísun androgenů u genetických mužů
 - Pubertas praecox
 - Pseudopubertas praecox
 - Léčebné podávání androgenů nebo doping
- Nadprodukce androgenů u genetických žen
 - Kongenitální virilizující adrenální hyperplazie
 - Syndrom polycystických ovarií
- Nadprodukce estrogenů u genetických mužů
 - obezita
- Nadprodukce nebo exogenní přísun estrogenů u genetický žen
 - Syndrom polycystických ovarií
 - Nádor ovarií
 - Léčebné podávání estrogenů

• **Patologické stavy**

- Muž (androgeny)
 - Embryonální
 - Normální vývoj
 - Prepubertální
 - Pubertas praecox (FSH a LH ↑)
 - Pseudopubertas praecox (FSH a LH ↓)
 - Porucha až chybění spermatogeneze
 - Postpubertální
 - ↓ plodnost (útlum sekrece gonadotropinů)
 - Svalová hypertrofie
- Muž (estrogeny)
 - Embryonální
 - gynekomastie
 - Prepubertální
 - Gynekomastie
 - Ženský fenotyp včetně rozložení tělesného tuku
 - ↓ plodnost až neplodnost
 - Postpubertální
 - Gynekomastie
 - Ženský fenotyp včetně rozložení tělesného tuku
 - ↓ plodnost až neplodnost
- Žena (androgeny)
 - Embryonální
 - Virilizace při expozici androgenům mezi 8.-13. vývojovým týdnem (ženský pseudohermafroditismus)
 - neplodnost
 - Prepubertální
 - Virilizace
 - Primární amenorea, neplodnost
 - Postpubertální (krom anovulace, oligomenorea a amenorey i postmenopauzální)

- Hirsutismus, virilizace
- Sekundární oligomenorea nebo amenorea
- Žena (estrogeny)
 - Embryonální
 - Normální vývoj
 - Prepubertální
 - Pubertas praecox (FSH a LH ↑)
 - Pseudopubertas praecox (FSH a LH ↓)
 - Nedochozí k dozrání primordiálních folikulů
 - neplodnost
 - Postpubertální (krom anovulace, oligomenorea a amenorey i postmenopauzální)
 - Hyperplazie endometria
 - ↑ riziko ca dělohy
 - Menoragie, metroragie, retence vody
 - ↑ krevní srážlivost
 - ↑ riziko ca prsu

166. Poruchy menstruačního cyklu

A. Ovariální cyklus a jeho poruchy

1. Ovariální cyklus

- Počáteční ovariální cykly při pohlavním dozrání bývají anovulační
- Počet folikulů se během vývoje mění
 - Nejvíce u plodu v 5.-6. měsíci
 - Při narození asi 1-2 mil
 - Při menarche asi 500 000
- Endokrinní aktivita ovaríí:
 - Estrogeny – buňky granulózy (FSH - ↑ přeměnu androgenů v estrogeny)
 - Progesteron – luteinizované buňky granulózy
 - Androgeny – buňky theca interna (aktivováno LH)
 - Nesteroidní hormony – inhibin (theca interna, granulózy a corpus luteum), relaxin
- Délka nejčastěji 28 dní (24-36 dní)
- Folikul:
 - Primordiální
 - Primární
 - Sekundární
 - Terciální
 - Graafův

Folikulární fáze

- Trvá 12-14 dní od prvního dne posledního menstruačního cyklu
- Zahájena zvýšením sekrece FSH a LH ► zrání kohorty primordiálních folikulů ► sekrece estrogenů
- ↑ hladina progesteronu (luteinizované buňky granulózy)
- Vrcholí přeměnou jednoho folikulu v Graafův folikul

Ovulační fáze

- Náhlý, výrazný, ale přechodný ↑ LH (FSH též, ale méně výrazně) ► ovulace

- Vzestup LH je indukován vzestupem estrogenů (granulózy)
 - o Normálně estrogeny tlumí sekreci gonadoliberinu, LH a FSH
 - o Zde pozitivní zpětná vazba (přechodné ↑ reaktivity gonadotropních buněk adenohipofýzy vůči gonadoliberinům)

Luteální fáze

- Přeměna Graafova folikulu v corpus luteum ► zdroj progesteronu a estrogenu
- ► ↑ hladina estrogenů a progesteronu ► zpětnovazebná inhibice sekrece FSH a LH
- ► regrese corpus luteum ► konec luteální fáze
- Oplodnění:
 - o Cytotrofoblast je zdroj hCG (během jednoho týdne po oplodnění) ► zabrání atrofii corpus luteum ► udržení stálé hladiny progesteronu ► nedojde k menstruaci

2. Poruchy ovariačního cyklu

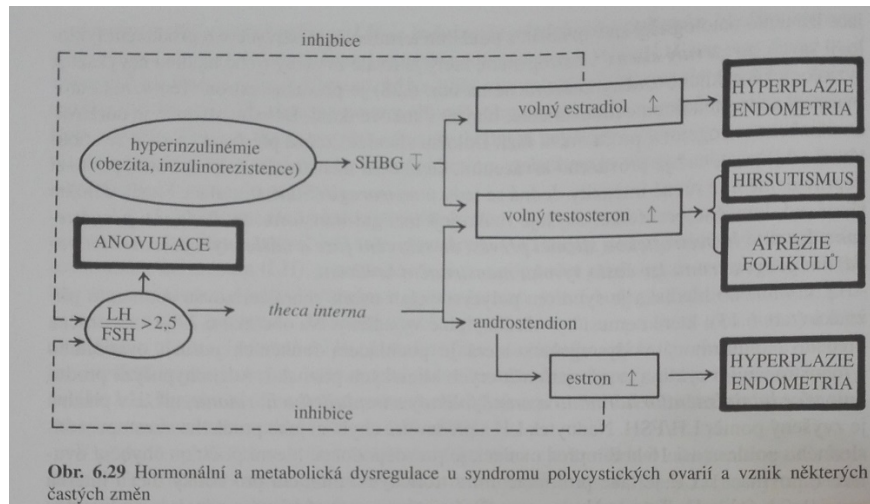
- Absence/změny trvání/chybění ovulace
- Je řídicí pro menstruační cyklus ► poruchy menstruace

Anovulační cyklus

- Dozrávání primordiálních folikulů není doprovázeno uvolněním oocyta z cumulus oophorus
- KO:
 - o Většina hormonálních cyklických změn je v pořádku
 - o Neplodnost
 - o Nedokonalá luteální fáze ► nevznikne plnohodnotné corpus luteum ► ↓ progesteron ► sekreční fáze menstruačního cyklu není doprovázena ↑ teploty
- Etiologie:
 - o Pravděpodobně nedostatečný ↑ LH v období předcházejícím ovulaci asi o 15 hodin

Syndrom polycystických ovarií (Steinův-Leventhalův syndrom)

- Definice:
 - o Chronická anovulace a charakteristický klinický syndrom (různě vyjádřené příznaky)
- Patogenese:
 - o Chronická anovulace
 - Nadbytek LH + chybění jeho píku 16 hod před ovulací ► anovulace
 - o Děložní sliznice:
 - Podání progesteronu ► sliznice do sekreční fáze ► přerušení podávání ► vyvolaná menstruace
 - o ↓ koncentrace SHBG
 - ↑ volného estradiolu
 - ↑ volného testosteronu (+ ↑ produkce theca interna) ► hirsutismus, narušení zrání primordiálních folikulů ► změny se v cystické útvary



- Etiologie:
 - o Neznámá
 - o Zřejmě genetické predispozice (potomci mají ↑ riziko)
 - o Hyperinzulinémie (obezita, inzulinoresistence) ► ↓ SHBG ► ↑ volný testosteron a estradiol ► ...
- KO:
 - o Chronická anovulace
 - o Soubor různě vyjádřených příznaků:
 - Zvětšená ovaria: 95 %
 - Hirsutismus: 95 %
 - Neplodnost: 75 %
 - Amenorea: 55 %
 - Obezita: 40 %
 - Dysmenorea: 28 %
 - o Často přidružený DM, hypertenze či vysoký cholesterol (obezita)

Ovariální hyperstimulační syndrom (OHSS)

- Definice:
 - o Iatrogeně způsobená hormonální a cytokinová dysregulace ► nadměrná a patologická odpověď ovarií ► zvětšení v důsledku edému a vzniku mnohočetných cyst
- Patogeneze:
 - o ↑ propustnost kapilár pro proteiny (zvláště albumin) ► hypoalbuminémie ► ascites, hydrotorax, hydroperikard a celkové edémy ► hemokoncentrace
 - Pravděpodobně kvůli produkci VEGF
- Etiologie:
 - o Iatrogení v souvislosti s hormonální indukci ovulace („superovulace“) při léčbě ženské neplodnosti
 - o Podání LH (snaha o přechodné prudké ↑ hladiny), hCG a agonisté receptorů pro hypotalamický gonadoliberin
- KO:
 - o
- Komplikace:
 - o Prasknutí cyst ► krvácení
 - o Přesun tekutin do „třetího prostoru“ ► distribuční šok

- Hemokoncentrace ► ↑ riziko trombů

Jiné příčiny

- **Vývojové ovariální vady**
 - Ageneze ovarií
- **Sekundární poškození ovarií**
 - Poškození zářením nebo cytostatiky
 - Autoimunitní poškození
- **Obezita**
 - Zvýšená aromatizace androgenů na estrogeny
 - ↓ SHBG a ↑ hladin volných estrogenů a androgenů
- **Nedostatečná výživa**
 - ↓ aromatizace androgenů na estrogeny v tukové tkáni
 - ↓ pulsní sekrece gonadoliberinu a FSH a LH
- **Panhypopituitarismus**
 - Nedostatečná produkce FSH a LH
- **Hyperprolaktinémie**
 - Změna a potlačení pulsní sekrece gonadoliberinu a FSH a LH
- **Hypothyreóza**
 - ↓ katabolismus androgenů a jejich ↑ konverze na estron v tukové tkáni
- **Hypertyreóza**
 - Zrychlený katabolismus estrogenů

B. Menstruační cyklus a jeho poruchy

1. Menstruační cyklus

- Soubor cyklických morfologických změn v endometriu těla a fundu děložního jako odraz ovariálního cyklu
- Eumenorea
 - Cyklický charakter s opakováním po cca 28 dnech
 - Objem průměrně 50-70 ml
 - Cca ½ je krev ► 35 ml = 20 mg železa
- Délka průměrně kolem 28 dnů
- Menarche se objevuje mezi 12.-15. rokem
- Menopauza kolem 45.-50. roka

Fáze proliferační (5.-15. den cyklu)

- Znovuvytvoření sliznice dělohy pod vlivem estrogenů

Fáze sekreční (16.-28. den cyklu)

- Vyvolána progesteronem z corpus luteum
- Pokračuje růst děložní sliznice, její sekrece
- Děloha je připravena na nidaci

Fáze ischemická (28. den cyklu)

- Nedojde-li k oplození ► zánik corpus luteum ► ustanutí tvorby progesteronu
- Kontrakce artérií sliznice, odumření buněk (stratum functionale)

Fáze menstruační (1.-4. den cyklu)

2. Poruchy menstruačního cyklu

Oligomenorea

- Menstruační krvácení přichází v intervalech delších než 31 dnů
- Krvácení může být jen naznačeno či velmi slabé
- Nemá specifický patofyziologický podklad
- Odráží snížení cyklickou hormonální aktivitu provázející ovariální cyklus

Amenorea

- Menstruační cyklus není vůbec přítomen
- Fyziologická amenorea
 - Prepubertální, postmenopauzální, v období těhotenství a laktace
- Patologická amenorea
 - Dělení:
 - Primární amenorea
 - Neobjevení menarche
 - Sekundární amenorea
 - Vymizení menstruace po již proběhlé menarche
 - Příčiny:
 - Poruchy hypotalamu a adenohipofýzy – hypopituitarismus
 - Nedostatečná výživa
 - Nadměrná fyzická zátěž
 - Poruchy ovarií
 - Ageneze ovarií
 - Syndrom polycystických ovarií
 - Oboustranná ovariektomie
 - Předčasné ukončení ovariálních cyklů
 - Nádory ovarií
 - Poruchy uteru
 - Poruchy vývoje ženských pohlavních orgánů (primární amenorea)
 - Silné poškození děložní sliznice
 - Jiné
 - Nádory a hyperplazie kůry nadledvin

Menoragie

- Intenzivní a prodloužené menstruační krvácení
- Příčiny:
 - Hormonální dysregulace
 - Porucha koagulace

Metroragie

- Krvácení z ženských pohlavních orgánů, které není menstruační krvácení
- Příčiny:
 - Hormonální dysregulace
 - Nádorové onemocnění dělohy

Dysmenorea

- Vystupňované potíže (bolest a celkové obtíže) během menstruačního krvácení
 - Bolest lokalizovaná do podbřišku, často křečovitého charakteru

- Příčiny:
 - Primární dysmenorea
 - Prostaglandiny (PGF_{2α})
 - ↑ produkce změněnou děložní sliznicí ► kontrakce myometria ► ischemie ► ?? laktátová acidóza?? ► podráždění nervových zakončení
 - Sekundární dysmenorea
 - Endometrióza
 - Přítomnost části děložní sliznice v břišní dutině na peritoneu
 - U 10-25 % žen
 - ? při odlučování sliznice skrz vejcovody?
 - Prodělává také cyklické změny ► odloučení do břišní dutiny ► zánět
 - Infekce v pánevní dutině
 - Vrozené nebo získané změn dělohy
 - Premenstruální syndrom
 - Většinou 2-10 dnů před menstruačním krvácením
 - Je patogeneticky spjat s cyklickými změnami v luteální fázi ovariálního cyklu
 - KO:
 - Změny nálad, podrážděnost, úzkosti, deprese,
 - somatické změny
 - bolest hlavy, střevní plynatost
 - napětí v prsou a případně otoky končetin

167. Neplodnost u muže a u ženy

A. Ženská neplodnost

- Definice:
 - Sterilita
 - Neschopnost otěhotnět
 - Infertilita
 - neschopnost dovést úspěšné těhotenství
- Dělení:
 - Primární neplodnost
 - Naprostá absence početí i přes pravidelný nechráněný pohlavní styk po dobu jednoho roku
 - Sekundární neplodnost
 - I přes pravidelný nechráněný pohlavní styk po dobu jednoho roku nedošlo k žádnému novému početí poté, co v minulosti k oplodnění došlo.
 - Pravidelné spontánní potraty/kojenecká úmrtnost
 - Úmrtnost živě narozených dětí před dosažením pátého roku života
 - „neobjasněná neplodnost“
 - Absence početí způsobená faktory jako laktace, antikoncepce, snížená sexuální aktivita nebo z neznámých příčin
- Příčiny:
 - Anatomické poruchy
 - 40 % malá pánev, vejcovody či děloha

- Změny po infekci (srůsty)
- STD (kapavka, chlamydie, HSV, syfilis, ...)
- Nádory (myomy dělohy, cervix, ...)
- Chromozomální poruchy
 - Turnerův syndrom, Klinefelterův syndrom, superfemale
- Hormonální problémy (40 %)
- Endometrióza
- Imunologická reakce spermatu
- Problémy s nidací
- Předčasná menopauza
- Ostatní
 - příliš hustý cervikální hlen
 - hyperfunkce nebo hypofunkce štítné žlázy
 - idiopatická (5-15 %)

B. Mužská neplodnost

- Až 10 % mužů neplodných
- Vrozené/získané
- Neschopnost produkovat dostatek kvalitního spermatu nebo poruchy pohlavního spojení
- Ejakulát:
 - 1,5-5 ml
 - $> 20 \cdot 10^6$ spermií/ml
 - > 60 % pohyblivost
 - > 60 % správná morfologie
- Názvosloví:
 - Azoospermie
 - Nepřítomnost spermií v ejakulátu
 - Oligospermie
 - Počet spermií pod $20 \cdot 10^6$ / ml
- Poruchy spermií:
 - ↓ počet
 - Hypospermatogeneze, porucha tvorby, překážka v transportu
 - Motilita
 - Schopnost proniknout hlenovou zátkou
 - Schopnost spojení a splynutí s oocytem
 - Mohou na nich být přítomny protilátky
 - Mohou obsahovat genetické defekty
- Příčiny:
 - Pretestikulární
 - Hypogonadotropní hypogonadismus
 - Vrozené defekty (androgeny, FSH a LH)
 - Doping (androgeny tlumí sekreci FSH a LH)
 - Hypofunkce či hyperfunkce kůry nadledvin
 - Změny v aktivitě štítné žlázy
 - Testikulární
 - Atrofie varlat, chybění spermatogonií či defektní spermatogeneze
 - Chromosomální změny (Klinefelterův syndrom), mikrolece na dlouhém raménku Y, ...
 - Kryptorchismus
 - Infekce, torze varlat, záření, cytostatika
 - Drogy (marihuana, alkohol, ...), některé léky

- Posttestikulární
 - Ageneze chámovodu či jeho neprůchodnost
 - Rozšíření žilní pleteně obklopující chámovod (varikokéla)
 - Retrográdní ejakulace do močového měchýře
 - Vývojové poruchy vyústění uretry
 - Nedokonalý koitus
 - Chybné složení ejakulátu
 - Přítomnost Ig proti spermiím nebo seminální tekutině

168. Poruchy nervosvalové ploténky

A. Obecně

- Přenos vzruchy z motorického nervového vlákna na svalové vlákno
 - o V místě spojení ztrácejí nervová vlákna svou myelinovou pochvu
 - o Spojení se specializovanou částí sarkoplazmy
- Průběh:
 - o Vzruch z těla motorického neuronu spinální míchy či z těla motorického neuronu jader hlavových nervů
 - o Vzruch ► terminální část axonu ► otevření Ca^{2+} kanálu a uvolnění Ach
 - Ach: syntetizován z cholinu a acetylkoenzymu A
 - o Ach exocytózou do synaptické štěrbiny ► Ach nikotinové receptory ► depolarizace ploténky
 - o Pokud překročí depolarizace prahový potenciál ► svalový akční potenciál

B. Poruchy

1. Botulismus

- Patogenese:
 - o Ireverzibilní vazba na cholinergní zakončení motorických nervů
 - ► blok syntézy i uvolňování Ach
- KO:
 - o diplopie, závratě, dysartrie, dysfagie
 - o paralýzy svalů vyústí až v respirační selhání
- Funkční zotavení možné tvorbou nové nervosvalové ploténky

2. Kompetitivní blokáda receptoru pro Ach

- Patogenese:
 - o Kompetitivní vytěsnění Ach v nervosvalové ploténce z vazby na receptor
- Látky:
 - o tubokurarin (používá se při celkové anestézii jako myorelaxancia)

3. Depolarizační blokáda

- Patogenese:
 - o Dlouhodobá depolarizace způsobená pomalejším odstraněním těchto látek ze synaptické štěrbiny
 - o Vyvolají počáteční svalový záškub
- Látky:
 - o dekametonium
 - o sukcinylcholin

4. Myasthenia gravis

- Autoimunitní onemocnění s tvorbou Ig proti Ach receptoru v nervosvalové ploténce
- Patogenese:
 - o Blok Ach receptorů cirkulujícími protilátky
- KO:

- snadná unavitelnost, svalová slabost v podstatě jedinou poruchou
- prvními příznaky bývá ptóza víček a diplopie
- Etiologie:
 - V 10 % perzistující thymus, popřípadě thymom
 - ► thymektomie vede ke zlepšení (i u pacientů s nezvětšeným thymem)
 - neznámá

5. Myastenický (Lambertův-Eatonův) syndrom

- Patogenese:
 - Porušení uvolňování Ach z nervových zakončení
- KO
 - Motorické poruchy:
 - svalstvo pažního a pánevního pletence, trupu a dolních končetin
 - Senzorické poruchy:
 - Parestézie a palčivé bolesti
 - Vegetativní poruchy:
 - Xerostomie, obstipace, poruchy mikce, příp. impotence
- Etiologie:
 - Neznámá
 - Asi v ½ spojena s malobuněčným ca plic (bývá proto řazena mezi paraneoplastické syndromy)

169. Poruchy motoneuronů.

A. Poruchy centrálního motoneuronu (pyramidová dráha)

- Pyramidová dráha:
 - Ze somatomotorické kůry ► kortikobulbární a kortiospinální trakt
 - Většina vychází z precentrálního gyru frontálního laloku (motorická kůra) ► přední rohy míšní
 - Část z parietálního laloku ► zadní rohy míšní (modulace pohybu)
- Kortikospinální trakt:
 - Sestupují ipsilaterálně přes capsula interna, pedunculi cerebri a pons do prodloužené míchy ► zde se většina vláken kříží a vytváří laterální trakt
 - Zbytek nezkříženě (ventrální trakt) ► kříží se až na úrovni jednotlivých periferních motoneuronů
- Kortikobulbární vlákna:
 - Inervace tváře, jazyka, farynxu a larynxu
 - Synapse s motoneurony hlavových nervů
 - Sestupují ipsilaterálně i kontralaterálně ► jejich inervace je oboustranná (vyjma n. VII. – k němu sestupují z kontralaterální hemisféry)
- Vestibulospinální trakt, retikulospinální, tektospinální, rubrospinální, dopaminergní vlákna ► modulace volního pohybu (ventrální a laterální míšní provazce)
- **Poškození**

- Somatomotorické kůra, kortikospinální a kortikobulbární trakt
- Důsledek:
 - o Svalová hypertonie
 - o ↑ šlachosvalových reflex
 - o Patologické reflexy
- Periferní motoneurony nepoškozeny ► zachován reflexní oblouk
- Odpadá tlumivý vliv kůry na reflexní okruh ► hyperreflexie, ↑ svalový tonus a patologické reflexy (deliberační fenomény)
 - o Reflex Babinského: příznak extenze palce při podráždění chodidla
 - Je fyziologický do 12. – 18. měsíce po narození
 - Později ► patologický reflex
- **Generalizované poruchy centrálního motoneuronu**
 - Změny nitrolebečního tlaku, poruchy cirkulace likvoru
 - Amyotrofická laterální skleróza
- **Ložiskové poruchy centrálního motoneuronu**
 - Porucha mozkové cirkulace (ischémie, hemoragie), stavy po úrazu hlavy
 - Autoimunitní (demyelizační) procesy, neuroinfekce, benigní a maligní tumory
 - Capsula interna:
 - o Závažné, malý prostor
 - o Pyramidová dráha, aferentace talamokortikální, zraková, sluchová, spoje frontálního laloku z mozečkem a mostem, ...)
 - Kortikobulbární a kortikospinální:
 - o Porušení v oblasti pontu (např. trombóza bazilární arterie)
 - o ► úplná ztráta hybnosti při plně zachovalém vědomí = locked-in syndrom

B. Poruchy periferního motoneuronu

- **Periferní motorická jednotka** = periferní motoneuron, nervosvalová ploténka, příčně pruhovaný sval
- Projeví se znaky periferní (chabé) obrny
 - o svalová hypotonie, postupná svalová atrofie,
 - o svalové fascikulace („svalové záškuby“ – vyvolány neřízenou nervosvalovou aktivitou – přestože se synchronně kontrahuje skupina svalových buněk, nevede ke zkrácení svalu a nevyvolává pohyb),
 - o svalové fibrilace (výraz denervace svalu, spontánní aktivita motorické ploténky zjistitelné jen pomocí EMG),
 - o hyporeflexie až areflexie
 - o není přítomnost patologických reflexů
- Postižení míšních kořenů (radikulopatie)
 - o atrofie a segmentální svalová slabost
- Poranění periferních nervů
 - o ► chabá obrna

170. Neuropatie. Poškození a regenerace periferních nervů.

A. Neuropatie

- = poruchy struktury a funkce periferních nervů
- Dělení:
 - o **Polyneuropatie**
 - generalizované poškození periferních nervů
 - o **Mononeuropatie**
 - ložiskové poškození určitého nervu
- KO:
 - o Různý dle lokalizace a stupně poškození
 - o Může se objevit neuropatická bolest
 - o většinou smíšené poruchy ► kombinace poruch motoriky a cití
- Etiologie:
 - o vliv dědičnost, infekce (herpes zoster, borelióza), malignity
 - o poruchy výživy (hypovitaminózy B₁, B₁₂, B₆, niacin)
 - o imunitní poruchy
 - o poruchy látkové přeměny (DM, urémie, porfyrie, poruchy jater)
 - o intoxikace (alkohol, těžké kovy, léky – antiepileptika, cytostatika, ...)
 - o mechanická poškození tlakem a ischemií
- Kořenový syndrom
 - o poškození cití podle segmentárního uspořádání
 - na trupu horizontálně
 - na končetinách v přibližně longitudinálních zónách
 - provázeno poškozením cití v příslušných dermatomech

B. Poškození a regenerace periferních nervů

1. Poškození

- Většinou smíšené (motorická a aferentní vlákna cití) ► změny motoriky a citlivosti v inervované oblasti
- Příčiny:
 - o Mechanická komprese, ischemie, nízká teplota
 - Nervové vlákno zůstává dlouho depolarizováno

Totální léze či přetětí periferního nervu

- Poškození se šíří nervovým vláknem oběma směry od místa jeho přerušení
- Přerušené konce se stáhnou a oddálí, uzavřou se na obou koncích a dojde k jejich otoku následkem přerušení axonálního transportu v obou směrech
- Distální část neuronu podlehe tzv. **Wallerově degeneraci**
 - o Původní otok se změní v útvar podobající se zřetěženým kuličkám
 - o V místě zúžení se axon na mnoha místech přeruší
 - o Schwannovy buňky se oddělí a začnou se dělit ► vyplní endoneurální trubici a fagocytují zbytky axonů (v případě motoneuronu fagocytují i presynaptické části neuromuskulární ploténky)

- ► degenerace axonu a jeho myelinové pochvy centripetálním směrem ► až k tělu neuronu ► zanikne či přežije) během 24-48 hod po přerušení)
- Změny jsou vyznačeny tím více, čím je místo blíže gangliové buňce
- Proximální část neuronu zanikne jen v případě zániku celého neuronu

Postižení mírnějšího stupně (nejčastěji přechodný tlak)

- Porucha mikrocirkulace a výživy nervu
- Lokální přechodná hypoxie ► reverzibilní porucha funkce

Dlouhotrvající či velmi silný tlak

- Odumření axonu v místě tlaku ► degenerace pokračující distálním směrem + postižení gangliové buňky (chromatolýza)
- Regenerace je v tomto případě dobrá
- Usnaděna přítomností endoneurálních trubic ► jimi roste regenerující nerv (až 3 mm/24hod)
- Myelinová pochva následuje za růstem axonu endoneurálními trubicemi

2. Regenerace

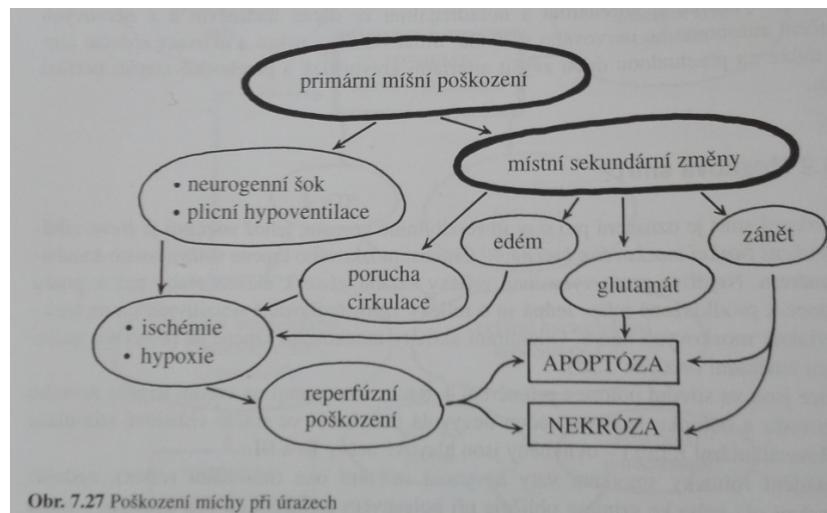
- Sešití:
 - Neurychluje obnovu funkce neuronu
 - Stimuluje proliferaci Schwannových buněk jejichž dělicí schopnost je časově omezena ► čím dříve, tím lépe
- Regenerující vlákna:
 - značně citlivá
 - často pozorována spontánní aktivita projevující se bolestivými výboji
 - Slouží k hrubému odhadu rychlosti regeneračních pochodů
 - téměř vždy vzniknou tzv. chybná spojení:
 - S receptorem původního typu, ale v jiné kožní oblasti
 - S odlišným typem receptoru (např. hmatové vlákno se spojí s termoreceptorem)
 - Kombinace obou předchozích
- Komplikace:
 - Z některého z výběžků pahýlu se může v okolí vytvořit neurom
- Doba regenerace:
 - nově vytvořená nervová vlákna „vyzrávají pomalu“
 - Rozdrcení:
 - Normální průměr s myelinizací asi za 1 rok
 - Úplné přerušení s následným sešitím:
 - Několik let
 - Periferní vlákna o menším průměru regenerují rychleji a kraniální nervy (např. n. V.) regenerují rychleji než kaudální
- Znamky obnovy:
 - Nejdříve tzv. protopatická citlivost (pocitování bolesti a větších změn teplot)
 - Mnohem později jemná epikritická citlivost
- Funkční zotavení:
 - Modifikované a nedokonalé
 - ↓ motorika, kožní citlivost

- řada receptorů zůstane úplně bez spojení s centry
- Porušena i schopnost lokalizace podnětů
- Léze předních a zadních míšních kořenů:
 - Výrazné změny eferentních a aferentních funkcí
 - Obraz periferní chabé obrny a ztráta všech druhů cití
 - Poškození reflexního oblouku ► ztráta povrchových a hlubokých reflexů a ztráta svalového tonu
 - Pohyby postižené končetiny jsou neobratné (prakticky nepoužitelná)
 - Mozková kůra a centra reflexního udržování polohy (postoje) jsou zbaveny aferentních podnětů z nervů a svalů

171. Míšní léze.

A. Poranění míchy obecně

- Naruší částečně či úplně její hlavní funkce
 - Kontrola motoriky, reflexní činnosti, zprostředkování cití a fungování ANS
- Funkční důsledky závisí na lokalizaci a na čase, který uběhl od zranění nebo komprese
- **Dělení:**
 - Primární poškození míchy
 - Náraz + přechodný tlak, náraz + trvalý tlak
 - Šedá hmota:
 - Poškozena počátečním mechanickým nárazem
 - Lokální edém ► narušení cévního zásobení ► ...
 - Ireverzibilní poškození odhadem během jedné hodiny
 - Bílá hmota:
 - Ireverzibilní poškození odhadem během tří hodin
 - Sekundární poškození míchy
 - Ischémie, reperfuční poškození, krvácení
 - uvolnění excitačních neurotransmiterů (glutamát, kainát)
 - ↑ IC koncentrace Na⁺ a Ca²⁺ v míšních neuronech
 - zánět a reakce IS



1. Postižení přední míšní komisury

- Disociovaná porucha cití pro bolest a teplo, segmentární a bilaterální

2. Úplné přerušení míchy (transverzální míšní léze)

- Přerušení spojení mezi mozkiem a segmenty míchy pod místem přerušení
- Často porušen i ANS
- Spastická paralýza a hyperreflexie, ztráta citlivosti příslušné inervované oblasti
- Okamžitá ztráta cití a volných pohybů pod místem léze
 - o vyšší centra mohou být nepoškozena ► zachováno vědomí
- Vzniká obraz míšního šoku
 - o paralýza svalů, mizí reflexy i svalový tonus
 - o v úrovni léze pociťovány křečovitě bolesti
- Svalstvo rekta a sfinkter močového měchýře jsou ochablé ► rychlá úprava činnosti ► retence moči

3. Laterální míšní hemisekce (Brownův-Séquardův syndrom)

- KO:
 - o Ztráta propiocepce na straně léze a vedení bolestivých a tepelných podnětů na kontralaterální straně
- Etiologie:
 - o herniace meziobratlové ploténky,
 - o epidurální abscesy, meningeom, metastázy nádorů
 - o zvýšená tvorba myelinu

4. Syndrom a. spinalis anterior

- Perfunduje přední a postranní míšní provazce
- Etiologie:
 - o ischémie vyvolaná trombem nebo embolem
- KO:
 - o poruchy vedení bolestivých a termálních podnětů
 - o propiocepce zachována

B. Poranění míchy dle lokalizace

1. Oblast cervikálních segmentů

- C1-C4:
 - o Přerušení spojení mezi centry dechy v medulla oblongata a míšními motoneurony inervujícími dýchací svaly ► akutní respirační selhání
- C5-C7:
 - o Zachovaná funkce bránice
 - o Trvalé ↓ vitální kapacity plic (více postižena inspirace)
 - o Není hyperkapnie (↓ tvorba CO₂ svaly)
- Celkově:
 - o Motorika a senzitivita:
 - Tetraplegie (quadruplegie): DK, HK a trup
 - Ztráta citlivost ve stejném rozsahu
 - o ANS:

- Sympatikus
 - Postižení celé funkce
 - ↓ periferní vasokonstrikce (tonus sympatiku) ► kompenzováno lokální myogenní autoregulací hladké svaloviny ► není významné ↓ systolického a diastolického tlaku
 - Často posturální hypotenze (↓ účinnost reflexu arteriální hypotenze-tachykardie)
 - Mohou být zesíleny reflexy sympatiku, které jsou normálně velmi slabé (↑ napětí močového měchýře ► významná periferní vasokonstrikce a arteriální hypertenze)
 - Parasympatikus
 - Postižení kaudální části (distální colon, rektum)
 - Defekační reflex:
 - Sakrální část
 - Distenze rekta ► ...
 - Paralýza abdominálních svalů ► ztráta volní kontroly defekace
 - Zachován gastro-kolický reflex
 - Mikční reflex:
 - Sakrální část parasympatiku (L2-L3)
 - Distenze močového měchýře
 - Kraniální část parasympatiku zachována
 - n. X. ► žaludek, tenké střevo a větší část tlustého střeva

2. Oblast dolních torakálních, lumbálních a sakrálních segmentů

- L4-S2:
 - Částečná porucha funkce sfinkterů
 - Porucha sexuálních funkcí:
 - Erektilní dysfunkce (paradoxně někdy priapismus)
- S3-S5
 - Bolest v perianogenitální oblasti
 - Absence análního a bulbokavernózního reflexu
 - Sfinkterové poruchy (inkontinence moči a stolice)
- Obecně:
 - Ventilace plic nenarušena
 - Funkce sympatiku zachována
 - Ztráta volních pohybů a cití v dolní polovině těla = paraplegie
 - Narušena funkce kaudálního parasympatiku ► inkontinence moči a stolice
 - Ovariální a menstruační cyklus nenarušeny
 - Po odeznění míšního šoku je možné vyvolání erekce a ejakulace taktilními podněty

C. Míšní šok

- Trvá několik dnů až několik týdnů
- Okamžitá chabá obrna, dočasná ztráta spinálních reflexů a cití pod lézí

- Postižena funkce močového měchýře, střev a rektu
- Porucha sympatiku v závislosti na lokalizaci
 - o ↓ schopnost termoregulace a udržování TK (může značně kolísat)
- Další komplikace:
 - o Neurogenní šok (cirkulační)
 - ↓ tonu sympatiku a ↑ tonu parasympatiku
 - Dysbalance vasokonstrikční a vasodilatační aktivity v oblasti arteriol a venul s převahou vasodilatace
 - Bradykardie, pokles srdečního výdeje a významná hypotenze

1. Horní oblast

- Dýchací systém:
 - o ↓ plicní ventilace
 - o Ztráta kašlacího reflexu
- Pohybový systém:
 - o Areflexie a chabá obrna všech 4 končetin a části trupu
 - o Anestezie
 - o Chybí chladový třes
- Termoregulace:
 - o Chybí chladový třes
 - o Ztráta funkce sympatiku ► omezení změn prokrvení a pocení
- Trombogenní stav:
 - o Vasodilatace venózní části ► ↓ preloadu ► zpomalení proudu krve ► ↑ riziko venózní trombózy a embolizace do plic
- Močový měchýř:
 - o Ztráta volní kontroly i mikčního reflexu
 - o Přeplnění ► překonání sfinkterů (hrozí poškození funkce m. detrussor urinae)
 - o ↑ riziko močových infekcí (stagnace)
 - o ↑ ztráty K^+ , Ca^{2+} a PO_4^{3-} ► ↑ riziko konkrementů
- GIT:
 - o ↓ motility
 - o Ztráta defekačního reflexu
- Pohlavní ústrojí:
 - o U mužů erektilní dysfunkce a neschopnost ejakulace
- Metabolismus:
 - o Vzniká negativní dusíková bilance (převaha katabolismu)
 - o ↑ vylučování K^+ , Ca^{2+} a PO_4^{3-} ► močové konkrementy

2. Dolní oblast

- Poruchy omezeny na část těla
- Není narušena plicní ventilace a termoregulace
- S segmenty a cauda equina:
 - o Postižení příslušné oblasti trvalou chabou obrnou a ztrátou cití
 - o Neobnoví se mikční reflex

3. Odeznění míšního šoku

- Obnovování reflexů od kaudo-kraniálním směrem
- Jeden z prvních je reflex análního svěrače ► mikční reflex (v případě neporušení S segmentů a cauda equina)
- Chabá obrna ► spastická obrna + hyperreflexie šlachových motorických reflexů
- Porucha čítí přetrvává

172. Poruchy bazálních ganglií. Parkinsonova nemoc. Patogeneze hyperkinetických stavů

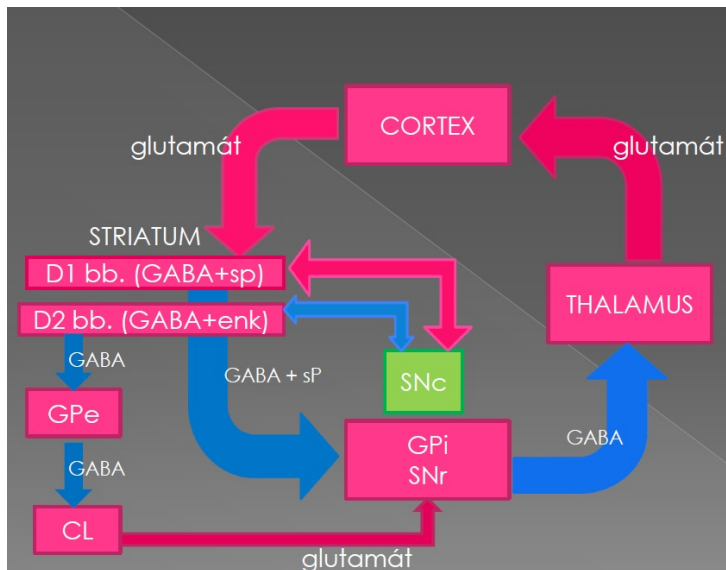
A. Extrapiramidový systém

- Součástí:
 - o Bazální ganglia
 - o Motorická jádra v mozkovém kmeni
 - o Motorická jádra talamu
 - o Mozeček
- U člověka slouží k udržování a modulaci svalového tonu, postoje a polohy
- vytváří předpoklady pro rychlé provedení pohybu

B. Bazální ganglia a jejich obecné poruchy

- Součástí:
 - o nc. caudatus a putamen (tvoří funkční jednotku – striatum)
 - o globus pallidus („pallidum“, zevní a vnitřní část)
 - o substantia nigra (pars compacta a pars reticularis)
 - o nc. subthalamicus
 - o nc. basalis Meynerti, nc. acumbens, nc. ruber a jádra amygdaly
- Slouží k vypracování mimovolných pohybových programů a účastní se řízení směrování, amplitudy, rychlosti a síly mimovolných a volných pohybů
- Projevy poškození:
 - o Poruchy svalového tonu (rigidita, dystonie)
 - o Poruchy postoje (flexe trupu a šíje, tendence k pádům)
 - o Snížená pohybová aktivita (bradykinesis, akinesis, hypokinesis, hypomimie)
 - o Mimovolní patologické pohyby (hyperkinesis)

- Zapojení:



1. Rigidita

- = dlouhodobé zvýšení základního svalového tonu
- sval klade zvýšený odpor v celém rozsahu pohybu při aktivním i pasivním pohybu
 - o (svalová spasticita při centrálních typech obrny ► ↑ napětí jen na počátku pohybu = „fenomén sklapovacího nože“)
- Pasivní pohyb:
 - o Změna délky ► reflexní svalová kontrakce ► trhavý (sakadovitý) pohyb
 - = „fenomén ozubeného kola“

2. Dystonie

- přetrvávající svalové stahy působící kroucení postižených částí těla a často změnu jejich základního postavení
- zvýrazňuje se při volním pohybu
- fokální, multifokální, segmentový či generalizovaný rozsah, hemidystonie
- nejspíše zvýšená aktivita spojení mezi striatem a pallidem způsobená zvýšeným cholinergním přenosem (Ach)
- Etiologie:
 - o Idiopatická dystonie
 - o Sekundární dystonie (jako důsledek poškození mozku):
 - Perinatální poškození CNS (perinatální encefalopatie)
 - Mozkové krvácení, úraz, zánět
 - Přejídná hypoxie (např. po těžké otravě CO)
 - Intoxikace
 - Metabolické poškození (např. při Wilsonově chorobě)

3. Bradykineze

- zpomalený průběh pohybu

4. Hypokineze

- snížení rozsahu pohybu

5. Akineze

- porucha zahájení volných pohybů

6. Hyperkineze

- Několik klinických forem
- společná vlastnost je, že zesilují při emocích, úzkosti a snaze po volných pohybech
- obvykle mizí ve spánku

Balismus

- nadměrně velké, rozmáchlé a špatně cílené pohyby končetin s prudkým začátkem pohybu
- nejčastěji poškození nc. subthalamicus

Choreatické pohyby

- rychle, nestereotypní a nerytmické pohyby svalů hlavy, obličeje, trupu nebo končetin
- obvykle kroutivý charakter
- postižení putamen ► nadměrná dopaminergní aktivita
- Etiologie:
 - o Neurodegenerativní onemocnění
 - o Hypoxie, perinatální encefalopatie
 - o Metabolické poruchy (např. jaterní encefalopatie)
 - o Intoxikace, streptokokové infekce

Atetóza

- Varianta chorey
- Pomalé kroutivé pohyby postihující svaly hlavy, trupu nebo končetin a rovněž svalstvo mimické
- Bývá postižena i řeč = nejasná a „rozmazaná“

Torticollis

- varianta chorey
- pomalé, kroutivé pohyby krku

Myoklonus

- nepravidelné (vzácněji rytmické) prudké svalové záškuby
- Typy:
 - o Fokální, multifokální, segmentový, generalizovaný
- Patogenese:
 - o ↑ dráždivost skupin neuronů náležejících k eferentnímu motorickému systému
 - o Dle lokalizace dělení:
 - Kortikální: nejčastěji obličej a končetiny
 - Subkortikální: např. oční svaly
 - Spinální: segmentálně či fokálně končetiny nebo trup
- Fyziologické formy:
 - o během spánku či úzkosti

- škytavka
- Etiologie:
 - Elektrolytové poruchy, intoxikace, léky
 - Poškození CNS hypoxií, úrazem, CMP, nádorem, demyelinizačním procesem
 - Idiopatický Myoklonus
 - Někdy jako součást epileptického záchvatu

Tiky

- stereotypní pohyby nebo zvukové projevy (pokašlávání) částečně potlačitelné vůlí
- mývají nutkavý ráz a různý stupeň komplexnosti
 - stereotypní klonické nebo tonické pohyby v obličeji, okusování nehtů, ...
- zhoršují se při soustředění, stresu, úzkosti, vzrušení
- jejich realizace je provázána určitým vnitřním uvolněním
- mohou se vyskytovat i ve spánku
- poruchy funkce bazálních ganglií při spouštění motorických programů na podkladě zvýšené aktivity dopaminergního systému

Třes (tremor)

- mimovolné, rytmické pohyby ve všech směrech pohybu
- Patogenese:
 - Spontánní oscilace v okruzích ovlivňujících motorické jednotky
- Zdroje oscilace:
 - Periferní reflexní oblouk
 - Bazální ganglia, mozeček
 - Dentato-rubro-olivární trojúhelník
- Dělení:
 - Klidový třes, posturální třes, kinetický třes
- Fyziologické formy:
 - Třes k termogenezi ► ↑ citlivosti svalových vřetének adrenalinem (může se objevit i v souvislosti se silnými emocemi, úzkostí a vyčerpáním)

C. Hypertonicko-hypokineticé syndromy – Parkinsonismus

1. Parkinsonismus

- = klinický syndrom:
 - hypomimie, flexe trupu
 - zpomalení volných pohybů a porucha chůze (připomíná stařeckou chůzi)
 - ztížen přechod z klidu do pohybu
 - rigidita svalů, klidový třes
- Syndromy parkinsonismu:
 - Parkinsonova nemoc
 - Progresivní supranukleární degenerace
 - Kortikobazální degenerace
 - Nigrostriatální a olivopontocerebelární atrofie
 - Parkinsonismus z jiných příčin
- Společný znak:

- poškození (nízká aktivita) nigrostriálního dopaminergního systému

2. Parkinsonova nemoc

- Většinou u jedinců starších 60let
- **Etiologie:**
 - neznámá
 - předpokládá se vliv exogenních toxinů – možná herbicidy (epidemiologická studia v oblastech s intenzivní zemědělskou výrobou)
 - Endogenní látky – ROS při metabolismu dopaminu
 - u 20 % pacientů vliv dědičnosti (AD, AR)
- **Patogeneze:**
 - apoptóza pigmentových dopaminergních neuronů projikujících ze substantia nigra do striga, ztráta je rovněž znakem stáří
 - ► GPI a SNr zesíleně inhibuje thalamus ► ten neaktivuje cortex ► hypertonicko-hypokinetický syndrom
 - příznaky závisí na stupni deficitu dopaminu ve srovnání s cholinergní aktivitou (proto se dá třes léčit anticholinergiky)
- **KO:**
 - V časných fázích nespecifické příznaky: pokles hlasitosti, únava, apatie
 - Poruchy chůze:
 - Obtíže se zahájením chůze ► poté krátké kroky
 - Obtíže zastavit či změnit směr chůze (otáčejí celé tělo)
 - Časem se může rozvinout akineze
 - rigidita
 - zejména flexory ► flexní držení trupu a končetin
 - hypomimie – minimum emocionálních výrazů
 - Také postižení ANS
 - zvýšené pocení
 - systémová hypotenze
 - periferní vazomotorická nestabilita
 - poruchy vyprazdňování močového měchýře a zácpa

D. Hyperkinetické syndromy

- Zeslabení inhibice thalamu ► ↑ aktivace cortexu ► hyperkineze

1. Huntingtonova nemoc (Huntingtonova chorea)

- Patogeneze:
 - Degenerace neuronů striata (konkrétně D2 buňky) ► inhibice GPI a SNr ► zeslabení inhibice thalamu ► ↑↑ aktivace motorického cortexu ► hyperkineze
- Etiologie:
 - Vrozené AD onemocnění
 - huntingtin (4. chromozom) – opakující se CAG sekvence – čím více kopií, tím časnější nástup nemoci
- KO:
 - Progresivní hyperkineze

- Demence subkortikálního typu:
 - Ztráta paměti, zpomalení duševních pochodů
 - Apatie, emoční labilita a zanedbávání hygieny

2. Wilsonova nemoc (hepatolentikulární degenerace)

- Patogenese:
 - Mutace genu kódujícího transmembránovou ATPázu transportující Cu ► neefektivní vazba Cu na ceruloplazmin (jeho funkce neznámá)
 - Cu se hromadí v různých tkáních:
 - Mozková kůra ► mentální retardace
 - Basální ganglia
 - ► atrofie putamen ► dystonie, rigidita, rozmáchlé pohyby
 - Játra ► jaterní cirhóza
 - Pankreat, ledviny, kosti, kostní dřeň, klouby
 - Příštítná tělíska
 - Rohovka ► Kayserův-Fleischerův prstenec
- Etiologie:
 - AR onemocnění
- KO:
 - Hlavně poškození jater, hemolýza a postižení extrapyramidového systému (atrofie putamen)
 - Kayserův-Fleischerův prstenec
 - Mentální retardace

3. Sydenhamova chorea (tanec sv. Víta)

- Patogenese:
 - Postižení striata (corpus Luysii a nc. subthalamicus) ► ↓ obsah GABA ► hyperkineze
- Etiologie:
 - Streptokoková infekce
- KO:
 - Vyskytuje se jako jeden z příznaků revmatické horečky
 - Obvykle po 3-4 měsících zcela vymizí

173. Poruchy mozečku.

A. Obecně

- **Funkce:**
 - Řízení opěrné motoriky
 - Řízení postavení těla a jeho jednotlivých částí (udržování axiální rovnováhy)
 - Koordinace volných pohybů s aktivitou posturálního svalstva (zajišťuje hladkost, plynulost, přesnost a přiměřenost pohybů)
- **Anatomie:**

- Archicerebellum (flokulo-nodulární lalok)
 - Především kontrola rovnováhy
- Paleocerebellum (pření lalok, část vermis, tonsily)
 - Správné napětí posturálního svalstva
- Neocerebellum (hemisféry a střední část vermis)
 - Programy pro volní motoriku

B. Poruchy mozečku

- Symptomy:
 - Poruchy rovnováhy vzniklé ztrátou kontroly axiálních svalů
 - Hyperkineze (dysmetrie)
 - Intenční třes
 - Ataxie (špatná koordinace volných pohybů)
 - Poruchy stoje
 - Svalová hypotonie

1. Poruchy stoje (ataxie stoje, astazie)

- způsobeny hypotonií svalů a svalových skupin povětšinou s hyperreflexií
- tzv. cerebelární ataxie
 - nehorší se při zavření očí (na rozdíl od sensorické nebo spinální ataxie)
- Stoj:
 - nejistý o široké bázi s tendencí k pádům na jakoukoli stranu
- Chůze
 - vrávoravá a nejistá se širokou bází s možností pádu
- Držení těla
 - spontánní deviace na stranu mozečkové léze
- Axiální svalstvo:
 - Porucha koordinace ► problémy při změně polohy těla, vzpřimování, posazování a udržování stoje = tzv. „velká paleocerebelární asynergie“

2. Hypermetrie (Neocerebellum)

- zpomalené zahajování a opožděné zastavování pohybů ► hypermetrie
- špatná koordinace mezi agonisty a antagonisty ►
 - dysmetrie
 - neocerebelární asynergie (postiženy zejména koordinované pohyby)
 - intenční třes
 - adiadochokineze (neschopnost provádět rychle alterované pohyby)
- třes axiálního svalstva ► titubace (kolísání) trupu při stání či sezení
- rozklad pohybů na prvky ► „skandovaná“ řeč
- úchylnky stoje a chůze k postižené straně
- neschopnost okamžitě snížit svalovou sílu při zmizení odporu („rebound“ fenomén)
- ► ► celková neobratnost, nepřesnost a neúměrnost při provádění pohybů = neocerebelární ataxie

3. Nystagmus ve směru poškození

- Důsledek třesu okohybných svalů

4. Ostatní

- poruchy vidění
 - o dysmetrie okohybných svalů
- Svalová slabost (mozečková hypotonie)
- Odpor kladený pasivním pohybům je snížený

C. Příčiny poškození

- Vaskulární příčiny
- Nádory mozečku
- Poruchy myelinizace – sclerosis multiplex, akutní diseminovaná encefalomyelitida
- Toxické poškození, deficit vit. B1
- Malformace
- Spinocerebelární degenerace
 - o Friedreichova ataxie
 - AR
 - Frataxin: mitochondriální protein, funkce spojena s metabolismem železa
 - Začátek v první dekádě života
 - Ataxie, špatné pohyby končetin a dysartrie, hyporeflexie až areflexie
 - Babinského reflex je pozitivní
 - Postižen i aferentní systém ► analgezie, termanestézie a ztráta vedení taktilních podnětů
 - o Ataxia teleangiectatica
 - AR
 - Gen ATM (22. chromosom) ► ↓ schopnost reparace DNA
 - ataxie, dyskineze a teleangiektázie v kůži, spojivkách, plicní cirkulaci, játrech a jinde
 - ↑ vnímavost k infekcím v důsledku imunodeficience
 - ↑ výskyt nádorů

174. Demyelinizace. Roztroušená mozkomíšní skleróza

A. Demyelinizace

- Většinou získaná onemocnění
- myelinové pochvy postiženy více než samotné axony
- Dělení:
 - o Vlastní demyelinizace
 - myelinové pochvy normálně vytvořeny, během postnatálního života degradace
 - o Dysmyelinizační onemocnění

- poruchy tvorby myelinu = leukodystrofie
- Patogeneze:
 - demyelinizace ► zpomalení až blokáda vedení vzruchu
 - AP jsou v jednotlivých axonech propagovány různou rychlostí ► ztráta normální synchronizace vedení
- Příčiny
 - Autoimunitní u sclerosis multiplex
 - Virová infekce
 - akutní diseminovaná encefalomyelitida
 - akutní nekrotizující hemoragická encefalitida
 - bakteriální infekce
 - terciární syfilis
 - Poruchy výživy a vodního a minerálního hospodářství
 - deficit vit. B12...
 - Následek hypoxie a ischemie

B. Sclerosis multiplex

- etiologie:
 - Převážně získané onemocnění
 - imunitní vlivy, okolní prostředí, geografická a genetická predispozice
- Výskyt:
 - častěji ženy mezi 20. a 30. rokem života
 - více v mírném pásu (v Africe téměř neznámé onemocnění)
- Morfologie:
 - perivaskulární infiltráty (plaky) v bílé hmotě CNS
 - T-, B-lymfocyty a makrofágy
 - masivní destrukce myelinu
 - axonální transekce (zpretrhání axonů)
 - po ukončení akutní fáze částečná remyelinizace ze zachovaných oligodendrocytů
- Patogeneze:
 - Autoimunitní pochody
 - Aktivace CD4⁺ a CD8⁺ lymfocytů a makrofágů ► cytokiny
 - ► napadání oligodendrocytů cestou Fas/Fas-ligand
 - Ig proti myelinu
- KO:
 - Zpočátku klinicky němé
 - zde průkaz jen pomocí MRI a evokovaných potenciálů
 - Počet ztracených axonů rozhoduje o míře poruchy
 - ztráta 40 % a méně nebývá klinicky manifestní
 - epizody a exacerbace neurologických poruch eferentního a aferentního systému
 - častou iniciální fází je postižení n. opticus – retrobulbární neuritida
 - častěji svalová slabost jedné nebo více končetin, parestázie, jednostranné oslabení až ztráta zraku

- Dg.:
 - o stanovení evokovaných potenciálů
 - odráží zpracování fyzikálních podnětů ► posouzení funkce aferentního systému a stupně demyelinizace
 - prodloužena doba latence
 - o analýza likvoru
 - ↑ proteinů, bazický myelinový protein, ↑ lymfocytů a IgG
 - o průkaz plaků pomocí MRI

175. Poruchy kognitivních funkcí. Demence. Afázie

A. Kognitivní funkce CNS

- Struktury:
 - o Mozková kůra, mozkový kmen a talamus
- Kognitivní funkce:
 - o Vnímání okolního světa,
 - o sebeuvědomění, myšlení, poznávání nového,
 - o učení, paměť,
 - o plánování a cílevědomá činnost,
 - o porozumění, tvořivost,
 - o získané činnosti a aktivity:
 - Počítání, psaní, čtení, malování, ...

B. Poruchy kognitivních funkcí CNS

1. Afázie

- Porucha v pochopení a expresi slov
- léze levé hemisféry (specializace na jazyk u 90 % praváků a 60 % leváků)
- Typy:
 - o Wernickeova (senzorická) afázie
 - postižený není schopen interpretovat psaná nebo mluvená slova
 - o motorická afázie
 - postižení Brocova centra – motorická afázie
 - pacient rozumí, ale není schopen mluvit

2. Alexie

- Porucha čtení
- Poškození gyrus angularis (temenní lalok)

3. Agrafie

- Ztráta schopnosti psát
- Léze dominantního parietálního laloku (gyrus supramarginalis, gyrus angularis)

4. Syndrom opomíjení („neglect“ syndrom)

- Pacient není schopen orientovat se v levém prostoru, neschopnost popisovat levý prostor – jí jen z pravé poloviny talíře, ...
- Léze pravé hemisféry, nejčastěji cévní příhodou

5. Depersonalizace

- Složitá porucha uvědomění si sebe sama a svého vztahu k prostředí

6. Poruchy paměti – amnézie

- Paměť zahrnuje bezprostřední odpověď, schopnost učení, schopnost reprodukovat s úplnou přesností obdržené informace
- **Druhy paměti**
 - o Deklarativní paměť (ikonická, sémantická)
 - o Krátkodobá (bezprostřední)
 - o Dlouhodobá
 - podmíněno přenosem z krátkodobé
 - molekulární změny na membránách neuronů
 - umožněna funkcí limbického systému
 - zejména oblasti hippocampu, mamilárních tělísek a dorzomediálního jádra talamu
- **Poruchy**
 - o Selektivní/globální
 - o Anterográdní amnézie
 - o Retrográdní amnézie
- **Příklady**
 - o Korsakovova psychóza
 - při chronickém alkoholismu s deficitem vitaminů skupiny B, zejména B₁
 - neurologické příznaky + retrográdní amnézie s konfabulací
 - o posttraumatická amnézie
 - o infarkt v oblasti a. cerebri posteriori
 - o psychogenní amnézie
 - o funkční amnézie – hysterie u mladších jedinců

C. Demence

- = rozvrat intelektuální kapacity jedince jako důsledek difúzní nebo multifokální léze hemisfér
- Izolovaný syndrom/součást určitého onemocnění
- Není projevem normálního stárnutí!
- KO:
 - o neschopnost řešit problém, neschopnost pochopit vzniklou situaci
 - o „zpomalení“ myšlení, selhání paměti
- Dělení:
 - o Kortikální demence
 - především poruchy kognitivních funkcí a chování
 - o Subkortikální demence

- + poruchy extrapyramidového systému, motoriky a mozečkové příznaky
- Etiologie:
 - Kortikální demence:
 - Alzheimerova choroba
 - Pickova nemoc
 - Subkortikální demence:
 - Degenerativní stavy (Hunt., Park., ...)
 - Demyelinizační onemocnění
 - Hydrocefalus
 - Infekce (CJ, HIV, syfilis)
 - Metabolické příčiny (stavy po anoxii, Wils., karence vitamínů, ...)
 - Nádory
 - Toxiny (alkohol, CO, těžké kovy)
 - Vaskulární příčiny (chronické či opakované hypoxie)

1. Alzheimerova choroba

- Morfologie:
 - Postupná atrofie mozkové kůry
 - Nejvíce frontální, temporální a parietální lalok
 - „senilní plaky“ – hromadění A β -amyloidu
- Výskyt:
 - Sporadické x AD
 - ženy 2x častěji postiženy než muži
- Patogeneze:
 - mutace genu APP na 21. chromosomu
 - ► β -amyloidových peptidů ► A β -amyloidové plaky
 - prokazatelné v mozkové tkáni a kolem cév
 - ► hromaděný amyloid aktivuje fagocytyující buňky ► apoptóza neuronů
 - Forma s časným nástupem:
 - geny presenilin 1,2 – při jejich mutaci zvýšena tvorba A β -peptidů
 - uplatnění mutace genu pro apolipoprotein E
 - KO:
 - První progresivní ztráta paměti
 - Dále porucha prostorové orientace, jazykových funkcí
 - Nakonec změny osobnosti (apatie, letargie, paranoia, ...)

2. Pickova choroba

- Atrofuje zejména:
 - Frontální lalok
 - Porucha uskutečňování pohybových úkolů, apatie, nepozornost
 - ↑ sacího a úchopového reflexu
 - temporální lalok
 - poruchy jazykových funkcí
- Zajímavé je, že pacient si třeba nevybaví 1 osobu, ostatní poznává

176. Poruchy vědomí. Důsledky úrazů hlavy a mozkových lézí

A. Poruchy vědomí

- Bdělostní složka
 - závislá na aktivitě ARAS (RF mozkového kmene)
 - při metabolických poruchách a poruchách vnitřního prostředí ustávají funkce většinou směrem rostro-kaudálním
- Obsahová složka
 - vyžaduje funkci mozkové kůry

1. Kvantitativní poruchy vědomí

Mdloba (kolaps)

- náhlá, většinou krátce trvající a reverzibilní ztráta vědomí
- způsobená akutní mozkovou hypoxií vyvolanou poruchou perfúze mozku
- „krátkodobé kóma“

Snížené vědomí

- lehká porucha charakterizovaná otupělostí, netečností a zpomalením psychických reakcí

Somnolence

- pacient je spavý, lze jej vnějšími podněty aktivovat a probudit

Sopor (subkomatózní stav)

- těžká porucha vědomí, pacienta lze aktivovat s obtížemi, na krátkou dobu a neúplně
- může být ↓ výbavnost šlachosvalových reflexů

Kóma

- pacient nereaguje ani na bolestivé podněty
- příznaky postižení ANS se mění podle stupně kómatu
- hluboké kóma je charakterizováno nepřítomností obranných reflexů – např. rohokového

Vegetativní stav (apalický syndrom)

- od kómatu se liší dlouhými periodami spontánního otevření očí ► zachovalá funkce ARAS
- jeho spojení s mozkovou kůrou je přerušené
 - nelze navázat kontakt, nemluví,
 - dýchá spontánně, může polykat a má zachované některé reflexy
 - = rozsáhlé postižení neocerebela

2. Kvalitativní poruchy vědomí

Obnubilace (mráкотný stav)

- zachována schopnost orientace v prostou a schopnost provádět některé naučené pohybové stereotypy, které však nemají žádný účel

- chování je změněné

Delirium (obluzení)

- náhlá časová a prostorová dezorientace spojená s halucinacemi, snovými prožitky

Amentní stav (zmatenost)

- „delirium“ bez halucinací
- Provází ho stavy úzkosti, bezradnosti a inkoherentního myšlení s okamžiky normálního stavu

Somnambulismus (náměsíčnost)

- nedokonalé probuzení z non-REM spánku, na své chování si pacient po probuzení nepamatuje

3. Etiopatogeneze poruch vědomí

- Nedostatek substrátů
 - o Hypoxie, ischemie, hypoglykémie
- Poruchy vnitřního prostředí
 - o Hypo – a hypertermie
 - o Poruchy vodního a iontového hospodářství
 - o Některé endokrinní poruchy
 - o Infekce, laktátová acidóza, jaterní selhání
 - o urémie, hyperkapnie, sepse
- Exogenní toxiny
 - o Předávkování, vedlejší účinek léků, Návykové drogy
 - o Etylalkohol, metylalkohol, etylenglykol
 - o Těžké kovy, organofosfáty, kyanidy
- Kompresivní léze CNS
- Destruktivní léze CNS
- Vaskulární a degenerativní léze CNS

B. Důsledky úrazů hlavy a mozkových lézí

1. Přímé poškození činnosti mozku při úrazech hlavy

- Nejčastějším typem je **difuzní poškození axonů**
- Postižena zejména bílá hmota (nejvíce corpus callosum)
- Jako důsledek vzájemného posunu vrstev mozkové tkáně při jejím zrychlení či zpomalení (náraz hlavy či úder do hlavy)
- Důsledky:
 - o Ztráta schopnosti vytvářet paměťové stopy
 - ► pouřazová anterográdní amnézie
 - o Přechodné narušení normální mozkové činnosti
 - ► různý stupeň porušení vědomí
- Varianty:
 - o Poškození mozkového kmene ► dočasná ztráta reaktivity zornic na světlo, zpomalené dýchání a srdeční činnost

- Trvalé přerušení mezi kůrou, podkorovými oblastmi a mozkovým kmenem
 - ► vegetativní stav (dekortikace)
 - Oproti kómatu dlouhé období otevření očí
 - Spontánně dýchá
 - Zachovány některé reflex (úchopový, pohyby očí, ...)
 - Končetiny spastické
 - Nereaguje smysluplně a chybí jakýkoli slovní projev
- Klinické ukazatele:
 - Trvání poúrazové amnézie
 - Určení stupně axonálního poškození
 - Vědomí
 - Zjištění případného poškození v oblasti mozkového kmene a mozkové kůry
 - Otevření očí
 - Spontánní/slovní výzva/bolestivý podnět/chybí
 - Stupeň poškození mozkového kmene (odráží aktivitu RAAS)
 - Reaktivita zornic na světelný podnět
 - Funkce mezencefala a II. a III. hlavového nervu
 - Korneální reflex a pohyby očí
 - Funkce v oblasti pons cerebri
 - Spontánní plicní ventilace, polykací reflex a kašel
 - Funkce v oblasti medulla oblongata
 - Postižení verbální komunikace
 - Orientovaná konverzace/zmatená/neadekvátní výrazy/jen zvuky/chybění
 - Postižení motorických funkcí
 - Vykoná pohyb/lokalizuje pokus o pohyb/bolestivý reflex/↑ aktivita flexorů/ ↑ aktivita extenzorů/chybí

2. Sekundární poškození mozku při úrazech

- Způsobené mozkovou hypoxií
- Vědomí:
 - Může být ztráta vědomí, zde ale až po určité době po úrazu! (primární vs. sekundární)
 - Může navázat na primární poškození
- Perfúzní tlak v mozkové cirkulaci:
 - ΔP = střední arteriální tlak – intrakraniální tlak!
 - Intrakraniální tlak asi 5-10 mmHg
 - ΔP normálně asi 85-80 mmHg
- Etiologie:
 - Hypoxie cirkulační/ischemické/stagnační
 - ↑ intrakraniální tlak
 - Arteriální hypotenze
 - ↓ saturace (hypoxémie ► ↑ průtoku krve mozkovou cirkulací)
 - Kombinace
- Role CO₂:

- Hyperkapnie ► vasodilatační účinek na mozkovou cirkulaci
- Hypokapnie ► vasokonstriční účinek na mozkovou cirkulaci
- Poúrazová péče:
 - Inhalace kyslíku a určitý stupeň hyperventilace u intubovaného pacienta
 - ► ↓ rozvoje edému mozku
- Cushingův reflex:
 - Může vzniknout u vysokého stupně hypoxie zasahující mozkový kmen
 - ► velmi silná aktivace sympatiku ► A a NA ► silná vasokonstrikce a aktivace srdeční činnosti ► ↑ aKT a přechodné zlepšení perfúze mozku

3. Mozková smrt

- Ireverzibilní kóma, jehož součástí je ireverzibilní přerušení funkcí mozkového kmene
- Rostro-kaudální směrem
- KO odumírání mozkového kmene:
 - n. II. a III.
 - Zornice ve stření poloze, nereagují na světlo
 - Irigace zevního zvukovodu a bubínku ledovou vodou nevyvolá pohyb očí ve směru chladové stimulace (okulovestibulární reflex)
 - n. V., VI. a VII.
 - Temporomandibulární kloub
 - Zatláčení na oba kondyly nevyvolá bolestivý reflex
 - Chybí korneální reflex
 - n. VIII., X. a XI.
 - Chybí kašlací při podráždění bronchů katetrem zavedeným pro odsávání bronchiálního sekretu
 - i.v. atropin nevyvolá tachykardii
 - Chybí spontánní plicní ventilace

177. Poruchy spánku

A. Spánek

- Střídání bdělosti a spánku řízeno „pacemakerem“ v nc. suprachiasmaticus hypothalami, který má přirozený rytmus o něco delší než 24 h (24,5-25 h)
- významnou úlohu má melatonin
 - ve větší míře epifýza
 - v menší části také retina a duhovka
- **Non-REM (synchronní) spánek**
 - útlum činnosti mozkové kůry
 - 4 stadia, pomalé vlny na EEG
- **REM (paradoxní) spánek**
 - rychlé pohyby očí (rapid eye movement),
 - EEG aktivita podobná stavu bdělosti,
 - snová mentální aktivita
 - vyvolán zastavením činnosti noradrenergických buněk v locus coeruleus

(„REM OFF“ buňky) a činností acetylcholinergních buněk v oblasti locus coeruleus („REM ON“ buňky)

- obě fáze se střídají po 60-90 minutách
- Usnutí díky zvýšené tvorbě melatoninu a utlumení ARAS

B. Poruchy spánku

1. Insomnie (nespavost)

- Potíže s usínáním, předčasné probuzení nebo neklidný a přerušovaný spánek
- Etiologie:
 - o úzkostné neurózy, deprese
 - o psychofyzilogická insomnie – jedinci obávající se neusnutí;
- Komplikace:
 - o Spolupodílí se na vyvolání nebo zhoršení mnoha neurologických a interních onemocnění
 - Parkinson, demence, sclerosis multiplex
 - onemocnění myokardu, bolestivé stavy

2. Hypersomnie

- Etiologie:
 - o Organické a toxické poškození mozku, neuróza
- Narkolepsie
- záchvatovité epizody spánku během dne (5-30 minut)
 - nedostatek orexinu (hypokretinu)

Kataplexie

- náhlá ztráta svalového tonu po emoci

Spánkové obrny

- znemožněny volní pohyby

3. Kvalitativní poruchy spánku

Somnambulismus (náměsíčnost)

- vzniká nedokonalým probuzením z hlubokých stadií synchronního spánku

Pavor nocturnus (noční děs)

- vzniká abnormálním a nedokonalým probuzením

Spánková apnoe

- Centrálního původu
 - o porucha činnosti dechových center
- Přechodná obstrukce dýchacích cest
 - o apnoe trvá 15-30 s
 - o ↑ paCO₂ stimuluje dechová centra k obnovení činnosti a dojde k probuzení
 - o více u mužů mezi 40.- 60.rokem (anatomické predispozice)

- Ukončena mohutnou noradrenergí reakcí ► ↑ srdeční frekvence, KT + známky aktivizace EEG
- Komplikace:
 - o ↑ výskytu hypertenze, ICHS a iktů
 - o ↓ mentální výkonnost, úroveň bdělosti a pozornosti

178. Poruchy mozkové cirkulace. Mozkový edém. Nitrolební hypertenze

A. Intrakraniální hypertenze

- Intrakraniální tlak:
 - o Faktory:
 - Objem mozkové dutiny, objem mozkové tkáně, krve a MMM
 - o za normálních podmínek 5-10 mmHg
- Intrakraniální hypertenze:
 - o Expanzivní nitrolební procesy (krvácení, nádory – primární/metastázy)
 - o Porušení cirkulace likvoru
 - o Edém mozku
- Variace:
 - o Před uzavřením švů:
 - Tkáň plastická
 - o Po uzavření švů:
 - edém papily optického nervu, útlak prodloužené míchy
 - hrozí ischemie mozku
- Stádia:
 - o Plně kompenzovaná
 - ↑ intrakraniálního tlaku ► ↓ produkce a ↑ resorpce CSF
 - o Částečně kompenzovaná
 - Perfuze mozku s neměnností kvůli ↑ systémového aKT
 - ↓ objem intrakraniální cirkulující krve
 - Bez účinného terapeutického zásahu ► dekompenzace
 - o Dekompenzovaná
 - Poškození ischemií
 - Posuny mozku až herniace
 - ↑↑ systémového aKT + ↓ srdeční frekvence
 - Ischemie ► hypoxie a ↑ pCO₂ ► vasodilatace ► ↑↑ intrakraniálního tlaku
- KO:
 - o nauzea, zvracení, bolesti hlavy
 - o závratě, poruchy vidění, poruchy vědomí
- Edém mozku:
 - o Etiologie:

- Mozkové trauma, nádory, hypoxie, porucha systémového vodního a minerálního hospodářství
- Patogenese:
 - Přímé poškození: prodloužení difúzních drah
 - Nepřímé poškození: utlačení cirkulace

B. Intrakraniální krvácení

1. Epidurální krvácení

- nejčastěji a. meningeae media, můžou i venózní splavy
- KO:
 - charakteristická dvoufázová ztráta vědomí
 - první ztráta bezprostředně po úrazu – commotio cerebri
 - druhá za několik hodin až dnů – roste hematom
 - bolesti hlavy, meningeální příznaky
 - homolaterální mydriáza
 - příznaky z poruch funkce mozečku a homo – nebo heterolaterální hemiparézy

2. Subdurální krvácení

- Etiologie:
 - Většinou způsobeno poruchou žilní stěny
 - V 50 % vzniká po fraktuře
 - Spíše u starších jedinců s křehkými cévami
- Dělení dle průběhy:
 - Akutní subdurální hematom
 - Během několika hodin až dnů po úrazu
 - Provázen homolaterální mydriázou a kontralaterální hemiparézou
 - V 1/3 může být bilaterální
 - Subakutní subdurální hematom
 - Benignější
 - Rozvoj během 7–10 dnů
 - Chronický subdurální hematom
 - Spíše u starších až starých osob, často u stavů spojených s atrofií mozku (alkoholismus, ...)
 - Úraz může být malý, a proto může být opomenut
 - Většinou se stabilizuje

3. Subarachnoidální krvácení

- Etiologie:
 - Často ruptura aneuryzmatu
 - Aterosklerotický proces, arteriální hypertenze
 - PAN
 - Porucha koagulace
- KO:
 - Náhlá intenzivní bolest
 - Projevy závisí na lokalizaci

4. Intracerebrální krvácení

- Etiologie:
 - o Nejčastěji kombinace arteriální hypertenze a aterosklerotického procesu
- Často a. lenticulostriata

179. Hydrocefalus. Změny složení likvoru.

A. Likvor a jeho funkce

- Funkce likvoru:
 - o polštář, drenáž, intracerebrální transport, homeostáza, nutriční (AMK?)
- Produkce:
 - o asi 500-600 ml/den
 - o pokud perfúzní tlak <55mmHg ► ↓ produkce
 - o 40 % vzniká v plexus chorioideus, dále ependym a subarachnoidální prostor
 - o Intenzita sekrece:
 - Rozhoduje Na/K pumpa a karboanhydráza
 - ► Na⁺ a HCO₃⁻ do likvoru a K⁺ do IC prostoru
- Resorpce:
 - o Na úrovni durálních sinusů „vypouštění“ do venózní cirkulace
 - o Nejdůležitější jsou arachnoidální klky v sinusech durae matris a Pacchioniho granule
- Faktory cirkulace likvoru:
 - o Tvorba
 - o Arteriální pulsace
 - o Respirační pohyby
 - o Tlakový gradient mezi dutými sinusy a arachnoidálními klky
 - o Mechanické překážky
 - o ► likvorová hypotenze
 - opakovaná lumbální punkce, mozková píštěl
 - o ► Likvorová a intrakraniální hypertenze
 - Z hypersekrece: virové a bakteriální záněty mening a mozku
 - Z venostázy: chronické cor pulmonale

B. Změny složení likvoru

- Zvýšení glukózy – hyperglykémie
- Zvýšený laktát – bakteriální infekce
- Zvýšené množství lipidů – destruktivní procesy (demyelinizace, encefalomalacie, encefalitidy)
- Průkaz proteinů – cévní léze CNS (IgG, albumin, transferin), také demyelinizační procesy – zvýšen bazický myelinový protein
- Zvýšené lymfocyty – autoimunitní choroby, virové choroby
- Polymorfonukleáry – hnisavé nitrolebeční a nitropáteřní procesy

- Erytrocyty, hemoglobin, bilirubin, methemoglobin – intrakraniální krvácení

C. Hydrocefalus

- Charakterizován ↑ objemu CSF a dilatací mozkových komor
- Etiologie:
 - o nadprodukce/snížená resorpce/obstrukce (nejčastější)
 - o Vrozené příčiny
 - Stenóza či aplazie aquaeductus mesencephali
 - atrézie foramina Magendie a Luschkae
 - o Získaný
 - hydrocefalus e vacuo
 - atrofický (hydrocefalus + úbytek mozkové tkáně):
 - Senilní demence, Alzheimerova nemoc, multiinfarktová demence, stavy po těžkých úrazech hlavy, infekcích a intoxikacích
 - Většinou není spojen se ↑ intrakraniální tlaky
 - Z poruchy cirkulace:
 - Většinou jako následek expanzivního procesu
 - Jednostranné postižení/oboustranné postižení
 - nejčastěji procesy v/kolem Sylviova kanálku

180. Poruchy vestibulárního systému

A. Vestibulární systém

- Funkce:
 - o Pocit rovnováhy (+ zrakové a propriocepční vjemy)
 - o Stabilní poloha hlavy
 - o Stabilizace viděného obrazu na sítnici
 - o Rovnováha v průběhu tělesného pohybu
- Skladba:
 - o Polokruhové kanálky, sakulus a utrikulus
 - Vše uložené ve spánkové kosti
- Utrikulus a sakulus:
 - o Vevnitř otolity
 - o Aferentní receptory jsou vláskové buňky stimulované otolity
- Polokruhové kanálky:
 - o Vláškové buňky ovlivňovány pohybem endolymfy při pohybech hlavy
- Hlavní místa projekce:
 - o Okulomotorický systém, mozeček a spinální mícha (prostřednictvím vestibulárních jader mozku kmene)

B. Poruchy vestibulárního systému

- Hlavní příznaky:

- Závrať, ztráta rovnováhy a nystagmus
- Nystagmus a závrať:
 - Vestibulární jádra-okohybné svaly ► fixace pohledu a zrakového vjemu při pohybech hlavy
 - Při dosažení maximální výchylky se oko rychle vrací do výchozí polohy a znovu fixuje vnímaný obraz = optokinetický nystagmus
 - Porucha informací ze statokinetického aparátu ► pohyb snímaného obrazu na sítnici a pocit závratí (otáčení, pohybu prostoru)
 - = falešné vjemy (halucinace) pohybu
 - Pocit rotace a neschopnost stát + nauzea, zvracení a pocení
 - Nystagmus vždy přítomen! (je hlavní zdroj závratě)
- Kinetózy:
 - Vznikají iritací labyrintu pohybem (lod', letadlo, ...)
 - Přechodné
- Méniérův syndrom:
 - Vzniká nejspíše na základě ruptury vnitřní labyrintové membrány způsobené nadprodukcí endolymfy
 - KO:
 - Opakované ataky závratí + přechodné ztráty sluchu a tinitus
 - Až úplná dysfunkce labyrintu a porucha sluchu může být trvalá

181. Poruchy zraku

A. Zrak

- **Sítnice:**
 - vlastní receptory:
 - Tyčinky
 - Obsahují červenou bílkovinu rhodopsin
 - ► osvětlení ► blednutí rhodopsinu ► bezbarvý opsin a aldehyd vit. A
 - Aldehyd dále redukován na vit. A
 - Aldehyd vit. A + opsin ► rhodopsin = resyntéza rodopsinu (fotoadaptace)
 - Porucha= šeroslepost (hemeralopie)
 - Čípky
 - Barevné vidění
 - Gangliové buňky
 - Vlákna ► n. opticus (► chiasma opticum ► křížení jen nasálních částí)
 - ostatní buněčné elementy
 - centrální část (macula lutea) obsahuje ve svém středu fovea centralis (v jejím centru je foveola)
 - obsahuje pouze čípky
 - je odpovědná za centrální (ostré) vidění a za barevné vidění

- pro normální vidění je důležité, aby paprsky směřovaly soustředěně do foveoly
- **Pohyb očí:**
 - Centra:
 - ve frontálních lalocích
 - symetrický pohyb očí na kontralaterální straně
 - v paramediální retikulární pontové oblasti
 - symetrický horizontální pohyb očí na ipsilaterální straně
 - Hlavové nervy:
 - n. III:
 - m. sfincter pupillae a ciliární svaly (konstrikce pupily a akomodace)
 - n. IV:
 - kontralaterální šikmý sval
 - n. VI
 - kontralaterální horní šikmý sval

B. Poruchy zraku

1. Poruchy pohybu očí (pohledu)

- Poruchy okohybných nervů a jejich jader v mozgovém kmeni
- Porucha okohybných svalů nebo nervosvalového přenosu
- Porucha koordinace pohybu očí ► diplopie

2. Poruchy vytvoření a analýzy zrakového vjemu

- Amblyopie (slabozrakost)
 - Neurologické a oční vyšetření v normě
 - Jako důsledek vývojových poruch
 - Decentralizace centrálních paprsků na sítnici ► diplopie ► potlačení funkce jednoho oka ► až amblyopie
- Poruchy sítnice bránící přesné centralizaci paprsků
 - Etiologie:
 - Poranění ► jizvy
 - Degenerace žluté skvrny
 - Záněty, DM a kongenitální léze
- Okluze a. centralis retinae
 - Náhlá ztráta vidění
 - Etiologie:
 - Trombus, embolie, vasospasmus
- Léze fasciculus opticus
 - Totální
 - Slepota (amaurosis)
 - Chybí zornicové reakce, mydriáza a atrofie papily
 - Částečná
 - Omezení zorných polí ve formě ostrůvků (skotomů)
- Chiasma opticum

- Totální léze
 - Oboustranná slepota
- Částečná léze
 - Bitemporální heteronymní hemianopsie (tumory hypofýzy)
 - Binazální heteronymní hemianopsie (aneuryzma a. carotis)
- Radiatio optice
 - Kontralaterální homonymní hemianopsie
 - Fotoreakce zachována (pupilomotorická vlákna odstoupila do colliculi superiores)
- Úplné oboustranné postižení zrakové kůry
 - Týlní lalok nad fisura calcarina a pod ní
 - Trauma, subdurální nebo subarachnoidální hematom
 - ► slepota
 - Jednostranná ► kontralaterálně hemianopsie
- Porucha dolní části area striata
 - Ztráta recepce v dolních polovinách sítnic ► ztráta vidění v horních polovinách zorných polí
- Porucha horní části fisura calcarina
 - Ztráta vidění v dolních polovinách zorných polí

182. Poruchy sluchu

A. Sluch

- Zevní zvukovod ► bubínek a sluchové kůstky ► perilymfa ► Cortiho orgán
- Aferentace:
 - n. VIII ► I. neuron (sluchová jádra míchy)
 - II. neuron (z větší části zkříženy, nc. olivaris superioris a nc. corporis trapezoidi)
 - III. neuron vytváří lemiscus lateralis a končí z větší části v coliculli caudales
 - IV. neuron prochází čtverohrbolím do corpus geniculatum mediale
 - V. neuron vede do Heschlových závitů v temporálním laloku
- Eferentace:
 - Koordinace vzájemné ušní závislosti

B. Poruchy sluchu

- Hypacusis, anacusis (surditas)
 - Porucha vedení, recepce, vedení ke korovým centrům
- Objektivizace pomocí prahového tónového audiogramu

1. Převodní poruchy sluchu

- Zevní zvukovod:
 - Cerumen obturans
- Střední ucho
 - Chronické otitidy

- Bubínek:
 - o Perforace
- Přechodné poruchy:
 - o Při sestupu z výšky ► retrakce bubínku, než dojde k vyrovnání tlaků
- Otoskleróza
 - o ↑ ztuhlost převodního aparátu ► ztráta citlivosti pro hluboké tóny
 - o Později i pro vysoké tóny
- Hyperacusis:
 - o Paréza m. stapedius nebo m. tensor tympani při periferní lézi VII. Nebo V.

2. Percepční poruchy sluchu

- Příčiny:
 - o Hluk o nadměrné intenzitě
 - Krátkodobě ► přechodné
 - Dlouhodobá expozice ► akustické trauma (trvalá hluchota)
 - Izolované akustické podněty (výstřel) poškozují více (na dlouhodobé se ucho adaptuje napětím m. tensor tympani a m. stapedius)
 - o Poruchy cirkulace endolymfy
 - ↑ množství, tlaku (endolymfatický hydrops) či změna iontového složení
 - Normálně má ↑ K⁺ (až 150)
 - mutace K⁺ kanálů ► ...
 - ↓ K⁺ diuretiky blokem Na/K/2Cl
 - o Ischémie
 - o Bakteriální a virové infekce (meningitidy, spalničky)
 - o Toxické vlivy (např. neomycin, ...)
 - o Neurinom n. VIII
 - o Léze korové oblasti
 - Jednostranná ► malý vliv (v každé jsou vlákna z obou uší)
 - Oboustranná ► hluchota, velmi vzácné
- KO:
 - o Zvuk je lateralizován do zdravého ucha

3. Ušní šelesty

- Tinnitus aurium
- Sluchové vjemy, které nejsou vyvolány zevními akustickými podněty
- Příčiny:
 - o Změna proudění krve v blízkosti vnitřního ucha
 - Arteriální stenózy, aneuryzmata
 - o Idiopatická: častěji
- Patogenese:
 - o Poškození Cortiho orgánu nebo poškození nervových drah, které způsobí ↑ vnímání zvuku v dané frekvenci
 - o Vnímání ↑ nervové napětí, soustředění a nedostatek jiných podnětů naopak ↓ vnímání během relaxace a snížené pozornosti

183. Bolest

- Subjektivní nepříjemný pocit zprostředkovaný aferentním systémem a mozkovou kůrou
- = signál nebezpečí
- Četné spojky ►
 - o nepříjemné pocity utrpení,
 - o aktivace sympatiku, případně i parasimpatiku,
 - o motorická reakce (únikový pohyb, změna svalového tonu, změna mimiky)
- Znamená signál nebezpečí
- Může pomoci k identifikaci a lokalizaci chorobného procesu,
- konečný vjem více záleží na zpracování prostřednictvím CNS než na charakteru původního podnětu
 - o hrají roli i zkušenosti (mohou bolest ↓ i ↑)
- **Nocicepce** = stereotypní přenos a zpracování signálu evokovaného aktivací speciálních receptorů
- **bolest** = je subjektivní vjem

A. Nociceptory

Polymodální nociceptory

- Citlivé na bolestivé mediátory, chlad, teplo a mechanické podněty

Vysokoprahové mechanoreceptory

- Reagují na velmi silný mechanický (tlak, tah, vibrace) nebo teplený podnět

Volná nervová zakončení

- Nejméně diferencované ze všech aferentních receptorů
- Nemají periferní strukturu (lamelární obal), která přenáší a „filtruje“ podněty z okolí
- Depolarizace:
 - o ↑ EC c K⁺, serotonin a bradykinin
- Citlivost:
 - o ↓ pH (v zaníceném abscesu pH až 5,9)
 - o ↓ Ca²⁺ ► ↓ prahu pro depolarizace pomocí EC c K⁺
 - o ↑ citlivosti pomocí mediátorů:
 - PGE₂, PGE₁leukotrieny, histamin ► stav hyperalgie
- Substance P (pain)
 - o uvolněná z volných nervových zakončení
 - o podporuje vazodilataci, vznik edému a degranulaci žírných buněk

B. Vedení bolesti

1. Vlákna vedoucí bolest

- Vlákna A δ :
 - o slabě myelinizovaná, vedou dobře lokalizovatelnou, ostrou bolest
 - o termální a mechanické podněty

- vlákna C:
 - o bez myelinové pochvy, hluboká, špatně diskriminovaná difúzní bolest
 - o jejich volná zakončení patří mezi polymodální receptory
- Vlákna A α /A β :
 - o Silně myelinizovaná, vedení taktilních podnětů, nejrychlejší

2. Dráhy bolesti na míšní úrovni

- Nocicepční vlákna primárního aferentního neuronu ► superficiální část zadních míšních rohů ► stoupají a sestupují a vytvářejí synapse s trojím druhem neurony zadních míšních rohů:
 - o Projekční neurony ► vedení informace do vyšších center CNS
 - o Lokální excitační interneurony
 - o Lokální inhibiční interneurony
 - Excitační a inhibiční interneurony regulují tok informací do CNS
- Přenos:
 - o Neurotransmitery: AK a neuropeptidy
 - Excitační: kyselina glutamové, enkefalin (spíše neuromodulátor)
 - Inhibiční: glycin

3. Přenos a percepce bolesti

- 4 systémy ► prostorová a časová lokalizace a motivačně-afektivní odpověď
- **Spinotalamický trakt**
 - o realizace rychlého přenosu a diskriminace bolesti
 - o ► VPL část talamu, somatosenzorická kůra a asociační korové oblasti
- **Spinoretikulotalamický trakt**
 - o Pomalý přenos s ne zcela přesnou lokalizací
 - o Podíl na chování a afekci při bolesti, difúzní uspořádání, fylogeneticky starší
 - o vlákna A α /A β a C ► RF talamus, gyrus postcentralis, asociační kůra
- **Spinoparabrachioamygdalární, spinoparabrachiohypotalamická**
 - o ovlivňují emoční složku bolesti
 - o Limbický systém hraje úlohu při autonomních reakcích a v motivačních mechanismech při agresivním nebo defenzivním chování i při bolesti, a též při vytváření paměťových stop pro bolest
- Asociační mozková kůra, somatosenzorická korová oblast
 - o Analýza informací ► pomocí eferentace odpověď (motorická či jiná)
 - o Umožňuje modifikace bolesti

C. Modulace bolesti

1. Modulace bolesti na úrovni míchy

- „vrátkový mechanismus“
 - o vysoké taktilní podněty (A α /A β) aktivují interneurony, které inhibují přenos bolestivých vzruchů vlákny A δ , C
 - o příznivý účinek akupresury a akupunktury při léčbě některých typů bolesti

2. Modulace bolesti na centrální úrovni

- Endogenní opioidní peptidy – enkefaliny, POMC, dynorfiny
- Descendentní serotoninergní a noradrenergní neurony jsou základními mechanismy pro modulaci bolesti

D. Typy bolesti

- **Dělení dle lokalizace:**
 - o Povrchová z kůže
 - lépe lokalizovaná, závisí na množství receptorů – více na rtech, rukou než zádech
 - o Parietální (z parietální pleury)
 - o Hluboká somatická z periostu, svalů a vaziva
 - tupý charakter, difúznější, delší trvání
 - o Viscerální
 - tupý charakter, difúznější, delší trvání
 - přenesená bolest (Headovy zóny) – projekce do oblastí povrchu těla, které jsou inervovány stejným míšním segmentem jako postižený orgán
 - v těchto místech je hyperestézie, vegetativní reakce a
↑ některých somatických reflexů
- **Kořenová bolest** – vzniká při iritaci zadních míšních kořenů – výhřez meziobratlové ploténky, dislokaci, fraktura obratlů, ... ostrá, pálivá bolest
- **Fantomová bolest** – pociťována v amputované části těla, regenerující neuron má snížený práh citlivosti
- **Kauzalgie** – stavy, kdy trvale senzibilizován neuron v zadních rozích míšních přenášejí bolestivé podněty – na tento neuron napojeno i vlákno od mechanoreceptorů – normálně nebolestivé podněty poté mohou vyvolat prudkou, nesnesitelnou bolest; vlivem sympatiku může bolest vzniknout i spontánně, bez taktilního podnětu
- **Neuralgie** – bolestivé pocity šířící se podél spinálních a hlavových nervů, typickým příkladem je herpes zoster
- **Bolest zubů** – v dřeni zubů pouze nociceptory
- **Centrální (talamická) bolest** – vzniká při lézích talamu, charakter prudkých nesnesitelných bolestí – mohou být vyvolány podněty taktilními, termickými i viscerálními

E. Bolest hlavy

- **Primární (funkční)**
 - o migréna, clusterová bolest, tenzní bolest
- **Sekundární (organická)**
 - o meningitis, nitrolebeční nádor, nitrolební hypotenze i hypertenze, vaskulární porucha, toxické látky, přenos bolestí z krční páteře, uší, hrtanu,
- **Extrakraniální zdroje bolesti:**
 - o **Bolest při sinusitidách, otitidách, z tenze (ze svalové kontrakce) –**

nejčastější typ bolesti, stálá, palčivá („okolo hlavy“), někdy mírná fotofobie a fonofobie, nauzea, zvracení, nechutenství, různá doba trvání, většinou bilaterální, patogeneze nejasná – nejspíše kontrakce svalů hlavy na podkladě psychogenního stresu, také vertebrogenní bolest

- **Intrakraniální bolesti**

- o Meningy, durální tepny a žíly, cévy v subarachnoidálním prostoru (n. III)
- o mozková tkáň a krevní cévy v intraparenchymovém prostoru zdrojem bolesti nejsou – neobsahují nociceptory

1. migrénová bolest

- Opakované záchvaty většinou jednostranné silné bolesti, často s nauzeou, zvracením a přecitlivělostí na světlo a hluk; bolest obvykle trvá několik hodin až dnů
- Záchvatu bolesti předchází aura – pozitivní zrakové symptomy (záblesky v zorném poli), symptomy negativní (černé skvrny, výpady zorného pole)
- Patogeneze: porucha CNS a kraniovasculárního systému – šířící se korová deprese – nejspíše souvislost k inervaci kraniovasculárního systému subarachnoidálního prostoru n. V. – uvolní neurotransmitery do jejich stěny – substance P, serotonin (nejdůležitější z hlediska léčby), bradykinin, CGRP

2. clusterová bolest hlavy

- Častěji muži, nejčastěji začíná 20-30.rok života; pacienti udávají cykly bolesti přibližně ve stejném období každý rok, případně přes rok
- Obraz bolesti je stereotypní, je vždy unilaterální, lokalizovaná do očníce – časem se může šířit do subokcipitální oblasti, případně do ramene
- Záchvat trvá 10-120 minut, vznikne náhle, rychle odezní
- Bolesti probíhají v clusterech (shlucích) – většinou 2-3 x denně po dobu několika dnů až týdnů
- U 25-30 % doprovázeny nauzeou a zvracením; lakrimace, rinorea a překrvení spojivky na bolestivé straně u 10 % parciální Hornerův syndrom

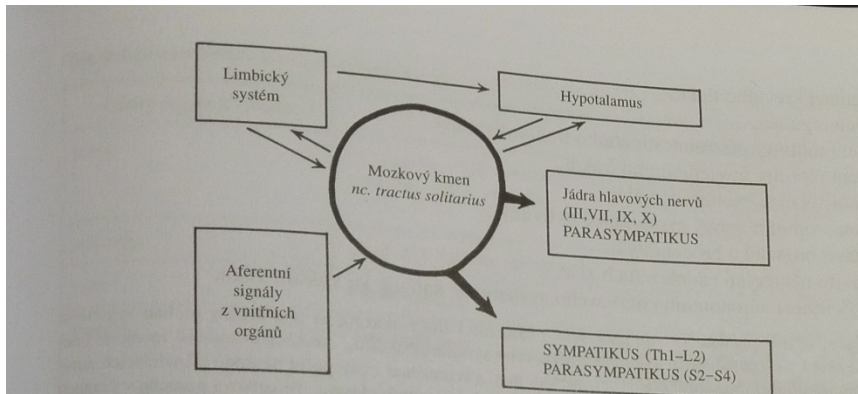
184. Poruchy autonomního nervového systému.

A. Funkční organizace ANS

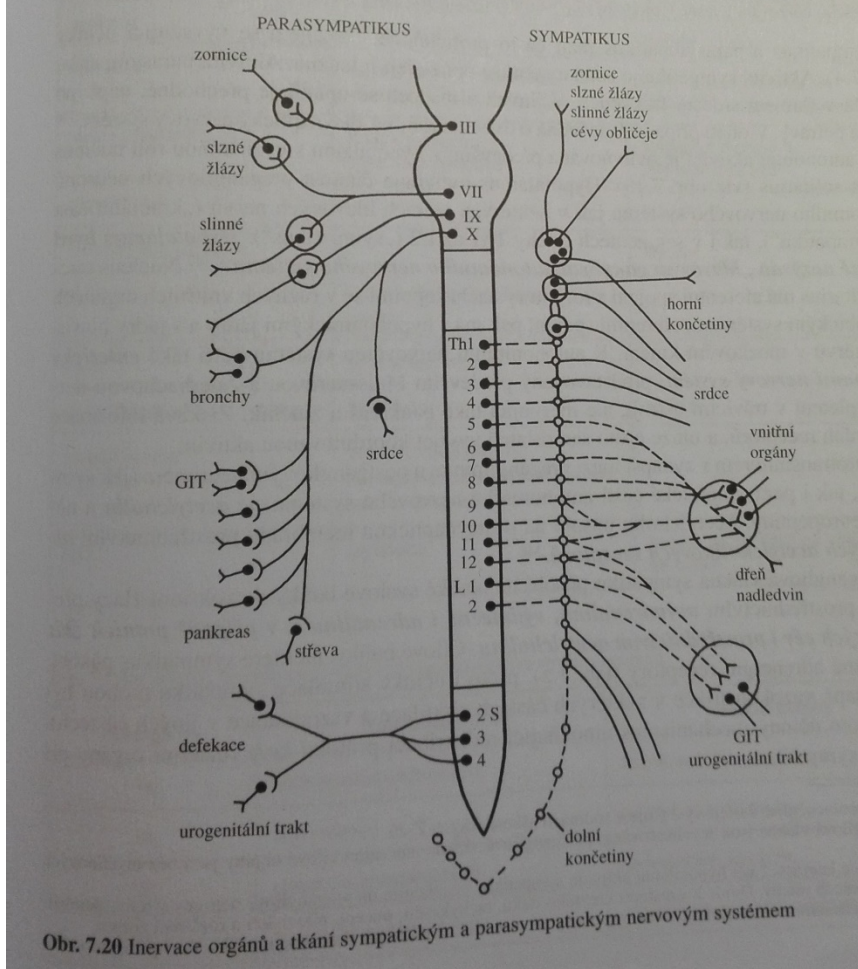
- Játra, ledvina a dřeň nadledvin převážně sympatická inervace
- Fyziologické funkce ANS:
 - o regulace TK, termoregulace, řízení motility GIT, urogenitálu, sekrece exokrinních žláz
 - o ovlivňuje průsvit bronchů a bronchiolů a aktivitu některých endokrinních žláz
- Familiární dysautonomie – AR, neslučitelné se životem; novorozenci mají malý počet neuronů ANS a jsou poruchy v myelinizaci axonů – porušeno udržování tělesné teploty, bývá posturální hypotenze, netvoří se slzy
- Aktivita sympatiku je stálá, mění se pouze její intenzita; aktivita parasimpatiku je

stálá v tlumení srdeční frekvence

- Patří k němu i enterický autonomní nervový systém – achalázie, Hirschprungova nemoc
- Pregangliové neurony – nikotinové acetylcholinové receptory – blokace kurare – inhibice sympatiku i parasympatiku



Obr. 7.19 Řízení funkce autonomního nervového systému



Obr. 7.20 Inervace orgánů a tkání sympatickým a parasympatickým nervovým systémem

B. Poruchy funkce ANS

- Poruchy:
 - o Regulace KT (ortostatická hypotenze)

- Termoregulace
- Pocení, tvorby slz
- Dyspeptické potíže
- Vyprazdňování močového měchýře
- U mužů poruchy erekce
- Projevy: generalizované/segmentální/lokální
 - Kauzalgie, mydriáza nebo mióza, tachykardie
 - Postprandiální hypotenze
 - Mdloby
 - současná aktivace sympatiku – vazodilatace ve svalech a některých částech kůže; parasimpatiku – bradykardie

1. Periferní poruchy ANS

- Příčiny:
 - idiopatické, diabetická neuropatie, amyloidóza, alkoholismus, poranění
- Manifestace především vazomotorickými poruchami – vazokonstrikce nebo vazodilatace v oblasti arteriol a kapilár
 - Místní ischemie – v časných fázích Raynaudovy choroby
 - Místní hyperémie – po sympatektomii, provází kauzalgii
 - Lokální zpomalení průtoku krve provázené cyanózou postiženého místa
 - Lokální edém – angioneurotický edém, urticaria
- Cirkulační šok – ischemie žaludeční sliznice a GIT, ledvin
- Achalázie jícnu, Hirschprungova nemoc
- Některé příznaky hypertyreózy zprostředkovány sympatikem – tyroxin zvyšuje počet β – adrenergických receptorů

2. Poruchy ANS v míšní oblasti

- Podráždění krčního sympatiku – mydriáza (rozšíření zornic), exoftalmus (v podstatě vyvolán rozšířením oční šterbiny), vazokonstrikce v obličeji
- Poškození krčního sympatiku – Hornerův syndrom – mióza, ptóza, exoftalmus, vazodilatace postižené strany, chybí pocení
- Postižení sakrálního sympatiku v oblastech S2-S4 – poruchy mikce a defekace – retence moči (typické pro transverzální míšní lézi) – obvykle přechází v periodickou inkontinenci; inkontinence stolice (porušeno vedení informací o stavu rekta do mozkové kůry)

3. Poruchy ANS na úrovni oblongaty

- Syndrom bulbární paralýzy
 - poruchy dýchání, srdeční činnosti, žvýkání, polykání, sekrece slin a vazomotorické změny

185. Záchvatové a křečové stavy. Epilepsie a migréna.

Záchvat = výsledek abnormální hypersynchronizované elektrické aktivace skupiny mozkových neuronů v jedné nebo několika oblastech mozkové kůry a další šedé hmoty; některé oblasti výrazně epileptogenní – temporální lalok

Epilepsie = skupina poruch způsobujících opakované a spontánní záchvaty

Epileptický záchvat = náhlá a přechodná porucha mozkové činnosti charakterizovaná poruchami vědomí, křečemi, mimovolnými pohyby, vegetativními projevy, poruchou paměti a změnami na EEG

Patogeneze: snížení úrovně normální inhibice na synapsích vyvolá převahu vzrušivosti; v centru ložiska je patrná depolarizace, na okraji je zřejmá hyperpolarizace vyvolávající inhibici neuronů – brání šíření záchvatu do dalších oblastí – působí jevy zánikové – např. záchvatovitá zástava řeči

Klasifikace epilepsií

- Fokální x difúzní
- Primární – není známa příčina záchvatu
- Sekundární – znám epileptogenní faktor – jizvy po traumatu, ...

Parciální záchvaty

- Jednoduché – bez poruch vědomí s jednoduchou symptomatologií – např. motorické záškuby na jedné straně těla
- Komplexní – porušené kognitivní funkce a komplexní symptomatologie – frontální, temporální lalok
- Oba typy se mohou druhotně generalizovat
- Doba trvání je obvykle od 30 s do 2 minut
- Jacksonova epilepsie; psychomotorický záchvat

Generalizované záchvaty

- Vždy bilaterální a symetrické
- Absence (dříve petit mal) – charakterizována náhlou a krátkodobou poruchou vědomí, po obnovení vědomí je pacient schopen pokračovat v předchozí činnosti, pacient (obvykle dětského věku) se v době záchvatu dívá strnule před sebe a nereaguje. Záchvat může trvat pouze 5-15 s, záchvat se může dostavit mnohokrát za den – pacient si ho nepamatuje
- Tonicko-klonické záchvaty (dříve grand mal) – tonické a klonické křeče se ztrátou vědomí; často provázeny pokousáním jazyka a inkontinencí moči, případně stolice; obvykle trvá 1-5 minut, po odeznění bývá pacient vyčerpán a v hlubokém bezvědomí, záchvat je provázen amnézií
- **Status epilepticus** – tonicko-klonické záchvaty se několikrát opakují, aniž by pacient nabral vědomí

186. Osteomalacie. Rachitida. Renální osteodystrofie

A. Osteomalacie

- Definice:
 - o nedostatečná mineralizace organické hmoty novotvořené kosti (osteoidu) v důsledku nedostatku vitamínu D nebo poruchy jeho funkce nebo poruchy metabolismus kalcia a fosfátů
- Formy:
 - o Děti: Rachitis
 - o Dospělí: osteomalacie
- Příčiny:
 - o Karence či malabsorpce vitamínu D, Ca, P
 - Malabsorpce: celiakie, hepatobiliární či pankreatické choroby
 - o Poruchy metabolismus vitamínu D
 - o Léky (např. antiepileptika)
- Klasifikace
 - o Nutriční, choroby GIT a jater
 - o Osteomalacie u chronické renální nedostatečnosti
 - o Vitamin D dependentní rachitis AR
 - o Familiární hypofosfatemická rachitid X chromos. vázaná
 - o Osteomalacie u hypofosfatémie (milk alkali syndrom)
 - o Rachitida/osteomalacie u tubulárních syndromů (acidóza)
 - o Osteomalacie – léky indukovaná (phenytoin, phenobarbital, fluoridy, etidronate, aluminium)
 - o Paraneoplastická osteomalacie
 - o Hypofosfatémie – nízká aktivita AP
- KO:
 - o svalová slabost, bolesti v zádech, pánvi, končetinách – hlavně při chůzi do schodů
 - o nemocní chodí kolíhavě – „kachní chůze“
 - o obtížné vstávání z lůžka
 - o kosti jsou na pohmat bolestivé, dochází ke vpáčení hrudníku ze stran, hrudní kost se vybočuje do předu
 - o vzniká hrudní kyfóza, srdcovitá pánev, výška nemocného se zmenšuje
 - o dolní končetiny se prohýbají...coxa vara, valga
- Diagnostika:
 - o kalcium, fosfáty, metabolity vitamínu D
 - o ALP
 - o rentgenologické vyšetření a kostní biopsie
 - o densitometrie

B. Rachitis

- Definice:
 - o Odpovídá osteomalacii v dospělosti
- Etiopatogeneze
 - o Kalcipenická rachitida
 - příčinou nedostatek Ca nebo vitamínu D (nedostatečný přívod, porucha resorpce ve střevě, nedostatek slunečního záření) → nedostatečná mineralizace osteoidu, kostní trámce lemovány pruhy neosifikované matrix,

kost v krajině růstové chrupavky rozšířena, kost je měkká + může se ohýbat
→ charakteristické změny rostoucího skeletu

- Fosfopenická rachitida
 - příčinou nedostatek fosfátů při jejich zvýšených ztrátách ledvinami
- Vitamin D-rezistentní rachitida
 - dědičné poruchy metabolismu fosfátů a vápníku
- KO:
 - Dítě apatické, spavé, bledé, podrážděné, má zvětšené břicho
 - Nedostatečná mineralizace skeletu vede ke snížení odolnosti kostí vůči zatížení
 - Mezi typické deformity rostoucího skeletu patří:
 - Kraniotabes rachitica
 - pozdní uzavírání fontanel, změkklá kalva v záhlaví
 - někdy tlakem rostoucího mozku ► caput quadratum
 - Rachitický růženec
 - symetrická sférická rozšíření
 - přechodu kostěné a chrupavčité části žeber
 - Harrisonova rýha (šněrovací rýha)
 - cirkulární rýha deformující distální část hrudníku
 - Sitzbuckel
 - deformity obratlů – nedostatečná mineralizace obratlových těl, v těžkých případech i gibbus
 - Crura vara rachitica
 - typické varózní deformity bérců
 - Deformity pánve
 - oploštělá, tvaru třírohého klobouku
 - Často vidíme zlomeniny dlouhých kostí
- Laboratoř:
 - ↑ ALP
 - Ca v séru lehce ↑ či normální
 - P v séru ↓
- Terapie:
 - Vysoké dávky vitamínu D, dostatek slunečního záření rostoucímu dítěti (helioterapie),
 - profylaxe u nás povinná – V ČR se podává vitamin D od 2 týdnů v průběhu celého prvního roku a v zimních měsících druhého roku života
 - včas započatá terapie vede ke spontánní úpravě mírných deformit,
 - těžké deformity nereagující na léčbu korigujeme osteoklazií/osteotomií u deformit dlouhých kostí + cvičením, korzetem nebo sádrovým lůžkem u deformit hrudníku a páteře

C. Renální osteodystrofie

- souhrnný název pro skeletální změny v rámci komplexní poruchy fosfokalciového metabolismu, ke kterým dochází při chronickém ledvinném onemocnění
- Manifestace zahrnuje osteopenii, osteomalacii, sekundární hyperparatyreoidismus a růstovou retardaci.
- Patogeneze:
 - Tubulární dysfunkce
 - RTA ► vyvázání iontů Ca a P ze struktury hydroxyapatitu ► demineralizace kostní matrix a osteomalacie

- Generalizované renální selhání
 - ↓ exkrece P ► hyperfosfatémie ► sekundární hyperparatyroidismus
- Snížená produkce enzymů a růstových faktorů
 - ↓ aktivní formy vit. D (kalcitriol, enzym 1 - hydroxyláza)
 - ► hypokalcémie ► sekundární hyperparatyroidismus
 - ↓ kalcitriol ► ↑ sekrece PTH ► aktivace 1 - hydroxylázy a úprava hladiny kalcitriolu za cenu sekundárního hyperparatyroidismus
 - ↓ produkce BMP-7 (renální tubulární buňky, indukuje proliferaci a diferenciaci osteoblastů) ► osteopenie

187. Fraktura kosti. Hojení kosti a jeho poruchy. Osteoporóza.

A. Fraktura kosti

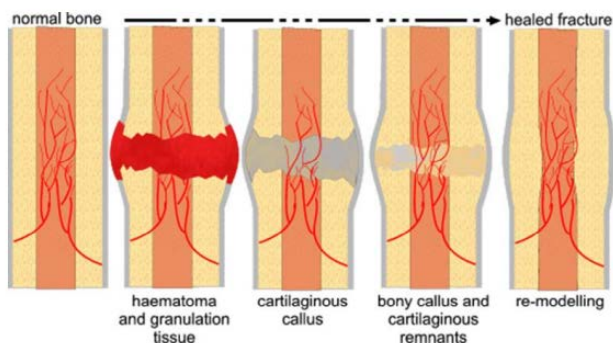
- příčina:
 - traumatická zlomenina („fyziologické“) = porušení celistvosti kosti důsledkem působení vnějších mechanických sil
 - patologická zlomenina = kost předem narušená, násilí malé
 - (osteoporóza, osteomyelitidy, metastáza...)
- jako jedna z mála tkání v lidském těle, dokáže se kost po narušení své celistvosti, dostat do funkčně i anatomicky stejného stavu jako před úrazem
 - avšak u zlomenin u dětí je riziko poničení růstové chrupavky, což může mít za následek zpomalení nebo dokonce úplné zastavení růstu kosti
- klasifikace zlomenin
 - dle příčiny:
 - úrazové – traumatické poškození zdravé kosti
 - únavové – pochodová zlomenina II. nebo III. metatarsu
 - patologické – kostní nádory a metastázy, cysty, záněty
 - dle mechanismus vzniku:
 - kompresivní (násilí v ose kosti, postihují především spongiózu)
 - impresivní (násilí působí na malý okrsek kosti, který vtlačuje dovnitř)
 - tahové (tah svalů a šlach, většinou v ohybových místech)
 - ohybové
 - torsní
 - podle průběhu lomné linie:
 - příčné
 - šikmé
 - spirální
 - tříštivé (kominutivní)
 - podle porušení kožního krytu a poranění měkkých tkání:
 - zavřené – bez porušení kožního krytu
 - otevřené – komunikace mezi lomnou linií a zevním prostředím při porušeném kožním krytu
 - podle dislokace úlomků,
 - dislokace může být primární (násilím, jež způsobilo zlomeninu)
 - sekundární (tahem svalů upínajících se na úlomky)
 - terciární (druhotnou změnou polohy)
 - nedislokované
 - dislokované (jednotlivé typy dislokací se mohou kombinovat)

- Ad axim (valgosita, varosita, antekurvace, retrokurvace – dle postavení distálního fragmentu) – v ose
- ad latera – ke straně
- ad peripheriam – rotační
- ad longitudinem (cum contractione, cum distractione) – v délce se zkrácením nebo prodloužením
- podle počtu úlomků
 - dvouúlomkové
 - tříúlomkové
 - tříštivé (kominutivní)

B. Hojení kosti a jeho poruchy

- reparační proces se skládá ze tří fází:
 - reaktivní (těsně po úrazu)
 - začnou se shromažďovat krevní buňky v okolí zranění a v okolních tkáních
 - sražení krve, které zabrání dalšímu krvácení – vytvoří se krevní sraženina
 - následuje replikace fibroblastů, které začnou vytvářet granulózní tkáň
 - reparační (tvorba nové kosti)
 - v několika dnech po zranění se začnou fibroblasty, stejně jako osteoblasty v okolí rány měnit na chondroblasty a začínají vytvářet hyalinní chrupavku, ta společně s případnými zbytky kostní tkáně vytvoří „callus“ (svalek)
 - hyalinní callus začne endochondrálně osifikovat a začíná se vytvářet primární kost
 - remodelační (kost se dostává do stejného tvaru jako před úrazem)
 - primární kost začne výrazně osifikovat a přetváří se na spongiózní kost, ta může postupně přecházet v kost kompaktní
 - callus se se vytratí a kost má opět svou plně funkční podobu
- nedostatečné znehybnění během hojení => pkloub

Stádia hojení zlomeniny



C. Osteoporóza

- Definice:
 - onemocnění skeletu charakterizované sníženou pevností kostí, jež člověka predisponuje ke zvýšenému riziku zlomeniny
 - Pevnost kosti odráží především spojení kostní denzity a kvality kosti
- Klasifikace:
 - Generalizovaná
 - PRIMÁRNÍ
 - postmenopausální typ I. (deficit estrogenů)

- senilní typ II. (ve stáří)
 - idiopatická (bez zjistitelných příčin)
 - juvenilní (v mladším věku)
 - SEKUNDÁRNÍ (způsobená onemocněním či známou příčinou)
 - Endokrinně podmíněná (hypogonadismus, hypertyreóza, hyperkortikalismus, hyperparatyreóza)
 - iatrogeně podmíněná (léky – glukokortikoidy)
 - nutriční
 - imobilizační
 - chron. a zánětlivé choroby GIT
 - nádorová onemocnění
 - Lokalizovaná
 - z inaktivity a imobilizace
 - reflexní sympatická dystrofie (algodystrof. syndrom)
 - tranzitorní osteoporóza kyčle
 - tranzitorní migrující osteoporóza
 - juuxtaartikulární osteoporóza (zánětlivé revm. choroby)
- KO:
 - Zlomeniny v typických oblastech (těla obratlů, krček femuru, distální část předloktí – Colesova fraktura)
- Epidemiologie
 - více jak 90 % fraktur krčku ve vztahu k osteoporóze
 - Úmrtí při komplikacích 12–20 %
 - Potřeba dlouhodobé péče 15–20 %
 - Snížená kvalita života ~ 50 %
 - Potřeba hospitalizace > 95 %
- Vyšetření:
 - anamnéza a objektivní vyšetření
 - radiografické vyš. skeletu (RTG)
 - osteodenzitometrie (DXA)
 - biochemické vyšetření
 - vyloučení sekundární etiologie
 - markery kostní remodelace
- Rizikové faktory osteoporózy:
 - GENETICKÉ
 - rodinná anamnéza
 - nízká hodnota BMD
 - HABITUÁLNÍ A NUTRIČNÍ FAKTORY
 - předčasná menopauza
 - kouření a abusus alkoholu
 - imobilizace
 - DOPROVODNÉ CHOROBY
 - mentální anorexie
 - endokrinologické choroby
 - revmatologické choroby
 - po transplantacích org.
 - LÉKY
 - kortikosteroidy
 - antiepileptika atd.
- Rizikové faktory zlomenin:
 - Věk

- anamnéza předcházející osteoporotické zlomeniny
- léčba glukokortikoidy
- anamnéza osteoporotické zlomeniny u prvostupňových příbuzných
- vysoké BMI
- kouření cigaret
- excesivní konzumace alkoholu
- Dg:
 - Kvantita kosti
 - Osteodenzitometrie (DXA)
 - Kvantitativní CT (QCT)
 - Ultrasonografie kosti (QUS)
 - Kvalita kosti
 - kostní markery (lab. vyš.)
 - stupeň mikropoškození (histologie)
- Densitometrie
 - BMD = absolutní hodnota g/cm²
 - T skóre = směrodatná odchylka od průměrné BMD zdravých mladých žen/ mužů
 - Z skóre = směrodatná odchylka od průměrné BMD zdravých jedinců stejného věku a pohlaví

188. Poruchy svalové kontrakce. Křeče. Tetanie.

A. Poruchy svalové kontrakce

- Tetanus
- Botulismus
- Organofosfáty
- Myastenia gravis
- Tyreotoxická myopatie
- Hypotyreóza a myopatie
- Akromegalie
- Steroidní myopatie

B. Křeče

- nekontrolované tonické či klonické spazmy svalstva, které na rozdíl od fibrilace (svalové kontrakce bez lokomočního efektu) či fascikulace (kontrakce jednoho svalového vlákna) takřka znemožňují provádění jakékoliv volní činnosti.
- často jsou průvodním jevem závažných onemocnění (encefalitida, epilepsie, intoxikace, hypoglykémie).

1. Dělení dle klinického obrazu

- Klonické (krátce trvající, opakující se záškuby)
- Tonické (déle trvající svalové kontrakce)
- Tonicko-klonické (kombinace obou předchozích, typické pro epileptické záchvaty typu grand mal)

2. Dělení dle příčiny

- Metabolické (hypoglykémie)
- Neurologické (typicky epilepsie)
- Expanzivní procesy nitrolební

- Psychiatrie (pseudokřeče – např. hysterický záchvat)
- Febrilie (febrilní křeče se vyskytují zejména u dětí do 2–3 let)
- Afektivní respirační záchvaty (u malých dětí v důsledků intenzivní emoce – pláč, smích, kdy křeče vyprovokuje dočasná apnoe)
- Synkopy (v tomto případě jde spíše o vzácnost – tzv. konvulzivní synkopy s krátce trvajících křečemi)
- Karence vitamínů či minerálů (sodík, draslík, hořčík), nebo naopak jejich nadbytek
- Tetanické křeče
- Endokrinopatie (hypertyreóza)
- Eklampsie
- Intoxikace – typicky centrální psychostimulancia (deriváty budivých aminů)
- Abstinenční syndrom (Delirium tremens, odvykací stav po benzodiazepinech či barbiturátech)

3. Léčba

- benzodiazepiny

Dospělí pacienti

- U většiny dospělých pacientů je příčinou křečového stavu epileptický záchvat typu grand mal, který obvykle dotyčného sám o sobě na životě neohrožuje
- V takovém případě lze podat diazepam či fenytoin Při podezření
- na hypoglykémii podáváme 0,2–0,5 g glukózy/kg i.v.
- Pokud se jedná o tetanické křeče, podáváme 10 ml 10 % roztoku kalcium chloratum i.v., event. i 10 mg 10 % roztoku magnesium sulfátu.

Děti

- U dětí se jedná obvykle o febrilní křeče, které lze zmírnit diazepamem podaným rektálně (i.v. aplikace může již tak dost traumatizované dítě ještě více rozrušit)
- Samozřejmostí jsou antipyretika
- Při podezření na tetanické křeče podáváme 5 ml 10 % roztoku kalcium chloratum i. v + 5 ml 10 % roztoku magnesium sulfátu

C. Tetanie

- Tetanie je syndrom zvýšené dráždivosti CNS a PNS, která vzniká změnami koncentrací iontů v ECT
- Dělení:
 - o Manifestní/latentní
 - o hypokalcemická/normokalcemická
- Hlavní změny iontů vedoucích k tetanii:
 - o pokles: Ca^{2+} (hypokalcémie), H^+ (alkalóza), Mg^{2+} (hypomagnezémie);
 - o vzestup: K^+ (hyperkalémie), Na^+ (hypernatrémie) (a nepřímo P – to totiž snižuje Ca^{2+}).
- Nervosvalová dráždivost = $(\text{Ca}^{2+} \times \text{H}^+ \times \text{Mg}^{2+}) / (\text{K}^+ \times \text{PO}_4^{2-} \times \text{OH}^-)$.

1. Hypokalcemická tetanie

- Včasná a pozdní novorozenecká tetanie;
- nedostatek vitamínu D;

- kongenitální vady příštítných tělísek (izolovaně nebo DiGeorgův syndrom);
- ztráty vápníku
- alkalóza (hyperventilace, hysterické záchvaty...)
- renální insuficience

2. Normokalcemická tetanie

- Hypomagnezémie
- neurogení (organické poruchy CNS – záněty, nádory, úrazy, funkční poruchy CNS – neurózy, psychózy)
- syndrom spazmofilie

3. Manifestní tetanie

- Klasicky se projeví ve třech formách:
 - o opakující se generalizované tonické křeče při plném vědomí nemocného – začínají z konečků prstů a šíří se kranálně;
 - o karpopedální spasmus (tonická flexe zápěstí, extenze prstů, addukce palce do dlaně), spazmy jsou velice bolestivé, mezi záchvaty přetrvává parestézie – zvýšená dráždivost periferních nervů končetin;
 - o laryngospasmus – křeč svaloviny laryngu, hlasité namáhavé inspirium, dyspnoe, cyanóza.

4. Latentní tetanie

- Projeví se jako tzv. spazmofilie – sklon ke křečím
- projevuje se křečemi po ischemii nebo po elektrickém či mechanickém dráždění
- Prokazuje se různými příznaky:
 - o Chvostkův příznak – poklep před uchem na n. VII → škube se koutek;
 - o Lustův příznak – fenomén nervi peronei – poklep nad proximální hlavičku fibuly → zdvihnutí laterálního okraje nohy;
 - o Trousseauův příznak – manžetu tonometru nafoukneme na paži, to ischemizuje nervy paže – spasmus.

189. Atrofie a hypertrofie svalu. Svalové myopatie. Rabdomyolýza.

A. Atrofie a hypertrofie svalu

1. Hypertrofie:

- = zvětšování buněk vedoucí ke zvětšení tkání a orgánů, zvětšení zvýšenou syntézou složek buňky
- - NENÍ SPOJENA S DĚLENÍM BUNĚK! – proto jádra hypertrofických buněk více DNA než normální
- - Pracovní hypertrofie – hypertrofie kosterního svalstva u sportovců, či těžce pracujících
- o Kompenzatorní hypertrofie – hypertrofie myokardu – cor hypertonicum, cor pulmonale,

chlopení vady ; trabekulární hypertrofie svaloviny močového měchýře při překážce odtoku moči – často u zvětšené prostaty

- Mechanismus vzniku: buď aktivace genů produkujících RF nebo indukce embryonálních genů pro kontraktilní proteiny

2. Atrofie

- = regresivní zmenšení normálně vyvinutého orgánu, tkáně, popřípadě buňky
- Difúzní x ložisková – u difúzní zůstává tvar orgánu, u ložiskové je změněn
- ODLIŠIT OD HYPOPLAZIE = malá velikost orgánu pro jeho nedostatečný vývoj
- Vždy postihuje převážně elementy parenchymu, relativně tedy přibývá vaziva stromatu – orgány jsou tužší

Prostá atrofie

- = zmenšení buněk orgánů, orgány s pomalou nebo žádnou obměnou populace
- Mikro: tmavší jádro až pyknotické, cytoplazma lehce bazofilnější, hromadění lipofuscinu
- Makro: hnědá atrofie (atrophia fusca) – kvůli lipofuscinu, výskyt svaly, myokard, játra
-

Numerická atrofie

- = zmenšení počtu buněk, jejichž vzhled zůstává normální, orgány s velkou obměnou populace
- Výskyt: kostní dřev – dřevňový útlum > vyvolává obraz aplastické anémie
- Makro: nemusí být viditelné kvůli atrophia lipomatosa – zmnožení tukové tkáně, orgán bude mít žlutější barvu

Fyziologická atrofie

- Senilní atrofie – postupná ztráta buněk – mozek, myokard, postupná ztráta gangliových motoneuronů se podílí na neurogenní atrofii svalů
- involuce = orgán činný jen do určitého věku, poté propadá atrofii – thymus, testes, děložní sliznice, mléčné žlázy

Alimentační atrofie (hypotrofie)

- Podmíněna nedostatkem výživy, extrémem je kachexie – chronické záněty, malignity
- Psychogenní poruchy – anorexia nervosa
- Nejprve spotřebování tuku, poté svalů
- U zánětů produkce TNF – nechutenství a atrofie svalů

Vaskulární atrofie

- Důsledek hypoxie, či ischemie vyvolané omezeným průtokem krve arteriálním řečištěm
- Ledviny při arterioskleróze – zmenšené, zhusta jemně granulované

Tlaková atrofie

- Aneurysma aorty na páteř, benigní meningeom na mozek

Atrofie z rentgenového a radiového záření

- Kůže – zánik adnex – hlavně folikuly a potní žlázy, kůže ztenčená a nápadně suchá

Atrofie z inaktivity

- Končetina v sádře

Neurogenní – denervační atrofie

- Úbytek motoneuronů v důsledku infekcí či degenerativních chorob

Atrofie z endokrinních vlivů

- Po menopauze – atrofie endometria, vaginálního epitelu, prsů
- Osteoporóza u starších žen
- Biologické mechanismy: zpomalení buněčného cyklu, zvýšená degradace proteinů

B. Svalové myopatie

- Jako myopatie se označují onemocnění primárně postihující kosterní svalstvo.
- Dominuje svalová slabost.
Postižení svalů je většinou symetrické a oproti neuropatiím především na proximálních pletencových svalech.
Díky tomu vzniká typický myopatický syndrom:
 - o myopatická ("kachní") chůze – při chůzi dochází k poklesu pánve na straně nohy, která zrovna dělá krok (normálně se pánev na této straně zvedá, aby se noha odlehčila)
 - o hyperlordóza bederní páteře s vystrčeným břichem
 - o myopatický šplh - při vstávání z dřepu si nemocní pomáhají rukama
- Nemocní mají typicky problémy s chůzí do schodů, vstávání ze židle nebo při postižení horních končetin s učešáním nebo věšením prádla.
Svalové reflexy mohou být snižené, nejsou však vyhaslé.
Bolesti svalů mohou a nemusí být přítomny, záleží na konkrétní příčině.
- Etiologie
 - o Mezi myopatie můžeme zařadit následující onemocnění nebo léky způsobující myopatii
 - svalové dystrofie – dědičné onemocnění postihující různé části svalové buňky (např. Duchennova svalová dystrofie)
 - myozitidy – autoimunitní onemocnění (polymyozitida, dermatomyozitida)
 - tyreotoxikóza
 - glukokortikoidy - jako léky nebo nadměrně produkované v těle
 - léčba statiny
 - myotonie - neprojevují se typickým myopatickým syndromem, ale dominuje hypertonus
- Diagnostika
 - o EMG - na konvenčním EMG vidíme aktivaci většího množství motorických jednotek při daném zatížení než u normálního svalu
 - o svalové enzymy v séru – zvýšení CK a myoglobinu
 - o svalová biopsie

C. Rabdomyolýza

- Rabdomyolýza je pojem, který označuje rozpad svalových vláken kosterních svalů.
- Jedná se většinou o důsledek závažných stavů, který má řadu komplikací.
- Příčiny:
 - o Nadměrná fyzická zátěž
 - o ↑ tělesné teplota
 - o Tepenný uzávěr
 - o Crush syndrom
 - o Metabolické příčiny:
 - Hyperkalémie, hypokalémie, hyper/hypotyreóza
 - o Léky:
 - Statiny (statinová myopatie)
 - Neuroleptika
 - o Autoimunitní nemoci
 - polymyozitida
- Projevy:
 - o CK, myoglobin (► moč) ► až akutní ledvinové selhání

190. Imunokomplexové vaskulitidy.

A. Terminologie:

- aortitis, arteriitis – střední a malé tepny; arteriolitis; vasculitis = zánět malých cév – arteriol, kapilár, venul; angiitis = obecné označení pro záněty cév

B. Klasifikace podle kalibru postižené cévy a histologických změn

- a) **alergické vaskulitidy**
- b) **polyarteriitis nodosa a příbuzné jednotky** – Kawasakiho nemoc, Churgův-Straussově sy
- c) **granulomatózní** – obrovsko-buněčné záněty – arteriitis tempovalis, Takayasuova nemoc
- d) **zvláštní jednotky** – thrombangiitis obliterans, luetická aortitida

1. Alergická (hypersenzitivní) vaskulitida

- = imunitně podmíněný systémový zánět malých cév – arteriol, kapilár, venul – léze hlavně kůže, ale i vnitřní orgány – zejm. mozek, ledviny, GIT, plíce
- **Heterogenní skupina**
 - o postižení cév při systémových chorobách pojiva – SLE, RA, polymyozitida;
 - o alergické reakce na exogenní antigeny – bakterie (β -hemolytické strp), viry, léky, chem.l., cizorodé bílkoviny
 - o Samostatně vyčleněné jednotky: Henochova-Schönleinova purpura, Goodpastureův sy
- **Patogeneze:**
 - o **1.způsobené přímo Ig** – Goodpastureův sy
 - o **2.způsobené IK** – Henochova-Schönleinova purpura
 - o **3.pauciimunitní** = s přítomností Ig proti cytoplazmě neutrofilů **ANCA** – mikroskopická polyarteriitis nodosa, Wegenerova granulomatóza

Goodpastureův syndrom

- Patogeneze: IgG proti BM alveolů a glomerulů – nefritida a plicní poruchy s hemoragiemi

Henochova-Schönleinova purpura

- Výskyt: obvykle děti, mohou i dospělí
- KO: purpura kůže (mnohočetné krvácení), renální příznaky – glomerulonefritida s hematurií, krvácení do GIT a postižení kloubů

Mikroskopická polyarteriitis nodosa

- Arterioly, kapiláry, venuly
- Multisystémové projevy, často ledvinové, nejsou přítomna imunodepozita
- 90 % nekrotizující glomerulonefritida, plicní kapilaritida

Wegenerova granulomatóza

- Triáda
 - o nekrotizující vaskulitida malých cév – plíce, někdy i jiné tkáně
 - o nekrotizující granulomy horních cest dýchacích – nos, sinusy, dutina ústní, nosohltan, střední ucho
 - o nekrotizující fokálně segmentální nebo srpkovitá glomerulonefritida
- 95 % má cANCA
- **Prognóza:** dříve smrtelné, dnes imunosupresivní léčba cyclophosphamidem

2. Polyarteriitis nodosa

- = systémové onemocnění středních a malých tepen, charakterizované akutním nekrotizujícím transmurálním zánětem – polyarteriitis
- postižení probíhá intermitentně, v atakách, nápadně ložiskové, nepravidelné;
- vede k trombózám a aneuryzmatům cév
- mohou být postiženy všechny orgány kromě plic; zřejmě IK původ – Ag často HBV
- **Výskyt:** nejčastěji mladí dospělí, ale může ve všech věcích
- **Morfologie:**
 - o poprvé popsal Rokitsanský, nejčastěji ledviny, srdce, játra, GIT, kosterní sval
 - o léze segmentální – střídání zdravých a postižených úseků – tepna nabývá uzlíkovitého vzhledu – nodosa – predispozicí jsou větvící se úseky
- **KO:** maximum ve středních letech, víceorgánové postižení, recidivující horečnaté onemocnění, ledviny – hypertenze, renální insuficience; GIT – krvácení, ulcerace, perforace
- Nutno vyšetřit biopsií
- **Terapie:** imunosuprese – 90 % vyléčení

Kawasakiho nemoc (mukokutánní a uzlinový syndrom)

- = horečnaté onemocnění kojenců a malých dětí, maximem kolem 1 roku
- **KO:** vyrážka kůže, záněty sliznic, spojivek a úst, zvětšení krčních lymfatických uzlin; generalizovaný zánět malých a středních tepen podobné PAN (= **dětská PAN**)
- **Komplikace:** často postižení aa.coronariae – trombózy, aneuryzmata – 1-2% nemocných umírá na infarkt myokardu nebo rupturu aneuryzmatu
- **Prognóza:** spontánní vyhojení

Churgův-Straussův syndrom (alergická angitida a granulomatóza)

- Systémová vaskulitida typu PAN, postihuje převážně plíce
- Vzniká na terénu **atopie** – u alergiků s bronchiálním astmatem nebo sennou rýmou – provázen výraznou eozinofilií v krvi i ve tkáňových lézích

3. Temporální arteriitida (obrovsko-buněčná, kraniální arteriitida)

- = segmentální granulomatózní zánět větších a středních tepen, hlavně větví a. carotis ext., zejména a. temporalis superficialis; může však i oční a mozkové tepny
- **Výskyt:** převážně starší osoby, někdy společně s polymyalgia rheumatica = bolestivost a ztuhlost pletencových svalů
- **Patogeneze:** neznámá
- **KO:** v akutním stadiu – tepna promínuje, vlnitý průběh, většinou jednostranně, kůže edematózní, zarudlá – stav provázen bolestí hlavy a obličeje
- **Komplikace:** postižení mozkové tepny – malacie; oční – slepota
- **Prognóza:** výborně reaguje na léčbu kortikosteroidy

Takayasuova nemoc

- = idiopatická granulomatózní aortitida s postižením i odstupujících velkých tepen
- Obvykle segmentální, lokalizovaná v oblouku, možné i postižení břišní aorty
- **Výskyt:** častější v Japonsku – mladé ženy; ojediněle i ve světě
- **Makro:** ztlustění aorty, zvrásnění a skleróza intimy – zužuje až uzavírá odstup tepen
- **KO:** uzávěr větví aortálního oblouku, s projevy nedostatečnosti na horních končetinách, zrakové, neurologické poruchy

4. Thrombangiitis obliterans (Bürgerova nemoc)

- = chronické recidivující zánětlivé a trombotické onemocnění tepen a žil, většinou DK, výjimečně HK, hlavně tibiální a radiální
- **Patogeneze:** arteriitis přechází i na žílu a nerv – v důsledku reparace i trombózy zabudován celý nervově-cévní svazek do vazivové tkáně
- **KO:** ischemie DK – klaudikační bolesti, periferní gangréna – nutnost amputace
- **Výskyt:** typické onemocnění těžkých kuřáků cigaret, většinou muži 25-50; přibývají ženy
- **Dif.dg.:** třeba vyloučit aterosklerózu, diabetickou gangrénu
- Často předchází Raynaudův fenomén či flebitis migrant – stěhovavý zánět povrchních žil
- **Prevence:** zanechat včas kouření

Aortitis luetica (syphilitica)

- V terciárním stadiu, někdy i za 15-20 let, dnes jen velmi vzácné
- **Výskyt:** vždy hrudní úsek, maximum oblouk a vzestupná část
- **Makro:** ztlustění stěny a změny intimy – ruce pradleny; výrazné aterosklerotické změny, zvrhodovatění a kalcifikace plátů
- **Komplikace:** zeslabení medie – ektázie (difúzní) nebo aneurysma (vakovitá), pokud i vazivový prstenec srdce – aortální insuficience – hypertrofie a dilatace levého srdce – dekompenzace; těžká skleróza intimy – uzávěr tepen srdce

191. Revmatoidní artritida. Systémový lupus erythematoses. Sklerodermie

A. Revmatoidní artritida (polyarthritis progressiva)

- chronické onemocnění většího počtu kloubů (zpravidla symetrické), podmíněné imunopathologickou reakcí III. typu (ukládání imunokomplexů – tzv. revmatoidní faktor charakteru IgM ve vazbě s protilátkami IgG – a imunitní reakce na ně – aktivují komplement, jehož chemotaktické složky přitahují polynukleáry – jejich enzymy působí rozrušení okolní tkáně), běžnou komplikací je sekundární (AA) amyloidosa
- některé rysy má společné s revmatickou arthritidou (současné postižení srdce, nálezy revmatických uzlů), ale pathogenese je odlišná, častěji postihuje ženy středního věku
- klinické projevy:
 - o začíná jako ranní ztuhlost a bolestivost kloubů ruky a nohy, postupně se zmenšuje rozsah pohybů až vznikají ankylosy a svalové kontraktury – jde o trvale progredující onemocnění, jež může vést až k úplnému znehybnění
- makroskopie:
 - o v konečných stádiích vznikají svalové kontraktury (především z omezení pohybů v kloubech kvůli bolestem), což vede k deformitám končetin – typický je vzhled ruky, kde kontrakturami interosseálních svalů vzniká ulnární deviace prstů

B. Systémový lupus erythematoses

- tvorba několik typů autoprotilátek proti různým antigenům (a z toho vyplývající pestrost příznaků onemocnění):
 - proti jaderným antigenům (ANF – Anti Nuclear Factors) jako jsou ds-DNA, histony, RNA, dále proti fosfolipidům aj. –
 - vazba protilátek k antigenům vede k tvorbě imunokomplexů, které se ukládají v různých tkáních a poškozují je (aktivace komplementu, jehož chemotaktické složky přitahují neutrofile, které uvolňují své lysosomální enzymy) – jde tedy o imunopathologickou reakci III. typu
- postihuje především mladé ženy

1. akutní a subakutní lupus erythematoses

- Kůže:
 - červenofialový erythem + fotosensitivita (působením UV záření nebo jiným poškozením kůže se uvolňují autoantigeny do oběhu, kde se na ně váží autoprotilátky a imunokomplexy se ukládají v basální membráně epidermis)
 - zvláště na místech nekrytých oděvem (motýlovitý erythem na tváři, dlaně a bříška prstů)
- cévy
 - fibrinoidně nekrotická generalisovaná vaskulitida (analogie PAN, ale postihuje i menší cévy)
- ledviny
 - fokální glomerulonefritis
- srdce
 - Libmanova-Sacksova endokarditida (atypická verukosní endokarditis) – nebakteriální endokarditis, postihující především komorovou plochu cípatých chlopní a nástěnný endokard
- serosy
 - nehnisavá polyserositis (pleuritis, pericarditis)
- klouby:

- arthritis, zvláště drobných kloubů ruky
- krev:
 - poruchy krvetvorby (cytopenie) a koagulace (thrombózy)

2. chronický lupus erythematosus

- je charakterisován především postižením kůže (ložiska se zánětlivým erythemem, folikulární hyperkeratózou, zjevnou atrofií kůže a peridnexální malobuněčnou infiltrací), častěji se zde vyskytuje kožní karcinom
- **Patogeneze:** Ig proti dvouvláknové DNA a dalším jaderným komponentám > antinukleární Ig; dále se účastní Ig proti buněčným organelám, povrchovým Ag krevních buněk, jiným IgG a imunokomplexům
- Vznik **lupus erythematosus buněk** = fagocytující buňky poškozeny antinukleárními protilátkami – ztráta normálního chromatinu, homogenní barvení hematoxylinem
- **KO:**
 - Akutní nekrotizující arteriitida a arteriolitida – depozita fibrinoidu v cévní stěně, vedoucí k ztluštění stěny a obliteraci lumen
 - „motýlovitý“ exantém v obličeji, erythematózní skvrny na kůži – starší léze atrofické a jizvící se, příčina – fibrinoidní degenerace a ukládání mukoidních substancí na hranici epidermis a kůže
 - Fotosenzitivita
 - Slizniční vředy v orální a nazofaryngeální oblasti
 - Postižení kloubů – artritida spojená se zduřením synovie a její fibrinoidní a mukoidní degenerací
 - Fibrinózní perikarditida, pleuritida; verukózní endokarditida; ložisková myokarditida s fibrinoidní nekrotizací
 - Hemolytická anémie s retikulocytózou, leukopeni, trombocytopenie
 - Lymfadenitida s aktivací zárodečných center, aktivace bílé pulpy sleziny; zvětšení jater s lymfocytárními infiltráty v periportálních polích

C. Sklerodermie

- zmnožení vaziva (glykoproteinů základní hmoty) s tuhnutím kůže a podkoží s následnou atrofií epidermis, někdy postihuje i vnitřní orgány (plíce – častější výskyt plicních karcinomů, GIT – často jícnem, náhrada svaloviny vazivem – vede ke stenose a dysfagii, častější vznik karcinomů, cévy – ztluštění intimy a poruchy prokrvení), má formu ohraničenou a generalisovanou