



# PATOFYZIOLOGIE

Betty + Linda

## **NOVÉ OKRUHY 2020/2021**

### **Zkušební okruhy z Patologické fyziologie pro studenty Zubního lékařství**

1. Definice nemoci a zdraví – etiologie, patogeneze, symptomy, syndromy, průběh a zakončení nemoci. Definice normality. Metody objektivního hodnocení průběhu příznaků nemoci.
2. Role vnitřních a vnějších faktorů ve vzniku nemoci. Monofaktoriální a multifaktoriální nemoci - příklady.
3. Patofyziologie dědičných chorob. Epigenetické aspekty v procesu přenosu genetické informace.
4. Zánět – složky zánětlivé odpovědi, zánětlivé mediátory, proteiny akutní fáze, lokální a systémová zánětová odpověď.
5. Multiorgánová dysfunkce při systémovém zánětu (MODS), syndrom systémové zánětové odpovědi (SIRS).
6. Horečka – mechanismus vzniku horečky, působení horečky na funkce organismu, hlavní typy horečky.
7. Nespecifická (přirozená) a specifická (získaná) imunita organismu – poruchy, regulace a funkce. Imunitní deficit (imunodeficiency). AIDS. Manifestace poruch imunity na kůži a ústní sliznici.
8. Imunopatologické reakce. Přecitlivělost (hypersenzitivita). Alergie – typy a příklady. Autoimunitní nemoci. Transplantační imunita.
9. Zevní faktory vzniku a rozvoje nemoci – faktory fyzikální a chemické povahy, biologické a psychosociální patogenní podněty.
10. Patofyziologické aspekty škodlivého účinku kouření tabáku a alkoholu na lidský organismus.
11. Poškození a smrt buňky – apoptóza a nekróza.
12. Reparace tkáňového poškození – krvácení, zánět, epitelizace, granulační tkáň, fibrotizace, jizva. Patologický průběh hojení rány.
13. Nádorové bujení – vznik nádorů, faktory zvyšující pravděpodobnost vzniku nádoru, mechanismy nádorové transformace buňky. Paraneoplastické syndromy.
14. Poruchy objemové a osmotické rovnováhy – mechanismy, regulace, hypovolemické a hypervolemické stavy, klinicky významné příklady. Patofyziologické základy infuzní terapie.
15. Poruchy iontové bilance a rovnováhy – Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, regulace, příčiny poruch, následky, klinicky významné příklady.
16. Patogeneze otoků – příčiny, příklady, klinická manifestace, důsledky.
17. Poruchy acidobazické rovnováhy – regulace, klasifikace poruch, kompenzace, korekce, kombinované poruchy, principy léčby, komplikace.
18. Patofyziologie puberty, klimakteria, stáří a stárnutí.

### **PATOFYZIOLOGIE KRVĚ**

19. Patofyziologie anemií.
20. Leukopenie, leukocytóza, poruchy funkce granulocytů – nenádorové změny.
21. Patofyziologické aspekty transfúze krve a krevních derivátů – komplikace, rizika, důsledky. Patofyziologické aspekty transplantace kmenových krvetvorných buněk.
22. Krvácivé stavy – Poruchy primární hemostázy - vaskulopatie, trombocytopenie, trombocytopatie. Poruchy sekundární hemostázy – koagulopatie.
23. Zvýšená krevní srážlivost. Trombofilie, rizikové faktory. Trombózy. Embolie – typy, příklady. DIC.

### **PATOFYZIOLOGIE OBĚHOVÉHO SYSTÉMU**

24. Patofyziologie změn krevního tlaku – arteriální hypotenze a hypertenze. Patogeneze, průběh, přestavba srdce a cirkulačního systému, klinická klasifikace.
25. Akutní selhání cirkulace – základní klasifikace (synkopa, šok, náhlá smrt), příklady.



26. Akutní a chronické srdeční selhání – etiologie, patogeneze, následky, klinické syndromy. Levostranné a pravostranné srdeční selhání. Úloha kompenzačních mechanismů při srdečním selhání.
27. Cirkulační šok – příčiny, klasifikace, stádia, klinické monitorování, patofyziologické základy terapie. Pozdní komplikace šoku (MODS).
28. Porucha průtoku krve srdečními oddíly – chlopenní vady.
29. Klinické formy ischemické choroby srdeční – akutní koronární syndrom, angina pectoris. Mechanismus vzniku ischemie myokardu, rizikové faktory, patogeneze vzniku, lokální projevy a důsledky, příčiny a následky zúžení koronární arterie.
30. Akutní infarkt myokardu – mechanismus vzniku, stádia, důsledky a komplikace, EKG a laboratorní změny, základní terapeutické přístupy.

### **PATOFYZIOLOGIE DÝCHACÍHO SYSTÉMU**

31. Přehled nejčastějších a populačně nejzávažnějších respiračních nemocí. Rizikové faktory. Pneumonie. Nádorová plicní onemocnění – rizikové faktory, kompenzace, důsledky.
32. Hypoxie organismu a poruchy transportu kyslíku.
33. Selhání respirace – akutní a chronická respirační insuficience, příčiny vzniku nebo zhoršení.
34. Typy dýchání a poruchy dýchání – klinická manifestace, kompenzace, následky. Poruchy difúze, poruchy poměru ventilace a perfuze.
35. Akutně vzniklé poruchy respirace - uzávěr dýchacích cest, spánková apnoe, pneumotorax, embolizace a.pulmonalis, tonutí, aspirace žaludečního obsahu.
36. Patogeneze plicního edému – patofyziologické důsledky pro funkci plic. Syndrom dechové tísně – ARDS a RDS – patogeneze, příčiny, následky.
37. Poruchy ventilace. Obstrukční choroby, restriční choroby. Chronická obstrukční choroba plicní (chronická bronchitida, emfyzém). Bronchiální astma.

### **PORUCHY METABOLISMU**

38. Úloha výživy jako hlavního faktoru civilizačních nemocí. Diety. Umělá výživa – enterální a parenterální. Indikace, kontraindikace, komplikace.
39. Poruchy výživy – hladovění, poruchy regulace příjmu potravy. Mentální anorexie. Mentální bulimie.
40. Poruchy metabolismu lipidů – rizikový faktor nejčastějších a nejzávažnějších civilizačních onemocnění srdce a cév. Ateroskleróza – rizikové faktory, patogeneze, následky.
41. Poruchy metabolismu bílkovin - hypoproteinemie, poruchy detoxikace a vylučování dusíku. Poruchy metabolismu aminokyselin – fenylketonurie. Poruchy metabolismu purinů. Dna.
42. Poruchy metabolismu vitamínů – příklady, důsledky. Poruchy metabolismu mikronutrientů a stopových prvků a jejich důsledky. Železo, fluor, zinek, hořčík, měď atd.

### **PATOFYZIOLOGIE GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU**

43. Patofyziologie stomatitidy, gingivitidy a parodontitidy.
44. Patofyziologie ústní dutiny – poruchy žvýkání a sekrece slin. Patofyziologie slinných žláz. Projevy celkových onemocnění v ústní dutině.
45. Patofyziologie jícnu – poruchy motility jícnu, hiátová hernie, gastroezofageální reflux, záněty jícnu, jícnové varixy. Dysfagie.
46. Poruchy motility a vyprazdňování žaludku. Dyspepsie, nauzea, zvracení - typy, příčiny, následky. Poruchy žaludeční sekrece. Záněty žaludku. Patofyziologie gastritid.
47. Vředová choroba, peptický vřed žaludku, peptický vřed duodena. Patofyziologie stavů po resekcích žaludku.

48. Poruchy motility tenkého a tlustého střeva: průjem, obstrukce, ileus – typy, příčiny, následky. Zánětlivá onemocnění tlustého střeva – ulcerózní kolitida, Crohnova choroba. Kolorektální karcinom.
49. Krvácení z GIT – formy, příčiny, lokalizace, důsledky.

### **PATOFYZIOLOGIE JATER**

50. Příčiny poškození jater – alkohol, toxické vlivy, cholestáza, oběhové poruchy. Reakce jater na poškození. Akutní a chronické selhání jater. Metabolické poruchy. Jaterní encefalopatie a kóma.
51. Subikterus, ikterus, pseudoikterus. Významné klinické a laboratorní nálezy při různých typech žloutenek. Záněty jater - hepatitidy. Klasifikace, laboratorní a klin. nálezy, následky.
52. Jaterní cirhóza. Steatóza a steatohepatitida – příčiny a následky. Patofyziologie portální cirkulace. Ascites.
53. Poruchy exokrinní činnosti pankreatu - etiologie, příklady, následky. Cholelitiáza, cholecystitidy – příčiny, komplikace, následky.

### **PATOFYZIOLOGIE NERVOVÉHO SYSTÉMU**

54. Bolest – patogeneze, význam, typy bolesti, příklady vnímání bolesti, mediátory, principy farmakologického ovlivnění. Patofyziologie bolesti v orofaciální oblasti. Bolesti hlavy.
55. Poruchy aferentního systému – periferní a centrální. Úplné přerušování míchy, spinální šok. Syndrom míšní hemisekce. Poruchy centrálního a periferního motoneuronu - centrální a periferní obrna.
56. Poruchy extrapyramidového systému – hypokinetické a hyperkinetické syndromy. Poruchy autonomního (vegetativního) nervového systému.
57. Poruchy vědomí a kognitivních funkcí. Poruchy paměti. Poruchy řečových funkcí – afázie. Demence. Alzheimerova choroba.
58. Poruchy prokrvení mozku, mozková ischemie, mozkový edém. Epilepsie – typy, příčiny, diferenciální diagnóza.

### **PATOFYZIOLOGIE LEDVIN**

59. Nefrotický a nefritický syndrom – patogeneze, projevy, následky. Proteinurie a hematurie - typy, příčiny, dg. kritéria, příklady, následky.
60. Patofyziologie akutního selhání ledvin – příčiny, fáze, příznaky, metabolické důsledky.
61. Patofyziologie chronického selhání ledvin – příčiny, příznaky, metabolické a klinické důsledky. Uremický syndrom.
62. Urolitiáza – patogeneze, typy kamenů, komplikace.
63. Patogeneze ledvinových onemocnění z extrarenálních příčin.

### **PATOFYZIOLOGIE ŽLÁZ S VNITŘNÍ SEKRECÍ**

64. Hierarchie endokrinního systému a její význam v patogenezi. Negativní zpětná vazba a endokrinní poruchy.
65. Poruchy hypotalamu, diabetes insipidus. Patofyziologie hypofyzárního systému – hypopituitarismus, hyperpituitarismus, akromegalie a gigantismus, prolaktinom.
66. Poruchy štítné žlázy – eufunkční struma, hypotyreóza – manifestace v jednotlivých systémech. Hypertyreóza – projevy v jednotlivých systémech.
67. Poruchy příštítných tělísek – hyper a hypoparatyreóza. Poruchy bilance kalcia a fosforu – klinicky významné příklady.
68. Akutní a chronická insuficience kůry nadledvin. Cushingova nemoc a syndrom. Primární a sekundární hyperaldosteronismus.
69. Mechanismus zpětné vazby v menstruačním cyklu, amenorea, galaktorea.

70. Obezita - etiologie, typy, tělesná hmotnost a její hodnocení, inzulinová rezistence a další endokrinně metabolické změny. Metabolický syndrom.
71. Poruchy metabolismu sacharidů. Hyperglykémie a hypoglykémie – příčiny, hodnoty, regulace, klinické příznaky, komplikace.
72. Diabetes mellitus – etiopatogeneze typu I, II.
73. Diabetes mellitus – akutní komplikace – kómata hyperglykemická, hypoglykemická, příčiny, vývoj, klin. manifestace, regulační mechanismy, důsledky.
74. Diabetes mellitus – chronické komplikace – metabolické příčiny vzniku, příklady, klin. manifestace, důsledky.
75. Stres a stresová odpověď – charakteristika, fáze, regulační mechanismy, metabolické, kardiovaskulární a další změny při stresu. Eustres. Distres.
76. Přehled civilizačních nemocí – společenská závažnost, epidemický rozsah, zásady prevence a terapie. Psychosomatické poruchy. Iatrogenní nemoci.
77. Kómata - klasifikace, příčiny, vývoj, kompenzace, důsledky.

#### **PATOFYZIOLOGIE POJIVOVÉ TKÁNĚ A VAZIVA**

78. Patofyziologie vaziva – fibrózy, poruchy vazivové tkáně a kolagenu. Patofyziologie kostí – osteoporóza, osteomalacie a rachitida, osteodystrofie.



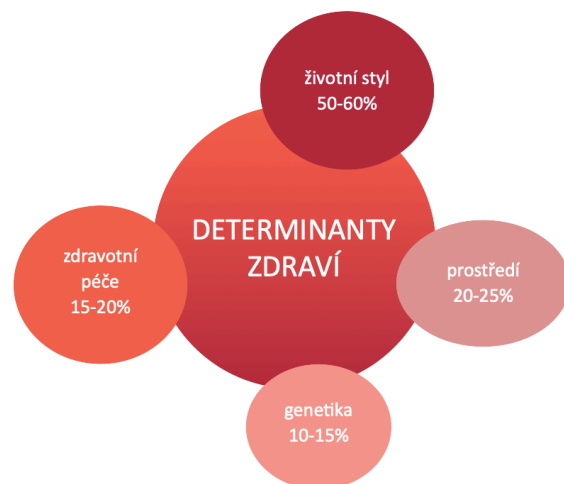
# 1. DEFINICE NEMOCI A ZDRAVÍ – ETIOLOGIE, PATOGENEZE, SYMPTOMY, SYNDROMY, PRŮBĚH A ZAKONČENÍ NEMOCI. DEFINICE NORMALITY. METODY OBJEKTIVNÍHO HODNOCENÍ PRŮBĚHU PŘÍZNAKŮ NEMOCI.

**PATOFYZIOLOGIE** = studuje fungování těla za patologických stavů (tj. nemoci) o studuje **etiologii** a **patoogenezi** nemocí

- **etiologie** = příčina nemoci, iniciační faktor/podmínky
- **patoogeneze** = mechanismus jejího rozvoje
- etiopatogeneze
- dále studuje faktory určující rychlost a variabilitu progresu nemoci
- je východiskem pro diagnostiku, terapii a odhad prognózy nemoci

**ZDRAVÍ** = *stav úplné fyzické, psychické a sociální pohody* (WHO nebere jako zdraví pouze nepřítomnost nemoci)

- při definici zdraví je nutné opírat se o **normy** (pH, TK, TF..) a brát v potaz jejich rozptyly (kolísání během cirkadiálního rytmu, cyklu života jedince apod.)
  - **absence nemoci**
  - **schopnost vyrovnat se s denními aktivitami**
  - **způsobilost a podoba balance (vyrovnanosti)**
  - **forma homeostáze**
- **3 ZÁKLADNÍ ASPEKTY ZDRAVÍ:**
  - stránka **duševní** – zdraví psychologické, emocionální, duchovní
  - stránka **tělesná** – fyziologické funkce orgánů, celistvost tělesných funkcí
  - stránka **sociální** – schopnost navazovat sociální kontakty, rozvíjet mezilidské vztahy, zvládat sociální role
- pokud budeme brát zdraví jako *dynamický děj* – pak mluvíme o schopnosti organismu adaptovat se měnícím se podmínkám
  - např. orgány mají *rezervní funkční kapacitu* – je asi 6-8 násobně vyšší oproti bazální základní potřebě – za určitých okolností je nutná pro zvýšené nároky organismu (duševní, tělesná zátěž, extrémní podmínky prostředí)
- **PŘÍSTUPY HODNOCENÍ ZDRAVÍ:**
  - **normativní (humanistická)** – opírá se o subjektivní hodnocení, subjektivní pocity pacienta
  - **funkcionalistický (pozitivistická, statická)** – klade důraz na objektivní hodnoty
    - funkce, znaky, hodnoty organismu
- **MODEL ZDRAVÍ:**
  - **klinický** (biomedicínský): hlavní roli mají symptomy nemoci, diagnostická kritéria, vhodná terapie...
  - **adaptační** (ekologicko-sociální): jedinec brán jako člen *sociálních skupin* (rodina, zaměstnání) – pozornost zaměřena jak na zdravotní stránky, tak sociální (věk, vzdělání, příjem), je vnímána role osobních pocitů
- **DETERMINANTY ZDRAVÍ**
  - 50% životní styl
  - 20% zevní prostředí
  - 15% genetika
  - 15% zdravotnictví



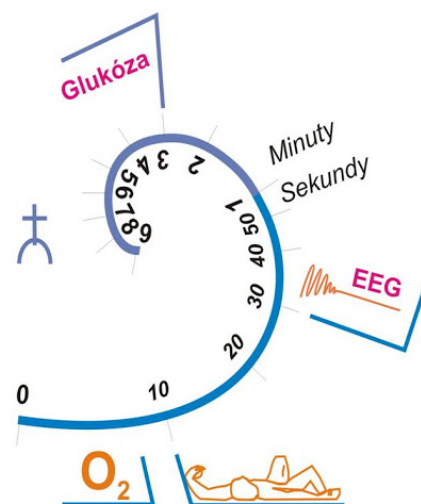
**NEMOC** = *stav organismu vznikající vlivem účinku zevních či vnitřních okolností, které narušují jeho správné fungování a rovnováhu*

- vede k poruchám funkce nebo struktury orgánů, narušení rovnováhy a schopnosti dokonale adaptace

**Nemoc neboli choroba či onemocnění** = *patologický stav těla nebo mysli, který je projevem změny funkcí buněk a v důsledku i morfologickým poškozením těchto buněk, tkání a orgánů.*

- **ETIOLOGIE** – příčiny nemoci
  - **vnitřní** – genetická výbava
  - **vnější** – fyzikální, biologické, sociální
    - **Fyzikální** - ionizační záření, vibrace, hluk, teplo chlad

- **Chemické** - louhy, kyseliny, jedy, alkohol, kouření ...
  - **Biologické** - bakterie, viry, plísňe, parazity
  - **Sociální** - stres, hodně alkoholu, nutrice
  - **idiopatické** – z neznámé příčiny
- **KLINICKÁ STÁDIA:**
- **latentní** – nemoc se klinicky neprojevuje (u infekčních chorob = inkubační doba), bezpříznakové období
  - **prodromální** – objevují se první, nespecifické příznaky - PRODROMY
  - **manifestní** – přítomny specifické - SYMPTOMY i nespecifické příznaky
  - **fáze ukončení**
    - stádium rekonvalescence- vyléčení (rehabilitace)
    - **zakočení nemoci** – úplné/neúplné uzdravení, přechod do chronicity
    - smrt
      - **klinická** (zástava dýchání, trvá 5-7 minut – životní funkce lze obnovit resuscitací)
      - **biologická** (zastavena činnost všech orgánů)
      - **smrt mozku!** = ireverzibilní vyhasnutí všech mozkových funkcí včetně funkcí mozkového kmene, bez ohledu na přetrvávající činnost jiných orgánů
- **PRŮBĚH NEMOCI:**
- podle doby trvání:
    - **periakutní** - hodiny, dny, max 4
    - **akutní** – vzniká rychle, trvá dny, týdny
    - **subakutní** – trvá 3-6 týdnů
    - **chronický** – trvá více jak 6 týdnů (až celý život)
- **PODLE CHARAKTERU PRŮBĚHU:**
- **recidiva** – návrat již zcela vyléčené nemoci
  - **relaps** – znovuobjevení příznaků nemoci, která byla latentní
  - **remise** – vymizení příznaků a projevů nemoci (ale ne samotného onemocnění), klidové období
  - **exacerbace** – akutní vzplanutí chronické nemoci
  - **progresivní průběh** – průběh, kdy dochází k neustálému zhoršování stavu nemocného (při selhání důležitých orgánů končí smrtí)
  - **paroxysmální** - záchvatovitý
- **POJMY:**
- **PRODROM** - únava, zvýšen. teplota, malátnost, stanovení diagnózy v této fázi je obtížné
  - **SYMPTOM** – projev/příznak nemoci
    - **subjektivní** – pacientovy pocity – bolest, únava
    - **objektivní** – teplota, průjem, zvracení, pohmat, poslech, poklep, laboratorní vyšetření
      - **objektivní nález** – výsledek lékařského vyšetření (pohled, poslech, poklep, pohmat) a přístrojového a laboratorního vyšetření
  - **SYNDROM** – soubor symptomů
    - důsledky nemoci
    - poškození orgánů – insuficience – selhání
    - př. infarkt myokardu - jizva
    - nekróza hepatocytů - fibróza - cirhóza jater
  - **PŘECHOD DO CHRONICITY** - specifické působení podnětu, snížená imunita, nepříznivé vnitřní a zevní podmínky, nedostatečná léčba
- **SPIRÁLA SMRTI:**
- **8s** – žádný kyslík,
  - **10 - 12s** – bezvědomí,
  - **30 – 40s** – bez odezvy na EEG,
  - **3 – 4min** – spotřebována glukóza,
  - **nekróza, 8 – 9min** – smrt (neplatí pro hypotermii!)



- **PATOGENEZE** – mechanismus rozvoje nemoci (poruchy homeostázy, obranné reakce a adaptace, patologické reakce)
  - zabývá se „logikou životních funkcí“ organismů postižených chorobou
  - sleduje vznik a rozvoj chorobného stavu v orgánech a tkáních
  - **FAKTORY:**
    - 1. etiologický faktor
    - 2. “vstupní brána”
    - 3. cesty šíření - hematogenně, lymfatickou, nervovou cestou, nebo plynule do okolí
    - 4. typ lokálního procesu postižení - buňky, molekulární, subcelulární
    - 5. systémová odezva - porucha homeostázy, obranné a adaptační reakce, reakce patologické
- **DIAGNÓZA** = určení specifické příčiny (etiologie) nemoci na základě přítomnosti symptomů a syndromu zjevného u pacienta (jediný x vícero)
  - 1. ANAMNÉZA
  - 2. KLINICKÉ VYŠETŘENÍ LÉKAŘEM
  - 3. CÍLENÉ INSTRUMENTÁLNÍ A LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ
- **KLASIFIKACE NEMOCÍ:**
  - MKN klasifikace (podle WHO)
  - **ICD** – The International statistical classification of **Diseases and related health problems** (statistická klasifikace nemocí a souvisejících zdravotních problémů)
  - **ICF** - The International statistical classification of **Functioning, Disability and Health**
  - TNM klasifikace nádorů...

## 2. ROLE VNITŘNÍCH A VNĚJŠÍCH FAKTORŮ VE VZNIKU NEMOCI. MONOFAKTORIÁLNÍ A MULTIFAKTORIÁLNÍ NEMOCI - PŘÍKLADY.

**NEMOC** = stav organismu vznikající vlivem účinku zevních či vnitřních faktorů, které narušují jeho správné fungování a rovnováhu

- vede k poruchám funkce nebo struktury orgánů, narušení rovnováhy a schopnosti dokonalé adaptace
- **etiologie** = příčiny nemoci (**etiopatogeneze** je pojem, který zahrnuje mimo jiné také **mechanismy**, vedoucí k rozvoji tohoto onemocnění)
- **PŘÍČINY**:
  - **vnější příčiny** – exogenní:
    - **fyzikální**
      - mechanické – způsobují úrazy, nebo dekubity
      - teplotní změny – místní působení způsobuje popáleniny/omrzliny, celkové působení hypotermie nebo přehřátí
      - ionizující záření – př. nemoc z ozáření
      - změny atmosférického tlaku – akutní horská nemoc, kesonova choroba
    - **chemické**
      - louhy, kyseliny, jedy
      - toxický vliv léčiv na organismus (vedoucí např. k hepatotoxicitě, nefrotoxicitě, neurotoxicitě)
    - **biologické**
      - viry, bakterie, paraziti
  - **vnitřní** – endogenní:
    - genetická informace (uplatnění mutací – např. hemofilie, cystická fibróza)
      - **Dědičnost** - předurčení k vzniku nemocí vlivem genů od rodičů (např. hemofilie, zvýšený cholesterol...)
    - predispozice k daným onemocněním vlivem věku, pohlaví,...
      - **Dispozice** = náchylnost k vzniku nemocí
        - vrozená - rozdíl mezi mužem a ženou
        - získaná - např. tonsilektomie (odstranění krčních mandlí), splenektomie (odstranění sleziny), DM
  - **idiopatické** – bez známé příčiny
  - **iatrogenní** – zaviněné lékařem
  - **kongenitální** – faktory, které působí prenatálně (př. teratogeny)

**MONOFAKTORIÁLNÍ ONEMOCNĚNÍ** – vzniká na podkladě jediného etiologického faktoru - například dědičné onemocnění, srpkovitá anémie, cystická fibróza (single gen) úrazy, vysoce virulentní infekce

### **MULTIFAKTORIÁLNÍ ONEMOCNĚNÍ**

- **predispozice + zevní vlivy**
  - vzniká vlivem působení více hlavních etiologických faktorů (např. faktor rodinné predispozice a vliv exogenní – př. časná ICHS v rodinné anamnéze + kouření)
  - „rizikové“ alely
  - genetická predispozice
    - **zvýšená náchylnost** ke vzniku určité nemoci v důsledku zděděné genetické výbavy
  - často je možná **prevence** rozvoje takto podmíněných nemocí – vhodnou úpravou **životního stylu**
    - **př.** ateroskleróza, diabetes mellitus II. typu, arteriální hypertenze, některé psychózy, některé nádory
  - manifestace nemoci může nastat:
    - při splnění nějaké genetické změny
    - při současné existenci specifického genového polymorfismu
    - při extrémním působení zevního patogenního podnětu
- \* **prvotní (primární)** = nezávislá na existenci jiné (např. primární hyperaldosteronismus (nadprodukce hormonu z nádoru žlázy, která jej normálně produkuje))
- \* **sekundární** = vyvolána jinou poruchou (např. sekundární hyperaldosteronismus (nadprodukce hormonu jako kompenzace jiné odchylky))
- \* **idiopatická** = esenciální
- neznáme příčinu, ale u jiných podobných chorob ano (např. esenciální vs. sekundární hypertenze)

### 3. PATOFYZIOLOGIE DĚDIČNÝCH CHOROB. EPIGENETICKÉ ASPEKTY V PROCESU PŘENOSU GENETICKÉ INFORMACE.

- **DĚDIČNÉ CHOROBY** představují významnou skupinu lidských chorob
- příčinou dědičných chorob je obecně **narušení** série reakcí vedoucích od genetické informace (genotyp) až po příslušnou tělesnou funkci či znak (fenotyp)
- genově podmíněné onemocnění
  - **Hereditární** (dědičné)
  - **Získané** (nová mutace)
  - s **genetickou predispozicí** pro vznik onemocnění

**MONOGENNÍ NEMOCI** – vznikají jako následek mutace v jediném genu

- podle typu dědičnosti dělíme na *autozomálně dominantní, autozomálně recesivní a X-vázané*
- **hereditární monogenní nemoci**
  - vyznačují se rodovým výskytem (pravidla Mendelovy genetiky)
  - kořeny těchto nemocí jsou ve **vzniku funkčně významné mutace příslušného genu**, která postihne linii zárodečných buněk, a je proto předávána potomkům
  - mohou se objevit i zcela nově v dané rodině
  - projevují se jako **kongenitální malformace** nebo **metabolické a funkční poruchy**, často postihují více **funkčních systému těla** (hlavně CNS, pohybový aparát, zrak, sluch, kůži)
  - vzácné alely vznikají většinou **substitucí, delecí nebo inzercí nukleotidových bazí**
  - vliv změny na funkci alely:
    - neutrální (bez dopadu)
    - hypomorfní (↓ funkce)
    - amorfní (ztráta funkce)
    - hypermorfní (↑ funkce)
    - neomorfní mutace (nabytí nové vlastnosti)
- **AUTOZOMÁLNĚ RECESIVNÍ**
  - AR dědičnost se týká genů umístěných na nepohlavních chromosomech – přenos znaku podmíněn **recesivní alelou**
  - fenotypově se sledovaný znak **projeví pouze u recesivních homozygotů (aa)**
  - heterozygoti (Aa) jsou bez klinického projevu, nelze je klinicky odlišit od dominantních homozygotů (AA)
  - obě pohlaví jsou postižena stejně často, typicky se nemoc projevuje **ob generaci** (rodiče heterozygoti – přenašeči, potomci homozygoti)
  - obecně se **zvyšuje** pravděpodobnost výskytu u **příbuzenských sňatků**
  - většinou se jedná o **enzymopatie**
  - **cystická fibróza, fenylketonurie**
- **AUTOZOMÁLNĚ DOMINANTNÍ**
  - AD dědičnost se týká genů umístěných na nepohlavních chromosomech – přenos znaku podmíněn **dominantní alelou**
  - fenotypově se sledovaný znak **projeví jak u dominantních homozygotů (AA), tak heterozygotů (Aa)**
  - v případě neúplné dominance mají heterozygoti méně závažné fenotypové projevy
  - u dominantních homozygotů se příslušná choroba zpravidla projevuje **velmi těžkou formou**
  - obě pohlaví jsou postižena stejně často, zpravidla bývá postižen vždy alespoň jeden rodič (heterozygot) a nemoc se tak vyskytuje prakticky v každé generaci
  - odchylky:
    - onemocnění s pozdním nástupem (**Huntingtonova chorea**), sporadické případy (mutace *de novo* – např. při achondroplasii), neúplná penetrance (alela se fenotypově projeví u menšího počtu nositelů, než bychom předpokládali)
    - **hereditární hemochromatóza, familiární hypercholesterolémie, neurofibromatóza**, kongenitální sférocytóza, **osteogenesis imperfecta, marfanův syndrom**
      - **Huntingtonova nemoc**
        - postižení stejně závažně heterozygoti i homozygoti

- charakteristická neúplná penetrance s pozdním nástupem (zpravidla onemocnění přichází kolem 40. roku)
- příčinou nemoci je opakování určitého tripletu nukleotidů
- u další generace se choroba projeví dříve
- **Osteogenesis imperfecta**
  - zvýšená fragilita kostí a následný malý vzrůst
  - někdy modré skléry a předčasná ztráta sluchu
  - mutované varianty alel dvou genů pro podjednotky  $\alpha 1$  a  $\alpha 2$  kolagenu I
- **Marfanův syndrom**
  - mutace v genu pro **fibrilin**
  - charakteristická kritéria: vysoká postava, dlouhé tenké končetiny, anomálie srdce a cév (prolaps mitrální chlopně, aneuryzma aorty), dislokace oční čočky

## • X VÁZANÉ CHOROBY

- sledovaný znak je přenášen na **gonosomu** (= pohlavně vázaném chromosomu)
- při gonosomálně dominantní dědičnosti jsou zhruba dvakrát častěji postiženy ženy (nemoc totiž mohou zdědit od obou rodičů)
  - Dominantní: **vitamin D rezistentní rachitis, incontinentia pigmenti** (skořicově špinavé symetrické kožní skvrny na bocích, alopecie, dystrofie nehtů, defekty zubů, zákal rohovky, mikrocefalie)
- při recesivní dědičnosti jsou prakticky postiženi **pouze muži** (ženy jsou většinou jen přenašečkami), aby žena onemocněla, musela by zdědit nemocnou alelu od obou rodičů
  - Recesivní: **Duchenova svalová dystrofie, hemofilie A,B, barvoslepost (daltonismus)**

Dědičná ON způsobená mutací **mitochondriální DNA** (= matroklinní dědičnost)

- dědí se jen **od matky**
- **různá expresivita nemocí** – pouze část mitochondrií je nositelem mutace, některé mitochondrie mají DNA intaktní (=heteroplazie)  
X všechny mitochondrie dané buňky obsahují mutovanou DNA (=homoplazie)
- **poruchy zraku, sluchu, svalová postižení**

## MULTIFAKTORIÁLNÍ NEMOCI

- pro manifestaci a stupeň nemoci má značný význam i **působení faktorů zevního prostředí**
- **přítomnost „rizikových alel“**, které zvyšují náchylnost k určitému onemocnění
- např. ateroskleróza, DM II. typu, arteriální hypertenze, nádory

## GENETICKÁ PREDISPOZICE

- zvýšená náchylnost ke vzniku určité nemoci v důsledku zděděné genetické výbavy
- př. predispozice ke karcinomu prsu (BRCA 1, BRCA2) nebo ovaria

## EPIGENETICKÉ ASPEKTY

- **Epigenetika** je dosud málo probádaná cesta přenosu dědičné informace.
- Některé vlastnosti nemusí být kódovány v nukleových kyselinách (DNA, RNA), a přesto se přenáší.
- Právě epigenetické mechanismy **mohou ovlivnit fenotyp aniž by měnily genotyp**.
- Epigenetické mechanismy se uplatňují na celé řadě úrovní (před transkripcí i po transkripci, ale i před translací a po translaci).
- **Jsou důležité v morfogenezi a v procesu diferenciaci buněk.**
- Epigenetickými mechanismy jsou například acetylace histonů či metylace DNA.
- V genetice člověka se epigenetika uplatňuje například při inaktivaci chromozomu X a v rámci genového imprintingu.
- Genový imprinting je spojen s celou řadou lidských patologií.
- Řada z nejasností se váže k mechanismům regulace činnosti DNA, tj. k epigenetice, zejména v oblasti nekódující DNA.
- U člověka jsou významné čtyři druhy epigenetických mechanismů – **metylace DNA, chemické modifikace histonů (acetylace), činnost nekódující RNA a ATP dependentní remodelace chromatinu**.

## 4. ZÁNĚT – SLOŽKY ZÁNĚTLIVÉ ODPOVĚDI, ZÁNĚTLIVÉ MEDIÁTORY, PROTEINY AKUTNÍ FÁZE, LOKÁLNÍ A SYSTÉMOVÁ ZÁNĚTOVÁ ODPOVĚĎ.

### ZÁNĚT

= obranná a reparativní reakce organismu vyvolaná poškozením nebo destrukcí tkáně

#### - CÍL:

- odstranění příčiny, ohraničení, omezení šíření patogenu
- stimulace přirozené i specifické imunitní odpovědi
- odstranění nevratně poškozených tkání
- následná regenerace nebo reparace

je nástrojem homeostázy

#### - PŘÍČINY:

- **biologické** — mikroorganismy
- neživé – **fyzikální** a **chemické** vlivy (tzv. aseptické záněty – dochází pouze k reparaci, obranná složka zánětu se zde neuplatňuje)
- **patogenně imunitní** – alergické záněty, autoimunitní záněty (cytotoxické protilátky, imunokomplexové, opožděná přecitlivělost)

#### - PROJEVY:

- **celkové** (systémové)
  - **zvýšená tělesná teplota** – horečka, součást imunitních dějů
  - **leukocytóza** – u bakteriálních zánětů (↑ neutrofilů), virových (↑ lymfocytů), alergických (↑ eosinofilů)
  - **C-reaktivní protein** – rychlý vzestup zejména u bakteriální infekce (fyziologická hladina 2-8 mg/l vzestup až na 60mg/l)
  - **zvýšená sedimentace** – dána zmnožením globulinů (protilátek) a fibrinogenu
  - tvorba **protilátek**
  - **únava, nechutenství**
  - **lymfadenitis**
- **místní**
  - makroskopické:
    - **RUBOR** – zarudnutí – projev hyperémie (vliv vazodilatace)
    - **CALOR** – zvýšená teplota – dáno zvýšeným průtokem krve (vliv vazodilatace)
    - **TUMOR** – otok - narušením rovnováhy Starlingových sil a infiltrací ložiska
    - **DOLOR** – bolest – aktivace nociceptivních vláken zánětovými mediátory (histamin, H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, otok)
    - **FUNCTIO LAESA** – porucha funkce
  - mikroskopické:
    - způsobené **uvolněnými mediátory** zánětu – základem této reakce je **vazodilatace** a s ní související zvýšená permeabilita
    - **alterace** – poškození tkáně
    - **exudace a infiltrace** – únik tekutiny a bílkovin z cév + únik buněk z cév (leukocyty)
    - **proliferace** – tvorba nespecifické granulační tkáně = reparace
    - **granulační tkáň** je tvořená novotvořenými kapilárami a fibroblasty - fibroblasty produkují kolagenní vlákna, kapiláry zanikají a vzniká vazivo
- **TYPY:**
  - dle typu imunitní reakce:
    - **FYZIOLOGICKÝ** = zánět jako obranný fenomén
      - **Akutní zánět** – soubor reakcí tkání na patogenní podnět různého charakteru
    - **PATOLOGICKÝ** = zánět jako autoagresivní fenomén
      - **Chronický zánět** – nepřiměřený nebo opakující se podnět, neschopnost normální imunitní reakce
        - imunodeficience
      - **Zánět jako důsledek imunopatologické reakce**
        - Alergie
        - Autoimunita
      - **Odhojení transplantované tkáně**
  - dle doby trvání:
    - **HYPERAKUTNÍ** (do 5 dnů)
    - **AKUTNÍ** – odpověď na přímé poškození (do 14 dní)



- **SUBAKUTNÍ** – 3-6 týdnů
- **CHRONICKÝ** – patologický – přechod z akutního primárně chronický (autoimunita, agens se sníženou virulencí, dlouhodobá expozice, kouření)
- dle rozsahu poškození:
  - **povrchový**- kůže, sliznice, seriózní blány
  - **hluboký**- ohraničené (absces), difúzní (flegmóna)
- **SPECIFICKÝ**
- **NESPECIFICKÝ** – alterativní, exudativní, proliferativní
- **PRŮBĚH:**
  - poškození tkáně patogenními faktory - rozpoznání:
    - **cizorodých infekčních agens** (PAMPs – pathogen associated molecular patterns) v případě infekčních příčin zánětu – **dendritické buňky a tkáňové makrofágy** – mají receptory PRP (a také receptory TLRs)
    - rozpoznání molekul asociovaných s poškozením (**DAMPs** – *damage associated pattern molecules*) – tyto molekuly jsou produkovány buňkami ve stavu ohrožení a předchází nekrozu buněk – jsou signálem probíhajícího poškození
    - imunokompetentní bb ve tkáni (makrofágy, dendritické bb) zvýší expresi prozánětlivých cytokinů – iniciace zánětlivé odpovědi
    - nejdůležitější: **IL1, IL2, IL6, TNFα** – mají autokrinní, parakrinní, endokrinní účinky
    - spuštění exprese těchto cytokinů pomocí **aktivace transkripčního faktoru NFκB** = nukleární faktor kappa B (př. glukokortikoidy mají imunosupresivní účinek právě snížením NFκB)
    - kromě signálních molekul se zvyšuje hladina aktivovaných složek komplementu a zánětlivých mediátorů (histamin, bradykinin, prostaglandiny, leukotrieny) – když tyto molekuly dosáhnou cílových receptorů, začne se rozvíjet zánětlivá odpověď s makroskopickými projevy
  - 1. přechodná **vazokonstrikce** - minuty
  - 2. cévní odpověď – několik sekund až dní **vazodilatace**, zvýšen. permeabilita (postkapilární venuly)
  - 3. akutní **buněčná odpověď**
    - neutrofily – adheze, migrace, diapedeze
    - fibrin, trombocyty, erytrocyty
  - 4. **chronická buněčná odpověď** – několik dní
    - monocyty, makrofágy, lymfocyty
  - 5. **hojení** – dny až týdny
- **SLOŽKY ZÁNĚTOVÉ ODPOVĚDI:**
  - **EXSUSACE:**
    - **ENDOTEL**
      - aktivovaný **cytokiny** (produkované makrofágy IL1, TNFα) → zvýšení trombogenního potenciálu, permeability, vazodilatace
      - produkuje mediátory:
        - 1. **vasokonstrikční: endotelin** – proadhezivně, proagregačně, **tromboxan A2**, **deštičky aktivující faktor**
        - 2. **vazodilatační: NO - oxid dusný** (uvolňuje se pod vlivem prozánětlivých cytokinů), prostacyklin **PGI2** – působí antiadhezivně a antiagregačně na destičky, **histamin**
        - exprimuje receptory pro adhezi leukocytů - **diapedéza**
    - **TEKUTÝ EXSUDÁT:**
      - **PLAZMATICKÝ KOAGULAČNÝ SYSTÉM**
        - = *systém plazmatických bílkovin a nebílkovinných faktorů*
        - zabezpečení hemostázy i fibrinolýzy
        - tkáňový faktor, kalikrein, bradykinin, protrombin, fibrinogen, plazmin vnější a vnitřní cesta aktivace, střet ve faktoru X
      - **KOMPLEMENT:** systém sérových proteinů C1 – C9, které se kaskádovitě aktivují
        - opsonizace antigenů, chemotaxe, zvýšení imunitní odpovědi
        - 3 cesty aktivace: klasická, alternativní, lektinová
      - **IMUNOGLOBULÍNY** - IgG

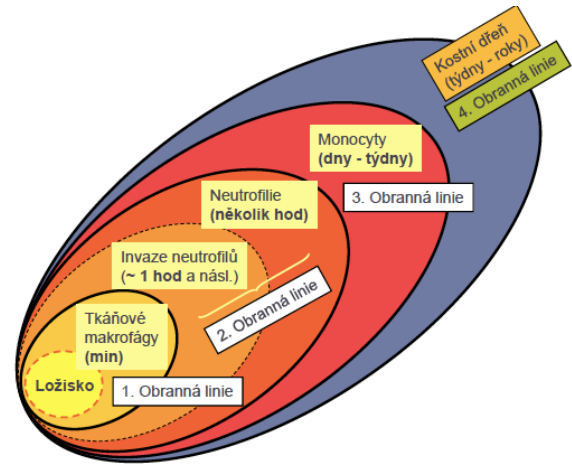
- **BUNĚČNÝ EXUDÁT:**

• **TROMBOCYTY**

- tvorba **primární hemostatické zátky** v místě porušení cévy, produkce mediátorů
- aktivují vnitřní koagulační systém
- adherence aktivovaných trombocytů na neutrofile stimuluje jejich respirační vzplanutí
- cytotoxická fce
- iniciace agregace:
  - Expozice kolagenu cévní stěny
  - Trombin
  - Tromboxan, ADP z trmb
- Aktivace - degranulace:
  - tromboxan A2
  - Serotonin
  - ADP

• **LEUKOCYTY**

- **neutrofile** – **první obranná linie**, díky chemotaxi se koncentrují v místě zánětu, fagocytóza
- **eozinofily** – proti parazitům
- **bazofily** – žírné bb – uvolnění zánětlivých mediátorů (histamin)
- **T, B - lymfocyty** – buněčná a humorální imunita
- **NK bb** – zabíjejí buňky se změněným/žádým antigenem (vir, nádor)
- **makrofágy** – **druhá obranná linie**



+ RES SYSTÉM, tkáňové makrofágy:

- Kupfferovy buňky
- Histiocyty
- Osteoklasty
- Mikroglie
- Langhansovy buňky

- z některých makrofágů se stávají dendritické buňky
- makrofágy žijí dlouho a přechází do různých aktivačních stádií
- heterogenost díky rozdílným podmínkám v orgánech
- produkce kyseliny arachidonové a jejich metabolitů

• **ZÁNĚTLIVÉ MEDIÁTORY**

- cytokiny a interleukiny regulující zánětlivé pochody
- tvorba indukovaná imunitním systémem a enzymovými systémy krevní plazmy
- **CYTOKINY**
  - produkované bb zánětu, ovlivňují další bb
  - **interferony** – působí parakrinně na okolní bb – odolné proti virovým infekcím
  - **interleukiny**
    - prozánětlivé: IL1, IL6, IFN-  $\gamma$ , TNF $\alpha$
    - protizánětlivé: IL4, IL10, IL8
  - **chemokiny** – chemotaktický efekt na fagocyty
- **DALŠÍ MEDIÁTORY**
  - **metabolity kyseliny arachidonové** – prozánětlivé
  - prostaglandiny, leukotrieny, tromboxany
  - **kininy** – **bradykinin** – vazodilatace, edém, kontrakce hl svaloviny, bolest
  - **histamin** – vazodilatace, edém, kontrakce hladké svaloviny
  - **serotonin** – vazodilatace, edém
  - **adenozin** – vazodilatace
  - **endoteliny** – kontrakce hl svaloviny
  - **NO** – vazodilatace, snižuje krevní tlak
- Vazodilatace, zvýšen. permeability
  - histamin, prostaglandiny, bradykinin, NO, některé složky komplementu
  - Efekt na buňky imunitního systému:

- Aktivace leukocytů — cytokiny
- Chemotaxe — chemokiny, leukotrieny, C5a složka komplementu

## REAKCE AKUTNÍ FÁZE

- uniformní adaptační odpověď na narušení integrity organismu
- souhrn změn iniciovaných především **prozánětlivými cytokiny** a **stresovou odpovědí** (systémem hypotalamus-hypofýza-nadledvina)
- zahrnuje:
  - produkci prozánětlivých cytokinů, aktivace nespecifické imunity
  - změny v endokrinním systému a metabolismu (zvýšení spotřeby O<sub>2</sub>, změna plasmatických hladin stopových prvků, inzulinová rezistence)
  - syntézu proteinů akutní fáze **v játrech** pod vlivem cytokinů:
    - **1. negativní syntéza** (snižuje se) – **albumin**, **prealbumin**, **transferin** (Fe se schová do zásoby)
    - **2. pozitivní syntéza** (zvyšuje se) – nezbytné pro obranu organismu:
      - **CRP** – C-reaktivní protein
      - **sérové amyloidy** – SAA (sérový amyloid A) – škodlivé při chronickém zánětu (reaktivní sekundární amyloidóza)
      - **prokalcitonin** - bakteriální, protozoální a mykotické infekce
      - koagulační faktory – **fibrinogen**
      - transportní proteiny – **ceruloplasmin**
  - koagulační faktory fibrinogen
  - části komplementu C3 a C4
  - mediátory z buněk histamin, cytokiny: TNFα, IL-1, IL-6, eikosanoidy
  - inhibitory proteáz alfa-1-antitrypsin
- jejich výroba je v játrech vyvolána:
  - cytokiny
  - glukokortikoidy
  - katecholaminy
  - trombin

## 5. MULTIORGÁNOVÁ DYSFUNKCE PŘI SYSTÉMOVÉM ZÁNĚTU (MODS), SYNDROM SYSTÉMOVÉ ZÁNĚTOVÉ ODPOVĚDI (SIRS).

**SIRS** — SYNDROM SYSTÉMOVÉ ZÁNĚTOVÉ ODPOVĚDI (SIRS = *Systemic inflammatory response syndrome*)  
= *delokalizovaný a deregulovaný autoagresivní proces*

- je **generalizovaná akutní zánětová reakce**, která se rozšiřuje na celý organismus
- spočívá v **intenzivní a nevyvážené imunitní odpovědi** na primární lokální, mnohočetné anebo kombinované poškození
- následný zánět se při SIRS neomezuje pouze na vlastní zasaženou oblast, ale **rozšíří se i na ostatní části těla**
- **hlavní rozdíl** SIRS proti normální zánětové odpovědi je ve **ztrátě její kontroly** → zánět při SIRS ztrácí svůj původní obranný charakter a mění se v **DELOKALIZOVANÝ A DEREGULOVANÝ AUTOAGRESIVNÍ PROCES** → vede k sekundární devastaci vzdálených orgánů, které působením původní příčiny vůbec nemusely být postiženy
- uplatnění reakce akutní fáze – proteiny akutní fáze:
  - **CRP**
  - **plazmatické inhibitory proteáz**
  - **koagulační faktory** (fibrinogen)
  - **složky komplementu** (C3)
- **ROZDĚLENÍ SIRS:**
  - **NESEPTICKÝ** - např. po těžkém traumatu; těžkém poškození orgánů (např. při akutní pankreatitidě);
    - hypoxémií a hypoxií; popáleninami; otravou;
    - inkompatibilní transfúzí; celotělovým ozářením; poškozením tlakovou vlnou atd.
    - polytrauma, popáleniny, pankreatitida, aspirace, nádorová nekróza – lymfom, rejekce transplantátu, akutní selhání nadledvinek, profúzní krvácení
  - **SEPTICKÝ** - je SIRS vyvolaný anebo provázený diseminovanou **mikrobiální infekcí**
    - asi 50 % případů je pravděpodobně způsobeno gram-pozitivními bakteriemi, více než jedna třetina případů gram-negativními bakteriemi,
    - každý třetí pacient postižený sepsí umírá
    - **PŘÍČINY:**
      - infekce kůže, měkkých tkání či GIT;
      - infekce respiračního a urogenitálním traktu;
      - meningitidy a encefalomeningitidy.
      - iatrogenní infekce: po přijetí na nemocniční oddělení je pacient rychle kolonizován bakteriemi nemocničního prostředí ze vzduchu, nábytku, nádobí atp.
    - při **primární sepsi** agens proniká přímo do krevního oběhu (dříve často při nelegálních potratech)
    - při **sekundární sepsi** se agens šíří do těla z primárního ložiska (infikovaná rána pro traumatu, pyelonfritida, meningitida, peritonitida, pneumonie, tromboflebitida pánevních žil, endomyometritida atd.).
- **PŘÍZNAKY:**
  - široké spektrum nespecifických symptomů, které běžně spojujeme se zánětem
  - systémovou zánětovou reakci provázejí:
    - těžké **změny respiračního, kardiovaskulárního a nervového systému a ledvin**
    - **gastrointestinální** trakt včetně jater anebo slinivky
    - rozsáhlá **alterace buněčného metabolismu ve tkáních**
  - → tyto změny často vedou k progresi SIRS až do syndromu mnohočetného orgánového selhání (MODS) a ke smrti
- **HLAVNÍ SYMPTOMY:** horečka, tachykardie, tachypnoe, arteriální hypotenze, tkáňová hypoxie a acidóza
- **KLINICKÁ DIAGNÓZA SIRS** se opírá o zjištění přítomnosti alespoň dvou ze 4 následujících kritérií:
  - Tělesná teplota nad 38 °C, nebo pod 36 °C;
  - Tepová frekvence > 90/min;
  - Frekvence dýchání - víc než 20/min, nebo hyperventilace s  $P_a\text{CO}_2 < 32$  mm Hg;
  - Počet leukocytů >  $12 \cdot 10^{12}$ , nebo <  $4 \cdot 10^{12}$ , nebo přítomnost >10 % nezralých forem leukocytů (tyčků).

- Pokud je navíc přítomna zřejmá, nebo dokonce kultivačně potvrzená systémová infekce (v krvi), **JDE O SEPSI**.

- Klinické stavy začínající od SIRS a pokračující přes prohlubující se komplikace až k MODS a případně ke smrti tvoří kontinuum:
  - SIRS → těžký SIRS → SIRS šok → MODS/MOF → smrt;
  - Sepse → těžká seps → septický šok → MODS/MOF → smrt.
- jako **těžký SIRS** (popř. **těžkou sepsi**) označujeme SIRS s **hypotenzí a známkami hypoperfúze** anebo **orgánové dysfunkce**. Pokud těžký SIRS (těžká seps) s hypotenzí nereaguje na stavu přiměřenou infúzní terapii, a i přes farmakologickou intervenci (např. katecholaminy) trvají známky hypoperfúze a dysfunkce orgánů, jde o **SIRS šok (septický šok)**.

## MODS

= *syndrom multiorgánové dysfunkce* = stav s poruchou funkce orgánů u akutně nemocného pacienta, kdy homeostázu těla nedokáže zajistit bez zevního terapeutického zásahu

- léčba probíhá na JIP a je poměrně nákladná – bez léčby vede MODS k selhání důležitých orgánových systému a smrti

### - PODNĚTY:

- může se rozvíjet v souvislosti se **SIRS**
- **fyzikální trauma** (úrazy, popáleniny)
- **oběhové selhání** z různých příčin (IM, plicní embolie, hemoragický šok)
- primární **hypoxie** (asfyxie, akutní plicní poškození, otrava CO)
- **infekce** (virové, bakteriální, myotické, protozoální)
- **intoxikace** (alkohol, léky, drogy)
- **imunitní reakce** (autoimunitní onemocnění, inkompatibilní transfuze)

### - PROJEVY:

- nejčastěji a nejdříve bývá jako **první poškozený respirační systém** – typicky jako ARDS (buď na podkladu seps nebo SIRS)
- **oligurie** – kompenzační mechanismus hypovolemie, později vlivem rozvinutého akutního renálního selhání
- **selhání jater** – játra jsou místem vychytávání endotoxinů a patogenů
- **myokardiální selhání** – časté arytmie a tachykardie, hypotenze
- hypoperfuze splanchniku - **ileus**
- **poškození CNS** – neklid, zmatenost, křeče

### - ROZDĚLENÍ:

#### • PRIMÁRNÍ MODS

- dochází k MODS přímo způsobené inzultem
- jedná se o **těžké inzulty**, kdy organismus nedokáže mobilizovat obranné mechanismy → **rychlá smrt následkem primárního orgánového selhání**
- na druhé straně ale včasný terapeutický zákrok a odstranění příčiny → rychlá kompenzace

#### • SEKUNDÁRNÍ MODS

- při překročení určité hranice zánětu, mění se jeho charakter z obranného na autoagresivní
- pokud má organismus dostatek času (při intenzivní péči) a dostatečnou schopnost reagovat, reaguje na nadhraniční inzult **autoagresivní systémovou odpovědí** = delokalizovaný, dysregulovaný zánět takové intenzity, kdy dochází k **poruchám mikrocirkulace**, a tedy **perfuze** vitálních orgánů → rozvoj sekundární MODS
- reaktivita organismu může být různá:
  - normální
  - ↑ (alergie, anafylaxe)
  - ↓ (anergie)

## PRŮBĚH SIRS a MODS:

- **1. Infekční inzult x neinfekční poškození**
- **2. Časná systémová odpověď**
  - záleží na množství a rychlosti průniku cytokinů do oběhu – tím se rozvíjí SIRS. Rozvoj známek SIRS nám napovídá, že se infekce začíná vymykat lokální kontrole. Hlavní cytokiny zodpovědné za tento stav – **TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 a IFN $\gamma$** .
  - **Horečka** vzniká působením IL-1 na hypothalamus. Výhody horečky – zpomaluje růst agens, potencuje tvorbu Ig, rychlost makrofágů a tvorbu růstových faktorů pro neutrofile.
- **3. Pokročilá systémová odpověď**
  - Dysregulace - SIRS
  - Stádium, kdy už nemocný nemůže kontrolovat zánětlivý proces. **Základní roli hraje dysfunkce endotelu** účinkem TNF a IL-1. Dochází ke vzniku mikrotrombů, hromadění polymorfonukleárů a trombocytů. To způsobí poruchu mikrocirkulace. **Porucha endotelu vede posléze k vazodilataci, rozvoji DIC, septického šoku s únikem intravazálních tekutin mimo oběh, centralizaci oběhu a orgánové dysfunkci (rozvoji MODS).**
- **4. Kompenzatorní protizánětlivá reakce**
  - **CARS** - nadměrný útlum specifické i nespecifické imunity
  - **je nepřiměřenou protireakcí** organismu na vývoj SIRS, kdy se jako odpověď na prozánětlivé mediátory nadměrně uvolňují **protizánětlivé mediátory (IL- 4, 6, 10, 13, TNF-beta)**
  - Kromě vysokých hladin protizánětlivých mediátorů je charakterizují nízké hladiny (vypnutí genové exprese) prozánětlivých cytokinů TNF, IL-1 $\beta$ , IL-12 a IFN- $\gamma$ .
  - Převaha systému CARS tak vede k těžké **imunodepresi**. Hovoří se až o smrtící **IMUNOLOGICKÉ PARALÝZE**
  - Fáze CARS otevírá cestu **k infekci a k sepsi**
  - Je odpovědná za většinu případů **pozdní** mortality.
- **5. Selhání imomodulace**
  - MARS
  - **charakterizuje dynamická rovnováha** mezi proti sobě působícími prozánětlivými (SIRS) a protizánětlivými (CARS) procesy
  - protizánětlivé cytokiny antagonizují určité hyperaktivní články SIRS, může tak dojít ke kompenzaci škodlivého vlivu SIRS a syndrom zánětlivé odpovědi zůstane v určité míře regulovaný
  - výsledným obrazem MARS je přetrvávající balancovaný zánět anebo spíše kombinace syndromů SIRS a CARS s různým vyjádřením obou těchto komponent
- proti systémové zánětlivé odpovědi organismus disponuje antagonistickým systémem = **CARS** – probíhá společně se SIRS
- limituje rozsah a trvání SIRS, představuje součást mechanismu negativních zpětných vazeb cytokinové a endokrinní sítě
- zahrnuje protizánětlivé cytokiny IL-4, IL-10, které snižují produkci IL-1,6, 8 a TNF $\alpha$
- Zjednodušeně klasický příklad:  
lokální zánět → rozšíří se do celého systému => → **SIRS** → přidá se infekce → SEPSIS → těžká sepsis → selže jeden orgán → selže víc orgánů = **MODS**

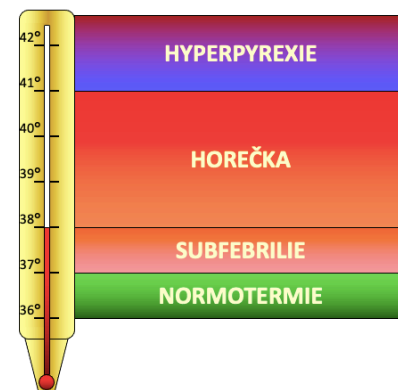
**Pozn.: Sepsis (SIRS z infekční příčiny)** – pomnožení bakterií v krvi

## ZÁSADY LÉČBY:

- Zjištění a léčba infekce
- Současná podpora orgánových funkcí v případě, že jsou akutně ohroženy
- Nutné posoudit míru rozvoje MODS
- Pravidlo ABC
  - **Airways** – zajištění dodávky vzduchu (kyslíku) do dýchacích cest
  - **Breathing** – zajištění výměny dýchacích plynů v plicích
  - **Circulation** – zajištění dodávky kyslíku tkáním oběhovým systémem

## 6. HOREČKA – MECHANISMUS VZNIKU HOREČKY, PŮSOBNÍ HOREČKY NA FUNKCE ORGANISMU, HLAVNÍ TYPY HOREČKY.

- **HOREČKA** – zvýšení teploty tělesného jádra vlivem **patogenního podnětu**  
= *vzestup teploty tělesného jádra vyvolaný vyšší nastavenou hodnotou hypotalamu*
- **CÍLEM** termoregulace – udržovat teplotu tělesného jádra na „nastavené hodnotě“ (okolo 37°C)
- centrum termoregulace: v hypotalamu
- odlišné od fyziologického zvýšení tělesné teploty zvýšením metabolismu a produkcí tělesného tepla (např. intenzivní tělesnou námahou, trávením potravy, ..)
- látky vyvolávající horečku = **pyrogeny**
- léky snižující horečku = **antipyretika** – *acetylosalicylová kyselina* – inhibuje enzymy (cyklooxygenáza 1 a 2), které katalyzují tvorbu PGE<sub>2</sub> z kyseliny arachidonové
- normální teplota do 37°C (v axile)
- ve věku od 18 do 40 let 36,8°C ± 0,4°C



- nižší než 36,0 °C je **subnormální** teplota – doprovází šok, otravy (alkohol, hypnotika); cílenou hypotermii u chirurgických výkonů na srdci či mozku nazýváme hibernace
- 36,0–36,9 °C je **normální** teplota u zdravého člověka.
- 37,0–37,9 °C je **subfebrilie** – zvýšená teplota
- 38,0 °C a více je **febris** (horečka)
- Přes 40 °C je **hyperpyrexie**

### - VYVOLÁVAJÍCÍ PŘÍČINY:

- často spojeny s působením **infekčního agens** (viry, bakterie, houby)
- po aseptickém **poškození tkáně** (chirurgický zákrok, trauma,..), po převodu inkompatibilní krve
- **poškozením termoregulačního centra** (nádory CNS, CMP, záněty mozku)
- **autoimunitní onemocnění** (SLE, vaskulitidy), **kardiovaskulární onemocnění** (IM, plicní embolie)
- **nádorové onemocnění** - např. lymfomy, leukemie
- **endokrinopatie**- hypertyreóza, feochromocytom

### - VZNIK → STADIA:

- vyvolávající příčina → aktivace granulocytů, monocytů a **makrofágů** → uvolnění mediátorů horečky → nastavení vyšší hodnoty hypotalamu → zvýšení produkce tepla → **horečka**
- ČTYŘI STÁDIA:
  - **PRODROMÁLNÍ**
    - nespecifické příznaky, 15-90 minut
    - **exogenní pyrogen** (= část infekčního agens) – př. endotoxin G- bakterií, proteiny virové kapsidy.. aktivace makrofágů a produkce **endogenních pyrogenů** (IL-1, IL-6, TNF alfa, beta, INF...)
    - pyrogeny jsou zaneseny krevní cestou do cirkumventrikulárních orgánů mozku (nemají HEB) a prostřednictvím prostaglandinů PGE<sub>2</sub> vyvolávají horečnatou reakci (zde také zasahují léky snižující horečku)
  - **STADIUM INCREMENTI** (vzestupu)
    - aktivace **sympatiku** – **vasokonstrikce** v periférii, třes, ↑ tepová frekvence
  - **STADIUM ACME ET FASTIGII** (vyvrcholení)
    - aktivace **PASY**, mizí pocit chladu a svalový třes, pocení, teplá kůže
    - hyperkinetická cirkulace, pokles TK
  - **STADIUM DECREMENTI** (sestupu)
    - **vazodilatace** – pokles TK, postupné snižování teploty na normální
- podle průběhu teploty, hlavní typy horečky:
  - **febris continua** – výkyvy teploty v průběhu dne nejsou vyšší než 1°C
  - **febris remittens** – denní rozdíly mezi nejnižší a nejvyšší teplotou větší než 1°C (hnisavé pochody, sepse)
    - *febris septica*
  - **febris intermittens** – střídáno obdobím s normální teplotou (zhoubné nádory)
  - **febris reccurens** - několikadenní interval normální teploty (rozvinutá malárie)
    - *febris tertiana* (třetí den horečka)



- **febris quadrana**
- **febris undulans** - období narůstajících a klesajících teplot se střídá s obdobím afebrilním, několik dní stejné intervaly s horečkou a bez
- **febris inverza** - TBC (ráno je vyšší ako večer)
- **ORGÁNOVÉ PŘÍZNAKY:**
  - **NERVOVÝ SYSTÉM**
    - **bolesti hlavy, svalová slabost, pocit bolesti ve svalech**
    - časté i funkční poruchy CNS → ↑ aktivita (nespavost, halucinace); ↓ aktivita (spavost, apatie)
  - **KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM**
    - **↑ TF** (průměrně zvýšením tělesné teploty o 1°C zvýšena tepová frekvence o 8 až 10 tepů/min → ↑ srdečního minutového výdeje → urychlena cirkulace ve vnitřních orgánech;
    - **hyperkinetická cirkulace**
  - **LÁTKOVÁ PŘEMĚNA**
    - **↑ látkové přeměny** (teplota 40°C zvyšuje bazální metabolismus přibližně o 50%)
    - **zvýšen bazální metabolismus**
    - déletrvající horečka → vyčerpány zásoby glycidů, mobilizace lipidů, štěpení proteinů
  - **RESPIRAČNÍ SYSTÉM**
    - dýchání zrychleno - **tachypnoe** — důsledek zvýšení teploty krve protékající dechovými centry v prodloužené míše a zvýšení tvorby CO<sub>2</sub> ve tkáních (hypertonická dehydratace)
  - **TRÁVICÍ ÚSTROJÍ**
    - **snížena činnost trávení**, sekrece slin v ústní dutině - pocit sucha v ústech, sníženo samočištění jazyka (povlak)
    - pokles objemu žaludeční šťávy, ↓ její acidita
    - pokles sekrece pankreatické a střevní šťávy a žluči → ↓ resorpce živin
  - **LEDVINY**
    - ve stadiu acme – **tvorba moči snížena**
    - **v moči bílkovina** – důsledek zvýšené permeability glomerulární membrány
- **UŽITEK HOREČKY:**
  - působení proti infekci
  - ↑ teploty → inhibice nebo dokonce usmrcení některých mikrobů
  - ↓ koncentrace kovů nezbytných pro množení bakterií (Fe, Zn, Cu)
  - ve větším rozsahu zničení buněk poškozených viry → omezení jejich replikace

## 7. NESPECIFICKÁ (PŘIROZENÁ) A SPECIFICKÁ (ZÍSKANÁ) IMUNITA ORGANISMU – PORUCHY, REGULACE A FUNKCE. IMUNITNÍ DEFICITY (IMUNODEFICIENCE). AIDS. MANIFESTACE PORUCH IMUNITY NA KŮŽI A ÚSTNÍ SLIZNICI.

**IMUNITNÍ SYSTÉM** – udržuje integritu (**homeostázu**) organismu: rozpoznává škodlivé od neškodlivého a zajišťuje odstranění **cizorodých látek**, zejména cizích antigenů

- součástí komplexu fyziologických regulačních a obranných mechanismů
- má **schopnost rozlišovat mezi vlastními a cizími buňkami, materiály** (bakterie, viry, plísňe, buňky cizího organismu, neživé částice) → „cizí látky“ imunitní systém je rozpozná, destrukuje a eliminuje
- jako cizí jsou označeny i pozměněné, infekcí napadené, odumřelé buňky vlastního těla → ty rovněž zneškodňuje
- podílí se tak na zachování integrity organismu a homeostázy

### A) PŘIROZENÁ (NESPECIFICKÁ) IMUNITA

- vyvinuta již během intrauterinního života → **funkční od narození**
- tvoří imunologickou paměť
- **reakce na jakoukoli cizorodou látku** bez přesného rozpoznání jejích specifických antigenů
- **MECHANISMY přirozené imunity:**

- **bariérové vlastnosti kůže a sliznic**
- **fagocytóza** (granulocyty, monocyty a makrofágy)
- cytotoxicita **NK-buněk**
- baktericidní látky tělních tekutin a antivirové látky (lysozym, interferon...)
- aktivace komplementového systému
- zánětová reakce (cytokiny)

### - BUŇKY IMUNITNÍHO SYSTÉMU

#### a) MAKROFÁGY (histiocyty) A MONOCYTY

- buňky schopné **fagocytózy**
- tkáňové makrofágy (*Langerhansovy buňky* v epidermis kůže, *Kupfferovy buňky* jater, *osteoklasty* kostí, *mikroglie* v CNS)
- pobeží v cirkulaci asi 70h, v tkáni i roky; proti intracelulárním bakteriím
- účast na reakcích **přirozené imunity** – fagocytóza cizorodých látek, vyvolání zánětové reakce
- účast na reakcích **získané imunity** – zpracování cizorodých antigenů a jejich **prezentace** (APC s MHC II.)
- sekrece proteolytických enzymů a některých cytotoxických látek do svého okolí
- produkce cytokinů vyvolávající **zánětovou reakci** – především **IL-1β a TNFα**

#### b) DENDRITICKÉ BUŇKY

- odlišeny od makrofágů – četné cytoplazmatické výběžky
- řadí se mezi **APC** (velké množství molekul MHC II)

#### c) PŘIROZENÍ ZABÍJEČI, NK-BUŇKY

- buňky **podobné lymfocytům**, bez lymfocytárních znaků lymfocytů B a T, (tj. bez TCR, CD3-, CD4- CD8- molekul, bez povrchových imunoglobulinů)
- **přirozeně cytotoxické buňky** – schopné rozpoznat a ničit různorodé **nádorové buňky**, příp. **virem infikované buňky**, **bez předchozí senzibilizace** → ve své aktivitě neomezeny prezentací antigenu v asociaci s MHC
- pravděpodobně významnou součástí protinádorové imunity
- defekt NK-buněk:
  - → infekce intracelulárními mikroorganismy, např. *listeriemi* nebo *herpetickými viry* (karcinom jater,...)

#### d) POLYMORFONUKLEÁRNÍ LEUKOCYTY – NEUTROFILNÍ GRANULOCYTY

- **2. obranná linie** buněk proti infekci (někde psané: jsou první obrannou linií), extracelulární agens
- pobeží v krvi za normálních podmínek **4-10h**; diapedézou do tkání → přežít 1-2 dny
  - → apoptóza, fagocytóza makrofágy
  - **chemotaxe** → koncentrace v místě inzultu → adheze na stimulovaný endotel → průnik do intersticia
  - **schopnost fagocytózy** → velmi účinné prostředky k odstranění příčiny a ireverzibilně poškozených tkání

#### e) ŽÍRNÉ BUŇKY A BAZOFILY

- klíčová úloha v imunopatologických reakcích časněho typu (I. typu)

- **žírné buňky** (*heparinocyty, mastocyty*) – tkáňové leukocyty, v pojivových tkáních sliznic kůže
- **bazofily** – cirkulující granulocyty nejasné funkce
- cytoplazmatická granula se zánětovými mediátory → degranulace a uvolnění obsahu při stimulaci
- žírné buňky – **histamin, heparin**, proteolytické enzymy; syntéza metabolitů kyseliny arachidonové – *leukotrieny a prostaglandiny*; cytokiny *TNF- $\alpha$ , IL-4*

#### f) EOZINOFILY

- proti vícebuněčným parazitům a při alergických reakcích
- malá granula s **hydrolytickými enzymy** → neutralizace zánětových mediátorů, i autoagrese
- velká granula s kationovými proteiny s významnými biologickými aktivitami

#### g) KOMPLEMENTOVÝ SYSTÉM

##### • Komplement:

- soubor 9 **sérových bílkovin** C1-C9 přítomných v normálním krevním séru (asi okolo 30)
- na vhodnost podnětu odpovídají **kaskádovým jevem** - složky postupně - kaskádovitě nabývají aktivity a každá z nich působí na složku následující, během tohoto procesu se jejich účinek lavinovitě zesiluje
- cirkulují v inaktivní formě (takže nenapadají vlastní tělo – jakmile se setkají s patogenem, dojde k aktivaci) → aktivuje se cestou *klasickou, alternativní, nebo lektinovou*

##### - Mechanismus účinku

- Komplement výrazně zesiluje antimikrobiální obranu organismu
  - a) **chemotaxe** fagocytů a žírných buněk (C5a a C3a)
  - b) stimulace zánětlivé reakce – zejména **zvýšení propustnosti cév**
  - c) opsonizace (C3b)
  - d) **přímá lýze** mikrobiálních buněk
  - e) stimulace fagocytů
  - f) **anafylaxe** (C3a, C5a)
- složky komplementu se zpravidla při aktivaci proteolyticky štěpí za vzniku frakcí **a** (menší) a **b** (větší)
- K štěpení dochází C-konvertasou
- nejhojnější a ústřední složkou je C3
- nejdůležitější reakcí je pak štěpení C3 na **C3a, C3b** pomocí C3-konvertasy

#### DEFEKTY NESPECIFICKÉ IMUNITY

##### - Defekty komplementového systému

- diseminované infekce **neisseriemi** (*N. gonorrhoeae, N. meningitidis*) – chybění složek **C5 až C8**
- **systémová onemocnění** – systémový *lupus erythematosus (SLE)*, *polymyositidy*, *sklerodermie* – chybění **C1, C2, C4, C5** nebo **C7** → náchylnost ke vzniku orgánového poškození ukládanými **imunokomplexy**
- **angioneurotický edém** při chybění nebo inaktivaci inhibitoru složky C1 (nadměrná aktivace komplementu)
- nejzávažnější = chybění **složky C3** – snížená odolnost proti infekci → opakované infekce, často s těžkým průběhem
- chybění C3a, C5a (porucha chemotaxe)

##### - Neutropenie

- pokles neutrofilních granulocytů v krvi na méně než  **$2,5 \times 10^9/l$**
- **příčiny:**
  - útlum tvorby a proliferace (idiopatická neutropenie, po léčbě cytostatiky, po poškození dřeně působením ionizujícího záření, při nedostatku kyseliny listové a vitamínu B<sub>12</sub>...)
  - zkrácené přežívání a nadměrná utilizace
  - redistribuce (hypersplenismus a jeho příčiny)
- dopady neutropenie: častý výskyt infekcí, protrahovaný průběh, únava, horečka, nechutenství

##### - Poruchy funkce granulocytů

- kvalitativní změny spočívající v **poruše jednoho z kroků fagocytózy:**
  - **poruchy adheze** → neschopnost lnout k endotelu
  - **poruchy chemotaxe** → porucha složek komplementu
  - **porucha schopnosti ničit fagocytované bakterie** – porucha lysozomů a fagolysomů, neschopnost buněk vytvořit **peroxid vodíku** a kyslíkové radikály,..
- **ONEMOCNĚNÍ:**
  - **CHÉDIAKŮV-HIGASHIHO SYNDROM**
    - porucha LYZOZOMŮ I FAGOLYZOZOMŮ
    - neutrofily, T lymfocyty, trombocyty, melanocyty

- Infekce (bakteriální, mykotické), albinismus, periferní neuropatie, mentální retardace
- **LAD SYNDROM** (leukocyte adhesion deficiency)
  - porucha ADHEZE k endotelu a následné migrace, časté pyogenní infekce bez tvorby hnisu, leukocytóza
- **CHRONICKÁ GRANULOMATÓZNÍ CHOROBA**
  - geneticky podmíněná choroba dětského věku
  - v neutrofilech CHYBĚJÍ OXIDATIVNÍ MECHANISMY
  - → infekce s tvorbou mikroabscesů a granulomů

## B) ZÍSKANÁ (SPECIFICKÁ) IMUNITA

- schopnost imunokompetentních buněk (lymfocytů) rozpoznávat **antigen pomocí specifických receptorů**
- antigenní specifita
- pomalejší nástup, ale při opakovaném styku s infekčním agens vede k rychlejší a účinnější reakci – *imunologická paměť*
- **BUŇKY IMUNITNÍHO SYSTÉMU**
  - MAKROFÁGY (histiocyty) A MONOCYTY
  - DENDRITICKÉ BUŇKY (APC)
  - **T-LYMFOCYTY (T-BUŇKY)**
    - dozrávají v thymu, kde dochází prakticky k jejich vyškolení tak, aby dokázali rozpoznat vlastní MHC molekuly a nereagovali na ně
    - z **funkčního** hlediska:
      - *pomahači* („helper“)  $T_H$  (CD4+) – produkují **cytokiny**
      - **cytotoxické** lymfocyty  $T_C$  (CD8+) - **cytotoxické** působení na buňky nesoucí daný antigen (označení MHC I)
      - *supresorové*  $T_S$  – potlačují tvorbu protilátek B buňkami
  - **B-LYMFOCYTY (B-BUŇKY)**
    - základním znakem – přítomnost imunoglobulinu na buněčném povrchu
    - v přítomnosti antigenu a za pomoci T buněk se malé lymfocyty mění na plasmatické buňky, které tvoří **protilátky** (některé antigeny jsou ale *thymusindependentní* – podnítl tvorbu protilátek i bez pomoci T-bb)

## DEFEKTY SPECIFICKÉ IMUNITY

### Imunodeficiency

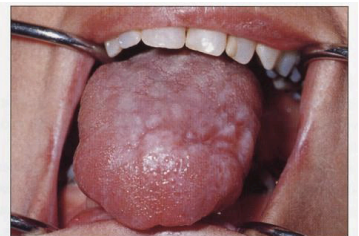
- *imunodeficiency* – nedostatečná činnost imunitního systému
  - primární imunodeficiency - vrozený defekt
  - *sekundární imunodeficiency* - získaný defekt, důsledek poškození některé složky imunitního systému jiným patologickým pochodem
- postižena oblast přirozené imunity nebo specifické získané imunity
- **PRIMÁRNÍ IMUNODEFICIENCE, vrozená imunodeficiency**
  - vrozené poruchy manifestovány většinou již v časném dětství
  - projev – opakované infekce v časném dětství, některé poruchy neslučitelné se životem v normálním prostředí s obsahem bakterií, virů, hub a parazitů
  - poruchy B-buněk a tvorby protilátek → časté infekce
  - poruchy T-buněk → snížená odolnost proti intracelulárním parazitům (bakterie, viry) a proti parazitům v užším slova smyslu
- **ONEMOCNĚNÍ:**
  - **PORUCHY PROTILÁTKOVÉ IMUNITY:**
    - **Izolovaný nedostatek imunoglobulinů třídy IgA**
      - IgA – hlavní třída protilátek přítomných na slizničních površích
      - častá infekční onemocnění respiračního, gastrointestinálního (průjemová onemocnění) a urogenitálního traktu
      - příčinou pravděpodobně porucha v diferenciaci a ve vyžívání B-lymfocytů secernujících tuto třídu protilátek
      - transfuze krve s normální koncentrací IgA → závažná anafylaktická reakce → nedostatek protilátek se nedoplňuje

- **Brutonova agamaglobulinémie**, agamaglobulinémie vázaná na X-chromozom
  - manifestace výhradně u jedinců mužského pohlaví
  - téměř **úplné chybění imunoglobulinů a B-buněk**; přítomno nepatrné množství IgG v plazmě
  - četné hnisavé infekce (opakující se záněty spojivek, středního ucha, bronchitidy, ...), již na konci prvního roku života; parazitární infekce plic
  - odolnosti proti virovým a houbovým infekcím normální
  - celoživotní suplementace IgG
- **Běžná variabilní imunodeficeience (CVID)**
  - v krvi ↓ koncentrace imunoglobulinů (*hypogamaglobulinémie*), postiženy většinou všechny třídy
  - množství B-lymfocytů v krvi normální, defektní vyzrávání v plazmocyty
  - častá autoimunní onemocnění, revmatoidní artritida, perniciózní anémie, hemolytická anémie
- **PORUCHY BUNĚČNÉ IMUNITY**
  - **Těžká kombinovaná imunodeficeience = SCID**
    - výsledkem nedostatečného vývoje jak B-lymfocytů, tak i T-lymfocytů
    - smrtelné postižení – u dětí úplné chybění odolnosti nejen proti bakteriálním, houbovým a parazitárním infekcím, ale i proti infekcím virovým
    - bez léčby transplantací kostní dřeně – smrtelné
  - **Di Georgův syndrom (hypoplazie týmu)**
    - selektivní defekt T-lymfocytů následkem **hypoplazie nebo chybění thymu**
    - ↓ počet T-lymfocytů v krvi → nízká odolnost postižených jedinců **vůči virovým a houbovým infekčním** onemocněním
    - včetně syndromu - vrozené, **vady, abnormality** v obličeji, může být i **mentální retardace**
  - **Wiskott-Aldrichův syndrom**
    - recesivní dědičnost, postižení vázané na X-chromozom
    - projevy: **ubývání T-lymfocytů**, důsledkem membránových defektů (chybění sialoglykoproteinu)
    - přítomno i na krev. destičkách → součástí i **trombocytopenie** - krvácivost
    - opakované **infekce, ekzémy**
- **ZÍSKANÉ (SEKUNDÁRNÍ) PORUCHY IMUNITY. ZÍSKANÁ IMUNODEFICEIENCE**
  - komplikace nemocí a jiných patologických stavů (úrazů, popálenin) nebo iatrogení
  - různorodá etiologie, přímé nebo nepřímé poškození imunitních buněk, jejich reaktivity nebo imunitních efektorových mechanismů
  - **ONEMOCNĚNÍ:**
    - **HIV infekce. AIDS** – syndrom získané imunodeficeience
      - lyfotropní retrovirus, virus *HIV-1* nebo *HIV-2* – množí se pomocí reverzní transkriptázy (přepisuje jeho RNA do DNA), je choulostivý k zevním podmínkám
      - virus má schopnost vyvolat pomalu se rozvíjející infekce, které se postupně zhoršují a mají fatální důsledky
      - napadá makrofágy a T-lymfocyty nesoucí znak CD4+ – zpočátku hladina virémie vysoká, po vzestupu začne klesat (pokles dán reakcí viru s cytotoxickými lymfocyty CD8, které specificky reagují s buňkami nakaženými virem HIV a lyzují je)
      - po letech se organismus vyčerpá, množství bb s CD4+ začne klesat a pacient je tak náchylnější k mnoha infekcím, které dále zhoršují jeho imunitní stav
      - tři stádia průběhu onemocnění:
        - stádium *počáteční HIV infekce* - nespecifické příznaky (připomíná chřipku)
        - stádium klinicky latentní
        - stádium *klinicky manifestní* (AIDS) – selhání obranných imunitních reakcí, šíření infekcí až smrt
      - ↑ výskyt různých infekčních onemocnění
      - bakteriální (tuberkulóza, bakteriální pneumonie)
      - virová (herpes simplex, herpes zooster, cytomegalovirová pneumonie, hepatitida)
      - fungální (kandidóza)
      - způsobená prvky (toxoplazmóza) nebo parazity
      - ↑ frekvence výskytu některých nádorových onemocnění – lymfomy, Kaposiho sarkom
  - snížená imunita je i při:
    - **ztátach Ig** → nefrotický sy (hl. IgG), exsudativní gastroenteropatie (všechny sérové – IgM+A+G), popáleniny (obecně hypoproteinémie)

- **lymfomy**
- **léky** - cytostatika, imunosupresiva, celotělové ionizační záření
- **metabolické choroby** (DM, urémie)
- chronický **stres**

- **AUTOIMUNITNÍ PORUCHY s PROJEVY V DÚ:**

- **PEMPHIGUS VULGARIS** — autoimunní onemocnění s tvorbou protilátek (IgG) proti desmozomům keratinocytů
  - onemocnění postihují i kůži, ale je možná i samostatná manifestace v DÚ
  - PROJEVY: intraepidermální **vezikula až bula**, kůže nesvědí, eroze pálí a bolí, pomalu epitelizují, hojí se bez jizev, tvoří se tam pak ale zase puchýře nové, **salivace a zápach z úst**, nejčastěji pacienti od 40 do 70 let
- **PEMPHIGOID (BULÓZNÍ)** - klinicky má pemfigoid obdobné projevy jako pemfigus, ale puchýře nejsou podmíněny akantolýzou a jsou subepidermální
- **SYSTEMOVÝ LUPUS ERYTHEMATODES**
  - **Systémová autoimunitní onemocnění** - jde o fibrinózní intersticiální záněty; motylovitý exantém, glomerulonefritidy, polyartritidy, křeče, psychózy, **orální ulcerace**, exantém často při UV expozici, zvýšené ANA protilátky
- **LICHEN RUBER PLANUS**- autoimunitní reakce proti buňkám bazální vrstvy epitelu, deskvamativní gingivitis, bulózní lichen





## 8. IMUNOPATOLOGICKÉ REAKCE. PŘECITLIVĚLOST (HYPERSENZITIVITA). ALERGIE – TYPY A PŘÍKLADY. AUTOIMUNITNÍ NEMOCI. TRANSPLANTAČNÍ IMUNITA.

- **HYPERSENZITIVITA** = *nepřiměřená reakce imunitního systému na antigen, která poškozuje vlastní organismus*
- antigen, který pochází z vnějšího prostředí – *alergen*
- 4+1 typů imunopatologických – alergických – reakcí
  - alergická reakce I. typu – anafylaktická reakce
  - alergická reakce II. typu – cytotoxická reakce
  - alergická reakce III. typu – reakce vyvolaná imunokomplexy
  - alergická reakce IV. typu – opožděná, buňkami zprostředkovaná reakce
  - alergická reakce V. typu – reakce způsobená antireceptorovými protilátkami

### ALERGICKÁ REAKCE I. TYPU

- časná, anafylaktická reakce
- rychlá reakce zprostředkovaná **protilátkami typu IgE** nebo *anafylatoxiny*
- prudký průběh s náhlým začátkem
- **př. antigenů**: penicilin – reaktivní laktamová skupina reaguje s AMK různých sérových proteinů a modifikuje je – proti těmto nově vzniklým epitopům se u některých jedinců tvoří protilátky
- složky pylových zrn, antigeny z roztočů z prachu, potravinové antigeny
- jediná imunopatologická reakce, která se **nevyskytuje** u autoimunitních chorob
- atopie = dědičný sklon k alergii, zvýšená tvorba IgE
- 2 fáze: senzibilizace a anafylaktické reakce
- **Fáze senzibilizace** - 2-3 týdny
  - alergen předložen APC buňkami pomocným T<sub>H</sub> – lymfocytům → aktivace T<sub>H</sub> → aktivace B-lymfocytů → přeměna v plazmocyty → **specifické protilátky – IgE**
  - **vazba IgE k membránovým receptorům bazofilů v krvi a žírných buněk** – převážně ve sliznicích a v kůži slizniční nebo kožní změny – edém sliznice, kožní vyrážka
  - žírné buňky – zdroj základních mediátorů anafylaktické reakce
- **Anafylaktická reakce**
  - anafylatoxický účinek (složky komplementu C3a a C5a)
  - složky komplementu vyvolají **degranulaci žírných buněk** → dojde k uvolnění řady mediátorů (hlavně histamin, destičky aktivující faktor..) ale také syntéze mediátorů *de novo*: prostaglandiny, leukotrieny..
  - **časná fáze anafylaktické reakce**: časně symptomy a akutní zánět provázený **edémem, vazodilatace**, ↑ permeability kapilár, kontrakce některých hladkých svalových vláken, **↑ krevní srážlivosti**
  - **pozdní fáze – za 3-8 hodin**, chemotaxie a aktivaci bazofilních, ale zvláště eozinofilních granulocytů → **ZÁNĚT**
  - projev lokální – atopie – **záchvat senné rýmy, bronchiálního astmatu, kopřivka**
  - projev celkový (systémový) – **anafylaktický šok**
    - **Anafylaktický šok**
      - život ohrožující prudká alergická reakce:
        - **arteriální hypotenze** (díky vyplavenému bradykininu), **bronchokonstrikce, laryngospasmus** (leukotrieny), **edém, svědění a kožní vyrážka** (histamin), **ztráta vědomí**
        - z aktivace sympatického nervového systému
        - SYMPTOMY: tachykardie, mydriáza, pocení, studená, bledá kůže („studený pot“)

### ALERGICKÁ REAKCE II. TYPU

- **cytotoxická** přecitlivělost, založená na protilátkách **IgG a IgM** s následnou aktivací cytotoxických leukocytů a lýzou protilátkami označených buněk
- vyvolán protilátkami proti **antigenům na buněčné membráně**
- cizorodá součást (cizorodá buňka), cizorodá bílkovina (např. virový protein)
- protilátky se naváží k antigenu => **IMUNOKOMPLEX** → aktivace komplementu → **lytická komponenta – narušení buněčné membrány**
- 2 typy protilátek:
  - **cytotoxické**



- často zaměřeny **proti erytrocytům nebo trombocytům** (na jejich povrchu imunokomplexy) → zachycování tkáňovými makrofágy při průchodu slezinou i játry a kostní dření (tkáňové makrofágy mají receptory pro Fc-fragment protilátek) → odstranění z cirkulace
- **PŘÍKLADY: hemolytická anemie** (transfúze inkompatibilní krve, hemolytická nemoc novorozenců), trombocytopenie
- **blokujič nebo stimulujič protilátky** – protilátky přímo neničí cílovou strukturu, ale působí na její funkci
  - **stimulační** – proti receptoru TSH při **Graves- Basedowově chorobě**
  - **blokujič** – při **myasthenia gravis** – vazba autoprotilátky na acetylcholinový receptor blokuje nervosvalový přenos

### ALERGICKÁ REAKCE III. TYPU

- přecitlivělost zprostředkovaná **imunokomplexy**
- cirkulující specifické protilátky a volný antigen spolu tvoří cirkulující **imunokomplexy**
- imunokomplexy se ukládají v cévní stěně nebo extravaskulárně → aktivace komplementu klasickou cestou → místní zánětová reakce
- **ANTIGENY:**
  - **endogenního původu** (DNA – *lupus erythematosus*)
  - **exogenního původu**
    - pracovní prostředí – antigeny rostlinného původu, ptáků a jiných zvířat, plícní, apod.
    - bakteriální infekce (**postreptokoková glomerulonefritida**)
    - virová infekce (**polyarteritis nodosa**)
    - akutní infekce – přechodné potíže (např. kožní exantém)
    - chronické infekce – závažné orgánové poškození
- **FORMY:**
  - **lokální forma**
    - **glomerulonefritida, polyartritida, alergická alveolitida**
    - **Arthusův fenomén**
      - po očkování - intradermálním vstříknutí antigenu senzibilizovanému jedinci
      - edém kapilární intimy během 5-30 min – zblednutí okolí místa vpichu
      - zánětlivé změny až nekróza v okolí vpichu
    - po opakovaném vdechnutí malého množství antigenu → v plicích
      - „plíce pěstitele holubů“ (antigeny v holubím trusu)
      - „farmářské plíce“ („horečka mlátců“; plísňové antigeny v seně)
  - **generalizovaná forma**
    - **sérová nemoc**
      - opakované podání cizorodého séra → tvorba protilátek
      - asi za 2 týdny po jediném podání cizorodého séra (příznaky: horečka, zvětšení uzlin a sleziny, bolest kloubů, myalgie, generalizovaná kopřivka)
      - komplexy protilátek s přetrvávajícími zbytky cizorodých bílkovin ukládány v drobných cévách a tkáních různých orgánů → poškození (myokard, játra, ledviny, plíce, klouby)
  - **chronická forma** – **systémový lupus erythematosus**

### ALERGICKÁ REAKCE IV. TYPU

- **buňkami** zprostředkovaná reakce
- opožděná hypersensitivní reakce
- neuplatňují se protilátky
- aktivace pomocných T-lymfocytů cizorodými antigeny na APC buňkách → **uvolnění cytokinů** → stimulace makrofágů a cytotoxických T-lymfocytů
- typicky lokalizovaná tkáňová reakce (**např. kontaktní dermatitida**, kožní tuberkulinová reakce, reakce hostitele proti štěpu)
- **antigeny:**
  - často *hapteny* – obsažené v rostlinách, herbicidech, insekticidech, barvách, ..
  - nedokonale rozložené fagocytované antigeny (*Mycobacterium tuberculosis*)
- **příklady:**
  - **kontaktní ekzém/dermatitida**
  - **chronická rejekce transplantátu**

- granulomy:
  - AIO: **sakroidóza, vaskulitida**
  - Chronické infekce s nitrobuněčnými mikroorganismy - **TBC, lepra**
- Autoimunitní postižení endokrinních žláz - **Hashimotova tyreoiditida, DM 1, roztroušená skleróza**
- Virová onemocnění - **opar, kožní vyrážka u spalniček, u planých neštovic**

### ALERGICKÁ REAKCE V. TYPU

- přítomnost a funkční **vazba antireceptorových protilátek**
- NEVEDE PŘIMÁRNĚ K MORFOLOGICKÉMU POŠKOZENÍ BUNĚK
- Protilátky proti buněčnému receptoru
  - **Myasthenia gravis** - protilátka blokuje funkci receptoru → blokáda nervovosvalového přenosu
  - **Gravesova- Basedowova choroba** - protilátka stimuluje receptor → hyperthyreóza

| Typ reakce                                                   | Základní imunologický mechanismus                                                                          | Příklad onemocnění                                                      |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| I. typ, „ <b>anafylaktická</b> “ reakce                      | Specifické protilátky <b>IgE</b> , uvolnění vazoaktivních aminů z bazofilních granulocytů a žírných buněk, | Anafylaktický šok, senná rýma, některé typy astma bronchiale, urticaria |
| II. typ, <b>cytotoxická</b> reakce                           | Protilátky <b>IgG</b> a <b>IgM</b> – vazba na <b>antigeny na buněčném povrchu</b>                          | Autoimunitní hemolytické anémie,                                        |
| III. typ, reakce vyvolaná <b>imunokomplexy</b>               | Reakce cirkulujících specifických <b>protilátek s volnými antigeny</b>                                     | Některé druhy akutní glomerulonefritidy, lupus erythematosus            |
| IV. typ, „ <b>opožděná</b> “, <b>buňkami zprostředkovaná</b> | Cytotoxické působení senzibilizovaných <b>lymfocytů T</b>                                                  | Atopický ekzém, odhojení transplantátu alo- nebo xeno, TBC              |
| V. typ, <b>antireceptorová</b>                               | Vazba <b>autoproti látek na receptory</b>                                                                  | Gravesova- Basedowova nemoc                                             |

### AUTOIMUNITNÍ NEMOCI. TRANSPLANTAČNÍ IMUNITA.

- = *imunitní reakce namířené proti antigenům vlastního těla* → patologické změny tkání a orgánů
- porucha **přirozené imunologické tolerance** vůči antigenům daného jedince – organismus se **normálně** proti působení autoproti látek brání následujícími způsoby:
    - **klonální delecí**
      - eliminace těch variant imunokompetentních T- a B- lymfocytů, které by reagovaly s vlastními antigeny
    - **klonální anergií**
      - ztráta nebo omezení reaktivity (*anergie*) specifických imunokompetentních buněk proti vlastním antigenům
      - **imunokompetentní buňka** je přítomna, ale po setkání s příslušným antigenem **není aktivována**
    - **potlačení periferní inhibice**
      - → utlumení reaktivních imunokompetentních buněk jinými regulačními buňkami imunitního systému
    - **imunologické privilegium**
      - imunokompetentní buňky se do některých tkání **nedostanou** skrz přirozeně vytvořené bariéry, nebo je v nich **vyvolána apoptóza** buňkami cílové tkáně (*Fas ligand* na membráně vyvolá apoptózu aktivovaných T-lymfocytů prostřednictvím *receptoru Fas*)
      - imunoprivilegované oblasti – mozek, oko, varlata, děloha – autoantigeny mohou tato místa opustit krví

### MECHANISMY NARUŠUJÍCÍ AUTOTOLERANCI:

- změna vlastního antigenu navázáním jiné molekuly
- zkřížená reaktivita protilátek proti dvěma antigenům, z nichž jeden je vlastní a druhý cizorodý
- polyklonální aktivace B-lymfocytů
- nerovnováha mezi  $T_H$  a  $T_S$
- genetická predispozice (asociace s HLA)

### ORGÁNOVĚ SPECIFICKÁ AO

- **myasthenia gravis** – autoproti látky proti acetylcholinovým receptorům neuromuskulárních plotének
- **diabetes mellitus I. typu** – proti B-buňkám pankreatu
- atrofická gastritida, perniciózní anémie – proti parietálním buňkám a vnitřnímu faktoru
- **Hashimotova tyreoiditida** – proti tyreoglobulinu
- **Basedowova choroba** – proti receptorům pro TSH
- nespecifické střevní záněty (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida)

## SYSTÉMOVÁ AO

- **revmatoidní artritida**
- **Sjögrenův syndrom**
- **systémový lupus erythematosus**
  - postižena řada tkání a orgánů (=systémový)
  - vznik širokého spektra autoantilát, včetně protilátek proti DNA
  - ukládání imunokomplexů ve tkáních a orgánech (glomerulonefritida, vaskulitida, poškození kůže, kloubů...) = imunopatologická reakce III. typu
  - vazba protilátek k buněčnému povrchu (hemolytická anémie, leukopenie, trombocytopenie)
  - genetická predispozice

## TRANSPLANTAČNÍ IMUNITA

- transplantace – buňky, tkáň nebo orgán určitého jedince (dárce – donor) odebrány a integrovány do organismu jiného jedince (příjemce – recipient, host)
  - **ortotopická transplantace** = transplantace orgánu do jeho fyziologické lokalizace
  - **heterotopická transplantace** = transplantát umístěný do jiné lokalizace
- vztah mezi transplantátem a transplantovaným jedincem
  - **autologní transplantace** – dárce i příjemce stejný jedinec
  - **syngenní transplantace** – jedinci jednoho druhu se stejným genetickým repertoárem
  - **alogenní transplantace** – geneticky různí jedinci jednoho druhu
  - **xenogenní transplantace** – mezidruhová transplantace
- **KOMPLIKACE:**
  - **Reakce hostitele proti štěpu**
    - **reakce Host-versus-Graft, H-v-G**
    - vzniká při transplantaci antigenů, které nejsou přítomny u příjemce – tělo štěp odhojí
    - př. kůže od geneticky nepříbuzného jedince odhojena neimunizovaným příjemcem **obvykle mezi 7. a 10. dnem po transplantaci** = **primární odhojení – primární rejekce**
    - opětovný štěp od téhož dárce stejnému příjemci odhojen mechanismem tzv. **sekundární rejekce** v průběhu 2 až 3 dnů
    - uplatnění jak **celulární** (důležitější úloha), tak i **humorální složky** imunitní odpovědi
    - tři základní druhy odhojovací reakce **podle časového průběhu a závažnosti**
      - **hyperakutní** – vzácné, u jedinců, kteří již mají v krvi protilátky proti štěpu (př. krevní transfuze, těhotenství nebo rejekce předchozího štěpu) – dochází k destrukci buněk cévního endotelu, vzniku sraženin a blokaci krevního zásobení štěpu
      - **akutní** – trvá dny až týdny, nekróza endotelových buněk štěpu
      - **chronická** – trvá měsíce až roky, typicky dochází k obliteraci cév a fibróze se ztrátou normální orgánové struktury štěpu
  - **Reakce štěpu proti hostiteli**
    - **G-v-H, Graft-versus-Host**
    - přítomnost imunokompetentních buněk (T-buňky) dárce ve štěpu
    - buňky hostitele jsou těmito T-buňkami rozpoznány jako cizí - štěp začne ohrožovat příjemce (hlavně také proto, že zpravidla bývají imunosuprimováni a nejsou schopni se adekvátně bránit)
    - poškození různých tkání příjemce, včetně krevního systému
    - může způsobit těžké poškození až smrt následkem těžkého poškození mikrocirkulace (to může způsobit až nekrózu tkání)

## PREVENCE A LÉČBA ODHOJENÍ TRANSPLANTÁTU

- ovlivnění příjemcova imunitního systému (**imunosupresí**) – např. farmakologicky: kortikoidy, cyklosporin A
- snaha o omezení alogenních antigenních rozdílů mezi dárce a příjemcem – posouzení ABO typizace zpravidla u všech transplantací, HLA typizace u transplantace ledvin
- kombinace obou

## 9. ZEVNÍ FAKTORY VZNIKU A ROZVOJE NEMOCI – FAKTORY FYZIKÁLNÍ A CHEMICKÉ POVAHY, BIOLOGICKÉ A PSYCHOSOCIÁLNÍ PATOGENNÍ PODNĚTY.

### FYZIKÁLNÍ:

#### 1. VLIV TEPLA A CHLADU NA ORGANISMUS

- člověk – řazen k **homoiotermním** (teplokrevným) živočichům – tělesná teplota kolem 37°C – důležitá pro normální průběh metabolismu v těle nezávisle na kolísání teploty zevního prostředí
- **regulace tělesné teploty**
  - termoregulační centrum v **hypothalamu**
  - termoreceptory v hypothalamu – teplota tělesného jádra
  - podkožní a slizniční termoreceptory – informace z periferie
  - tělesné teplo – při látkové přeměně, produkce ovlivněna
    - působení někt. hormonů (katecholaminy, T3, T4)
    - kontrakce kosterních svalů – **třesová termogeneze**
    - **netřesová termogeneze** u novorozenců v hnědé tukové tkáni
- cévní reakce zprostředkované autonomním nervovým systémem
- mechanismy zisku nebo ztráty tepla
  - **radiace** – sálání (uplatnění zejména při teplotách nižších než 37°C)
  - **konduktce** – kontaktem s teplými nebo chladnými látkami vč. vzduchu a vody
  - **konvekce** – v závislosti na proudění vzduchu, eventuálně vody
  - **evaporace** – odpařování vody z kůže a epitelu respiračního systému spojené s výdejem tepla

#### Vliv chladu:

- zvyšuje tonus sympatiku → **vazokonstrikce v kůži** → krev se vrací hlubokými žilami → výměna tepla mezi žilami a artériemi → venózní krev oteplována → **sníženo ochlazování tělesného jádra**
- volní motorická aktivita, svalový třes – pokud pro udržení tělesné teploty nestačí vazokonstrikce
- ↓ srdeční frekvence, porucha kontraktility myokardu
- **hypotermie** – pokles teploty tělesného jádra **pod 35°C**
- snížení teploty pod **32°C – bezvědomí**
- 34°C - 27°C – různý stupeň poruch vědomí, ↓ látková přeměna, ↓ svalový třes, vazodilatace
- 27°C – 24 °C – přerušeny procesy udržující tělesnou teplotu
- **pod 24°C – smrt** selháním respirace (zástava plicní ventilace), méně často cirkulace (arytmie, srdeční zástava)
- místní působení chladu – **omrzliny**
  - cévní změny – poruchy prokrvení kůže a podkoží
    - 1. stupeň – arteriolospasmus → zblednutí kůže
    - 2. stupeň – přechodná vazodilatace → zčervenání a tvorba puchýřů
    - 3. stupeň – vazokonstrikce – nekróza tkáně

#### Vliv zvýšené okolní teploty:

- **hypertermie** – přehřátí – organismus nemůže zabezpečit nezbytný výdej tepla do okolí, tělesná teplota nad 39°C
- ↑ teploty těla → ↑ spotřeba kyslíku tkáněmi → ↑ katabolismus proteinů, glycidů a lipidů
- ↑ pulzová i dechová frekvence
- vazodilatace a ↑ prokrvení kůže = k zabezpečení potřebného výdeje tepla **radiací, kondukcí a konvekcí** je-li nedostačující → zvýšené ztráty tepla **evaporací** – zejména zvýšeným pocením
- vazodilatace → **↓ TK**, svislá poloha těla → závratě; až kolaps a přechodná ztráta vědomí
- pocení → deplece vody a solí
- ↓ plazmatický objem, ↑ osmolarita ECT (ztráty vody vyšší než ztráty solutů)
- ↓ krevního zásobení kůže → sekrece potu až úplně zastavena → významně snížena schopnost termoregulace → teplota tělesného jádra až 42°C - 43°C = **úpal (siriásis)**
- **úžeh (insolace)**
  - působením přímého slunečního záření na nepokrytou hlavu a šíji
  - výrazně postižena činnost CNS, bolesti hlavy, zvracení
  - bezvědomí, hyperreflexie s tonicko-klonickými křečemi

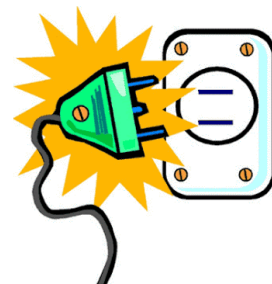
- na začátku – **vazodilatace**, výrazné pocení, zvýšení hematokritu, tachykardie, tachypnoe, ↓ TK, převládá katabolismus, až fibrilace srdečních komor
- **lokální** účinek vysokých teplot na povrch těla – **popáleniny**:
  - 1. stupeň – hyperémie se slabou zánětlivou reakcí
  - 2. stupeň – exsudativní zánět, vznik puchýřů
  - 3. stupeň – nekrotické změny kůže, tvorba vředů
  - 4 stupeň – zuhelnatění tkáně
  - rozsáhlé popáleniny – značná ztráta plazmy poraněnou plochou = ↓ objem cirkulující krve, ↑ hematokritu

## 2. ZMĚNY TLAKU:

- **pokles**: snížení pO<sub>2</sub> → hypoxie
- kompenzace – **hyperventilace**, dlouhodobě – **zvýšení počtu erytrocytů**
- **vzestup**: zvýšení pO<sub>2</sub> – plicní edém, vazokonstrikce v mozku
- **Nízký tlak**:
  - **Horská nemoc**- rychlý vzestup nad 3000-4000 mnm → pokles pO<sub>2</sub> v atmosférickém vzduchu, tak i expanzí plynů v gastrointestinálním traktu → hypoxie tkání
- **Vysoký tlak** - způsobuje dekompresní nemoc (*Kesonova nemoc*)
  - vlivem prudké dekomprese uniká v krvi rozpuštěný plyn hlavně N v bublinkách, které způsobují až embolie

## 3. ELEKTRICKÝ PROUD:

- **střídavý** nebezpečnější než stejnosměrný (frekvence a intenzita)
- hodnota frekvence střídavého proudu v rozvodné síti (**50 – 60 Hz**) je v rozmezí nebezpečných frekvencí
  - do 25 mA – dráždí ke **křečím** (dýchací svaly), **zvýšuje TK**
  - 25 – 50 mA – srdeční **arytmie** až **fibrilace** (déle než 30 s)
  - 50 mA – 3 A – **srdeční fibrilace** (0,3 s)
  - nad 3 A – srdeční **zástava**, křeče kosterního a dýchacího svalstva
- blesk – vysokofrekvenční pulz, prochází tělem do země a na kůži působí popáleniny – **tzv. bleskové obrazce**



## 4. ZVUK:

- slyšíme 16 Hz – 20 kHz
- hluk – zvuk traumatizující sluch, 80-90 dB
- trvalý hluk, který je vzhledem ke sluchovému orgánu pod prahem škodlivého působení, může škodlivě působit na psychiku

## 5. IONIZUJÍCÍ ZÁŘENÍ:

- klinicky se projeví na buněčné úrovni jen při poškození makromolekuly DNA
- tkáně můžeme dělit na **radiosenzitivní** (kostní dřev, střevní epitel – obecně buňky, které se dělí) a **radiorezistentní** (vazivo, chrupavka, svaly a kost)
- **ZDRAVOTNÍ DŮSLEDKY**:
  - **akutní nemoc z ozáření** – po ozáření celého těla
    - kostní dřev a periferní krev – hemopoetický syndrom (lymfopenie, granulocytopenie, anemie, trombocytopenie), GIT (dehydratace, malabsorpce, toxemie), poruchy plic (dušnost, kašel), epidermis kůže (erytém, deskvamace), spermatogeneze, neurovaskulární syndrom – dezorientace, hyperestezie, excitace či útlum CNS
  - **akutní lokalizované poškození** – hlavně kůže: erytém, hyperestezie, epilace, dermatitis
  - **poškození plodu in utero** – závisí na době ozáření
    - v prvních dvou týdnech → vše nebo nic
    - v prvních třech měsících → poruchy vývoje s malformacemi (mikrocefalie, mikroftalmie, anencefalie)
    - v období fetálním - 4. – 9. měsíc → funkční změny (CNS)
  - **vznik nádorů** (leukemie, štítná žláza, plíce, prs, kosti)

## CHEMICKÉ

### VLIV XENOBIOTIK

- **xenobiotika** = cizí chemické látky
  - účinek závislý na podané dávce
  - $LD_{50}$  = letální dávka, dávka xenobiotika, při níž zahyne 50% pokusných zvířat; čím  $LD_{50}$  nižší, tím látka toxičtější
  - projevy toxického účinku
  - bezprostřední, opožděné, lokální, systémové (na cílový orgán)
  - vstup do organismu – většina přes dýchací cesty, kůži nebo zažívacím traktem
  - **dušičnany** (nitráty) a **dušitany** (nitrity)
    - vyšší obsah nitrátu ve vodě → riziko methemoglobinémie u kojenců; karcinogenní nitrosaminy
  - **škodlivé látky v ovzduší**
    - oxid siřičitý, oxidy dusíku, prach
  - **tabákový kouř**
    - hlavní toxické složky – nikotin, nitrosaminy, polyaromatické uhlovodíky, oxid uhelnatý
  - **drogy**
    - vliv na CNS, mohou způsobit těžkou závislost, stimulace dopaminergních drah – pocit uspokojení, euforie

### BIOLOGICKÉ PATOGENNÍ PODNĚTY

#### Priony

- infekční částice tvořené bílkovinami, ale neobsahující nukleové kyseliny
- u člověka
  - **Creutzfeldtova-Jacobova choroba (CJD)**
  - **kuru**
  - **fatální familiární insomnie**
- u zvířat — bovinní spongiformní encefalopatie (BSE, „nemoc šílených krav“)

#### Viry:

- obligátní intracelulární parazité
- způsoby ohrožení hostitelského organismu virovou infekcí
- sekundární infekce a imunosuprese
- orgánová manifestace či komplikace
- autoimunita
- nádorová onemocnění

#### Bakterie:

- mikroorganismy nerozlučně provázejí mnohobuněčné organismy během celého fylogenetického vývoje
- fyziologické osídlení kůže a sliznic
- potenciální nebo oportunní patogeny
- infekční onemocnění
- střet obranných mechanismů makroorganismu s nástroji patogenity bakterie
- množení bakterií → průnik do nejrůznějších částí organismu hostitele

#### Živočichové:

- mohou produkovat **živočišné jedy**, které mají různý patofyziologický účinek (toxické látky dráždící pokožku a sliznice, látky s lokálním nekrotizujícím účinkem, látky s neurotoxickou aktivitou, látky ovlivňující KVS systém, krevní koagulaci a spoustu dalších systémů)
- př. hadí jed

### PSYCHOSOCIÁLNÍ PATOGENNÍ PODNĚTY

- vliv zejména **stresu**, **psychickou zátěží**



## 10. PATOFYZIOLOGICKÉ ASPEKTY ŠKODLIVÉHO ÚČINKU KOUŘENÍ TABÁKU A ALKOHOLU NA LIDSKÝ ORGANISMUS.

### ALKOHOL

- Alkohol je metabolizován na **acetaldehyd**, který je pro buňky **toxický** a způsobuje somatická poškození, která se mohou týkat všech orgánů.
- v psychiatrii rozdělujeme problémy související s abúzem alkoholu na dvě skupiny:
  - poruchy spojené s **přímým účinkem** alkoholu na CNS
  - poruchy související s **abúzem** – *návykové chování*
    - **změny v myšlení a chování**
    - **alkoholové obrany**: adaptační mechanismus, na konflikty reaguje pitím, racionalizuje si pití alkoholu
    - **změna tolerance**: ranní doušky
    - **okénka** = *palimpsesty*: výpadky paměti způsobené požitím alkoholu
- **METABOLIZMUS**: téměř kompletně metabolizován, pouze asi 5–10 % se vydechne nezměněno plícemi, vstřebáván rychle z GIT (pivo pomaleji), maximální hladina v krvi 30-40 minut po požití
- metabolizován na **acetaldehyd** (alkoholdehydrogenáza) = pro buňky toxický = způsobuje somatická poškození týkající se všech orgánů, dále na **acetát** (acetaldehyddehydrogenáza)
- **KLINICKÝ OBRAZ ETANOLOVÉ INTOXIKACE**:
  - 1 ‰ (do 2g/kg) – **euforické stádium**, **útlum glukoneogeneze** a **hypoglykémie**
  - 2 ‰ – **hypnotické stádium** – prodloužení reakčních časů, poruchy koordinace a rovnováhy, analgésie
  - 3 ‰ (více než 2g/kg) – **narkotické stádium** – **kóma**, deprese dechu
  - Nad 3 ‰ (více než 3g/kg) – **intoxikace**
    - **PŘÍZNAKY**: deprese CNS s kómatem, deprese dýchání, dráždivé účinky na GIT (zvracení) = riziko aspirace, zhoršení glukoneogeneze – riziko hypoglykémie, náchylnost k prochlazení
- **HRANICE** normálního pití alkoholu a závislosti
  - bezpečná dávka do asi 20 g 100 % lihu za den (**16 g pro ženu, 24 g pro muže**) = do půl litru piva nebo 200 ml vína, 50 ml destilátu = „francouzský paradox“
  - organismus dětí a dospívajících odbourává alkohol pomaleji, i malé množství může vyvolat u dítěte těžkou otravu, závislost na alkoholu se u dětí a mladých lidí vytváří podstatně rychleji
- **ÚČINKY (CNS)**
  - změny v metabolismu neurotransmiterů v CNS (především dopaminu a noradrenalinu)
  - útlum dopaminergní, serotoninergní aktivity, **potlačen inhibiční účinek GABA**
  - zvyšuje se aktivita glutamátu, kalciových kanálů
  - všeobecně **tlumí**, už v malém množství patrné účinky na rychlost reakcí, koordinaci pohybů, úsudek, rozhodování
  - **tlumí vnímání bolesti**, **vysoké koncentrace alkoholu** **tlumí centra pro dýchání a krevní oběh** → až smrti = nebezpečí kombinace s jinými tlumivými látkami
  - odstraňuje zábrany (vzrušené emocionální projevy, agresivita), snížena potence
  - **stav ebriety (opilosti)**
    - patrná euforie, snížení pozornosti a soustředění, uvolnění zábran, člověk víc „společenský“
    - další příjem = vážnější poruchy (řeč, rovnováha,...), ztráta sebekontroly, spavost → nevolnost, zvracení → spánek, bezvědomí → smrtelná otrava, dušení (útlum mozkových center pro řízení dýchání a krevního oběhu)
  - **kocovina**
    - přímý důsledek požití většího množství alkoholu, rozvrat vnitřního prostředí
    - **vliv acetaldehydu** (→ acetát - kyselý, snižuje pH, nevolnost, zvracení, bolest hlavy)
    - alkohol blokuje účinek ADH → **hypertonická dehydratace**
    - **hypoglykémie** (zátěž jater pro odbourání alkoholu, ne produkci a uvolňování glukózy do krve)
    - **LÉČBA**: klid, odpočinek, příjem tekutin, NSAID, púllitrová infuze 5% roztok glukózy



## - ZMĚNY ORGÁNŮ

- alkoholická **podvýživa** (nechuť k jídlu → chronický zánět sliznice žaludku)
- poškození **jater** (nadměrné zatěžování → odumírání buněk → náhrada vazivem → cirhóza)
- **zánět periferních nervů** (píchání, mravenčení v končetinách, slabost svalů)
- **oslabená imunita** (infekce, nádory)
- při konzumaci více než 60 – 80 g/den u pacientů častější nález hypertenze (až 80% alkoholiků má hypertenzi)
- často chronické gastrointestinální obtíže: **dysfagie, průjmy, varixy, hepatopatie**,
- **endokrinní systém**: pseudocushing, poškození **pankreatu**, **avitaminózy**, poruchy krvetvorby, impotence

## - ZMĚNY PSYCHIKY

- v rámci abstinenčního syndromu: třes, úzkost, slabost, krátkodobé halucinace, zrakové i sluchové
- dále vztahovačnost, podrážděnost, žárlivost, poruchy paměti, alkoholická demence, deprese, sebevražedné sklony
- **Psychotické poruchy = alkoholové psychózy**
  - jako následek chronického abúzu alkoholu se mohou objevit některé **psychotické poruchy**:
    - alkoholová halucinóza – trvalá přítomnost halucinací po snížení množství alkoholu v krvi
    - amnestický syndrom – chronické zhoršení krátkodobé paměti
    - alkoholová **demence**
    - Korsakovova psychóza
    - alkoholová **epilepsie**
    - **Delirium tremens** – alkoholická psychóza
      - po přerušení dlouhodobého užívání (abúzu) alkoholu: halucinace, neklid, třes, dezorientace, pocení, nevolnost, zvracení, zvýšení TK
      - životu nebezpečný, ústup po několika hodinách, ale i několik dnů
      - při vysazení alkoholu možnost alkoholové epilepsie či rozvoj podoby připomínající schizofrenii
- Závislost na alkoholu je často spojena s poruchami spánku, anxiózně-depresivními stavy a s afektivní poruchou (duální diagnóza).
- Vzhledem k tomu, že není možné dosáhnout kontrolovaného užívání, je **abstinence základní podmínkou léčby**.

## KOUŘENÍ:

- nejvýznamnější a **nejdostupnější droga**
- CIGARETOVÝ KOUŘ - více než 4000 plynných i pevných látek (43 prokázaných karcinogenů (dibenzantracen, benzy pyren, dimetylnitrosamin, dietylnitrosamin, vinylchlorid, hydrazin, arsen aj.), 60 kokarcinogenů, promotorů nebo suspektních karcinogenů, mutageny, alergen, toxické látky + CO)
- **SLOŽKY**:
  - **DEHET**:
    - pevný podíl cigaretového kouře, úchyt v dýchacích cestách a v plicích
    - poškození samočistící schopnosti DC a plicních sklípků
    - karcinogenní a příčina vzniku chronických plicních onemocnění
  - **NIKOTIN**:
    - alkaloid, absorpce v plicích, za 3-8 sekund v mozku, tam **vazba na nikotin-acetylcholinové receptory**, ty napojeny na dopaminergní neurony zakončené v nucleus accumbens (mozkové centrum obměny)
    - → tyto receptory jsou v období nekouření v klidovém režimu, receptor je uzavřen, ale je připraven na setkání s nikotinem či acetylcholinem – **po setkání se receptory aktivují a otevírají iontové kanály**
    - Při pravidelném kouření **se zmnoží počet nikotinových receptorů** v mozku a tím vzniká závislost na nikotinu.
    - návyková látka
    - navozuje pocit uspokojení
    - **vazba na alfa-1- adrenergní receptory = uvolňování katecholaminů** (váže na nikotinové receptory, jejichž aktivace **vede k uvolňování katecholaminů a vasopresinu do cirkulace** (zvýšené hladiny jsou patrné již několik minut po inhalaci )
    - nakonec → **vasokonstrikce, tachykardie, vzestup TK**

- **NITROSAMIN:**
  - nejúčinnější karcinogen, vznik z nikotinu, aktivace cytochromem p450
- **PAU- POLYAROMATICKÉ UHLOVODÍKY:**
  - nejnebezpečnější: benzo(a)pyren – rovněž aktivace p450, vazba na báze DNA = **genotoxicita**
- **CO:**
  - 220x větší afinita k hemoglobinu než O<sub>2</sub> = karboxyhemoglobin, omezení zásobení tkání kyslíkem, koncentrace v krvi stoupá, narušení placentárního přenosu kyslíku
- další karcinogeny, promotory a induktory p450, pevné částice, těžké kovy,...
- V CZ umírá každoročně **celkem kolem 18 000** osob na nemoci způsobené kouřením
- Užívání tabákových výrobků je spojováno přibližně s **cca 25 % všech onkologických onemocnění**.

## VLIVY →

### NA DÝCHACÍ SYSTÉM:

- změny **pohárkových buněk a hlenotvorných žlázek** v průduškách,
- přestavba **výstelky průdušek** (hyperplasie, ztráta cylindrických řasinkových buněk, změny buněčných jader),
- změny **podslizničního pojiva** – chronická bronchitida,
- změny **plicních alveolů** (emfyzém)
- porucha samočistící funkce
- poruchy perfuze, difúze, ventilace
- **AKTIVNÍ KOUŘENÍ:**
  - **fatální onemocnění** související s kouřením – karcinom plic, karcinomy horních dýchacích cest, karcinom močového měchýře, karcinom pankreatu, ischemickou chorobu srdeční, CHOPN, karcinom jícnu, karcinom ledvin, cervixu;
  - **nefatální onemocnění** související s kouřením – periferní cévní onemocnění, kataraktu, Crohn, žaludeční vřed, duodenální vřed, fraktury v oblasti kyčle (nad 65 let)
- **PASIVNÍ KOUŘENÍ:**
  - způsobuje 120–160 úmrtí v ČR za rok
  - obsahuje stovky toxických látek
  - na zdraví člověka má podobný vliv jako kouření aktivní, ale v menší míře – dávka bývá menší.
  - v zemích, kde byly zavedeny zcela nekuřácké veřejné prostory, došlo k poklesu akutních infarktů myokardu řádově o 10–45 % a to zejména u mladých (do 60 let) a u nekuřáků a také náhlá srdeční smrti až o 50 %.
  - způsobuje:
    - karcinom plic;
    - fatální i nefatální **infarkty** myokardu (↓ schopnost transportu kyslíku krví, ↓ schopnost myokardu využít kyslík k syntéze ATP, větší rozsah ischemie);
    - záněty horních a dolních dýchacích cest;
    - záněty středního ucha;
    - zvýšení výskytu nových onemocnění **astmatem** i jeho recidiv;
    - má souvislost se syndromem **náhlého úmrtí kojenců**.
  - Účinky na plod u kouřící matky:
    - ↓ porodní váha (cca o 250 g) a s tím související dopad na další rozvoj, VVV končetin
    - kouření v těhotenství dále zvyšuje riziko spontánního potratu a mimoděložního těhotenství.

### NA KVS:

- 2 cigarety = zrychlení tepové frekvence o 20 tepů, pokud každodenní kouření= **↑ TF + ↑ TK**
- podporuje ukládání cholesterolu na stěny cév = **trombotizace** (zvláště účinek CO než nikotinu)
- kuřáci nižší tlak než nekuřáci, kouření však příčinou 9 z 10 případů **CHOPN** (ta je pak zodpovědná za smrt každého čtvrtého v zemích západního typu a každého třetího trpící rakovinou)
- zvyšuje riziko kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního onemocnění, trombotizaci a embolizaci

**KOSTI** — aktivace osteoplastické resorpce, útlum novotvorby kostí, poškozuje kostní matrix, útlum absorpce kalcia ve střevě

### GIT:

- snižuje chuť k jídlu

- vředová nemoc žaludku a dvanáctníku – 10– 12 % lidí
- u kuřáků HCl méně neutralizovaná → odolnost žaludeční stěny menší → snadněji vzniká krvácení či perforace

### SEXUALITU:

- nižší hladina testosteronu
- porucha topořivých tělísek následkem působení nikotinu a oxidu uhelnatého na vlasečnice
- u žen často změna způsobu života směřující k napodobení mužského chování, snížení plodnosti, vyšší pravděpodobnost předčasného porodu a vrozených komplikací po porodu

### NERVOVÝ SYSTÉM:

- stimulace ortosympatického nervového systému, jenž zrychluje srdeční rytmus a vyvolává periferní vazokonstrikci a tím klesá teplota těla
- zeslabuje paměť, vůli, schopnost koncentrace a zvyšuje únavu

### DÚ:

- riziko: gingivostomatitis ulcerosa, lingua villosa nigra, leukoplakie
- **gingiva:**
  - skryty projevy gingivitidy
  - vazokonstrikce = nikotin — snížená citlivost zánětlivé odpovědi (zánět ano, krvácení ne)
  - **kuřácká melanóza:**
    - hnědavé až černohnědé zbarvení (vestibulum, bukalní)
    - hyperpigmentace bazálních vrstev epitelu
    - 20% kuřáků, stimulace melanocytů látkami v tabákovém kouři
- **parodont:**
  - zvýšená tvorba proteáz, snížená schopnost tvořit nové proteiny
  - 2-3x větší riziko parodontitis, postup dvojnásobně rychlejší
  - v parodontálních kapsách vyšší počet nebezpečných mikroorganismů
  - rychlejší úbytek kosti, hlubší choboty, skryty známky zánětu

## 11. POŠKOZENÍ A SMRT BUŇKY – APOPTÓZA A NEKRÓZA.

### PŘÍČINY POŠKOZENÍ BUNĚK

- **hypoxie** - poškození buňky redukcí aerobního metabolismu
- **fyzikální příčiny** - mechanické trauma, teplotní výkyvy, záření
- **chemické příčiny** - možnost poškození elektrolytové rovnováhy, jedy,...
- **infekční agens**
- **imunitní reakce** - např. tvorba autoprotilátek, anafylaktický šok
- **genetické poruchy**

#### • REVERZIBILNÍ POŠKOZENÍ

- charakterizované edémem buňky a ztukovatěním (steatóza)
  - **Edém**: buňka není schopna udržet iontovou homeostázu při *poškození plasmatických iontových pump*
  - **Steatóza**: obvykle při hypoxickém, toxickém nebo metabolickém poškození
- obvykle u buněk myokardu či jater

#### • IREVERZIBILNÍ POŠKOZENÍ

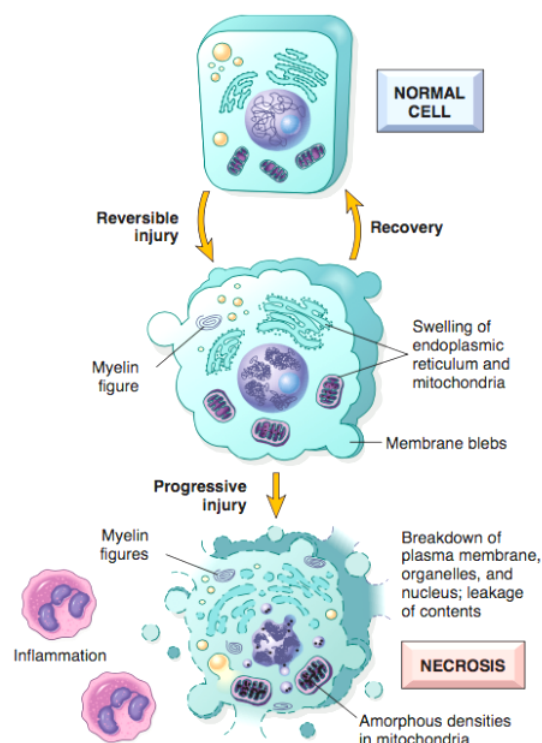
- je morfologicky charakterizované **výrazným poškozením buněčných membrán, edémem lysozomů, vakuolizací mitochondrií**
- extracelulární Ca se dostává do buňky, jsou uvolněny zásoby intracelulárního Ca - aktivace enzymů katabolizujících membrány, ATP, proteiny
- kontinuální ztráta proteinů, koenzymů, RNA, deplece energetických fosfátů
- 2 základní jevy charakterizující ireverzibilní poškození:
  - rozvoj těžkých **poškození membránových funkcí**
  - neschopnost opravit **poškození mitochondrií** - není možné vytvářet ATP pomocí fosforylace

### SCHOPNOST OPRAVOVAT RŮZNÁ POŠKOZENÍ

- **chaperony** = proteiny, jejichž syntéza je indukována stresem - tzv. **Heat Shock Proteins** → mohou **renaturovat proteiny** s poškozenou sekundární a terciální strukturou
- **ubikvitin** = protein sloužící k označení určitého proteinu, pro jeho odstranění proteázami
- schopnost syntetizovat nové proteiny, opravovat změnu genetického kódu
- poškození se v konečné fázi vyznačuje zánikem funkčních buněk procesem **apoptózou či nekrózou**
- zánik může být:
  - **akutní** - př. počáteční stádium virové hepatitidy nebo otrava hepatotoxickým jodem po požití hub
  - **chronický** - imunitními reakcemi nebo poruchami buněčného metabolismu

### NEKRÓZA

- **intravitální odumření tkáně**
- patologický proces, nevyžaduje energii
- **PATOGENEZE**:
  - Na<sup>+</sup> ionty se hromadí v plazmě → zvýšení osmotického gradientu → nasávání vody → prasknutí buňky
  - buňka zvětšuje svůj objem, ztrácí vnitřní strukturu, aktivují se její enzymy, které rozkládají jak vlastní buňku, tak okolní mezibuněčnou hmotu, což vyvolá místní **zánětlivou reakci** s možnými následnými fibrotickými změnami tkáně
  - morfologické změny jsou důsledkem degradace tkáně činností **katalytických enzymů uvolněných z nekrotických buněk** – **autolýza**; a **enzymů z reaktivních zánětlivých buněk**, leukocytů a makrofágů - **heterolýza**
- **MORFOLOGICKÉ ZMĚNY**:
  - mikroskopicky: rozpad jádra (karyolýza) = ztráta barvitelnosti



jader, přítomnost leukocytárního infiltrátu, ztráta basofilie (poklesem proteosyntézy), ↑ eosinofilie

- **TYPY:**

• **Nekróza prostá**

- makroskopicky nemění podstatněji vzhled tkáně - patrná pouze mikroskopicky
- postihuje kůži a svaly

• **Nekróza koagulační**

- makroskopicky se vyznačuje tuhou konsistencí nekrotické tkáně, barva nažloutlá, tkáň je suchá (připomíná považené maso)
- důsledek denaturace bílkovin, typická pro hypoxickou smrt buněk parenchymatózních orgánů (játra, ledviny, myokard, slezina)
- typickým příkladem – infarkt (nekróza při cévním uzávěru)
- okolo ložiska nekrózy se tvoří hemoragický lem

• **Nekróza kolikvační**

- vede ke zkapalnění tkáně (kolikvaci) – nejčastěji ve tkáních bohatých na vodu
- ke zkapalnění přispívá prosakování tkáňového moku, ale hlavně **působení enzymů** uvolněných ze zanikajících buněk (autolýza) a enzymů okolních tkání, hlavně leukocytů (heterolýza)
- při ischemické nekróze mozku - vzniká změknutí- **encephalomalacie** (při postižení mozku) a **myelomalacie** (při postižení míchy) - hojí se: **postmaltická pseudocysta**
- v pankreatu - postnekrotická pseudocysta

• **Nekróza kaseózní**

- **zesýrovatění** – nažloutlá, připomínající sýr
- typicky přichází při specifických chronických zánětech – TBC, syfilis
- ohraničená granulační tkáň, **při hojení kalcifikuje**

• **Nekróza hemoragická**

- varianta koagulační nebo kolikvační nekrózy, pokud je nekrotické ložisko sekundárně prostoupené větším množstvím erytrocytů
- př. **červená encefalomalacie, hemoragický infarkt plic**

- **HOJENÍ NEKRÓZ:**

- koagulační nekróza se hojí **jizvou** – vazivová tkáň nahrazuje tkáň myokardu, ledviny, sleziny, atd.
- kolikvační nekróza se hojí **pseudocystou** - dutina vzniká postupným odbouráváním nekrotické tkáně fagocytujícími elementy (v mozku tzv. zrněčkové buňky)
- kaseózní nekróza se hojí **kalcifikací** (zvápeněním)

## APOPTÓZA

- **programovaná smrt buňky**

- aktivní proces, při němž se spotřebovává **energie**
- je spojena s aktivací genů a proteosyntézou, celý proces řídí několik různých proteinů - vázaných na apoptózu
- **bcl-2 onkoprotein inhibuje** apoptózu - tím přispívá k buněčnému přežití,
  - ve zvýšené míře exprimován např. nádorovými bb. folikulárního B-maligního lymfomu
- **bax** - **urychluje** apoptózu
- **p53 onkoprotein** normálně apoptózu stimuluje, ale mutovaná forma podporuje přežívání buněk - mutovaný p53 se prokazuje v řadě maligních nádorů

- **VÝZNAM**

• **fyziologická apoptóza:**

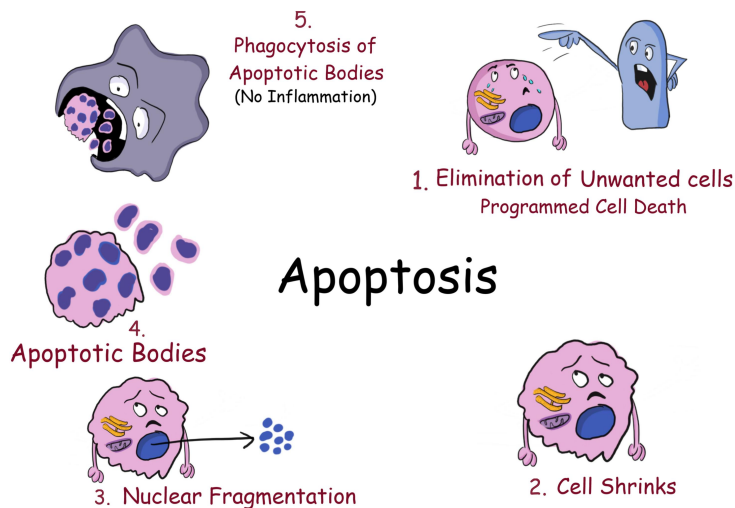
- v embryogenezi - při redukci buněk a programované buněčné destrukci
- při normální buněčné a tkáňové obnově- např. enterocyty
- při atrofii - hormonálně stimulované - např. atrofie mléčné žlázy v menopauze, zánik buněk endometria při menstruaci, atrofie prostaty při snížení hormonální stimulace

• **patologická apoptóza:**

- patologická **indukce/stimulace** apoptózy – nemoc motýlích křídel, **Parkinsonismus** (hypertonicko-hypokinetický), **Alzheimerova choroba**, **Huntingtonova chorea** (hypotonicko-hyperkinetický), **svalová dystrofie**
- patologická **inhibice** apoptózy – nádory, autoimunitní procesy (systémový lupus, glomerulonefritidy)

## - MORFOLOGICKÉ ZMĚNY

- proapoptické signály spustí aktivaci enzymů: cysteinových proteáz **kaspáz** a následně **jaderných endonukleáz**, které fragmentují DNA
- pyknotizace jádra (svraštění), kondenzace a fragmentace DNA, svraštění celé buňky se zachováním celistvosti organel
- cytoplazma se stává tmavší, její části se odšrcují ve formě **apoptopických tělísek** – ta jsou fagocytována okolními makrofágy
- **není** provázena zánětlivou reakcí!



| PROAPOPTICKÉ SIGNÁLY                                                                                                                                                                                                         | PROTIAPOPTICKÉ SIGNÁLY                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zevní:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TNF (tumor necrosis factor), Fas-ligand</li> <li>- ↓ růstových/aktivačních faktorů (u žen po menopauze)</li> <li>- chemické toxiny</li> <li>- hormony, NO</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- růstové faktory – IGF</li> <li>- produkty protiapoptických genů – Bcl-2 (B buněčná leukemie = mutace Bcl-2 genu), Bcl-xL</li> <li>- některé cytokiny – IL2, 4, 7, 15</li> <li>- hormony – androgeny, estrogeny</li> <li>- léky – fenobarbital</li> </ul> |
| <b>Vnitřní:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- poškození buněčných struktur (DNA, Mi, membrána) – ionizující záření, radikály, toxiny, viry, hypoxie</li> <li>- produkty proapoptických genů – Bax, Bad</li> </ul> | <p><b>ZÁLEŽÍ NA TOM, JESTLI PŘEVAŽUJÍ PRO- NEBO PROTIAPOPTICKÉ FAKTORY</b></p>                                                                                                                                                                                                                    |



## 12. REPARACE TKÁŇOVÉHO POŠKOZENÍ – KRVÁCENÍ, ZÁNĚT, EPITELIZACE, GRANULAČNÍ TKÁŇ, FIBROTIZACE, JIZVA. PATOLOGICKÝ PRŮBĚH HOJENÍ RÁNY.

### REGRESIVNÍ ZMĚNY:

**HYPERTROFIE** = stav, kdy se zvětší velikost buněk → a tím i tkáň, aniž by se zvýšil počet buněk

- objevuje se u buněk, které nejsou schopny dělení
- může být spojena s hyperplazií
- zvětšený orgán vyžaduje větší zásobení krví – dosáhne-li takové velikosti, že již zásobení není dostačující, dochází k poškození bb.
- **fyziologická** – kompenzační mechanismus na zvýšené pracovní nároky – jakmile nároky pominou, vrací se tkáň k normě = reverzibilní
  - př. zbytnění svalů u sportovců, dělohy v těhotenství
- **patologická** – následek patologické stimulace (např. hypertrofie srdce jako následek zvýšeného TK)

**HYPERPLAZIE** = stav, kdy se v tkáni zvýší počet jejích buněk – buňky se často množí i zvětšují (kombinace s hypertrofií)

- u buněk schopných dělení
- pod vlivem hormonů a růstových faktorů
- **fyziologická** – v těhotenství pod vlivem gestagenů => hyperplazie žlázy mammy
- **patologická** – hyperplazie prostaty, štítné žlázy

### NA POŠKOZENÍ TKÁNĚ reaguje organismus REGENERACI, nebo REPARACI

#### REGENERACE (*resistutio ad intergum*)

= *obnovení, uvedení do původního, zcela plnohodnotného stavu*

- nahrazení ztracené nebo poškozené tkáně zcela **rovnocennou tkání** novou
- lidský organismus obecně má značné regenerační schopnosti, i když různé v jednotlivých orgánech
- neustále probíhá regenerace povrchových částí těla (kůže, sliznic)
- dobré regenerační vlastnosti mají játra (po odstranění části dorůstají)
- regenerace nejsou schopny nervové buňky, kosterní nebo srdeční sval, které se po poškození hojí jizvou (nervová tkáň z glie, sval z vaziva), která je z hlediska funkce neplnohodnotná

#### REPARACE (*resistutio per defektum*)

= *oprava, nahrazení poškozené tkáně tkání jinou, méně hodnotnou, obvykle vazivem*

- existuje u tkání, které nejsou schopny plnohodnotné regenerace
- hojení infarktu myokardu vazivovou jizvou, hojení ran, hojení zlomeniny
- organizace hematomu – do fibrinu vrůstá granulační tkáň, výsledkem je jizva a hemosiderinová pigmentace
- organizace trombu – do fibrinu vrůstá granulační tkáň, výsledkem je vazivové ztlustění intimy

### HOJENÍ RAN

- 5 stádií:

#### 1. KRVÁCENÍ A VYTVOŘENÍ KREVNÍ SRAŽENINY

- vyplnění rány krví → proces *srážení krve* → krevní sraženina (kontakt krve se subendoteliálními strukturami bazální membrány cév a s tkáňovým faktorem) → *fibrinolýza* během 7 dnů
- *aktivace trombocytů* → **vazokonstrikce**-TXA<sub>2</sub>, serotonin, SY → *agregace a degranulace* trombocytů vede k uvolnění důležitých látek (glykoproteiny) pro vznik *provizorní matrix* - **vlákna fibrinu, plazmatického fibronektinu a trombospondinu**
- dále uvolnění růstových faktorů PDGF, TGFα a TGFβ
- *krevní sraženina* - přerušuje krvácení, brání prosakování moku, na kůži bariéra proti infekci
- Jedinci s poruchou srážení krve nebo fibrinolýzy se hojí poranění pomaleji a hůře

#### 2. INVAZE ZÁNĚTOVÝCH BUNĚK

- první obrannou linií jsou makrofágy, druhou neutrofily, v Nečasovi je to naopak:
- hromadění **neutrofilů** v místě poranění *během prvních hodin*, přítomny asi 7 dnů (neinfekční poranění) → fce: fagocytóza, tvorba kyslíkových radikálů a *proteolytických enzymů* - kolagenázy, elastázy, katepsin-G,

- za 1-2 dny hromadění **tkáňových makrofágů** → fce: fagocytóza a uvolňují *další proteinázy, růstové faktory*..
  - mění se složení matrix: glykosaminoglykany, soli kyseliny hyaluronové, fibronektin.. → iniciuje fibroplazii a angiogenezi
3. **EPITELIZACE RÁNY**- 3.-4.den → 7.-10.den
- pokrývání ran epitelem
  - probíhá paralelně s fází fibroplazie a angiogeneze v místě narušení bazální membrány epitelu
  - Zdrojem reepitelizace= **bazální keratocyty**
4. **TVORBA GRANULAČNÍ TKÁNĚ** mezi 7.-10.dnem
- zahájena 3.-4.den
  - fibroblasty tvoří extracelulární matrix - obsahuje kolagen typ III → následně je v další fázi nahrazován za odolnější kolagen typ I
  - je tvořena novotvořenými kapilárami a fibroblasty – postupně se z ní stává vazivo
5. **FIBROTIZACE A TVORBA JIZVY**
- zanikají kapiláry, fibroblasty produkují kolagenní vlákna a mění se ve fibrocyty
  - **po 10.dnu přibývá kolagenových vláken typu I** → vytváření svazků dle působení mechanických sil → po několik měsíců až let
  - myofibroblasty (součást novotvořeného vaziva) → zabezpečují kontrakci rány a odstranění poškozeného kolagenu
  - citlivá k nedostatku vitamínu C
  - tvar jizvy závisí na tvaru poranění - *kruhová rána* se ve středu špatně epitelizuje, neboť centripetálně se množící buňky omezí nedostatek místa; *čtvercová rána* lépe

#### PATOLOGICKÝ PRŮBĚH HOJENÍ RAN

##### - PŘÍČINY:

- porucha srážení krve,
- nedostatek či nadbytek neutrofilů (málo nebo špatná funkce)
- nedostatek vitamínu C,
- pomalé hojení ran může být v důsledku ischemie nebo infekce
- při nepoměru mezi tvorbou granulační tkáně a epitelizací může vzniknout defekt:
  - převládne epitelizace → **rána vtažená**
  - převládne tvorba granulační tkáně → **vyklenuje** se na povrch jako tzv. živé maso, u predisponovaných jedinců vzniká **keloid** (benigní nádorový růst vazivové tkáně)

#### TYPY HOJENÍ

- **per primam** – rána (zpravidla řezná – s hladkými okraji přiloženými těsně k sobě) se zhojí sterilně za 7-10 dní
- **per secundam** – rozsáhlejší rány nebo rány infikované
  - nejprve se odstraní nekrotické hmoty a infekce prostřednictvím akutní zánětlivé reakce, ve druhé fázi pak nastupuje proliferace granulační tkáně s vlastním hojením
- trvá měsíce než je rána zcela krytá diferencovaným epitelem, ve spodině zůstává mohutná vazivová jizva

### 13. NÁDOROVÉ BUJENÍ – VZNIK NÁDORŮ, FAKTORY ZVYŠUJÍCÍ PRAVDĚPODOBNOST VZNIKU NÁDORU, MECHANISMY NÁDOROVÉ TRANSFORMACE BUŇKY. PARANEOPLASTICKÉ SYNDROMY.

#### NÁDOROVÉ BUJENÍ

- buněčný proces, při kterém v organismu vzniká jeden nebo více patologických klonů buněk
- ve většině případů se jedná o několikastupňový proces
- nádor = tkáň, charakterizovaná **neregulovaným autonomním růstem** přetrvávajícím i po odstranění vyvolávajícího stimulu
- nejčastěji nádory vznikají ve tkáních, jejichž buňky se dělí
- zevní podněty, kterým je organismus vystaven, se nazývají **mutageny**
- jedná se o látky **fyzikální** (UV záření, rentgenové), **chemické** (kancerogeny – alkylační látky, aromatické uhlovodíky → benzyren, dále alfatoxin...), **biologické** (onkogenní viry)

#### TEORIE VZNIKU NÁDORŮ

- **Somatická**
  - vznik nádorů souvisí s akumulací chyb v jedné somatické buňce
  - vede ke vzniku buněčného klonu s nekontrolovatelnou proliferací, která dominuje jako nádor
  - Somatická mutace — změny mohou nastat na úrovni:
    - **protoonkogeny** – dostanou se do míst s ↑ expresí/zmnožení genu (geny podporující proliferaci)
    - **tumor-supresorové geny (antionkogeny)** – defekt (delece či ztrátová mutace)
    - **reparátorové geny** (reparace chyb v DNA, inaktivace těchto genů → hromadění mutací → nestabilita genomu)
    - **geny regulující apoptózu**
      - **bcl-2** - chrání buňky před apoptózou
      - **bax** – urychluje apoptózu
      - **p53** – je klíčovým regulačním faktorem, který **monitoruje poškození DNA**,
        - inaktivace p53 bývá jedním z prvních kroků, který vede k maligní transformaci při vývoji řady nádorových onemocnění
        - ⚠ gen p53 není přímo odpovědný za pozastavení cyklu ani za reparaci chyb
- **Regulační**
  - nádory jsou výsledkem odchylného regulačního procesu, vzniklého na podkladě defektu jednoho genu/několika buněk
  - předpokládá, že genetické defekty jsou reverzibilní a nádor je dynamická struktura

#### GENETICKÉ MECHANISMY KANCEROGENEZE:

- příčinou nádorového růstu (**autonomní a neregulovaná proliferace buněk**) je **ZMĚNA GENOMU** (somatická mutace), která je předávána dceřiným buňkám (klonu nádorových buněk) a způsobuje odlišnost jejich chování
- GENETICKÉ MUTACE na úrovni: protoonkogenů, tumorsupresorových genů, reparativních genů, genů regulujících apoptózu

#### BUNĚČNÉ PROTOONKOGENY

- jejich expresí vznikají produkty **podílející se na regulaci buněčného cyklu** a při diferenciaci buněk
- mutací vznikají **onkogeny** (geny nádorových buněk, jejichž expresí vznikají produkty v nadbytku nebo jsou defektní a narušují tak normální regulaci buněčného cyklu)
- PŘÍKLADY:
  - **CELULÁRNÍ** - mutace v somatických buňkách
    - CML- **Philadelfský chromozom** - t(9,22) → vzniká fúzní gen abl-bcr, jehož produktem je patologický protein se **zesílenou tyrozin-kinasovou aktivitou** (podporuje buněčnou aktivitu)
    - **Burkittův lymfom** - t(8,14)- přemístění genu myc do blízkosti lokusu pro Ig geny – v B-lymfocytech je tím **stimulována produkce myc-proteinu** – zvýšená proliferace
  - **VIROVÉ**- genomu některých retrovirů → při infekci se začleňují do genomu hostitelských buněk

- pomalu transformující retroviry - jejich genom včlení do hostitelské buňky do blízkosti celulárního protoonkogenu a funguje jako *enhancer* (zesiluje jeho transkripční aktivitu), čímž jej mění v celulární onkogen
- např. HTVL virus
- **! již změna v JEDNOM z párových protoonkogenů na homologních chromosomech stačí k tomu, aby došlo ke změně** v regulaci buněčné aktivity – mutace protoonkogenů mají charakter dominantní somatické mutace

| Normální funkce                    | Protoonkogen | Mechanismus přeměny na onkogen | Nádor                |
|------------------------------------|--------------|--------------------------------|----------------------|
| Proteiny buněčných signálních drah | ras          | bodová mutace                  | různé maligní nádory |
| Jaderné proteiny                   | myc          | translokace                    | Burkittův lymfom     |
| Růstové faktory                    | sis          | nadměrná exprese               | osteosarkom          |

**NÁDOROVÍ SUPRESOŘI** = pojistky buněčného cyklu, brání abnormální proliferaci

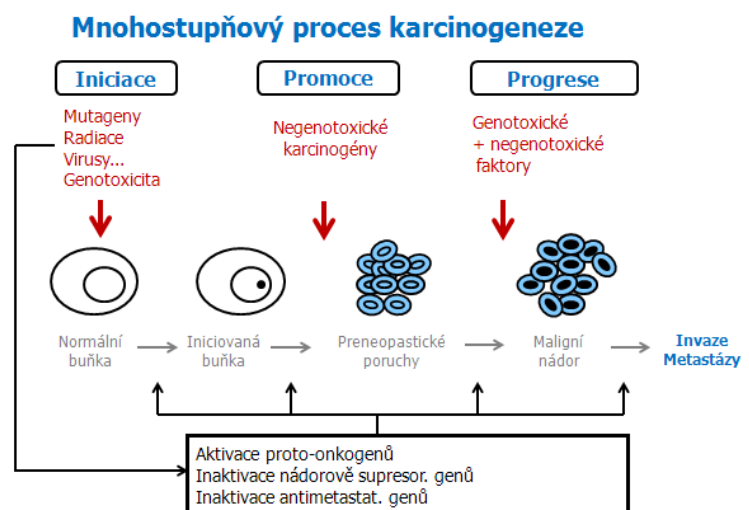
- geny, jejichž produkty regulují (brzdí) buněčné dělení
- na rozdíl od protoonkogenů mají mutace supresorových genů recesivní charakter, tj. k fenotypovému projevu je **nutné vyřadit OBĚ alely určitého supresorového genu**
- příklady tumor-supresorových genů a nádorových onemocnění vznikajících jejich mutacemi:

|                                                               |                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gatekeepers = vrátný<br>(působí přímo → reguluje růst nádoru) | p53 – 50% lidských nádorů<br>Rb – retinoblastom, osteosarkom, nádor prostaty, prsu<br>APC – tlusté střevo (žaludek) |
| Caretakers = strážce<br>(nepřímě → opravuje poškozené DNA)    | BRCA 1 – nádor prsu, ovaria<br>BRCA 2                                                                               |

### FÁZE KANCEROGENEZE:

- nádorová transformace začíná vznikem somatické mutace, ta je předávána všem buňkám dceřiným (= novému klonu buněk)

- počáteční změna = **INICIACE** - somatická mutace
  - několikastupňový proces (je potřeba vícero zásahů)
  - exprese **TELOMERÁZY** (enzym „doplňující“ telomery) = **IMORTALIZACE BUŇKY**
  - **inaktivace nádorových SUPRESORŮ**
  - **aktivace ONKOGENŮ**
- zahájení dělení nádorově transformované buňky = **PROMOCE**
- rozvoj nádoru = **PROGRESE**
  - nutné dobré zásobení (E náročný)
  - do 1 mm vyživován difúzí – poté nutná vlastní cévní síť → **ANGIOGENEZE** (faktory VEGF, fGF)
  - někdy cévy nestačí dorůstat - \*nekrózy → činní nádor odolnější vůči ionizujícímu záření
  - **MALIGNIZACE**
    - **ztráta kontaktní inhibice** – bb rozrušují spoje mezi sebou, ničí ECM
    - **\*sekundární klony** – ještě malignější formy (↑invazivita, \* **metastáz**, endokrinní aktivita)



- **genetická nestabilita** – až u 50 % chybí p53 – rezistence k hypoxii (bez apoptózy)
- **\*rezistence k lékům** – hyperexprese genu multi-drug resistance (norm. v játrech, ledvinách, střevu)

## MUTAGENNÍ FAKTORY - zásahy, způsobující vznik nádorového bujení

### A. VNITŘNÍ FAKTORY

- porucha schopnosti opravit či eliminovat bb nesoucí mutace
- **GENETICKÁ PREDISPOZICE**
  - zděděná porucha genu potlačujících nádorové bujení → ↑ pravděpodobnost vzniku nádoru
  - AD – např. hereditární retinoblastom, FAP, neurofibromatóza 1./2. typu
  - AR – xeroderma pigmentosum, Faconiho anémie
- **ZÍSKANÉ STAVY**
  - z chronických zánětů – ↑ proliferace při hojivých procesech (hepatitis, alkoholismus, kouření,...)
  - metaplasie/dysplazie – nepřírozená diferenciacie epitelu
  - dlouhodobá imunosuprese – AIDS + některé nádory exprimují *Fas-ligandy* (vyvolání apoptózy- Tc-ly)

### B. ZEVNÍ FAKTORY:

#### I. FYZIKÁLNÍ mutageny

- zahrnují záření (elektromagnetické vlnění s vlnovou délkou je menší než viditelného světla – tj. pod 400 nm):
  - **ionizující** – RTG záření, γ-záření, kosmické záření
    - má vysokou E a prochází všemi tkáněmi organismu
    - dochází ke srážkám s atomy a k uvolňování jejich elektronů za vzniku iontů a volných radikálů, které poškozují DNA (oxidací basí a porušením fosfodiesterových vazeb → zlomy chromosomů)
  - **neionizující** – UV záření
    - UV záření má menší energii
    - poškozují jen povrchové buňky – nádory kůže (melanom, spinaliom, basaliom)

#### II. CHEMICKÉ mutageny

- velká skupina chemických látek, které jsou schopny přímého i nepřímého (např. oxidativním stresem) poškození DNA
- významně se podílejí zejména na vzniku nádorů GIT včetně jater, dále DS a urogenitálního traktu
- zahrnují dvě skupiny dle mutagenního působení:
  - **PŘÍMÉ KANCEROGENY** – alkylační látky (dimetyl sulfát), acetylační (1-acetyl-imidazol)
  - **PROKANCEROGENY** – vyžadují metabolickou aktivaci (polycyklické aromat. uhlovodíky /benzpyren/ fungicidy,...)
- z prakticky významných chemomutagenů se uplatňují:
  - **cigaretový kouř** – karcinomy průdušek a plic i dalších orgánů (rty, ústní dutina, hrtan, jícen, žaludek, pancreas, ledviny, močový měchýř)
  - **tuhy v potravě** – karcinomy tlustého střeva, mléčné žlázy a prostaty
  - **uzeniny v potravě** – karcinom jícnu a žaludku
  - **dušitany** (ve vodě) a **dušičnany** (konservační činidla potravin)
  - **alkohol**
- naopak protinádorově působí:
  - **vitaminy A a C**
  - **vláknina**

#### III. BIOLOGICKÉ mutageny

- při vzniku nádorů člověka mají virové infekce menší význam než kancerogene fyzikální či chemická, mezi transformující viry patří:
  - **HPV (human papiloma virus)** – napadá buňky kůže a sliznic, způsobuje dlaždicobuněčné léze dvou typů:
    - LOW-GRADE – *verruca vulgaris*, *condyloma acuminatum* (genitální bradavice), *papilomatosa laryngu* + CIN I (neoplázie v bazální 1/3 sliznice)
    - HIGH-GRADE – CIN II (2/3) + CIN III = *carcinoma in situ*
  - **EBV (virus Epsteina-Baarové)**
    - infekční mononukleóza → Burkittův lymfom a nasofaryngeový karcinom

- **HIV-1 (human immunodeficiency virus)**
  - Kaposiho sarkom a některé B-lymfomy
- **HBV (hepatitis B-virus)**
  - hepatocelulární karcinom
- **HTLV-1**
  - adultní T-leukemie

## PARANEOPLASTICKÝ SYNDROM

- Paraneoplastické syndrómy sú súbory príznakov, ktoré majú súvis s nádorovým ochorením, ale nie sú spôsobené priamym lokálnym rastom primárneho nádoru ani jeho vzdialených metastáz.
- Zahrňujú všeobecné, endokrinné, kožné, neurologické, muskuloskeletárne, renálne, hematologické, kardiovaskulárne a gastrointestinálne prejavy prítomnosti malignity v tele.
- prejav nádoru, ktorý závisí na jeho prítomnosti, ale prejavuje sa v tkaní, kde sa nádor nenachádza
- obecné prejavy: kachexie, anorexie, potlačenie imunity, anémie, krvácanie, trombóza
- produkce hormonu:
  - **Erytropoetin** - zdrojem mohou být **nádory ledvin a jater**, projev - **polycytémii**
  - **Serotonin** - **nádory GIT** (z prekursorů slizničních neuroendokrinních buněk), má vazokonstrikční účinek → hypertenzi
  - **ACTH** - zdrojem **malobuněčný karcinom plic**, vyvolává paraneoplastický Cushingův syndrom (obezita, měsícovitý obličej, strie, hypertenze, hyperglykémie)
  - **PTHrP** (parathormon related peptide) - **malobuněčný karcinom plic**, způsobuje hyperkalcémii



## 14. PORUCHY OBJEMOVÉ A OSMOTICKÉ ROVNOVÁHY – MECHANISMY, REGULACE, HYPOVOLEMICKÉ A HYPERVOLEMICKÉ STAVY, KLINICKY VÝZNAMNÉ PŘÍKLADY.

### ROZLOŽENÍ VODY V LIDSKÉM TĚLE

- voda je hlavní součástí vnitřního prostředí – množství závisí na **věku**, **hmotnosti** (zejména pak množství tuku), **pohlaví** (ženy méně)
- množství celkové tělesné vody CTV činí u muže asi 60%, u žen 50% tělesné hmotnosti
- **VODA V ORGANISMU:**
  - **buněčná voda** (ICT: 40% tělesné hmotnosti; hlavní ionty= **K<sup>+</sup>**, **Mg<sup>2+</sup>**, **fosfáty**)
  - **mimobuněčná voda** (ECT: 20%, lze rozdělit na krevní plazmu (25%) a tkáňový mok (75%) + transcelulární tekutinu (1%) v tělních dutinách; hlavní iont= **Na<sup>+</sup>**)
- za normálních okolností: **denní příjem tekutin** (nápoje, jídlo, voda uvolněná při metabolismu) = **denní výdej** (**moč** (1,5 – 2,0 l/den), **stolice** (0,1 l/den), **respirace** (0,4 l/den), **kůže** (0,2 l/den))
- **OSMOLARITA** (mmol/l) = celkové množství rozpuštěných částic v 1 litru roztoku  
x **osmolalita** (mmol/kg)
  - **osmolarita tělních tekutin  $290 \pm 10$  mmol/l**
- změny objemu ICT jsou prakticky vždy sekundárním následkem změny osmolarity v ECT (plazmatická koncentrace sodíku určuje i objem buněk, protože sodík je osmoticky efektivní iont, který prostupuje jen minimálně)
- pohyb tekutiny přes kapilární stěnu je zajišťován čtyřmi silami = **Starlingovy síly**
  - hydrostatický a onkotický tlak v **kapiláře** a **intersticiální tekutině**
  - na **arteriálním** konci kapiláry **převažuje hydrostatický tlak** – voda z kapiláry ven
  - ve **venózním** konci **převažuje onkotický** – voda nasávána zpět
- přechod vody přes buněčnou membránu podle **osmotických gradientů** (z nižší do vyšší), ionty nepřechází, močovina ano!
- udržení objemové a osmotické rovnováhy celkové tělesné vody je nezbytným předpokladem fungování lidského organismu
- **efektivní osmolarita** = procento osmolarity, které je způsobeno **nepenetrujícími soluty** (glukóza), čidlem osmoreceptory v hypothalamu (signál vede k sekreci ADH)
- **osmolarita séra** = 2 x koncentrace **Na<sup>+</sup>** + koncentrace **glukózy** + koncentrace **močoviny** (efektivní by byla bez močoviny)
- buňka v hypertonickém (zmenšení objemu buňky) x hypotonickém (zvětšení objemu) prostředí
- regulace efektivní osmolarity: **ADH a žízeň**
- regulace efektivního objemu: změna kapacity; **tlaková diuréza, katecholaminy, sympatikus, RAAS, aldosteron, ANF** a další

### REGULACE OBJEMU A OSMOLARITY:

- pomocí **GIT** (příjem, pocitem žízně), **ledvin, cirkulačního systému, hormonální regulace**
- hormony:
  - **ADH** (↑ resorpci vody v distálním tubulu a sběracím kanálku)
  - **ANF** (↑ vylučování **Na<sup>+</sup>**, společně s vodou)
  - **RAAS** (↑ resorpce **Na<sup>+</sup>** v tubulech)
  - **osmoreceptory, baroreceptory** (pro objem)
  - uplatnění **ANF** při selhání srdce
  - ledviny – antidiuréza (vysoce koncentrovaná moč) x vodní diuréza (velké množství málo koncentrované moči)
- normovolémie x hypervolémie x hypovolémie  
isoosmolarita x hypoosmolarita x hyperosmolarita
- vliv pH na ICT - ↑ pH = ↑ objem buňky; hodnota pH ovlivňuje řadu enzymů

### HYPOVOLEMICKÉ STAVY:

- spojeny s **negativní bilancí vody a sodíku**
- obecné příčiny vzniku:
  - snížený přísun tekutin do těla

- zvýšené ztráty tekutin z organismu
- kombinace sníženého příjmu a zvýšených ztrát tekutin

### 1. ISOOSMOLÁRNÍ DEHYDRATACE:

- **ztráta isoosmolární tekutiny** (ztráta krve, popáleniny, punkce ascitu, únik vody do třetího prostoru, pooperační drén, těžký průjem, předávkování diuretiky)
- osmolarita zachována (nelze objem doplnit z intracelulárního prostoru)
- snížení efektivního cirkulujícího objemu krve → **hemodynamické příznaky** (tachykardie, vazokonstrikce v periférii)
- zvýšen hematokrit, aktivace ADH a RAAS
- vysoce koncentrovaná moč (*s nízkou koncentrací Na<sup>+</sup>!*)
- ↑ aldosteron, přesto nejsou ztráty K<sup>+</sup>! (snížen průtok v distálních tubulech a sběrných kanálcích) x to neplatí při předávkování diuretiky

### 2. HYPEROSMOLÁRNÍ DEHYDRATACE:

- **větší ztráty vody než solutů** = ztráta hypoosmolární tekutiny (zvracení, průjmy, poruchy tvorby moče, snížení příjmu vody!!)
- adaptace – přesun vody z buněk do ECT → ↑ osmolarity v buňkách → nasátí vody zpět do buněk
- **↑ osmolarita = pocit žízně**
- osmotická diuréza:
  - zvýšená glomerulární filtrace osmoticky efektivního iontu anebo solutu
  - porucha zpětné resorpce fyziologických solutů v tubulech
- vodní diuréza – *diabetes insipidus* (snížená sekrece ADH nebo jeho snížená účinnost)

### 3. HYPOOSMOLÁRNÍ DEHYDRATACE:

- **větší ztráty solutů než vody** (*nedostatek mineralokortikoidů, poškození ledvin – nefropatie ztrácející sůl, předávkování diuretiky, Bartterův syndrom?*) - neschopnost ledvin vyloučit vodu bez solutů; spojeny s hyponatrémií
- častý vznik z hyperosmolární dehydratace pitím čisté vody bez solutů

## HYPERVOLEMICKÉ STAVY:

- zdravé ledviny vyloučí i extrémně velký objem přijaté tekutiny i sodíku – nedojde k retenci v extracelulárním prostoru
- příčina:
  - přesun vody z plazmy do intersticia (městnavé srdeční selhání, onemocnění jater, např. cirhóza) → **edém**
  - retence sodíku a vody ledvinami (poškození ledvin, ↑ reninu a aldosteronu)

### 1. ISOOSMOLÁRNÍ HYPERHYDRATACE:

- zadržování isoosmolární tekutiny (bez přesunu mezi intra a extracelulární tekutinou)
- příčiny:
  - **proucha balance v ECT** (předávkování infuzí)
  - přesun tekutiny z intravazálního prostoru (selhání srdce, jaterní cirhóza)
  - poruchy ledvin

### 2. HYPEROSMOLÁRNÍ HYPERHYDRATACE:

- **větší zadržování solutů než vody**
- porucha balance v ECT – **pití mořské vody**
- **nadbytek mineralokortikoidů**
- poruchy ledvin
- přesun vody z intracelulárního prostoru

### 3. HYPOOSMOLÁRNÍ HYPERHYDRATACE:

- **větší zadržování vody než solutů** (přísun nepřiměřeně velkého množství vody, nepřiměřená tvorba ADH, porucha ledvin)
- přesun vody do buněk

## 15. PORUCHY IONTOVÉ BILANCE A ROVNOVÁHY – Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, REGULACE, PŘÍČINY PORUCH, NÁSLEDKY, KLINICKY VÝZNAMNÉ PŘÍKLADY.

- poruchy iontové rovnováhy se obvykle nevyskytují samostatně, často jsou spojené s poruchami objemu a osmolarity a ABR
- iontové složení plazmy – hlavním **extracelulárním** kationtem je **Na<sup>+</sup>** a anionty jsou **bikarbonáty a chloridy**, hlavním **intracelulárním** kationtem je **K<sup>+</sup>** a anionem jsou fosfáty, org. sloučeniny, bílkoviny

### SODÍK – Na

#### - funkce v organismu

- hlavní ECT iont (140 ± 5 mmol/l)
- nezbytný k udržení objemu ECT, ICT
- polovina celkového množství **vázána v kostní tkáni** – není k dispozici k rychlým přesunům, druhá **polovina je v ECT** - ta je k dispozici pro rychlé přesuny
- spolu s dalšími silnými ionty je nezávislou proměnnou v regulaci ABR
- elektrická aktivita NS, srdce, svalů

#### - bilance Na

- příjem 100 – 300 mmol (potravou, tekutinami)
- výdej 100 – 300 mmol (**močí 80 – 280 mmol, stolicí 10 mmol, potem 10 mmol**)
- fyziologická potřeba NaCl je 0,5 g/den, ale v ČR je průměrný denní příjem **12 – 15 g/den!**

#### - poruchy bilance iontů Na

- vždy vedou ke změně objemu ECT
- mohou, ale nemusí (= častěji) vést ke změně natrémie – **natrémie** je pouze **ukazatelem poměru Na k vodě v plazmě nikoli obsahu Na v těle!**
- hlavní složkou v řízení Na homeostázy jsou **ledviny**, v dlouhodobém pohledu udržují zdravé ledviny rovnováhu v příjmu a výdeji Na se 100% přesností

| koncentrace (mmol/l)          | IC      | EC        |
|-------------------------------|---------|-----------|
| Na <sup>+</sup>               | 10      | 140± 5    |
| K <sup>+</sup>                | 140-160 | 4-5       |
| Ca <sup>2+</sup>              | 0,0001  | 2,25-2,75 |
| Cl <sup>-</sup>               | 2-4     | 103       |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | 10      | 27        |
| proteiny                      | 155     | 0         |

### 1. DEPLECE Na

#### • ↓ Příjem

- vzhledem k obsahu soli ve středoevropské stravě prakticky nemožné
- snížený příjem potravy

#### • ↑ Ztráty

- **Renální** - osmotická diuréza, polyurická fáze renálního selhání, tubulopatie, diuretika, hypoaldosteronismus
- **Extrarenální** - průjem, ileus, ↑ pocení, CF, punkce ascitu

- při depleci Na se ↓ celkové zásoby, plazmatická hladina se měnit nemusí

- ve většině případů se při deficitu Na ↓ objem ECT a natrémie zůstává normální → ↓ náplň krevního řečiště, ↑ hematokritu a koncentrace plazmatických bílkovin → při větších ztrátách projevy oběhového selhání

### 2. RETENCE Na

#### • ↑ Příjem

- **i.v.** rychlé infuze s vysokým obsahem Na
- **p.o.** vysoký příjem ve stravě ...v kombinaci s ↓ vylučováním Na
- při náhlém ↑ příjmu Na v potravě je zdravý organismus schopen dostatečně zvýšit vylučování až za několik dní → proto se nejprve zadržuje spolu s vodou → ↑ tělesná hmotnost, po několika dnech úprava

• **↑ zásob Na** → ↑ zadržení vody → koncentrace Na v ECT se **příliš nemění** → hlavním projevem je **edém** a celkové ↑ECT

#### • ↓ Vylučování

##### - Renální insuficience

- fyziologicky - vývojová: novorozenci, kojenci
- patologická: terminální stadia primární a sekundární GN

- **HyperALDS** – primární, sekundární

## - Hyponatrémie vs. Hypernatrémie

- **S-Na < 135 mmol/l**
  - deficit Na<sup>+</sup> a H<sub>2</sub>O, ale deficit Na<sup>+</sup> je větší
  - čistý nadbytek H<sub>2</sub>O
  - nadbytek Na<sup>+</sup> a H<sub>2</sub>O, ale nadbytek H<sub>2</sub>O je větší
- **S-Na > 145 mmol/l**
  - deficit Na<sup>+</sup> a H<sub>2</sub>O, ale deficit H<sub>2</sub>O je větší
  - čistý deficit H<sub>2</sub>O
  - nadbytek Na<sup>+</sup>
  - **diabetes insipidus** (centrální/periferní)

## DRASLÍK - K

### - funkce v organismu

- hlavní ICT aniont (98% z celkového K, koncentrace se pohybuje v různých buňkách v širokém rozmezí)
- V ECT 3,8-5,4mmol/l (2% z celku., závislost na pH, při acidémii ↑, při alkalémii ↓)  
→ velký význam - řízení celkového hospodaření s K, i malé změny buněčného K mohou vyvolat velké kolísání K v plazmě
- s věkem zásoby K klesají → úbytek svalové hmoty

### - bilance K

- příjem 80-160mmol/l (závislost na složení potravy - zelenina, brambory, vnitřnosti)
- výdej 90% ledvinami, 10% stolicí

### - regulace hladiny K:

- distribuce K mezi buňkou a ECT ↑ aktivita Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pumpy = ↑ K uvnitř buněk
  - při ↑ K v ECT
- působení: inzulinu, adrenalinu, aldosteronu
- ↑ osmolarity
- acidémie → výměna H<sup>+</sup> za K a Na
- K v buňkách vázán na bílkoviny a glykogen → při katabolismu se ↓ K v buňkách

| koncentrace (mmol/l) | IC      | EC  |
|----------------------|---------|-----|
| K <sup>+</sup>       | 140-160 | 4-5 |

## Vylučování ledvinami

- resorpce 2/3 v **proximálním tubulu**, dále ve **vzestupném raménku Henleovy kličky** → do distálního tubulu přichází asi desetina profiltrovaného množství
- při nadměrném nebo sníženém množství K regulace vylučování pomocí hlavních buněk (sekrece pod vlivem aldosteronu) a alfa-interkalárních buněk (resorpce)
- **hormonální vlivy:**
  - aldosteron - ↑ resorpce Na a ↑ sekrece K
  - ↑ nabídky Na v lumen tubulů např. při osmotické diuréze, diuretika → ↑ vylučování K
  - zvýšení toku moči v tubulech → ↑ vylučování K
  - změny efektivního cirkulujícího objemu
  - intracelulární koncentrace K- čím vyšší tím ↑ vylučování K
  - nabídka chloridů - ↓ Cl → ↑ vylučování K

### - poruchy bilance iontů K:

#### • DEPLECE K

- ↓ Příjem
  - malnutrice, alkoholici, staří lidé, anorexie, bulimie
- ↑ Ztráty
  - **Renální** - osmotická diuréza, Bartterův sy. (deficit přenašečů), diuretika, prim. hyperreninismus, prim. hyperaldosteronismus
  - **Extrarenální** – pocení, GIT (průjmy)

#### • RETENCE K

- ↑ Příjem
  - zvětšení zásob při normální funkci ledvin vzácné

- ↓Vylučování
  - porucha funkce ledvin – náhlé selhání ledvin, tubulární poruchy, hypokortikalismus (při Addisonově chorobě), hyporeninovém hypoaldosteronismu (poškození ledvin), diuretika šetřící K

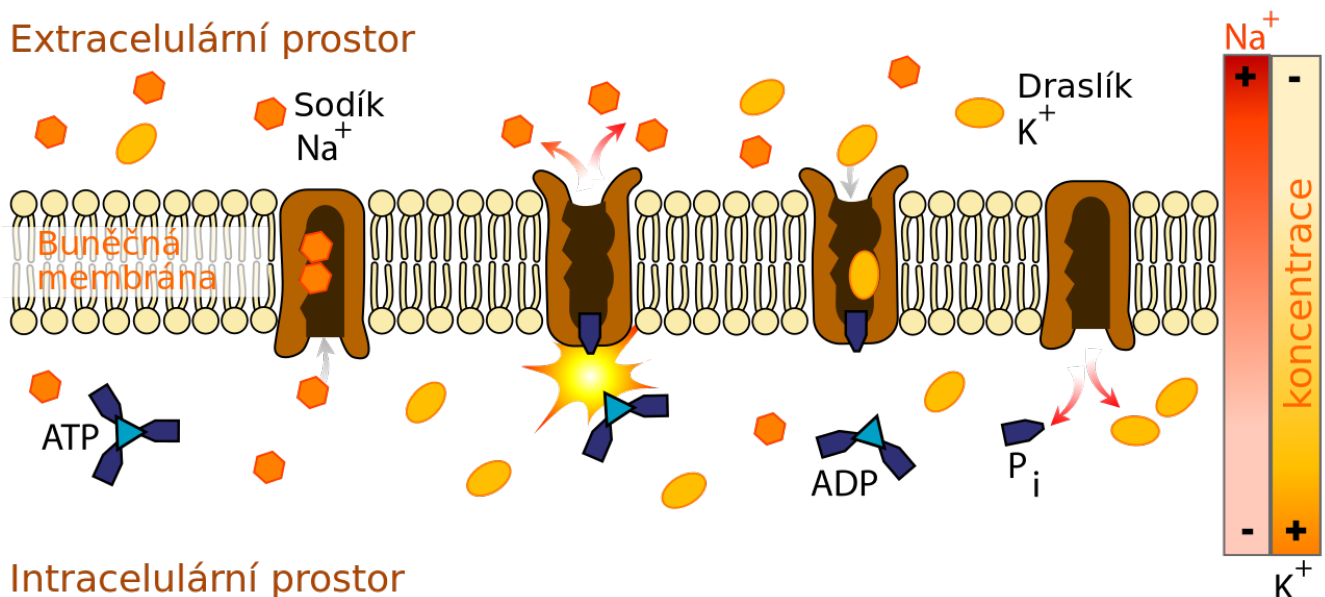
### Hypokalémie

- pokles K pod 3,5mmol/l
- neznamená to však, že zároveň došlo k poklesu zásob K → část zásob extracelulárního K může být přesunuto do buněk s následnou hypokalémií aniž by se celková zásoba K snížila
- naopak celková deplece K může být provázena hyperkalémií např. diabetická ketoacidóza (vylučování K z buněk vede ke ztrátám K močí s hyperkalémií se snížením celkových zásob)
- **příčiny:** deplece K
- **projevy:**
  - **neuromuskulární** – svalová slabost, únavnost, zácpa až paralytický ileus, při těžších formách riziko paralýzy resp. svalstva
  - **kardiální** – prodloužení intervalu RT, deprese ST, oploštění T a zvýraznění vln U
  - periferní cirkulace – tendence k vazodilataci
  - **renální** - ↓citlivosti na ADH
  - ABR – **extracelulární alkalóza a intracelulární acidóza**
  - **endokrinní** - ↓ produkce aldosteronu, ↑prostaglandinů  $E_2 \rightarrow$  ↑reninu, angiotenzinu II a aldosteronu, ↓inzulínu

### Hyperkalémie

- K **nad 5mmol/l** v ECT, klin. významné nad 6, **nebezpečná nad 7**
- při posouzení závažnosti posuzujeme hladinu K vzhledem k hodnotě pH
- může se vyvíjet při celkové retenci K nebo i při normální či snížené zásobě
- **příčiny:** retence K
- **distribuční hyperkalémie** – přesun K z bb. do ECT u acidóz, hyperosmolarita, deficit inzulinu..
- **pseudohyperkalémie** – při nesprávném odběru krve při dlouhodobé venostáze, při delším cvičení ischemizované končetiny, kdy dochází k přesunu K ze svalů do krve
- **projevy:**
  - **kardiální** – změny převodu až **zástava**, vysoké hrotnaté vlny T, prodloužení intervalu PQ, prodloužení komplexu QRS až deformace
  - **neuromuskulární** – parestézie, sval. slabost, svalové záškuby, ztráta hlubokých svalových reflexů

### Extracelulární prostor



### Intracelulární prostor

## 16. PATOGENEZE OTOKŮ – PŘÍČINY, PŘÍKLADY, KLINICKÁ MANIFESTACE, DŮSLEDKY.

### FYZIOLOGIE:

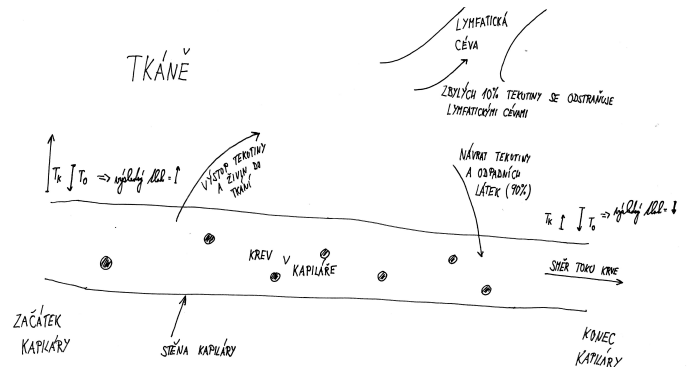
- na **arteriálním** konci kapilár převažuje gradient **hydrostatických tlaků** (tj. hydrostatický tlak uvnitř kapiláry - hydrostatický protitlak v intersticiu) nad gradientem onkotických tlaků → filtrace vody do intersticiální tekutiny
- na **venózním** konci kapiláry převažuje **onkotický gradient** tlaků nad gradientem hydrostatickým → voda nasávána zpět do kapilár
- ze všech kapilár těla (bez ledvin) je odfiltrováno okolo 20l/den, z čehož se **90% hned resorbuje**
- zbylé 2 l jdou lymfatickými cestami
- pokud se **změní hydrostatický** nebo **onkotický gradient**, nebo se **↑ propustnost endotelové membrány** dojde k přesunu vody mezi intravaskulární a intersticiální tekutinou

### MIKROCIRKULACE:

- zahrnuje malé tepénky, kapiláry a malé žilky

#### FUNKCE:

- uspokojuje metabolické nároky jednotlivých tkání a orgánů = požadavky tkání na dodávku živin a odvod zplodin (požadavky se mění v závislosti na jejich aktuální aktivitě nebo vytížení)
- pomáhá udržovat dostatečný perfuzní tlak v celé cirkulaci
- **změna perfúze** uskutečňována pomocí **změny průsvitu arteriol** (ten se mění vlivem změny lokálních podmínek, především změnami  $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH)
- snížení  $pO_2$ , zvýšení  $pCO_2$  nebo snížení pH → **arteriolodilatace**, zvýšení perfúze...
- zvýšení  $pO_2$ , snížení  $pCO_2$  nebo zvýšení pH → **arteriolokonstrikce** → **lokální autoregulace perfúze**
- orgány schopné udržet si **konstantní perfúzi** i přes značné výkyvy středního systémového arteriálního tlaku: **mozek, srdce a ledviny**
- kapiláry – vlastní místo výměny živin a zplodin



### EDÉM (OTOK)

= **nahromadění tekutiny v mezibuněčném prostředí nebo v tělních dutinách**

#### ROZDĚLENÍ:

- **lokalizovaný** = po zánětech, trombách a tromboflebitidách, při ztíženém odtoku lymfy (oteklá končetina, obličej či jiná část těla)
- **generalizovaný** = rozsáhlý generalizovaný otok – **anasarka** (edém pojiva)
- podle úlohy ledvin:
  - **primární** otoky – ledviny jsou příčinou vzniku otoku – nejsou schopny vyloučit dostatek vody a soli (dochází k „přelití/přeplnění“ organismu vodou)
  - **sekundární** otoky – ledviny jsou v pořádku, ale tekutina uniká z oběhu do intersticia anebo do třetích prostorů → kompenzační odpověď ledvin

→ následná retence vody a soli a „doplňování“ chybějící intravaskulární tekutiny, ale celkové množství vody je v součtu zvýšeno

### PŘÍČINY A PŘÍKLADY

- zvýšení propustnosti stěn kapilár a venul
- dochází k **peristaltické hyperémii**
- v místě zánětlivého ložiska se objeví edém
- **LYMFOSTATICKÝ EDÉM** - zpomalení odtoku moku lymfatickými cévami
  - lymfa nemůže odtékat, hromadí se a vzniká edém
  - dochází k němu např.
    - při metastázách karcinomu lymfatických uzlin



- v tropech se vyskytují paraziti, kteří ucpou lymfatické cévy a uzliny - to vede k **elefantiáze** končetin
- při růži (*erysipelas*) - infekční onemocnění způsobené beta-hemolytickým streptokokem
- podle etiologie:
  - **primární lymfedém** – příčinou je vrozená porucha lymfatického systému
  - **sekundární lymfedém** – vzniká druhotně poškozením lymfatického systému v rámci jiného onemocnění (útlak/obstrukce lymfatických cest, poškození..)
- **KARDIÁLNÍ/HYDROSTATICKÝ EDÉM** - zvýšení hydrostatického tlaku (postkapilární plicní hypertenze)
  - selhávání srdeční činnosti (LS) způsobuje zhoršení žilního návratu a **venostázu**
  - hydrostatický tlak v žilním řečišti stoupá (↑ tlak v zaklínění) → plicní edém
  - nejvyšší v žilách DK - otoky nejprve kolem kotníků
- **HYPOPROTEINEMICKÝ EDÉM** - snížení osmotického tlaku krve
  - objevuje se u některých **onemocnění ledvin** (pak mluvíme o renálním otoku)
  - především u nefrotického syndromu nastává únik proteinů (albuminů a globulinů) močí → **hypoproteinemie**
  - glomerulonefritidy – zvýšená permeabilita kapilár s únikem albuminu do intersticia – v důsledku poruchy ledvin retence NaCl a vody
  - při dlouhodobém nedostatku bílkovin v potravě - tekutina se hromadí především v břišní dutině (to je způsobeno snížením osmotického tlaku krve) → vzniká **TRANSUDÁT**, který obsahuje méně než 1 % bílkovin
- zvýšení osmotického tlaku ve tkáních
  - při zadržování sodíku v organismu u ledvinových onemocnění se hromadí mimobuněčná tekutina
  - **hydrothorax** - tekutina v hrudní dutině
  - **hydroperikard** – tekutina v osrdečnickovém vaku
  - **ascites** – tekutina v dutině břišní
  - **hydrops** – tekutina v tělních dutinách a tkáních

## ZVLÁŠTNÍ PŘÍPADY

- **Otok plic** – na podkladě řady příčin
  - je třeba odlišit edém plic vznikající z **poškození plic** nebo z **poškození srdce!!!** – metodou odlišení je měření tlaku v zaklínění (měření tlaku v těch nejužších cévách, kam se dostaneme sondou)
  - plicní edém z **postkapilární plicní hypertenze** (selhání LS) má **zvýšený tlak** v zaklínění
  - při poškození z jiné etiologie je tlak v zaklínění **normální**
  - **PŘÍČINY:**
    - postkapilární plicní hypertenze = **kardiální edém**
    - poruchy permeability kapilár způsobené **toxiny**
    - ↓ onkotického tlaku – součást celkových onemocnění
    - poruchy lymfatické drenáže plic – nádory plic, silikóza
    - ↓ nitrohrudního tlaku – atelaktáza, ↑ transpulmonálního tlaku po rychlém odstranění výpotku
  - stadia plicního edému:
    - 1. **intersticiální** → ztlustění alveolo-kapilární membrány až na 10 násobek
    - 2. **alveolární** → hromadění tekutiny v alveolech, ztlustění bariéry, další prodloužení difuzní dráhy, omezení dýchací plochy pro dýchání
- **Otok mozku**
  - mozek obklopen pevným kostěným obalem – nedovolí zvětšení
  - projev: **mozkové konusy**

## KLINICKÁ MANIFESTACE

- kůže nad otokem napjatá, lesklá, při nezářlivém otoku většinou bledá
- v místě tlaku vklesliny - při zatlačení vznik **důlku**

## DŮSLEDKY

- tekutiny v otoku pochází z krve → klesá objem krve i MSV  
→ **snížení průtoku krve ledvinami** → zvýšení filtrační frakce → aktivace RAAS → **retence Na a H<sub>2</sub>O** → stoupá ECV → **což objem krve zvyšuje, ale ZHORŠUJE otoky!**



## 17. PORUCHY ACIDOBAZICKÉ ROVNOVÁHY – REGULACE, KLASIFIKACE PORUCH, KOMPENZACE, KOREKCE, KOMBINOVANÉ PORUCHY, PRINCIPY LÉČBY, KOMPLIKACE.

### ZÁKLADNÍ POJMY

- ABR = dynamická rovnováha mezi kyselými a zásaditými látkami uvnitř organismu
- je nezbytná pro udržování **homeostázy**
- ABR – množství  $H^+$ , kyselin a zásad
  - v těle musí být vyrovnán poměr mezi  $HCO_3^-$  a  $H_2CO_3$
- **pH** – základní hodnota, která informuje o stavu (norma/výchyly)
  - **$7,4 \pm 0,04$  (7,36-7,44)**
  - pod 7,36 = acidóza
  - nad 7,44 = alkalóza
  - 6,3 – 7,7 → pacient je schopen výkyvy korigovat
- tělo lépe snáší a kompenzuje **acidotické výchyly**
  - tělo totiž obecně více tíhne k acidóze (metabolismus, potrava → kyselé)
  - má i více obranných mechanismů proti acidóze
- **acidémie, alkalémie** = vychýlení pH vnitřního prostředí, konkrétní hodnota pH v krvi
  - X acidóza (= porucha rovnováhy ve prospěch kyselin), alkalóza (= v prospěch zásaditých látek)
- acidóza bez acidémie – kompenzace acidózy, pH se drží v normě
- **KLINICKÉ HODNOTY:**
  - **pH**
  - **BE** = *base excess*, přebytek bází;  $0 \pm 2,5$  mmol/l
    - výchylna bází, ukazuje změnu metabolické složky
  - **pCO<sub>2</sub> = 5,3 kPa  $\pm$  0,5 kPa**
    - informuje o respirační složce
  - příklad: pH = 7,37; BE = - 4 mmol/l; pCO<sub>2</sub>=5,3kPa
    - → fyziologické pH, udržuje homeostázu
    - v těle nadbytek kyselin → tělo kompenzuje → proto takové hodnoty BE
- **SID** = rozdíl silných iontů
  - SID = silné kationty – silné anionty
  - **SID  $\approx$  (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>) – Cl<sup>-</sup>  $\approx$  (137 + 5) - 100 = 42 mmol/l**
    - 1,4:1

| H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> |
|--------------------------------|-------------------------------|
| 1,2 mmol/l                     | 24 mmol/l                     |
| 1:20                           |                               |

→ tento poměr je v naší plazmě (kdyby to bylo 1:1, plazma by byla neutrální)

→ proto je pH plazmy je slabě zásadité → pH=7,4 $\pm$ 0,04 (určující role SID v ABR vyplývá ze zákonitosti hydrolýzy)

### REGULACE ABR

- **PUFRY** = nárazníkové systémy
  - chemickou vazbou s vodíkovými ionty snižují jejich koncentraci
  - jsou to chemické směsi slabé kyseliny a její konjugované báze
  - **bikarbonátový** - naváže  $H^+$  a vytvoří  $H_2CO_3$ 
    - koncentrace  $H_2CO_3$  je závislá na alveolární ventilaci:
    - $\uparrow$  ventilace =  $\downarrow$  koncentrace a naopak
  - **hemoglobin** - deoxygenovaný hemoglobin je silnější bází – ochotněji váže  $H^+$
  - **AMK** – jejich karboxylová ( $-COO^-$ ) skupina může disociovat  $H^+$  a bazická ( $-NH_2$ ) může přijímat  $H^+$
  - **fosfátový pufr** –  $HPO_4^{2-}$  /  $H_2PO_4^-$  v poměru 4:1
- **sumární koncentrace bikarbonátů + nebikarbonátových bází = buffer base (BB)**
  - při změnách hladiny CO<sub>2</sub> se nemění
  - hodnota BB závisí na Hb → pacienti s různou koncentrací Hb mohou mít normální ABR, ale různé hodnoty BB
  - → proto máme pojem BE = **base excess** = nadbytek bází (BE = BB – NBB = normální BB)
    - hodnota:  $0 \pm 2,5$
  - BB a BE charakterizují metabolickou složku ABR

- **RESPIRACE**

- během 12 hodin
- spojena s plicním vylučováním  $\text{CO}_2$
- $\text{H}_2\text{CO}_3$  je ve venózní tkáni rozkládána karboanhydrázou na  $\text{CO}_2$  a vodu → plyn je vydycháván
- při transportu  $\text{CO}_2$  krví z tkání do plic se uplatňuje vazba na Hb a plazmatické bílkoviny (aby byla snížena jeho acidita) – přesto vzestup  $\text{pCO}_2$  dráždí neurony dýchacího centra → zvýšení ventilace → vydýchání

- **LEDVINY**

- do glomerulárního filtrátu se filtrují  $\text{HCO}_3^-$  ve stejné koncentraci, jako je koncentrace v plasmě - ledviny zajišťují jejich vstřebávání
- ve sběrných kanálcích: za každý do moči vyloučený  $\text{H}^+$  přechází do krve  $\text{HCO}_3^-$
- exkrece  $\text{H}^+$  vázaných na fosfáty (titrovatelná acidita) a amoniak (amonné ionty)
- při chronické acidóze je stimulována aktivita  $\text{H}^+$  pumpy a exkrece  $\text{H}^+$  se zvyšuje – větší nabídka amoniaku, který ve sběrných kanálcích vychytává  $\text{H}^+$

- **redistribuce  $\text{H}^+$  a iontů** na buněčné membráně

- ovlivní se metabolismus draslíku (funguje to i naopak – deplece K může vyvolat poruch ABR)
- acidemie:  $\text{H}^+$  do buňky,  $\text{K}^+$  z buňky → vyvolána extracelulární alkalóza v kombinaci s intracelulární acidózou

## **PORUCHY ABR**

### **1. METABOLICKÁ ACIDÓZA**

- stav, kdy metabolický tok  **$\text{H}^+$  do ECT převyší přítok bikarbonátů z ledvin**
- **převaha:**
  - **absolutní** – zvýší se tvorba silných kyselin (laktátová acidóza, ketoacidóza)
  - **relativní** – metabolická tvorba kyselin je normální, ale přísun bikarbonátů je nižší
    - v ledvinách
      - reabsorbce bikarbonátů se sníží (jsou v moči) = renální tubulární acidóza/podávání diuretik
      - nebo je porušena exkrece  $\text{H}^+$  = akutní či chronické selhání ledvin
    - bikarbonáty se ztrácejí přes GIT – průjem
    - zvýší se objem ECT – konc. bikarbonátů se sníží, vnitřní prostředí se trochu okyselí (diluční acidóza)
- deficit aniontů:
  - deficit aniontů =  $[\text{Na}^+ + \text{K}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$  *anion gap* – norma 18 mmol/l
  - informuje o příčinách metabolické acidózy
  - ↑ deficitu aniontů svědčí pro retenci silných kyselin, normální hodnoty = ztráta bikarbonátů GIT nebo ledvinami (ztracený  $\text{HCO}_3^-$  je nahrazován chloridy)

### **Normochloremická metabolická acidóza**

- pokud se v organismu začnou hromadit silné kyseliny →  $\text{H}^+$  jsou odpufrovány vazbou na bikarbonáty a nebikarbonátové baze → anionty těchto kyselin zůstávají v krvi a zvyšují deficit aniontů → rozvíjí se normochloremická metabolická acidóza = z **hromadění aniontů**
- **příčiny:**
  - **laktátová acidóza, ketoacidóza**
  - hromadění **silných kyselin**, vznikajících **při odbourávání toxických látek**
    - předávkování salicyláty, intoxikace ethylen-glykolem, metanolem
  - **renální acidóza**
    - poklesne-li glomerulární filtrace, ledviny nestačí odstraňovat silné kyseliny vznikající metabolismem – exkrece je nižší, než metabolická tvorba

### **Hyperchloremická metabolická acidóza = ze ztrát hydrogenuhličitanů**

- předávkování
  - **hromadění HCl** při předávkování  $\text{NH}_4\text{Cl}$
  - **diluční acidóza** – vzestup koncentrace chloridů při rychlém podání infuzí
- GIC ztráty: průjem, ztráta pankreatické šťávy drénem po chirurg. operacích
- renální tubulární acidóza

## 2. METABOLICKÁ ALKALÓZA

- **zvýšení přísunu  $\text{HCO}_3^-$** 
  - **neadekvátní podávání bikarbonátů infúzí** – projeví se při selhávajících ledvinách
- snížení přísunu  $\text{H}^+$  do ECT
  - **zvracení** → hypochloremická alkalóza
- hyperaldosteronismus – deplece  $\text{K}^+$  v bb. metabolická acidóza + alkalóza v ECT
- hypoalbuminémie při jaterním selhání → snížení onkotického tlaku → snížení objemu ECT → RAA → aldosteron → zvýšená resorpce  $\text{Na}^+$ , exkrece  $\text{K}^+$  = **hypernatremická alkalóza**

## 3. RESPIRAČNÍ ACIDÓZA

- **nerovnováha mezi produkcí  $\text{CO}_2$  tkáněmi a jeho vylučováním**
- **příčiny:**
  - **alveolární hypoventilace**
    - útlum dechového centra (farmaky – opiáty, trauma, tumor, CMP, otok)
  - **porucha nervů a nervosvalového spojení**
    - C3-C4 – oboustranné ochrnutí n. phrenicus
  - **porucha dýchacích svalů**
    - endotoxiny z E. coli
  - **poruchy plic**
    - pokles elasticity, náraz – poškození hrudní stěny, pneumothorax
    - dechová obstrukce, CHOPN, ARDS
    - zvýšení mrtvého prostoru – embolie, emfyzém
    - vdechování směsi plynů s vyšším obsahem  $\text{CO}_2$

## 4. RESPIRAČNÍ ALKALÓZA

- **zvýšené vylučování  $\text{CO}_2$  plicemi**
- **příčiny:**
  - **hyperventilace** pacienta při umělé plicní ventilaci
  - **dráždění dechového centra**
    - psychogenní nervové vlivy – hysterie + tetanie (pokles  $\text{Ca}^{2+}$ )
    - farmaka
    - trauma
  - **hypoxémie – pokles  $\text{pO}_2$** 
    - pobyt ve vysokých výškách

## KOMPENZACE

- kompenzační reakce jsou definovány 3 znaky:
  - jsou **sekundární** jako následek primární poruchy
  - zprostředkovány **hlavně ledvinami a plicemi**
  - kompenzační reakce jedné složky ABR jsou vždy zaměřeny proti primárním změnám, které nastaly v druhé složce = rozvíjí se v **OPAČNÉ SLOŽCE** (tzn. metabolické proti respiračním a naopak- při respirační acidóze je komp. děj metabolická alkalóza)
- nekompensovaný stav nastane tehdy, dokud se ještě nerozvinula žádná kompenzační reakce, a není tedy přítomen žádný kompenzační efekt (změna BE,  $\text{p}_a\text{CO}_2$ )

### Kompenzační reakce u jednoduchých poruch ABR

| Porucha    |           | Respirační                                                          |                                                     | Metabolická                                                         |                                                     |
|------------|-----------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|            |           | acidóza                                                             | alkalóza                                            | acidóza                                                             | Alkalóza                                            |
| Kompenzace | Plicní    | Hyperventilace                                                      | Hypoventilace                                       | Hyperventilace s $\downarrow \text{pCO}_2$                          | Hypoventilace s $\uparrow \text{pCO}_2$             |
|            | Ledvinová | Reabsorpce $\text{HCO}_3^-$<br>Vylučování fosfátů s $\text{NH}_4^+$ | Vylučování $\text{HCO}_3^-$ (spolu s $\text{K}^+$ ) | Reabsorpce $\text{HCO}_3^-$<br>Vylučování fosfátů s $\text{NH}_4^+$ | Vylučování $\text{HCO}_3^-$ (spolu s $\text{K}^+$ ) |

- **plíce** – kompenzační mechanismus za max. **24 hodin** (stejný čas je nutný i k postupnému odeznění efektu),  
**ledviny** – maximum za **5 – 7 dní**

## KOREKČNÍ REAKCE

- definovány stejnými znaky jako kompenzační reakce, až na to, že se sekundárně rozvíjejí ve **STEJNÉ SLOŽCE**, v níž došlo k primární poruše
- respirační odpovědi
  - kompenzace metabolické acidózy se děje **HYPERventilací** a **sekundární HYPOkapnií s respirační alkalózou**
  - kompenzace metabolické alkalózy se děje **HYPOventilací** (stimulace dechacích center) a **sekundární HYPERkapnií, není nikdy kompletní.**
  - plný rozvoj odpovědi trvá **12-24 hod**, stejný čas je potřeba k odeznění!! → po tuto dobu se můžeme vdýchat do opačné poruchy..
- **metabolické** korekční a kompenzační odpovědi
  - pomocí **ledvin, jater, kostí, ostatních tkání**
  - rozvoj plné odpovědi trvá **5-7 dní**, stejná doba nutná k odeznění!!
  - tento systém reaguje pomaleji, ale je výkonnější

## Korekce poruch ABR

| Porucha        | Primární metabolická                                                                                                                  |                                                                                                 | Primární respirační                                                              |                                                                              |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                | acidóza                                                                                                                               | alkalóza                                                                                        | acidóza                                                                          | alkalóza                                                                     |
| <b>Korekce</b> | <u>Ledviny:</u><br>Resorpce a syntéza hydrokarbonátů.<br>Vylučování fosforečnanů a amonného aniontu.<br>Maximální rozvoj asi za 4 dny | <u>Ledviny:</u><br>Vylučování hydrokarbonátů spolu s $K^+$<br>Maximální rozvoj trvá několik dnů | <u>Plíce:</u><br>Prohloubení ventilace.<br>Většinou znemožněno podstatou poruchy | <u>Plíce:</u><br>Snížení ventilace.<br>Většinou znemožněno podstatou poruchy |

## PROSTÉ A KOMBINOVANÉ PORUCHY

- prosté poruchy vznikají, pokud je porucha jen v jedné složce - je jen jedna abnormální hodnota (např. jestliže máme metabolickou acidózu a respirační složka je normální mluvíme o prosté metabolické acidóze (porucha je jen ve složce metabolické)
- prostá porucha však nezůstane osamocena → **k primární poruše se přidá kompenzační děj** → jestliže zůstaneme u příkladu metabolické acidózy, jako kompenzační děj **se zapojí respirační systém - produkuje respirační alkalózu** ( $\uparrow$  nahromadění  $H^+$  dráždí respirační centrum a to odpoví hyperventilací s hypokapnií) → **pacient už má nejméně 2 poruchy** (jedna primární, druhá sekundární) = přechod prosté poruchy v kombinovanou (smíšenou) = chronická (může se rozvinout za 12hod)
- rozdělení kombinovaných poruch:
  - **A. Současné kombinace**
    - **1. Stejnoseměrné** – kombinace respirační a metabolické poruchy téhož směru: respirační insuficience při obstrukci dýchacích cest → respirační acidóza a současná hypoxie → metabolická laktátová acidóza
    - **2. Protichůdné**
      - např. úporné zvracení a průjem
    - **3. Sdružené**
      - poruchy ABR a elektrolytový rozvrat – např. intenzivní průjem – acidóza + ztráta vody a elektrolytů
  - **B. Následné kombinace ABR**
    - **1. Přirozené bez terapie**
      - kompenzační děj po vymizení příčiny „přestřelí“
      - např. cvičení u osob s mitrální stenózou → laktátová acidóza z fyzické zátěže a hypoxie
      - u některých nemocných navíc respirační alkalóza z hyperventilace
    - **2. Iatrogenní** – nesprávná léčba
      - např. diabetická acidóza léčená inzulinem a hydrokarbonáty a vypočítané  $BE = 0$
      - po nástupu účinku inzulinu oxykyseliny nahrazeny hydrokarbonáty
      - MAL. → Hyperventilace → RAL.
      - výsledek → kombinovaná alkalóza.

## ÚČINKY ACIDOBAZICKÝCH PORUCH NA ORG

### Účinky ACIDÓZY

- účinky na CNS, KVS (srdce, cévy, artérie), plíce, pohyby iontů (K, Ca)
  - **CNS**
    - $H^+$  působí na proteiny, dochází k jejich denaturaci → změna funkce transportních systémů, signálních soustav, enzymů → změna konformace (AMK jsou amfolity, mají  $COO^-$  (převládá záporný náboj) →  $H^+$  se na ně nalepí, tím se změní náboj - neudrží se struktura) → změna funkce.
    - Bolesti hlavy, **EDÉM** mozku, neklid, třes, poruchy reflexů → maximální útlum pacienta = KOMA
  - **Plíce**
    - dušnost
    - odpověď se rozvíjí **12-24hod** a stejná doba je potřeba na odeznění!!
    - acidóza stimuluje dýchací centrum - HYPERVENTILACE
  - **Srdce**
    - účinky negativně ino- i chronotropní ( $\downarrow$  srdečního výdeje, kardioinhibiční, což je ale částečně kompenzováno katecholaminy)
    - stimulace vyplavení katecholaminů →  $\uparrow$  pohotovosti myokardu k arytmiím
  - **Kapacitní cévy**
    - **VAZOKONSTRIKCE** → omezení kapacity systému → důsledek pro terapii- podání infuzí →  $\uparrow$  objevu intravazální tekutiny → volumové přetížení → levé srdeční selhání → vznik plicního edému
  - **Artérie**
    - **VAZODILATACE** (včetně CNS)
  - **Pohyby iontů**
    - **K<sup>+</sup>**
      - před acidózou vysoký podíl  $K^+$  intracelulárně
      - při acidóze  $\uparrow H^+$  v plazmě → tlačí se do buněk a z buněk vytěsňují  $K^+$  →  $K^+$  jde do plazmy (což hlídá aldosteron a neohroží hyperkalémie, jestliže fungují ledviny) → ztráta  $K^+$  ledvinami → k lékaři přijde s velkým deficitem  $K^+$  → minimum v buňce, něco málo v plazmě
      - při léčbě se začnou ztrácet  $H^+$  z buňky, ale ty volná místa v buňce se musí nahradit  $K^+$  z plazmy → proto musíme dodat  $K^+$  protože v plazmě jich není dost → přidat  $K^+$  ionty do infuze!
    - **Ca<sup>2+</sup>**
      - při acidóze dochází k uvolnění  $Ca^{2+}$  z kostí
      - vyplavují se společně s  $HCO_3^-$  (výměnou za fosforečnany) → hyperkalciurie
      - následkem je deficit  $Ca^{2+}$  → osteoporóza

### !!! Finálním stádiem acidózy je **ACIDOTICKÉ KOMA**!!!

- často k němu přispívají i další faktory, např. dehydratace a selhání oběhu u diabetických hyperosmolárních stavů

### Účinky ALKALÓZY

- způsobuje disociaci  $H^+$  iontů z proteinů → na obnažené negativní skupiny → nasedají  $Ca^{2+}$  → akutní  $\downarrow$  ionizovaného kalcia (hypokalcemie) → excitace elektrických projevů na membránách → tetanie, křeče, asfyxie z křečí dýchacího svalstva → smrt udušením
- hypoventilace
- **KVS**: riziko arytmií a extrasystol
- **CNS**: vazokonstrikce – hypoxie

### !!! Finálním stádiem alkalózy jsou **KŘEČE A SMRTÍCÍ ASFYXIE**!!!

## 18. PATOFYZIOLOGIE PUBERTY, KLIMAKTERIA, STÁŘÍ A STÁRNUTÍ.

### PUBERTA

- období rychlého růstu a změny tělesných proporcí
  - růst skeletu, svalů, změny v kvalitě a rozložení tuků
  - dokončení vývoje KVS, RS, gonád a reprodukčních orgánů, nervové a endokrinní změny
  - dítě získává **atributy dospělého jedince**, prohlubuje se sexuální dimorfismus
  - somatické změny jsou předcházeny **hormonálními změnami** – iniciace změnou hypotalamických a dalších mozkových centrem – přesné mechanismy nejsou známy, ↑ produkce testosteronu a estrogenu, což souvisí se ↑ hladin LH a FSH (prepubertální hladina velmi nízká)
  - u holek – **10–11 rok**
  - u kluků – **11–12 rok**
    - velká biologická variabilita – obecně nástup mezi 12-15 rokem
  - rychlost růstu skeletu závisí na **STH, T<sub>3</sub> a T<sub>4</sub>, PTH**
  - svalová hmota narůstá u obou pohlaví, více u chlapců (díky většímu počtu a velikosti svalových buněk) → chlapci 14x, dívky 10x, max. dosaženo u chlapců ve 30 letech u dívek ve 12 letech
  - hmotnost myokardu se zdvojnásobuje, ↑ systolického TK, ↓ pulzní frekvence, ↑ objemu krve, ↑ ery, ↓ lymfocyty
  - zvětšují se plíce a jejich vitální kapacita, ↓ frekvence dechu
- **Pubertas praecox**
    - **předčasná puberta** se zralostí pohlavních žláz včetně tvorby pohlavních buněk v důsledku nadprodukce androgenů a estrogenů v kůře nadledvin
    - příčiny se někdy nezjistí, jindy jde o důsledek onemocnění CNS hypothalamu či hypofýzy
    - kromě důsledků event. základního onemocnění (např. nádoru, prodělaného zánětu aj.) je komplikací předčasné ukončení růstu po jeho přechodném urychlení
    - u dívek před **8. rokem** a u chlapců před **10. rokem života**
  - **Pubertas tarda**
    - opožděná puberta podmíněna nedostatečnou sekrecí gonadotropinů a dále získanou nebo vrozenou poruchou ovarií nebo varlat
    - dochází k **opožděnému vývoji** genitálu a sekundárních pohlavních znaků, což je provázeno primární amenorrhoeou u dívek

### KLIMAKTERIUM

- obvykle se dostavuje u žen mezi **45- 55 rokem**
- tradičně se uvádí menopauza jako příklad **životní krize období dospělosti**
- \*Postihuje i muže?... produkce testosteronu a spermií plynule klesá po celé období dospělosti. Změny psychiky (↑ dráždivost, deprese) postihují stejně muže i ženy.
- změny funkce ovarií začínají ↓ **aktivitou žlutého tělíska** → prodloužení intervalů mezi ovulacemi až zástava
- na začátku ↑ **a nerovnoměrná produkce estrogenů** → nepravidelné krvácení až methrorrhagie
- později postupné ↓ produkce estrogenu až zástava
- v důsledku poklesu sekrece estrogenu se ↑ produkce gonadotropních hormonů – zejm. FSH
- změna poměru mezi estrogeny a androgeny → možnost vzniku **virilizace** (rozvoj druhotných mužských pohlavních znaků u žen - objevuje se typicky mužské ochlupení, hlubší hlas, zvětšuje se klitoris, ženské znaky přitom ustupují)
- příčina změny **reaktivity autonomního systému** (dilatace kožních cév, návaly krve do hlavy, zvýšené pocení...) není vyjasněna → asi uplatnění hormonálních výkyvů, změna diencephalopituitárního systému (řídí ženskou rytmickou pohlavní funkci)
- důsledkem je také **osteoporóza**:
  - osteoporotický proces probíhá především **v kosti spongiózní** (typicky zlomeniny dolního předloktí a obratlů)
  - etiologickým faktorem je **úbytek estrogenů** (receptory pro estrogeny se nacházejí v osteoblastech, osteoklastech i osteocytech)
  - estrogeny zvyšují počet a funkci osteoblastů a tlumí kostní resorpci

- zvýšená koncentrace Ca v krvi tlumí sekreci PTH, což dále vede ke snížené tvorbě kalcitriolu, čímž klesá absorpce Ca ze střeva

## STÁŘÍ A STÁRNUTÍ

- plynulý **proces snižování vitality** a **zvýšování zranitelnosti tkáně vedoucí ke smrti**
- změny **ireverzibilního** charakteru
- problém odlišení změn způsobených stárnutím anebo patologickým procesem
- **somatické změny:**
  - **ztenčení meziobratlových plotének** → ↓ výšky, ↓ počtu buněk, ztráty vody, osteoporóza → pokles hmotnosti
  - **buněčné změny**
    - buňky *postmitotické* (dále se již nedělí v průběhu života) – buňky NS, svalové → ↓ buněk – při ztrátách již nemohou být nahrazeny – akumulace pigmentu
    - u všech buněk degenerace organel
  - **tkáňové změny**
    - pravidelnost struktury porušena
    - ↑ depozita tuku, kolagenu → ztlustění intersticia → ↓ transport kyslíku a živin, elastinu (obsahuje ↑ vápenatých solí)
  - **orgánové změny**
    - **Myokard:** hypertrofie a fibróza, ztráta elasticity chlopní, ↓ srdeční výdej
    - **Cévy:** ↑ rigidita arterií, ↑ periferní rezistence → ↑ diastolického tlaku
    - **Krev:** anémie ze ↓ resorpce Fe, ↑ adhezivita trombocytů, ↑ fibrinogen
    - **Ledviny:** mezi 25-85 rokem se počet nefronů ↓ o 30-40%, ↓ GF
    - **Respirační systém:** ↓ poddajnost hrudníku a vitální kapacity
    - **GIT:** dysfagie, hiátové hernie, involuce apendixu, divertikulózy tlustého střeva, ↓ motilita, ↓ resorpce Fe a Ca
    - **Endokrinní systém:** ↓ STH, TSH, ACTH, ADH se nemění, ↓ aldosteronu o 50 %
    - **Kosti, svaly:** ↓ svalové hmoty, ↓ kloubního povrchu → degenerativní artróza, resorpce převažuje nad tvorbou kosti, osteoporóza
    - **Kůže:** vrásčitá kůže, šedé vlasy, ztenčuje se epidermis, klesá počet žlázek → suchá; pomalé hojení ran
    - **Nervový systém:** nervové buňky nemají schopnost dělení, porucha integrity a mezibuněčného kontaktu, ztráta celkové hmoty mozku, zúžení mozkových cév → ↓ průtoku a dodávky O<sub>2</sub>
      - mentální choroby – apatie, deprese, demence, Alzheimer, Parkinson...
      - změny spánku
      - redukce krátkodobé paměti
    - **Smysly:** zhoršení vidění a rozsah zrakového pole, zhoršuje se adaptace na tmou, ↓ percepce vysokých tónů, ↓ hmat, chuť, čich a bolest

### Příčiny stárnutí

- defektní syntéza proteinů a kumulace somatických mutací
- vývoj imunitního systému → každá mutace vyvolá imunitní odpověď → ↑ autoimunitních manifestací → ↑ cytokinů (IL-1, IL-6, TNF)
- ↓ heat shock proteinů
- naprogramovaná délka života

### \*Stárnutí zubů a dásní

- **Eroze zubní skloviny + zubní kaz krčků**
  - Je nebakteriální, nezvratná ztráta zubní skloviny, která vzniká postupem času
  - dochází k ní v důsledku kontaktu zubů s kyselinou pocházející z jídla a pití a kvůli kyselinám, které vznikají v těle (jako zpětný tok žaludečních šťáv - kyselin nebo zvratky).
- **Ztráta bělosti zubů**
  - Skvrny vznikající postupem času z jídla a pití, dhalování žluté spodní zuboviny následkem ztenčování skloviny
- **Zubní kámen**
  - Ubývá kostní hmoty a mezi zuby vzniká větší prostor, ve kterém se mohou usazovat zbytky potravy - zánět dásní, parodontitida, kandidóza



- **Citlivost zubů**

- Citlivost je způsobená odkrytím zuboviny následkem eroze zubní skloviny nebo úbytkem dásní.
- Zuby se mohou stát nadměrně citlivé na horké, studené, sladké nebo slané, nebo dokonce při kontaktu se vzduchem.

- **Ztráta chrupu**

- Prevalence bezzubosti ve věkové skupině **65 až 74 let** je v jednotlivých evropských státech udávána poměrně široce od 16 do 60 %.
- V ČR v roce 2003 výskyt bezzubosti u pacientů ve věku od 65 let 21 %.

- **Xerostomia**

- projevy celkových nemocí a léků na sliznicích dutiny ústní (např. ztenčení sliznic, kvantitativní i kvalitativní změny vlastností slin)
- změny na hřbetu jazyka – různé podélné rýhy a žlábký
- změny na ústní spodině – vyšší výskyt rozšířených žilek pod jazykem, které připomínají varixy
- ztenčení (atrofie) ústních sliznic

## 19. PATOFYZIOLOGIE ANEMIÍ

Normální hodnoty:

|                                                               | Ženy  | Muži  |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hemoglobin                                                    | 120-160 g/l                                                                            | 135-175 g/l                                                                              |
| Erytrocyty (ERY)                                              | $3,5-5,2 \cdot 10^{12}/l$                                                              | $4,2-5,8 \cdot 10^{12}/l$                                                                |
| Hematokrit (objem červených krvinek ku celkovému objemu krve) | 0,35-0,45                                                                              | 0,4-0,54                                                                                 |
| Střední objem erytrocytů                                      | $87 \pm 7$                                                                             | $87 \pm 7$ fl                                                                            |

**ANEMIE** (chudokrevnost) = snížení koncentrace hemoglobinu v krvi (často spojená se sníženou koncentrací erytrocytů a hematokritu)

- soubor **symptomů** provázejících anemii:

- bledost kůže a sliznic;
- únava, pokles tělesné výkonnosti;
- zadýchávání se při námaze;
- tachykardie, oběhová insuficience (z hypoxie myokardu).

### ANEMIE ZE ZVÝŠENÝCH ZTRÁT ERYTROCYTŮ

#### 1. Posthemoragická anémie

##### a) akutní krvácení

- dochází k oligemii (snížení objemu krve – pozn.: náhlá ztráta cca 1/3 objemu krve – tj. asi 1,5 – 2l u dospělého člověka – může vést k oběhovému selhání – **hypovolemický šok**)
- **KO:** tachykardie, snížení TK, chladné končetiny, dušnost (nedostatečná transportní kapacita pro kyslík)
- pro doplnění chybějícího intravaskulárního objemu dochází k nasátí tekutiny z intersticia do cév (→ zvýšení objemu plazmy), krev se zředí (pokles hematokritu) – vzniká anémie **normochromní normocytární**
- brzy po ztrátě se ↑ erytropoetin, nové ERY se vytvoří za týden
- **terapie:** zastavit krvácení, doplnění chybějícího objemu krve náhražkou krevní plazmy (koloidní roztok), plazmou nebo plnou krví

##### b) chronické krvácení

- nejčastější příčiny: **GIT** (vředová choroba žaludku a duodena, nádory, hemoroidy), urogenitál (krvácení z ledvin, močového měchýře, z dělohy mimo menstruační cyklus (metrorhagie))
- anémie je způsobená **nedostatkem Fe v organismu** (**sideropenická anémie – hypochromní** (znamená, že mají méně hemoglobinu) **mikrocytární**) kvůli jeho zvýšeným ztrátám (stačí i pouhé ztráty 2-4ml krve denně!)

#### 2. Hemolytická anémie (HA)

- příčinou je hemolýza = rozpad ERY (intravaskulární, nebo extravaskulární)
- pozn.: fyziologicky jsou poškozené nebo staré erytrocyty vychytávány makrofágy RES = hemolýza **extravaskulární**
- **extravaskulární** hemolýza: ve slezině, eventuálně v játrech a kostní dřeni za účasti makrofágů
  - železo a globin se reutilizují, hem je konvertován v bilirubin (může dojít ke zvýšení hladiny nekonjugovaného bilirubinu → ikterus)
  - nevzniká deficit železa, nedochází k hemoglobinurii nebo hemosiderinurii
  - může vést k hemosideróze makrofágů
- **intravaskulární** hemolýza: rozpad erytrocytů v cirkulaci
  - uvolněný hemoglobin se váže na **haptoglobin** – tento komplex je zachycen receptory **makrofágů** (tudíž nedochází ke ztrátám železa a hemoglobinu průnikem přes glomerulární membránu) – množství hemoglobinu, které je haptoglobin schopný vázat je ale omezeno jeho fyziologickou koncentrací v plazmě (asi 1g/l) – při zvýšené hemolýze tak dochází ke zvýšení množství hemoglobinu v plazmě, ten se rozpadá na globinový dimer, který snadno prochází glomerulární membránou → **hemoglobinurie**

- část Hb je mj. fagocytována tubulárními buňkami, ve kterých se mění na hemosiderin → po 3 až 4 dnech: **hemosiderinurie**
- dochází ke ztrátám železa
- současně může dojít k poškození ledvin
- další znaky HA:
  - nápadná **hypercelularita** kostní dřeně (vyplňuje všechny dřevné prostory – i místa, kde je u dospělého dřev tuková)
  - změna běžného poměru granulopoézy a erytropoézy (3:1) ve prospěch **erytropoézy**
  - někdy se můžeme setkat i s extramedulární krvetvorbou (játra, slezina) – produkce erytrocytů se zvyšuje až na osminásobek (životnost je ale snížena na asi 15 dní),  
↑ retikulocytů – **kompenzovaná anémie**
  - počet erytrocytů je velmi citlivý na útlum jejich produkce (např. běžným infekčním onemocněním) – může dojít k tzv. **aplastické krizi**

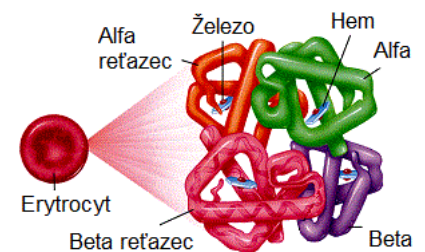
- **TYPY hemolytických anémií:**

1. **korpuskulární:** způsobené změnou erytrocytů, vrozené, často dědičné defekty erytrocytů
2. **extrakorpuskulární:** způsobené faktory působícími na normální erytrocyty zvenčí

## KORPUSKULÁRNÍ

### 1. Porucha membrány erytrocytů

- **HEREDITÁRNÍ SFEROCYTÓZA** – AD onemocnění, menší sférické erytrocyty
  - deficit nebo mutace membránových proteinů – nejčastěji spektrinu a ankyrinu
  - lipidová dvojvrstva je nedostatečně zakotvena ke spektrinové vrstvě a při průchodu slezinnými sinusy se části erytrocytové membrány oddělují → zmenšuje se povrch erytrocytu vzhledem k jeho vnitřnímu objemu, což **vede ke změně tvaru** z bikonkávního na sférický
  - snížená deformabilita erytrocytů
  - KO: z důvodu kompenzace anémie: mírná splenomegalie, ↑ retikulocytů v krvi, hemolytický ikterus..
- **PAROXYZMÁLNÍ NOČNÍ HEMOGLOBINURIE** – získané onemocnění – tvorba patologických klonů buněk (erytrocytů, trombocytů a granulocytů) se specifickým membránovým defektem
  - **abnormální kmenová buňka** (mutace genu PIGA v kmenové buňce kostní dřeně: tento gen kóduje enzym potřebný k vytvoření membránové struktury, kterou jsou k membráně přichyceny některé proteiny, včetně CD55 a CD 59 (ty chrání membránu před lytickým účinkem **komplementu**) → **zvýšená citlivost k lytickému poškození vlivem nižší rezistence vůči C3 složce komplementu**)
  - výrazným projevem: **rozpad erytrocytů hlavně v noci** – tendence k respirační acidóze → hemolýza
  - patologické kmeny vedou u erytrocytů k hemolýze, granulocytů – zvýšené náchylnosti k infekcím, trombocytů – trombózy (zvláště žíly břišních orgánů)
  - **projevy:**
    - ranní hemoglobinurie – způsobená acidózou v noci (vzestup pCO<sub>2</sub> aktivuje komplement) – u 25% nemocných
    - výrazná hemosideróza ledvin – s hemosiderinurií



### 2. Enzymopatie

- defekty enzymů pentózového cyklu (deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy- DEFICIT G6PD (neboli **fabismus**, **favismus**))
- nedostatek pyruvát-kinázy, hexokinázy,...

### 3. Hemoglobinopatie

- **SRPKOVITÁ ANEMIE**

- AR onemocnění, způsobena záměnou AMK v polypeptidu v  $\beta$ -globinovém řetězci - na šesté pozici je zařazen **valin** místo **kys. glutamové** – HbS
- srpkovité erytrocyty hůře procházejí kapilárami, mohou je ucpat a vyvolat lokální hypoxii a infarkt
- při hypoxii a acidóze (námaha) - **zvýšená hemolýza**
- poruchy růstu, mikroinfarkty s bolestivými příznaky, makroinfarkty s poškozením orgánů
- smrt: náhlá příhoda břichní, infekce, hemolytická krize
- **TALASEMIE**
  - Monogenní dědičně onemocnění (AR)- **poruchy syntézy řetězce  $\alpha/\beta$**  → u homozygotů těžká hemolýza, heterozygoti thalasemie jsou odolnější vůči malárii
  - porušená syntéza řetězce  $\alpha$  a  $\beta$  – u homozygotů těžká hemolýza

## EXTRAKORPUSKULÁRNÍ

### 1. autoimunitní

- protilátky proti vlastním antigenům na Ery
- vyvolané tepelnými nebo chladovými protilátkami

### 2. poškození erytrocytů protilátkami proti erytrocytovým antigenům (antigeny krevních skupin)

- špatná transfuze – inkompatibilita v systému ABO – **akutní hemolytická reakce**
- **opožděná hemolytická reakce** – 1-2 týdny po transfuzi – předchází senzibilizace proti některému předváděnému antigenu
- **fetální erytroblastóza** – Rh inkompatibilita (Rh- matka, Rh + plod)

### 3. léky - typy:

- a. hapténový = penicilinový – lék se váže na membránu ERY, za 7-10 dní tvorba protilátek, hemolýza ERY povlečených penicilinem
- b. imunokomplexový – lék se váže na plasmatické proteiny, tvorba protilátek – imunokomplex
- c. autoprotilátkový –  $\alpha$ -metyldopa – léčba hypertenze (měsíce)

### 4. chemická a fyzikální příčiny

- olovo, vliv čistého kyslíku, hadí exotoxin, aspirace vody, popáleniny, dlouhé pochody (poškození v mikrocirkulaci chodidel) atd.

## ANEMIE ZE SNÍŽENÉ TVORBY ERYTROCYTŮ

- vzniká při nedostatku **erytropoetinu** nebo faktorů nutných pro erytropoézu (bílkoviny, železo, vitamin B12, kyselina listová), při poruchách krvetvorné tkáně a chronických chorobách

### a) NEDOSTATEK ERYTROPOETINU

- erytropoetin je esenciální faktor pro vznik ery – postiženy jsou CFU-E bb. kostní dřeň
- v krvi je málo retikulocytů
- anémie je **normocytární, normochromní**
- **PŘÍČINY:** při chronickém ON ledvin, proteinová malnutrice – nedostatek bílkovin, snížená funkce štítné žlázy

### b) poškození kmenové krvetvorné buňky – APLASTICKÁ ANÉMIE

- po ozáření, po toxickém poškození buněk kostní dřeně, při infekcích (hepatitidy, EB virus)
- **PROJEVY:** únava, dušnost, časté infekce, krvácivé projevy
- definice těžkého stupně AA: pokles celularity dřeně pod 30% (při současném chybění fibrózy), přítomnost alespoň 2 kritérií cytopenie v periferní krvi:
  - počet retikulocytů  $< 0,1\%$
  - počet neutrofilů  $< 0,5 \cdot 10^9/l$
  - počet trombocytů  $< 20 \cdot 10^9/l$

### c) nedostatek železa – SIDEROPENICKÁ ANÉMIE

- anémie je **mikrocytární, hypochromní** (množství železa v krvi určuje velikost syntézy Hb → snížené množství Hb určuje velikost ery, + tyto „sideropenické“ ery snadněji podléhají destrukci)

- **nejčastější anémie u dětí**
- **PŘÍČINY NEDOSTATKU:**
  - **patologické ztráty** – krvácení urogenitálním traktem, GIT, léky, hemodialýza, karcinomy střeva
  - snížený přívod železa – **malnutrice** (nedostatek v potravě u nás vzácný), **porucha resorpce** (nedostatek HCl v žaludeční šťávě, zánětové ON tenkého střeva, malabsorpce při celiakii, Crohnově chorobě)
  - **zvýšené nároky** – růst, těhotenství, dárce krve
- **PATOGENEZE ANEMIE:**
  - v těle jsou celkem **3-4g železa**, většina se nachází v hemoglobinu (recyklací železa z rozpadlých ery se získává asi 20mg denně, u dospělého pochází ze stravy < 5% Fe, u kojence 30%)
  - nedostatek Fe omezuje tvorbu:
    - fyziologicky důležitých proteinů (hemoglobin, myoglobin)
    - hemových a nehemových enzymů (cytochrom C)
    - zásobního ferritinu a hemosiderinu
- **STADIA SIDEROPENIE:**
  - **1. prelatentní** – deficit zásobního Fe – snížená hladina ferritinu, ostatní hodnoty v normě
  - **2. latentní** – deficit železa zásobního a uloženého v makrofázích – **bez anemie**
  - **3. manifestní** – pokles koncentrace Hb, sideropenická anemie, mikrocytární hypochromní (snížená barevnost), v krvi je málo retikulocytů, ve dřeni hodně erytroblastů
- **KLINICKÝ OBRAZ:**
  - příznaky společné všem anemiím:
    - příznaky z nedostatku Fe:
      - jazyk: hladký, lesklý, červený – pálení (15-50%)
      - sliznice: Plummer-Vinsonův syndrom – atrofie sliznic v ústech a jícnu s dysfagií – poruchy polykání
      - angulární stomatitida
      - gastritida, achlorhydrie (bez HCl v žaludeční šťávě)
      - modré skléry

#### d) **NEDOSTATEK VITAMINU B<sub>12</sub>**

- vit B<sub>12</sub>: nezbytný pro zajištění funkce *kyseliny listové*
- resorbován v tenkém střevě, po vytvoření **komplexu s vnitřním faktorem** – ten je secernován parietálními bb žaludku
- nedostatek se projeví na bb, které se rychle obměňují – kostní dřeň, sliznice GIT, degenerace myelinu
- **↓ B<sub>12</sub>:**
  - snížený přívod u přísných vegetariánů (obsažen v živočišných produktech)
  - nedostatek vnitřního faktoru:
    - po resekci žaludku (**megaloblastová anemie**)
    - protilátky proti parietálním bb (atrofie sliznice, achlorhydrie, **perniciózní anemie**)
    - enterogenní příčiny (resekce ilea, Crohnova choroba – **megaloblastová anemie** = nezralý ERY)
    - při avitaminóze – prodloužení S-fáze, ale syntéza RNA probíhá normálně - ↑ objemu erytroblastů

#### e) **NEDOSTATEK KYSELINY LISTOVÉ - VITAMIN B<sub>9</sub>**

- kyselina listová: nutná pro **syntézu DNA**
- snížený přívod – nedostatek v potravě (zelenina, vejce, sýry, vnitřnosti)
- zvýšená spotřeba – těhotenství, intenzivní krvetvorba, růst maligních nádorů
- porucha resorpce:
  - glutenová enteropatie (alergie na lepek)
  - tropická sprue – průjmy, hubnutí, cestovatelská nemoc
- další – chronický alkoholismus, nedostatek vit. B<sub>12</sub>

#### **PERNICIÓZNÍ ANEMIE**

- autoimunitní choroba, vrozená nebo získaná – **protilátky proti parietálním bb a vnitřnímu faktoru** (důvod atrofické gastritidy)
- malabsorpce B<sub>12</sub> při nedostatku vnitřního faktoru
- makrocytární
- **KLINICKÝ OBRAZ:**
  - vzniká pomalu, adaptace zpočátku dobrá

- příznaky společné všem anemiím
- nápadná bledost kůže, sliznice jsou slámově žluté
- jazyk na špičce a okrajích vyhlazen – atrofická glossitis
- zvětšená játra, neurologické příznaky, desenzibilizace – parestezie, poruchy hlubokého cití, spastická paraparéza dolních končetin a areflexie s ataxií, porucha koordinace pohybů

## OFF TOPIC

### POLYCYTEMIE – RELATIVNÍ, PRIMÁRNÍ, FAMILIÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ

= **zvýšený počet** Ery a Hb v krvi

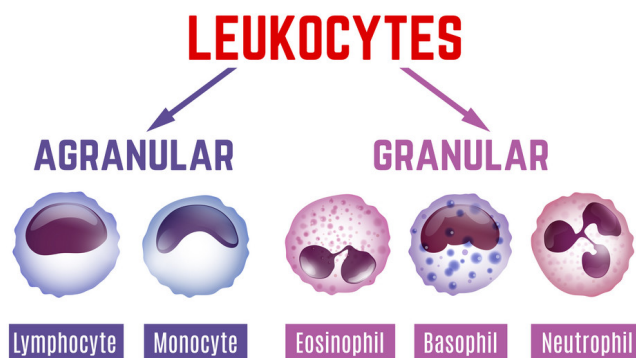
- může být buď **relativní** (snížený objem plasmy, vlivem dehydratace – pokles objemu ECT, Addisonovy choroby – pokles aldosteronu = ztráty Na a vody...)
- nebo **absolutní** (↑ počet ery)
- hyperviskózní syndrom (polyglobulie, polycytemie) je patologický stav, vznikající při zvýšené viskozitě krve – buď v důsledku zvýšené hodnoty sérových imunoglobulinů, při jejich změněných fyzikálních vlastnostech, nebo při zvýšeném počtu krevních elementů (tj. při hyperproliferativních stavech: AL, polycytemia vera)
- ↑ viskozity krve → poruchy mikrocirkulace
- dělení:
  - defekt hematopoetické kmenové buňky – **primární polycytémie**
    - autonomní proliferace
  - **Polycytemia rubra vera (Vaquezova nemoc)**
    - myeloproliferativní onemocnění, postižení myeloidní pluripotentní buňky
    - ↑ počet Ery a Hb (také ↑ počtu granulocytů, monocytů, trombocytů)
    - ↑ objem krve – zvyšuje viskozitu → riziko trombózy (příčinou smrti: trombóza koronárních a mozkových tepen)
    - místní poruchy cirkulace, srdeční selhání, krvácivé/trombotické poruchy
    - KO: červené zbarvení kůže, trvalé překrvení spojivek, pálení očí, svědění kůže, bolesti hlavy
    - léčba: venepunkcí
    - průměrné přežití 15 let (trombóza, akutní leukémie, krvácení)
  - **sekundární polycytemie**
    - odpověď na zvýšenou produkci **erytropoetinu** – sekundární polyglobulie
    - zvýšená tvorba erytropoetinu – při tkáňové hypoxii nebo vlivem nádoru/ledvinné cysty
    - fyziologicky: pobyt v nadmořských výškách
    - patologicky: alveolární hypoventilace, podání exogenního EPO, chronické plicní onemocnění
    - projevy: ↑ hematokrit, počet Ery, ↑ viskozity krve – poruchy mikrocirkulace – myokard, CNS
  - **hereditární**
    - vzácný stav, kdy mutace naruší regulaci tvorby EPO nebo změní citlivost erytroidních progenitorů k účinku EPO
    - např. hemoglobinopatie → hypoxie → ↑ počet Ery → zvýšení afinity krve ke kyslíku

## 20. LEUKOPENIE, LEUKOCYTÓZA, PORUCHY FUNKCE GRANULOCYTŮ – NENÁDOROVÉ ZMĚNY.

Leukocyty - představují mobilní jednotky obranného systému  
Celkem  $4-9 \times 10^9 / l$  krve (nejdou zde pohlavní rozdíly)

### LEUKOPENIE

- pokles počtu leukocytů v periferní krvi pod fyziologickou mez (tj. přibližně  $4.10^9/l$ )
- **GRANULOCYTOPENIE**
  - **neutropenie** – pokles neutrofilů v krvi na méně než  $2,5.10^9/l$ 
    - **PŘÍČINY:**
      - **útlum proliferace** – idiopatický, toxické poškození dřeně (radioterapie, léčba cytostatiky – *aplastická anémie*)
      - **neefektivní proliferace** – zánik prekurzorů ve dřeně – působení cytostatik, nedostatek vit. B12, myelodysplastický syndrom
      - **zvýšená periferní utilizace** – imunologické příčiny (po opakovaných transfuzích), tvorba protilátek
      - pseudoneutropenie – zvětšení **marginálního poolu** (pozn. kromě cirkulujících neutrofilů (tzv. **intravazální pohotovost**) je velká populace mimo krevní proud ve formě neutrofilů adheřujících k žilní stěně = **marginální pool – pohotovost**) – př. při splenektomii, hypersplenismu, leukémiích, lymfomech...
    - **eosinocytopenie** – dřeňový útlum, terapie, glukokortikoidy, ACTH (adenom hypofýzy)
    - **bazocytopenie** – zpravidla jen relativní, při leukocytóze
- **MONOCYTOPENIE** – vzácná, například při kortikoterapii
- **LYMFOPENIE**
  - **Wiskott- Aldrichův syndrom** → X-vázaná choroba, trombocytopenie (zvýšené krvácení), ekzémy (už od narození), lymfocytopenie (náchyllost k infekčním chorobám) → prognóza není dobrá
  - terminální fáze **karcinomů**, pokročilý morbus Hodgkin
  - po **radio- a chemoterapii**, po **léčbě glukokortikoidy**
  - AIDS, TBC, sarkoidóza, selhání ledvin



### LEUKOCYTÓZA

- zvýšený počet leukocytů
- může být způsobená reaktivní (sekundární) nebo maligní příčinou
- **GRANULOCYTÓZA** – zvýšení počtu granulocytů
  - **neutrofilie** – za patologických stavů hodnoty až  $40.10^9/l$ 
    - **příčiny:**
      - fyziologicky – u novorozenců a malých dětí, v graviditě, při těžké fyzické a sportovní námaze
      - patologicky – zvýšená potřeba ve tkáních, okamžité vyplavení z kostní dřeně, příčina: infekce (hl. bakteriální), nádory, stres, akutní hemolýza, popáleniny, zánět, chronické užívání glukokortikoidů
    - **vznik:**
      - patologický podnět (např. zánět, hypoxie, stres) = ↑ potřeba granulocytů ve tkáni
      - vyprázdňování zásobního poolu (marginálního + již vytvořených buněk z dřeně) do tkáně
      - současně se zvyšuje proliferační aktivita (CSF colony stimulating factor) a doplňuje marginální pohotovost
  - **eozinofilie** – parazitární infekce, alergie (astma bronchiale, senná rýma, utrika), kožní ekzémy, lupénka, HL, familiární eosinofilie
  - **bazofilie** – některá zánětlivá onemocnění (ulcerózní kolitida, revmatoidní artritida), po léčbě estrogeny, některé nádory
- **MONOCYTÓZA**
  - např. u EB viru (infekční mononukleóza – zmnožení atypických lymfocytů = lymfomonocyty)



- **zánětlivá a imunologicky podmíněná onemocnění**, difuzní choroby pojiva, ulcerosní kolitida, Crohnova choroba, infekce (TBC, infekční hepatitida, infekční mononukleóza)
- diagnostické kritérium např. u Hodgkina
- **LYMFOCYTÓZA**
  - často způsobená **akutní virovou či chronickou infekcí** (infekční mononukleóza, toxoplazmóza)
  - malignity – leukémie, lymfomy
  - úrazy, nadměrná fyzická zátěž
  - stresová lymfocytóza – např. po infarktu myokardu

### AGRANULOCYTÓZA

- pokles absolutního počtu granulocytů pod  $0,5 \cdot 10^9/l$
- **PŘÍČINY:**
  - **primární** – idiopatická
  - **sekundární** – některé léky (antihistaminika, ATB, cytostatika), ozáření, infekce
- projevy akutní agranulocytózy v DÚ: ulcerace a nekrózy na sliznici s nepravidelným okrajem, ložiska špinavě šedá, bolestivá, foetor ex ore, soor

### PORUCHY FUNKCE GRANULOCYTŮ

- **kvalitativní změny:**
  - poruchy **chemotaxe** – porucha složek komplementu (C3 a C5), fixace komplementu a snížená schopnost odpovídat na chemotaktické faktory
    - v krvi neutropenie, fagocytóza a schopnost ničit fagocytované bakterie zachována
  - poruchy **fagocytózy** – poruchy opsonizace (C3 složka komplementu)
  - **neschopnost ničit fagocytované bakterie** – neschopnost buněk vytvořit peroxid vodíku
    - **důsledek:** kožní infekce a tvorba zánětlivých ložisek a abscesů v různých částech těla

## 21. PATOFYZIOLOGICKÉ ASPEKTY TRANSFÚZE KRVÉ A KREVNÍCH DERIVÁTŮ – KOMPLIKACE, RIZIKA, DŮSLEDKY. PATOFYZIOLOGICKÉ ASPEKTY TRANSPLANTACE KMENOVÝCH KRVETVORNÝCH BUNĚK.

### KREVNÍ TRANSFUZE

= proces, během kterého je do krevního oběhu příjemce **vpravena krev nebo krevní složky od dárce** → je možné považovat za specifický případ transplantace orgánu

- **INDIKACE** podání krevních derivátů:
  - anémie (obvykle při hemoglobinu pod 80 g/l s manifestním anemickým syndromem)
  - těžká trombocytopenie
  - některé imunodeficience
  - hemofilie a některé další koagulopatie
- **DRUHY** transfuze:
  - **alogenní** – využití krevních produktů jiných lidí
  - **autologní** – pacientova vlastní uschovaná krev při plánovaných operacích
  - **syngenní** – geneticky identické jednovaječné dvojče
- **KREVNÍ PRODUKTY** používané při transfuzích:
  - **transfuzní přípravky** – plná krev, erymasa (červené krvinky), plazma, krevní destičky
  - **krevní deriváty** – albumin, kryoprecipitát (připravuje se z krevní plazmy *kryoprecipitací* – *vymrznutím některých proteinů* – obsahuje f VIII, von Willebrandův faktor, fibrinogen...), koncentrát fibrinogenu, imunoglobuliny
- **KOMPLIKACE TRANSFUZE:**
  1. **bezprostřední imunologicky podmíněné**
    - **hemolýza** – likvidace transfundovaných ery protilátkami v plazmě příjemce → intravaskulární hemolýza (vyvolaná inkompatibilitou v AB0 systému)
      - masivní uvolnění histaminu, hypovolemický šok (přesun tekutin do intersticia), obliterace plicních a renálních kapilár, rozvoj DIC
      - KO: třes, prudké bolesti v kříži, dušnost, nevolnost, šok
    - **nehemolytická horečnatá reakce** – přítomnost protilátek proti leu
      - KO: mírná vzestup teploty nebo až závažné klinické projevy ohrožující život pacienta
    - **anafylaxe** – protilátky proti IgA – přecitlivělost na organické látky v transfuzním přípravku
      - obvykle se zvládne antihistaminiky
    - **riziko akutního poškození plic** – forma **ARDS** (*syndrom akutní dechové tísně*) – aktivace komplementu, nekardiální edém plic – horečka, tachypnoe, dyspnoe, poškození alveolo-kapilární membrány
  2. **bezprostřední imunologicky nepodmíněné**
    - **oběhové reakce** – zatížení krevního oběhu velkým objemem při rychlé transfuzi → hypervolemie
      - selhání levého srdce, plicní edém, riziko arytmií
    - **komplikace masivních transfuzí** – hypokalcemie, selhání mikrocirkulace plic (ucpání kapilár mikroagregáty, které prošly filtry)
      - podchlazení – velký objem krevních přípravků skladovaný v ledniče
      - diluční koagulopatie – podání přípravků, které neobsahují trombocyty a koagulační faktory (relativní nedostatek)
  3. **opožděné imunologicky podmíněné**
    - **aloimunizace** – při opakovaných transfuzích se vytvoří protilátky proti antigenům ery/leu
    - **opožděná hemolýza** – v minulosti byli nemocní imunizovaní některým z erytrocytárních antigenů – při opakovaném kontaktu s daným antigenem → hemolýza transfundovaných ery
      - několik dní/ týdnů po transfuzi: horečka, pokles Hb, hyperbilirubinemie, výjimečně selhání ledvin a smrt
    - **potransfúzní purpura** – málo časté, přítomnost protilátek proti specifickým antigenům trombocytů

- krvácivé příznaky několik dní po transfuzi
- **reakce štěpu proti hostiteli** – pacienti s poruchami imunitního systému
  - T lymfocyty dárce reagují na HLA antigeny příjemce
  - projevy: kožní vyrážka, průjem, poškození jater
- **imunosuprese** – snížení imunitních reakcí po větším počtu transfuzí (není u autologní transfuze)

#### 4. **opožděné imunologicky nepodmíněné**

- **riziko přetížení organismu Fe** – při opakovaných transfuzích se zvýší celkové množství Fe (pokud nedochází ke krvácení nebo intravaskulární hemolýze, zůstává všechno přijaté železo v organismu)
  - sekundární hemochromatóza (pigmentovaná cirhóza jater, bronzový diabetes), ireverzibilní poškození jater a Langerhansových ostrůvků
- **infekční onemocnění přenášená transfuzemi** – bakteriální onemocnění (syfilis), parazitární (malárie), virová (HBV, HBC, HIV, CMV)

## TRANSPLANTACE KMENOVÝCH KRVETVORNÝCH BUNĚK

**Transplantace dřeně** = přenos zdravých **krvetočných** buněk – u příjemce v plném rozsahu obnoví krvetvorbu a funkci imunitního systému

- **ZDROJ** kmenových buněk: kostní dřeň, cirkulující krev, pupečnicková krev, fetální játra
- **TYPY TRANSPLANTACE:**
  - **alogenní** – shoda v histokompatibilních antigenech (sourozenci, blízcí příbuzní)
  - **syngenní** – geneticky identické jednovaječné dvojče
  - **autologní** – přímo od nemocného
- **INDIKACE:**
  - patologická krvetvorba – porucha kmenotvorných buněk (vrozená: talasemie, získaná: leukemie)
  - léčba těžkých a progresivních **autoimunitních onemocnění a imunodeficiencí**
  - silné poškození krvetvorby intenzivní **proliferativní** léčbou – autotransplantace
- **PŘÍPRAVA NEMOCNÉHO:**
  - imunosuprese, vytvoření prostoru pro uchycení štěpu, odstranění maligního procesu
- **TECHNIKA TRANSPLANTACE:**
  - odběr od dárce (z kostní dřeně štěp 500 – 1000 ml) → **cytafaréza** (separace krevních elementů – zbytek krve se vrací dárce) → intravenózní podání štěpu a uhníždění buněk v kostní dřeni
  - soutěžení krvetočných buněk dárce a příjemce o specifická místa v krvetočné tkáni
  - pokud byly původní buňky příjemce zničeny ozářením, uchytí se více buněk od dárce → 100% chimérismus (=stav, kdy se v jednom těle vyskytují dvě buněčné populace, každá od jiného jedince)
  - pokud perzistují oboje buňky → částečný chimérismus
- **POSTTRANSPLANTAČNÍ PRŮBĚH:**
  - kritické období: 10 až 15 dní po autologní, 14 až 20 dní po alogenní transplantaci, silná leukopenie a trombocytopenie → nutné opakované transfuze trombocytů
  - **Podpůrná léčba:** zajištění přiměřené výživy, ATB při horečce, imunosupresivní léčba
- **NEUCHYCENÍ transplantátu nebo jeho ODHOJENÍ:** reakce imunitního systému proti alogennímu transplantátu (častěji, pokud nebyl během příprav poškozen imunitní systém příjemce)
- **KOMPLIKACE PO PŘIHOJENÍ:**
  - rejekce transplantátu (odvrhnutí), infekce, akutní/chronická reakce štěpu proti hostiteli, rekurence (návrat) leukemie
- **REAKCE ŠTĚPU PROTI HOSTITELI:**
  - komplikace alogenní transplantace – imunitní reakce přijímaných **lymfocytů** proti tkáním příjemce → tkáňové poškození (reakce T lymfocytů a NK buňek obsažených v transplantátu proti antigenům příjemce)
    - **akutní** – nejprve záněty na kůži, ploškách rukou a nohou, poškození jater, střev, příčinou smrti: infekce
    - **chronická** – systémový multiorgánový syndrom, klinicky připomíná kolagenózu
- **REAKCE HOSTITELE PROTI ŠTĚPU:**
  - reakce imunitního systému příjemce proti transplantovanému orgánu – v těžkých případech může dojít k odhojení štěpu
    - **akutní** – poškození cév s trombózou
    - **chronická** – fibrotizace orgánu, urychlení aterosklerózy v jeho tepnách a ztráta funkce

## 22. KRVÁČIVÉ STAVY – PORUCHY PRIMÁRNÍ HEMOSTÁZY - VASKULOPATIE, TROMBOCYTOPENIE, TROMBOCYTOPATIE. PORUCHY SEKUNDÁRNÍ HEMOSTÁZY – KOAGULOPATIE.

**HEMOSTÁZA**= 4 základní fáze:

- vasokonstrikce
- adheze a agregace trombocytů
- hemokoagulace
- fibrinolýza

**HEMORAGICKÉ DIATÉZY** = krvácivé stavy, charakterizované spontánními krvácivými projevy nebo krvácením, které je neúměrné vyvolávající příčině

### 1. PORUCHY PRIMÁRNÍ HEMOSTÁZY

- reakce cév v místě poranění + činnost krevních destiček
- klinicky se projevují tvorbou petechií, purpurou, krvácením z nosu- EPISTAXE, dásní a do GIT, hematurií
- kompresí lze krvácení zastavit
- a) **VASKULOPATIE** – onemocnění cévních stěn
  - **vrozené:**
    - **hereditární hemoragické teleangiektázie**: AD onemocnění, při kterém se tvoří **mikroaneurysmata** kapilár a žilek kůže vnitřních orgánů (plíce, játra, mozek..)
      - KO: teleangiektázie – tmavě červené až fialové skvrnky na kůži a sliznicích
    - **Marfanův syndrom**: AD vrozená choroba pojiva, podmíněná poruchou tvorby **fibrilinu** (součást amorfní složky mezibuněčné hmoty), nemocní se dožívají v průměru 30 let
      - charakteristická arachnodaktylie (dlouhé tenké prsty), disekující aneurysma aorty..
    - **Ehlers-Danlosův syndrom** – vrozená choroba pojiva – porucha tvorby **kolagenu** – ruptury tepen
  - **získané:**
    - **avitaminóza C (skorbut, kurděje)** – vitamin C je nezbytný pro syntézu hydroxyprolinu a hydroxylysinu, které jsou stavební součásti kolagenu
      - nedostatek vit.C vede ke krvácivým projevům (krvácení z dásní, hematomy) a poruchám osifikace
    - **terapie glukokortikoidy, Cushingův syndrom** – nadbytek GK vede k útlumu syntézy kolagen
    - **některé infekce** – účinek toxinů některých infekčních agens – zvýšení propustnosti cévních stěn (př. spála: *S.pyogenes*, spalničky: *morbilli*), nebo ji přímo poškozují (př. *rickettsie*)
    - **Henochova-Schönleinova purpura** – imunopatologická reakce III.typu, kdy se imunokomplexy ukládají ve stěnách cév (hl. v kůži a glomerulech)
    - **senilní purpura** – zvýšená fragilita a ztráta elasticity cév ve stáří
- b) **TROMBOCYTOPENIE** – pokles koncentrace trombocytů (normální hodnota je 150-300.10<sup>9</sup>/l)
  - **nedostatečná tvorba** – aplastické a hypoplastické syndromy, porucha megakaryocyto- a trombocytopoézy
    - amegakaryocytární trombocytopenie – snížené množství megakaryocytů v kostní dřeni nebo chybí úplně (častěji získaná – ionizující záření, virové infekce,..)
    - megakaryocytární – normální množství v kostní dřeni s tvarovými odchylkami
  - **nadměrná destrukce** – autoprotilátky proti trombocytům, TTP, ITP, DIC, HUS
  - **sekvestrace destiček ve slezině** – hypersplenismus při splenomegalii
  - **Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)** – způsobená spotřebováním destiček při tvorbě trombů
  - **Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP)** – tvorba autoprotilátek proti trombocytům, které jsou pak fagocytovány ve slezině
  - **Diseminovaná intravaskulární koagluace (DIC)** – patologický výskyt **tkáňového faktoru v krvi** (dochází ke generalizovanému **srážení krve** a tím spotřebě plasmatických koagulačních faktorů, který následně vede ke zvýšení **krvácivosti**)
  - **Hemolyticko-uremický syndrom (HUS)** – spojení hemolytické anémie, akutního renálního selhání a trombocytopenie nejčastěji vlivem toxinu enterohemoragické *E.Coli* nebo *Shigelly dysenteriae*, který poškozuje endotel (glomerulárních kapilár a renálních arterií) vedoucí ke vzniku trombů (poškozením bazální membrány glomerulů se sníží glomerulární filtrace, perfuze a poškodí se i tubuly)

- **c) TROMBOCYTOPATIE** – porucha funkce trombocytů
  - **vrozené:** pro trombocyty jsou významné dva glykoproteinové komplexy (gplb-IX a gpIIa-IIIb), pomocí kterých se váží k subendotelovým strukturám (kolagen I a II) a k fibrinogenu – mají funkci receptorů a podílí se tak na procesu **adheze a agregace destiček**
    - poruchy povrchových glykoproteinů gplb-IX a gpIIa-IIIb
    - **Von Willebrandova nemoc** – snížení hladiny von Willebrandova faktoru nezbytného pro adhezi destiček
  - **získané** – často souvisí s užíváním farmak – např. kyselina acetylsalicylová (aspirin) ireverzibilně inhibuje cyklooxygenázu nutnou k syntéze tromboxanu (faktor agregace a degranulace) a tím snižuje schopnost zastavit drobná krvácení mechanismem primární hemostázy (dalším lékem může být i penicilin)

## 2. PORUCHY SEKUNDÁRNÍ HEMOSTÁZY (KOAGULOPATIE)

- klinické projevy se podobají poruchám primární hemostázy (epistaxe, krvácení z dásní, do GIT, hematurie, menorhea), **chybí ale petechie a purpury** a vyskytuje se krvácení do hlubokých tkání (klouby, mozek) a špatné hojení ran
- komprese **nevede** k zástavě krvácení
- **a) vrozené**
  - často jde o GR onemocnění vázaná na X – chromosom (postihuje především muže), postižen bývá jen jeden koagulační faktor
    - **hemofilie A** – nejčastější, ženy přenašečky, muži nemocní
      - **chybí faktor VIII** tvořený v játrech (klinicky závažný při poklesu pod 1% normální koncentrace)
      - **projevy:** nezastavitelné krvácení po traumatech a operacích, spontánní krvácení do kloubů, prodloužený APTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas)
      - substituce minimálně 2x denně (biologický poločas 8-12 hodin)
    - **hemofilie B** – **porucha faktoru IX**, klinické projevy mírnější než u A
    - **hemofilie C** – **porucha f. XI**
      - klinicky významné krvácení v souvislosti s poraněním, chirurgickým výkonem nebo extrakcí zubu
- **b) získané**
  - bývá postiženo více koagulačních faktorů současně
  - hlavní příčiny:
    - **jaterní insuficience** – játra jsou **zdrojem koagulačních faktorů** tzv. *protrombinového komplexu* (které se vyznačují karboxylací některých zbytků kyseliny glutamové závislou na vit.K) – f.II, VII, IX, X, protein C a S,...
    - a mj. jsou **místem skladování a metabolické aktivity vit.K** a **inaktivace plazminu** (fibrinolytické činidlo) – při onemocnění bývá aktivována **fibrinolýza**
    - **nedostatek vit.K** – účastní se karboxylace zbytků kyseliny glutamové faktorů II, VII, IX, X a proteinů C a S
    - **terapeutické podávání antikoagulancií** – např. podávání Warfarinu, který blokuje činnost vit.K
    - **DIC**

## 23. ZVÝŠENÁ KREVNÍ SRÁŽLIVOST. TROMBOFILIE, RIZIKOVÉ FAKTORY. TROMBÓZY. EMBOLIE – TYPY, PŘÍKLADY. DIC.

### HYPERKOAGULAČNÍ STAVY (TROMBOFILIE):

- **hyperkoagulační stav** = zvýšená náchylnost ke vzniku trombů (zvýšené krevní srážlivosti)
  - **trombóza** = **intravitální tvorba krevních sraženin v srdci nebo cévách**
    - pozn.: koagulum – posmrtně vzniklá sraženina – *poddajná, lesklá, lze snadno oddělit od cévy*
  - **tromboembolie** je zanesení trombu krví do vzdáleného místa, kde se zachytí a má funkčními důsledky pro průtok krve
  - koagulace krevní plazmy je **dynamický děj**, který je nejen iniciován a potencován, ale i inhibován – existuje několik mechanismů, které mohou zabránit nebo utlumit srážení krve
    - porucha těchto mechanismů je jednou z příčin zvýšeného rizika vzniku tromb
    - **přírozené antikoagulační faktory** – **povrchové vlastnosti endotelií, proudění krve, endotelový protein trombomodulin**, plazmatické proteiny jaterního původu (**anti-trombin III, protein C, protein S**)
- normální funkcí endotelu je **zabránění tvorby trombu** (regulováno faktory vázanými na membránu - např. exprese trombodulinu, proteoglykany obsahující heparan sulfát) – porušení této fce endotelu přispívá ke vzniku primárních hyperkoagulačních stavů

### 1. VROZENÉ HYPERKOAGULAČNÍ STAVY

- klinickým projevem jsou opakované žilní trombózy a tromboembolie do plic
- mezi vrozené, často zděděné defekty (AD dědičnost), které zvyšují riziko patří:
  - **vrozený nedostatek nebo snížená fce antitrombinu III** – zvýšené riziko již při snížení hladiny antitrombinu III pod 50%
  - **nedostatek proteinu C a S** – projevuje se opakující se venózní trombózou nebo tromboembolií do plic (k léčbě slouží léky na bázi heparinu – warfarin totiž snižuje účinek vit.K => další snížení těchto proteinů)
  - **nedostatek fibrinogenu** (dysfibrinogémie)
  - **rezistence faktoru V k proteolytickému štěpení** (tzv. *Leidenská mutace*) – vůbec nejčastější příčina
    - většinou se jedná o mutaci, při které je v molekule faktoru V zaměněna AMK arginin za glutamin
    - rezistence k proteolytickému štěpení aktivovaným proteinem C
  - **poruchy fibrinolýzy**
    - **fibrinolýza** = výsledek štěpení fibrinu proteolytickým enzymem plazminem
    - plazmin vzniká ve sraženině z *plazminogenu* za přítomnosti *tkáňového plazminogenového aktivátoru (tPA)* a *aktivátoru urokinázového typu (uPA)*
    - → zvýšené riziko trombofilie vzniká při **nedostatku tPA**, případně **rezistenci** plazminogenu **vůči tPA a uPA**, nebo **zvýšené aktivitě PAI-1** (inhibitor aktivátoru plasminogenu 1)

### 2. ZÍSKANÉ HYPERKOAGULAČNÍ STAVY

- získané faktory:
  - hlavně **poškození endotelové výstelky** → cévně-srdečního systému – nejčastěji vlivem aterosklerotických změn, poraněním, záněty,..
  - **zpomalení průtoku krve** při srdečním selhání, hyperviskózním sy, imobilizaci
  - **vznik turbulentního proudění** (část krve setrvává na určitém místě – hromadění koagulačních faktorů – z oběhu jsou totiž odstraňovány hlavně při průchodu krve játry)
  - **trombocytémie**, patologická přítomnost tkáňového faktoru v cirkulaci (nádorová onemocnění, seps, poranění, porod)
  - **podávání estrogenů** (včetně antikoncepce) – snižují hladinu antitrombinu III

### TROMBÓZY

- ROZDĚLENÍ trombů:
  - podle velikosti
    - **obturující** – zcela ucpává postiženou cévu (hlavně v žilách)
    - **nástěnný** – ucpává cévu pouze částečně (v srdci a aortě)
  - podle vzhledu:



- **bílý** (vlákna fibrinu, leukocyty) – v *proudící krvi* – na okrajích srdečních chlopní a v místech proudění krve (aorta, tepny)
- **červený** (erytrocyty, vlákna fibrinu) – ve *stagnující krvi* – v žilách dolních končetin
- **smíšený** – vzniká z bílého usazováním erytrocytů – v aneurysmatech
- **destičkový** (fibrin a trombocyty) - ve venulách a sinusoidách
- **hyaliní** – kapiláry CNS, plic a ledvin při šoku, popáleninách...
- **PATOGENEZE**: vznik při porušení rovnováhy mezi hemokoagulací a fibrinolýzou - hemokoagulace => trombóza
  - faktory vzniku:
    - **zpomalení krevního proudu** (žíly imobilizovaných, ouška selhávajícího srdce, venostáza)
    - **poškození cévní stěny** (ateroskleróza, vpichy, šití, flexibilita, endokarditida, infarkt myokardu)
    - **změna složení krve** (zvýšení hematokritu)
- **DŮSLEDKY** – tepny (ischemie), žíly (venostáza)

## EMBOLIE

- zanesení vmetku (**embolu**) krevním proudem na místo, kde anatomické zúžení cév brání jeho dalšímu pohybu
- **sukcesivní** – opakovaná
- **paradoxní** – embolus z periferních žil do tepenného oběhu přes foramen ovale nebo z aorty do plicnice ductus arteriosus
- **retrográdní** – proti proudu krve – z vena cava inf. do jaterních žil při vyšším intrathorakálním tlaku (kašel, zapnutí břišního lisu)
- **TYPY EMBOLŮ**:
  - **trombembolie** – nejčastější, př. utržení trombu ze žil DK do plicnice → reflexní zástava srdce a smrt
  - **tuková embolie** – komplikace zlomenin, poranění podkoží, plicní kapilární embolie tuk. kapénkami (při uzavření 2/3 plicních vlásečnic – smrt)
  - **celulární embolie** – rozsev nádorových metastáz
  - **embolie plodovou vodou** – proniknutí plodové vody do žilního systému matky, ucpání menších větví plicních tepen odloupanými epitelii
  - **vzduchová embolie** – vzduch do žil (periferně při operaci štítnice/zadní jámy lební) - pravé srdce a plicní arterioly (100-200 ml smrt), nebo do plicních žil, levého srdce a mozku – ischemie a smrt (0,5-3 ml smrt)

## DIC (DISEMINOVANÁ INTRAVASKULÁRNÍ KOAGULACE)

- získaný stav, kdy dochází jednak ke zvýšené srážlivosti, tak zvýšené krvácivosti
- rizikové faktory: sepsa, trauma, nádory, embolie plodové vody, selhání jater...

### 1. fáze

- aktivace koagulační kaskády, nejčastěji **masivním uvolněním f. III** z poškozené tkáně (polytrauma, operace, embolie plodové vody)
- dochází k diseminované koagulaci v kapilárním řečišti za **vzniku mikrotrombů** (= překážka prostupu erytrocytů – poškození, fragmentace erytrocytů a vznik hemolytické anemie)
- narušení mikrocirkulace – **ischemizace tkání** – jaterní, ledvinové a nadledvinové selhávání
- cirkulující koagulační faktory jsou spotřebovány

### 2. fáze

- **aktivace fibrinolytického systému** – mizí mikrotromby
- aktivovaná fibrinolýza není vyvažována koagulační kaskádou – protože došlo ke spotřebě koagulačních faktorů, destiček a současně je porušena cévní stěna, nastává slizniční a orgánové krvácení, které může být fatální

## KLINICKÝ OBRAZ:

- spontánní, těžce zastavitelné krvácení, petechie
- hypotenze, tachykardie, rozvoj šoku
- poruchy vědomí
- krvácení z GIT (meléna, hemateméza), hematurie

**KOMPLIKACE**: embolizace do ledvin (akutní renální selhání), plic (ARDS), CNS (cévní mozkové příhody), cirkulace (rozvoj šoku)



## 24. PATOFYZIOLOGIE ZMĚN KREVNÍHO TLAKU – ARTERIÁLNÍ HYPOTENZE A HYPERTENZE. PATOGENEZE, PRŮBĚH, PŘESTAVBA SRDCE A CIRKULAČNÍHO SYSTÉMU, KLINICKÁ KLASIFIKACE.

### FYZIOLOGIE

- **TLAK KRVĚ** = tlak, kterým působí protékající krev na stěnu cév
  - je přímo úměrný minutovému srdečnímu výdeji (MSV) a periferní cévní rezistenci (PR):
$$TK = MVS \times PR$$
- **ARTERIÁLNÍ ŘEČIŠTĚ** = vysokotlaký odporový systém
  - NORMÁLNÍ TLAK = 120/80
  - HYPERTENZE = 140/90
- **REGULACE TK**
  - **KRÁTKODOBÉ AKUTNÍ MECHANISMY**
    - **baroreceptory** – sinus caroticus, oblouk aorty, dávají info do vazomotorického centra prodloužené míchy
    - **chemoreceptory** – glomus caroticum, oblouk aorty, reagují na  $pCO_2$ ,  $pO_2$ , pH, info do prodloužené míchy
    - adrenalin, noradrenalin – vazokonstrikce + zvýšení tepové frekvence
  - **DLOUHODOBÉ**
    - **ledviny** – pokud se zvýší tlak → zvýší se filtrační tlak v ledvinách → zvýší se objem moči → poklesne objem ECT a tím i krve
    - **renin-angiotensin**
      - snížení průtoku krve ledvinou → sekrece reninu → angiotenzinogen na angiotenzin I → v plicích konvertován na angiotenzin II: **účinky:**
        - vazokonstrikce, retence vody a sodíku
        - aktivace SY → snížení produkce žláz pocit žízně → doplnění tekutin
        - stimuluje produkci aldosteronu
        - zpomaluje metabolismus katecholaminů
    - **aldosteron** – zvyšuje zpětnou resorpci  $Na^+$  a  $H_2O$  => zvětší se objem krve a žilní návrat
    - **ADH** – vazokonstrikce zvyšuje zpětnou resorpci  $H_2O$  v glomerulech, čímž vzroste objem krve a zvýší se žilní návrat
  - **MÍSTNÍ REGULACE**
    - vazoaktivní faktory endotelu – NO (dilatace), endothelin (vasokonstrikce)

### ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

= *dlouhodobé zvýšení krevního tlaku nad 140/90*

- vznik hypertenze je **spojen s přechodnou pozitivní bilancí  $Na$  a  $H_2O$** , až do chvíle, než se ustanoví nová rovnováha v příjmu a výdeji
- nejdůležitější je zachovat objem tekutin a ionty (preferance před normalizací tlaku)

### - SYSTÉMOVÁ HYPERTENZE

- **PRIMÁRNÍ** (esenciální)
  - **90% případů**, neznámá příčina
  - součástí metabolického syndromu
  - **RIZIKOVÉ FAKTORY:**
    - **genetická predispozice**,
    - **zvýšený příjem  $NaCl$**  (fyziologická potřeba 0,5g/den!! v ČR průměrná spotřeba 10-15g = potřeba vyššího tlaku pro eliminaci z těla)
    - **kouření** (kouření snižuje tlak, ale hrozí riziko srdečních a mozkových příhod),
    - **stres**, dlouhodobý stres (převaha SY nad PASY)
    - **obezita** (u obézních zvýšená aktivita sympatiku + ateroskleróza),
    - nedostatečná fyzická aktivita (fyzická aktivita obecně snižuje tlak),
    - alkohol
- **TYPY:**
  - **objemová** – zvětšení krevního oběhu dlouhodobě
    - citlivá k příjmu soli
  - **PŘÍKLADY:**
    - Mineralokortikoidní hypertenze (primární hyperaldosteronizmu)
    - SIADH
    - Molekulární hypertenze
      - Kongenitální adrenální hyperplazie (10%)

- Ztráta specifčnosti (zdanlivý (*pseudohyperaldosteronismus*), skutečná (preklampsie)
- Hyperaldosteronismus příznivě ovlivněný glukokortikoidy (ACTH)
- Poruchy transportu Na<sup>+</sup> v ledvinných tubulech
  - Zvýšená retence natria (NA, ATII, ALD)
  - Snížená excrete (dopamin, ANF)
- Poruchy glomerulární filtrace
  - Snížené množství glomerulů, glomeruloskleróza
- **vazokonstrikční** – ledviny registrují snížený přítok krve: aktivace RAAS = zvýšené uvolňování vazokonstriktorů
  - necitlivá k příjmu soli= sůl-nesenzitivní hypertenze
  - při zvýšení preglomerulárního odporu - překážka
  - Při neefektivním transglomerulárním tlaku- ten je potřebný pro správnou funkci nefronů
  - **GOLDBLATOVA HYPERTENZE**= jedna ledvina jedna svorka, zvýšení krevního tlaku hypertenze způsobené zúžením ledvinné tepny arteria renalis. To může být původu aterosklerotického nebo jde o tzv. fibromuskulární hyperplazii u mladších osob. K zvýšení tlaku dochází zvýšeným uvolňováním reninu a aktivací angiotenzinu → PO NAVÝŠENÍ CÍRKULUJÍCÍHO OBJEMU → RENIN V NORMĚ
  - **PŘÍKLADY:**
    - stenóza (dysplazie) RA solidární ledviny
    - koarktace břišní, hrudní aorty
    - bilaterální pokročilá stenóza RAA
    - generalizované difúzní poškození drobných cév
- **smíšená**
  - omezeně sůl-senzitivní
  - jedna ledvina ischemická → hodnota reninu zvýšená
  - druhá ledvina HYPERperfundovaná → nikdy nedojde k dorovnání tlaku v ischemické ledvině, poškození zdravé
  - HODNOTA RENINU SE **NEVRACÍ** K NORMÁLNÍM HODNOTÁM
  - **PŘÍKLADY:**
    - Unilaterální stenóza (AS, fibromuskulární dysplazie)
    - Segmentovaná arteriální stenóza v solidární ledvině
    - Okluze drobných cév segmentálně
- **SEKUNDÁRNÍ**

= arteriální hypertenze se známou příčinou (pokud ji odstraníme, dojde k normalizaci TK)

  - většinou mladší lidé
  - **TYPY:**
    - **renální**
      - akutní onemocnění ledvinového parenchymu – akutní glomerulonefritida (poškození glomerulů vede k poruše vylučování Na, respektive vody)
      - chronické onemocnění ledvin s renálním selháváním – redukce parenchymu => neschopnost vyloučit přijatý sodík => expanze objemu
      - zúžení renální arterie (aterosklerotické/degenerativní) = hypoperfuze ledvin a následná aktivace systému RAA (= vazokonstrikce → zvýšení periferního odporu)
    - **nerenální**
      - d) **endokrinní** (*feochromocytom, primární hyperaldosteronismus, Cushingův sy, Connův sy, klimakterinní snížení estrogenů, hypertyreóza*)
      - e) iatrogenní (léky – **antikoncepce**, antidepresiva, protizánětlivé léky)
      - f) DM, koarktace aorty (zúžení aorty = zvýšení TK v horní části těla), polycytemia vera (hyperviskozita a hypervolemie krve = zvýšení TK), těhotenství
      - g) neurogenní- dlouhodobě zvýšená aktivita sympatiku, zvýšená srdeční činnost, zvýšený periferní odpor, zvýšená citlivost na úrovni ledvin, STRES!
- **STADIA HYPERTENZE:**
  - 1. STADIUM** → zvýšení TK bez orgánových změn

**2. STADIUM** → orgánové morfologické postižení: hypertrofie levé komory, urychlení aterosklerózy, kalcifikace aorty, karotid, mikroalbuminémie, skleroza renálních tepen

**3. STADIUM** → PORUCHA FUNKCE ORGÁNŮ → selhání srdce, ICHS, CMP, renální selhání

#### - DŮSLEDKY

- **srdce** – musí pracovat proti vyššímu tlaku => **koncentrická hypertrofie LK** – komora se nedokáže optimálně relaxovat a nastává dilatace
- **cévy** – zesílené pulzace mechanicky poškozují endotel => aterosklerotický potenciál
- **mozek** – ateroskleróza – zúžení lumen cév – ischemie => CM
  - náhlé zvýšení TK může vést k ruptuře cévní stěny a krvácení do mozku
- **ledviny** – renální ischemie, postupný zánik nefronů => selhávání ledvin

#### - HYPERTENZNÍ KRIZE

= *akutní, život ohrožující stav, při kterém dochází k zvýšení systolického nad 210 mmHg a/nebo diastolického krevního tlaku nad 130 mmHg*

##### • MŮŽE BÝT:

- **URGENTNÍ SITUACE** = ↑ TK bez orgánových změn (bolesti hlavy, vertigo, epistaxe)
- **EMERGENTNÍ SITUACE** = jako komplikace chronické hypertenze
  - **KLINICKÉ PŘÍZNAKY:**
    - **kardiovaskulární** = akutní dilatace aorty, akutní levostranné srdeční selhání, akutní IM, nestabilní AP
    - **renální** = akutní renální selhání
    - **cerebrovaskulární** = hypertenzní encefalopatie, intracerebrální krvácení, subarachnoideální krvácení
    - **oční** = hypertenzní retinopatie až neuroretinopatie

#### SYSTÉMOVÁ HYPOTENZE

= *trvalé snížení TK pod 100/65*

- příčiny spočívají v **nepoměru** mezi **velikostí cévního řečiště a množstvím cirkulující krve**
- způsobena např. **krvácením**, velkými **ztrátami tekutin** nebo **rozsáhlou vazodilatací** (těžká alergická reakce)
- **TYPY:**
  - **IDIOPATICKÁ** – nevyžaduje terapii, neznáma příčina (únava, bolesti hlavy, studené končetiny, závratě, synkopa)
  - **ORTOSTATICKÁ** – při postavení z lehu do vzpřímené polohy, organismus musí reagovat určitou redistribucí krve – krev se vlivem gravitace dostává do dolních částí těla → pokles srdečního výdeje = arteriální hypotenze
    - redistribuce je řízena reakcí cév řízenou vegetativními nervy, u některých osob je reakce pomalejší (př. vlivem léků/poruchou nervů – neuropatií př. při DM)
    - pokles systolického TK o 20 mmHg, projev závratí, přechodným zhoršením zraku, v těžších případech mdlobou - synkopou
  - **CHRONICKÁ SEKUNDÁRNÍ** – hypovolémie, dlouhodobý stav bez tíže, Addisonova choroba
    - důsledkem hypotenze je snížení perfúze orgánů (u mozku synkopa, u koronárních tepen ischemie srdečního svalu)

#### PLICNÍ HYPERTENZE

= **↑ tlaku v malém oběhu** (střední plicní tlak je zvýšen nad 25 mm Hg: systolický > 35 mmHg, diastolický > 12 mmHg)

- příčina spočívá v **přestavbě stěn plicních arterií**, především hypertrofii hladké svaloviny medie, což vede ke **zvýšení rezistence plicních arterií** a tím i ke zvýšení tlaku v plicním řečišti
- **TYPY:**
  - **PRIMÁRNÍ PLICNÍ HYPERTENZE:** bez známé příčiny (příčinou je zřejmě primární poškození endotelu plicního řečiště)
    - postižení malých arterií, špatná prognóza (selhání P srdce)
  - **SEKUNDÁRNÍ PLICNÍ HYPERTENZE** – vzniká na základě jiného onemocnění
    1. **prekapilární** – změna před plicními kapilárami: CHOPN, plicní fibróza, pneumokoniózy
      - charakterizován normálními hodnotami tlaku v zaklínění (ten je roven tlaku v LS)

2. **postkapilární** – změna za plicními kapilárami: příčina je v levostranném srdečním postižení (levostranné srdeční selhávání, mitrální stenóza, kardiomyopatie)
  - tlak bývá vždy zvýšen v zaklínění
3. **hyperkinetická** – při námaze, podkladem bývají levo-pravé srdeční zkraty (př. perzistující ductus arteriosus, defekty síňového/komorového septa..)
- **REAKTIVNÍ PLICNÍ HYPERTENZE** – následkem vazokonstrikce plicních arteriol v reakci na hypoxii a alveolární hypoventilaci, nebo při chronické bronchitidě, plicním emfyzému
- **OBLITERAČNÍ A OBSTRUKČNÍ PLICNÍ HYPERTENZE** – akutní, při embolizaci plic

**PLICNÍ HYPOTENZE** – zvětšuje se podíl mrtvého prostoru v plicích

- příčiny stejné jako u systémové
- následky: poškození plicní tkáně (šoková plíce – poškození endotelu plicních kapilár)

#### + NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA HYPERTENZE:

- zhubnutí u osob s nadváhou a obezitou
- tělesná aktivita (30-45 min. 4-5x týdně)
- snížení nadměrné konzumace alkoholu (muži do 30g/den, ženy do 20g/den)
- omezení příjmu soli do 5-6g/den
- snížení celkového příjmu tuků, zejm. nasycených
- stop kouření
- zvýšení konzumace ovoce a zeleniny
- TK mohou zvyšovat i některé drogy (amfetamin, LSD, kokain, extáze)

#### + NEJDŮLEŽITĚJŠÍ SKUPINY ANTIHYPERTENZIV

1. diuretika
2. blokátory kalciových kanálů
3. ACEI a antagonisté AT 1 receptorů
4. betablokátory

#### + HYPERTENZE V TĚHOTENSTVÍ

- systolický > 140 mmHg
- diastolický > 90 mmHg

1. **Pre-existující hypertenze** - pokračující v graviditě z dřívější doby
2. **Gestační hypertenze** - vznik obvykle po 20. týdnu gravidity, u 5-14%
  - placenta je zdrojem vazokonstrikčního působku bez proteinurie
  - s proteinurií (preklampsie- EPH gestóza + křeče= eklampsie)
  - riziko HELLP syndromu (= stav těžké preklampsie komplikovaný hemolýzou, trombocytopenií, abnormálním nátěrem periferní krve a patologickými jaterními testy)
3. **Preklampsie** nasedající na dřívější esenciální HN
  - preklampsie = ochorení těhotných žen, při kterém dochází k patologickým změnám v cévách zásobujících placentu
  - někdy se jí říká „tehotenská toxikóza“ nebo „EPH gestóza“ podle prvních písmen tří nejdůležitějších příznaků: edémy, proteinurie a hypertenze (vysoký krevní tlak maminky).

## 25. AKUTNÍ SELHÁNÍ CÍRKULACE – ZÁKLADNÍ KLASIFIKACE (SYNKOPA, ŠOK, NÁHLÁ SMRT), PŘÍKLADY.

### AKUTNÍ SELHÁNÍ CÍRKULACE:

- akutní selhání cirkulace = rozvod nedostatečného množství krve do tkání
- nedostatečné zásobení tkání kyslíkem, živinami
- nedostatečné odvádění produktů z metabolismu
- 3 základní formy – **synkopa, šok, náhlá smrt**

### SYNKOPA:

= **krátkodobá ztráta vědomí, způsobená poruchou prokrvení mozku** – snížení průtoku krve mozkem, které organismus nedokáže kompenzovat, začíná náhle a neočekávaně

- **TRVÁNÍ:** několik sekund až minut

- **PRESYKOPÁLNÍ STADIUM:**

- několik sekund až minut – nepříjemné pocity,
- pocení, nauzea, pocit chladu/tepla,
- svalová slabost, ↑salivace,
- nutkání na močení, zvracení, defekaci,
- příznaky nemusí být přítomné – položení se zvednutými končetinami – potlačení vývoje synkopy

- **PROJEVY SYNKOPY:**

- bezvládné tělo,
- svalovina ochablá,
- inkontinence moči při naplněném měchýři,
- velmi slabý puls nebo nehmatný,
- zvracení z hypoxie (možnost udušení),
- anoxické křeče – při prohlubující se synkopě, bledá kůže

- **DĚLENÍ PODLE ETIOLOGIE:**

#### 1. vazovagální (neurokardiogenní) synkopa

- příčinou je narušená regulace autonomního systému s náhlou převahou činnosti **parasympatiku**, což může vést k **bradykardii a hypotenzi**
- typicky nastává např. při dlouhodobém stání v přetopeném dopravním prostředku, při nepříjemném emočním zážitku (pohled na něco námi odporného, psychický otřes, strach)

#### 2. kardiální synkopa

- vyvolaná **arytmií** – *Adams-Stokesův syndrom*, komorová tachykardie, náhlá blokáda AV vedení, komorová fibrilace, asystolie
- bez arytmií: synkopa vyvolaná námahou u aortální nebo mitrální stenózy, plicní hypertenze

#### 3. syndrom karotického sinu

- zvýšená odpověď na podráždění karotického sinu (zejména u starších hypertoniků/osob s aterosklerózou), nadměrná aktivita vagu pak vede k vazodilataci a bradykardii a hypotenzi

#### 4. synkopa z komprese karotid nebo aa. vertebrales

- u mladších osob, hyperextenze hlavy + námaha

#### 5. synkopa při kašli (defekaci, močení a při diagnostických zákrocích...)

#### 6. gravitační synkopa

- efekt zvýšení gravitace – u citlivých osob i ve výtahu, rychlý start nebo brzdění motorových vozidel

#### 7. ortostatická hypotenze se synkopou

- pokles arteriálního tlaku po změně polohy těla (v DK se vlivem gravitace hromadí 400-800 ml krve)

### NÁHLÁ SMRT

- přichází bez předchozích známek onemocnění a dostavuje se do 1-2 hod po objevení prvních příznaků
- nastává z vnitřních příčin (ne vnějších – tedy nejde např. o otravu nebo smrt úrazem)

- **ETIOLOGIE:**

- nejčastěji se jedná o onemocnění **kardiovaskulárního systému** → náhlá srdeční smrt (selhání srdce)
  - 80% - srdeční arytmiie – fibrilace komor na podkladě absolutní nebo relativní ischemie (při infarktu)
  - 10% - náhlá asystolie (vymizení elektrické, a tedy i mechanické činnosti srdce)
  - 5% - elektromechanická disociace – srdce vykazuje elektrickou aktivitu, která není doprovázena kontrakcemi (srdce netepe – tzv. *bezpulsová elektrická aktivita*)
  - 5% - jiné poruchy vedení a tvorby vzruchu, plicní embolie, chlopenní vady, kardiomyopatie
- iatrogeně
  - diuretika → hypovolémie → fibrilace komor
  - antiarytmika (digoxin) → vedlejší arytmogenní účinky

- **NÁHLÁ SMRT PŘI SPORTU**

- **PŘÍČINY:** nepoznané chlopenní vady (např. aortální stenózy), obstrukční (hypertrofická) nebo dilatační kardiomyopatie, abnormality odstupu a průběhu koronárních arterií, aneurysma, disekce atd.
- vagová smrt – také spojena se sporty
  - nastává u citlivých osob po úderu na srdeční krajinu – *plexus solaris* („úder na solar“) anebo *sinus caroticus*

**CIRKULAČNÍ ŠOK** viz. otázka č. 27

## 26. AKUTNÍ A CHRONICKÉ SRDEČNÍ SELHÁNÍ – PATOGENEZA, NÁSLEDKY, KLINICKÉ SYNDROMY. LEVOSTRANNÉ A PRAVOSTRANNÉ SRDEČNÍ SELHÁNÍ. ÚLOHA KOMPENZAČNÝCH MECHANIZMŮ PŘI SRDEČNÍM SELHÁNÍ.

### SRDEČNÍ SELHÁNÍ

= *stav, kdy srdce nedokáže plně vykonávat svou funkci* (selhání srdce **jako pumpy** – nedokáže čerpat krev přiměřeně potřebám organismu a tím zajistit patřičnou perfuzi tkání)

### PŘÍČINY SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

- **SNÍŽENÍ KONTRAKTILITY - POŠKOZENÍ MYOKARDU**
  - při ischemické chorobě srdeční, myokarditidách, kardiomyopatiích
  - toxické poškození (difterické, etanolotoxické, lékové)
  - poškození při endokrinopatiích (DM, hyperfunkce nebo hypofunkce štítné žlázy)
- **CHRONICKÉ HEMODYNAMICKÉ PŘETÍŽENÍ SRDCE**
  - tlakové (**↑afterload**):
    - levé srdce – arteriální hypertenze, stenóza a koarktace aorty;
    - pravé srdce – plicní hypertenze, stenóza plicnice
  - objemové (**náhlé ↑preloadu**): mitrální, aortální insuficience, A-V zkratky, hyperkinetická cirkulace
- **SNÍŽENÍ LUZITROPIE**- ↑ tuhost či ↓ poddajnost komor(y)
  - Hypertrofie myokardu
  - Konstriktivní perikarditida
  - Tamponáda srdeční
  - Endomyokardiální fibróza
- **PORUCHY SRDEČNÍHO RYTMU**
  - extrémní tachykardie – supraventrikulární tachykardie, fibrilace a flutter síní nebo komor
  - extrémní bradykardie – sinusová nebo při AV blokádách vyšších stupňů

### NÁSLEDKY SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

- **selhání směrem dopředu**
  - **snížení systolického tlaku** a tím i **minutového objemu** ↓MSV
  - zhoršení zásobování periferních orgánů krví - **HYPOPERFUZE orgánů** → DYSFUNKCE orgánů
  - aktivace **RAAS**
  - v ORGÁNECH:
    - Ledviny- oligurie, nykturie, RAAS
    - Svaly- svalová slabost, únava
    - CNS- cephalea, závrate
    - GIT- dyspepsie
    - Kůže- bledost až periferní cyanosa
    - + látkat → rozvoj MAC
- **selhání směrem dozadu**
  - na konci diastoly zůstává v postižené komoře větší množství krve → při snížené ejekční frakci na 50% zůstává v komoře 50% místo obvyklých 30%
  - postupné **zvyšování tlaku i objemu komory**
  - **VENOSTÁZA**
  - městnání – u selhání levého srdce v malém oběhu → dušnost,
  - u selhání pravého srdce ve velkém oběhu → hepatomegalie, splenomegalie, otoky

### KARDIÁLNÍ projevy:

- **DILATACE**
  - rozšíření
  - **projev akutní insuficience** – srdce usiluje o kompenzaci uplatněním *Frankova – Starlingova zákona* (čím větší je délka sarkomery před kontrakcí, tím silnější je kontrakce)
    - platí ale pouze do určité délky sarkomery (ideál= 2,2μm)
  - komory jsou rozšířené, svalovina tenká



- **HYPERTROFIE**

- zbytnění svaloviny – zvětšení buněk myokardu a hmotnosti srdce
- **projev chronické insuficience** – dochází ke zvětšení síly kontrakce (ale současně se zvyšuje nárok na dodávku kyslíku → snadno může dojít k hypoxii)
- **koncentrická** - čistě hypertrofie daného oddílu
- **excentrická** – hypertrofie + dilatace

### EXTRAKARDIÁLNÍ projevy:

- **VENOSTÁZA** = městnání krve v žilním systému (selhávající srdce nestačí odčerpávat krev z periferie)
- **INDURACE** = venostatická fibróza (hypoxie vede k nekróze bb a ty jsou nahrazeny vazivem – postižené orgány mají tužší konzistenci)
- **EDÉM** – vlivem venostázy dochází ke zvýšení hydrostatického tlaku a přestupu tekutiny z cév do intersticia – otoky hlavně v místech s nejvyšším hydrostatickým tlakem (vliv gravitace) – okolo kotníků, bérků, stehna
  - transsudát proniká i do tělních dutin: hydroperikard, hydrothorax, ascites
- **CYANÓZA** – modré zbarvení kůže a sliznic vlivem **zmnožení redukováného Hb** v krvi (nad 50g/l)

### KLINICKÉ SYNDROMY SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

- **Selhání levého srdce – akutní**
  - náhlé selhání LK
  - **PŘÍČINY:** poškození myokardu (infarkt myokardu, myokarditidy), těžká systémová hypertenze, aortální a mitrální vady
  - **PROJEVY:** dilatace LK, akutní venostáza v plicích → plicní hypertenze a edém
  - **KLINICKÝ OBRAZ:** záchvaty dušnosti bez zřejmé vyvolávající příčiny (edém)
- **Selhání levého srdce – chronické**
  - dlouhodobá zvýšená zátěž LK
  - **PŘÍČINY:** hypertonická nemoc, ischemická choroba srdeční, renální hypertenze, ateroskleróza, aortální chlopenní vady, nedostatečné plnění levé komory při primárním poškození pravé komory
  - **PROJEVY:** hypertrofie LK = **cor hypertonicum**
  - **PŘÍZNAKY:** chronická venostáza v plicích – klinicky se projeví jako *asthma cardiale*, dochází k induraci (*hnědá indurace plic* – z rozpadlých erytrocytů při ruptuře vlásečnic (*k hemoptýze dochází vlivem zvýšeného objemu krve v plicních kapilárách a venulách*) v plicích se uvolňuje hemosiderin) → plicní hypertenze → hypertrofie PK (přenesená) (=> **cor pulmonale**)
- **Selhání pravého srdce – akutní**
  - **PŘÍČINY:** rozsáhlejší plicní embolie
  - **DŮSLEDKY:** akutní venostáza v orgánech
  - **KLINICKÝ OBRAZ:** náhlá dušnost, bledost, sevření na hrudi, příznaky šoku, náhlé bezvědomí
- **Selhání pravého srdce – chronické**
  - **PŘÍČINY:** opakované embolizace do plicnice, CHOPN, stenóza plicnice, druhotné postižení při selhávání LK
  - **PROJEVY:** hypertrofie PK = **cor pulmonale chronicum**
  - **KLINICKÝ OBRAZ:** chronická venostáza v orgánech (hl. játra: *hepatomegalie*, muškátová játra, slezina: cyanotická indurace), dyspeptický syndrom (městnání krve ve splanchnické oblasti)
    - otoky, ascites
    - venostatický katar na sliznicích
    - nedostatečná perfuze jater (hypoalbuminemie, subikterus)
    - nedostatečná perfuze ledvin (albuminurie, prerenální selhání ledvin)
    - žilní trombózy jako důsledek zvýšeného žilního tlaku v DK a zpomalení průtoku
    - zvýšená náplň krčních žil

#### + TERAPIE:

- Ovlivnění kontraktility → DIGOXIN
- Ovlivnění preloadu → DIURETICA, VENODILATANCIA
- Ovlivnění afterloadu → ARTERIODILATANCIA
- Ovlivnění RAAS → ACEI, blokátory AT1 receptů

### KOMPENZAČNÍ MECHANIZMY

- Aktivace sympato-adrenálního systému (↑ TF, vazokonstrikce, ↑ kontraktility myokardu).
- Aktivace osy renin-angiotensin-aldosteron (retence Na<sup>+</sup> a vody, vazokonstrikce, ↑ kontraktility myokardu).
- Hypertrofie myokardu.
- Redistribuce minutového srdečního objemu do vitálně důležitých orgánů.
- Využití anaerobního metabolismu.

Kompenzační mechanismy zajistí krátkodobou kompenzaci, ale dlouhodobě mají efekt nepříznivý ( $\uparrow$  srdeční práce,  $\downarrow$  perfúze myokardu, retence tekutin se vznikem otoků, ztráty K<sup>+</sup> a vznik arytmií).

### KOMPENZAČNÍ MECHANISMY PŘI SRDEČNÍM SELHÁNÍ

v zásadě máme dva druhy:

- kardiální
- periferní

#### KARDIÁLNÍ KOMPENZAČNÍ MECHANISMY

- heterometrický mechanismus (*Frank – Starlingův zákon*)
- homeometrický mechanismus  $\rightarrow$  zvýšení frekvence srdce, zvýšení inotropie (zesílení svalové kontrakce)
- hypertrofie – koncentrická, excentrická
- dilatace – primární (bez hypertrofie), sekundární (při hypertrofii)
- parakinní a autokrinní regulace (NO, angiotenzin II, endoteliny, prostaglandiny, ANP)

#### PERIFERNÍ KOMPENZAČNÍ MECHANISMY

- neurohumorální vlivy – zvýšená aktivita sympatiku, RAAS a ADH
- vasokonstrikce – angiotenzin II, katecholaminy, vazopresin systémově, lokálně endotelin
- vazodilatace – systémově ANP, lokální faktory EDRF – NO, PGI<sub>2</sub>/PGE<sub>2</sub>
- redistribuce krve  $\rightarrow$  centralizace oběhu!
- hormonální vlivy – tyroxin, růstový hormon, dopamin
- zvýšená extrakce kyslíku z kapilární krve  $\rightarrow$  stagnační cyanóza
- zvýšení počtu erytrocytů
- při přetrvávající příčině SS mohou tyto kompenzační mechanismy situaci zhoršit = **bludný kruh**
  - zvýšení frekvence myokard energeticky vyčerpá
  - zvýšená aktivita SY zvyšuje riziko arytmií
  - dilatace zhoršuje kontraktilitu
  - hypertrofie způsobuje zhoršené zásobování bb O<sub>2</sub>
  - zadržování tekutin vede k otokům

#### MECHANISMY MŮŽEME ROVNĚŽ ROZDĚLIT NA

- **Akutní:** aktivace **sympato-adrenálního systému** (zvýšení inotropie, vasokonstrikce v periférii, žilního návratu, preloadu, tepové frekvence, produkce reninu) + **Frank-Starlingův** mechanismu
- **Chronické:** hypertrofie, dilatace, zvýšení produkce erytropoetinu  $\rightarrow$  zvýšení tvorby krvinek pro kompenzaci nedostatku O<sub>2</sub> ve tkáních

#### FAKTORY ZHORŠUJÍCÍ SRDEČNÍ NEDOSTATEČNOST

- zvýšená intenzita tělesného metabolismu – zvýšení srdečního výdeje
- horečka
- infekce
- těhotenství
- hyperthyreóza
- zvětšení objemu krve v cirkulaci (zvětšený preload)
- akutní ledvinové selhání
- nadměrný přívod tekutin infuzemi
- nadměrný příjem natria
- zvýšený afterload
- zvýšení krevního tlaku (levá komora)
- embolizace do plic (pravá komora)
- snížení kontrakility myokardu
- intoxikace etanolem
- myokarditida
- snížení účinku katecholaminu po příjmu léků, které blokují beta<sub>1</sub> adrenergní receptory
- výrazné změny srdeční frekvence a rytmu

## 27. CÍRKULAČNÍ ŠOK – PŘÍČINY, KLASIFIKACE, STÁDIA, KLINICKÉ MONITOROVÁNÍ, PATOFYZIOLOGICKÉ ZÁKLADY TERAPIE. POZDNÍ KOMPLIKACE ŠOKU (MODS).

### CÍRKULAČNÍ ŠOK

= stav, kdy dochází k výrazně nedostatečnému průtoku krve orgány → HYPOPERFUZI – vede k jejich hypoxii a sníženému zásobení živinami a odplavování zplodin

- trvá desítky minut až desítky hodin
- perfuze tkání má jednak **složku nutritivní**, jednak **složku cirkulační** (na jedné straně je potřeba zajistit výživu tkání – **vazodilatace**, na druhé straně udržet arteriální tlak – **vasokonstrikce**) – při šoku se tyto dvě složky dostávají do konfliktu, nakonec převáží potřeba výživy tkání → dojde k vazodilataci a hypotenzi
- šok může vést spolu s dalšími faktory k poškození životně důležitých orgánů – zpravidla postihuje více orgánů současně a vede k rozvoji **MODS (syndrom multiorgánové dysfunkce)**
- **CHARAKTERISTICKÉ PŘÍZNAKY:**
  - náhlá arteriální **hypotenze** (systolický tlak pod 100 mmHg),
  - aktivace **sympatoadrenálního systému** (vlivem poklesu tlaku),
  - laktátová **acidóza** (přechod na anaerobní mechanismus),
  - snížení **srdečního indexu** (v důsledku poklesu žilního návratu)

### KLASIFIKACE

#### A. HYPOVOLEMICKÝ ŠOK

- **Šok ze ztrát krve** – vnější, vnitřní krvácení, traumatický šok a šok vyvolaný bolestí
- **Šok ze ztrát plazmy** – popáleniny, střeva (těžké infekce, např. cholera)
- **Šok ze ztrát vody a elektrolytů** – GIT (zvracení, průjem), ledviny (vysoká diuréza, polyurické selhání ledvin, po diureticích), kůže (pocení, popálení), přestup tekutin do 3.prostoru (otoky, ascites, hydrotorax), nemožnost přijímat tekutiny
- **nízký srdeční výdej** spojen s **nízkým žilním návratem** a preloadem srdečních komor
- nejčastěji **hemoragický šok** (po krvácení – terapie: zastavit krvácení, doplnit tekutiny infuzemi)
- zvláštním případem rozsáhlé hematomy – krev se nevylévá do dutin nebo dutých orgánů, ale do tkání
- hematomy a zhmožděné tkáně jsou osmoticky aktivní → nahromadění tekutiny v místě postižení
- **CRUSH SYNDROM** = syndrom zhmožděných měkkých tkání
  - rozsáhlé pohmoždění, po zasypaní sutinami, kde byly svaly dlouho ischemické kvůli stlačení → po uvolnění tlaku tekutina přestupuje z cév do postižených tkání → masivní otoky = hypovolémie
  - do krve se dostává ↑ myoglobinu a ↑ hemoglobinu → v ledvinách tvoří agregáty → spolu s hypovolémií to vede k akutnímu selhání ledvin (první fáze – anurická – ledviny nejsou schopny vylučovat K<sup>+</sup> ze zhmožděných tkání → hyperkalémie – smrtící riziko)

#### B. NORMOVOLEMICKÝ ŠOK

##### 1. Distribuční šok

- **Anafylaktický šok**
  - rozvíjí se na podkladě alergické reakce (reakce hypersenzitivity typu I s podílem specifických protilátek IgE)
  - PRVOTNÍ PŘÍZNAKY:
    - bronchokonstrikce, edém sliznice, tvorba hlenu → hypoxie až dušení
    - extrémní vazodilatace, zvýšená **permeabilita kapilár** (→ edémy)
    - hypovolémie, pokles žilního návratu, pokles srdečního výdeje (proto někdy řazen k hypovolemickému šoku)
- **Toxémický (toxický) šok**
  - způsoben toxiny z bakterií
  - může být exantém (jako u septického šoku)
  - toxiny vyvolají periferní **vazodilataci** s následným **zvýšením** žilního návratu a rozvojem hyperkinetické cirkulace (srdce vypuzuje zvýšený objem krve)
- **Septický šok** (seps, septický nebo infekční SIRS)
  - většinou předchází bakteriémie
  - seps se rozvíjí v řadě: **seps – těžká seps – septický šok - MODS**

- dochází ke generalizované **vazodilataci**
- prudký vzestup teploty + zimnice, třesavka
- **kůže je suchá a teplá**, někdy exantém → později (jak klesá srdeční výdej) je chladná a zpocená
- může být průjem, zvracení, postižení psychiky
- hyperventilace → respirační alkalóza → metabolická alkalóza
- KO – nejdříve leukopenie, pak leukocytóza
- jde o distribuční šok – v periférii **vazodilatace** → hyperkinetická cirkulace – krev však hlavně prochází abnormálně otevřenými arterio-venózními anastomózami, takže tkáně z ní mají jen malý užitek, a trpí hypoperfúzí a ischemií
- stupňují se katabolické děje, vznikají kyslíkové radikály, chybí ATP
- **Neurogenní šok**
  - vzniká **vyřazením vazomotorických center** v mozковém kmeni nebo přerušením drah
  - destrukce vazomotorických center
    - toxické působení na vazomotorické centrum (drogy, narkotika, barbituráty, anestetika, blokáda periferních ganglií léky) → **periferní vazodilatace** + je také utlumeno respirační centrum
    - často bezvědomí
  - poškození krční nebo horní hrudní míchy
    - bradykardie (je vyřazena sympatická inervace = převaha vagu – nedovolí reagovat na snížený tlak tachykardií) => **hypotenze + bradykardie = typický znak neurogenního šoku**
- **Endokrinní šok**
  - typickým příkladem – šok vyvolaný **akutním selháním kůry nadledvin** (adrenální insuficience, adrenální krize, těžá Addisonská krize)
  - hypovolémie ze ztrát tekutin zvracením, průjmy, ledvinami + chybí účinek glukokortikoidů (cévy neodpovídají na sympatickou stimulaci) → koma

## 2. **Kardiální (kardiogenní) šok**

- selhání srdce jako pumpy, pokles srdečního výdeje
- nejčastěji způsoben rozsáhlým IM levé komory, méně: IM pravé komory, neléčená srdeční vada, kardiomyopatie, zánět, srdeční tamponáda
- nefunkční LK → klesá ejekční frakce, klesá srdeční index

## 3. **Obstrukční šok**

- pokles plnění pravé nebo levé komory kvůli překážce – srdeční tamponáda, perikarditida, masivní plicní embolie, stenóza plicnice, trombus, myxom uzavírající ústí chlopně

- hypovolemický, kardiální a obstrukční šok jsou spojené **se sníženým srdečním výdejem**
- distribuční šok – srdeční výdej může být **dokonce zvýšen** (proto nelze považovat snížený výdej za obecnou podmínku diagnózy šoku)

## FÁZE (STÁDIA) ŠOKU

### 1) **REVERZIBILNÍ STADIUM**

#### a) **počáteční skryté, kompenzované stádium**

- působení příčiny → aktivace kompenzačních mechanismů
  - sympatikus – tzv. *poplachová reakce*
  - RAAS
  - glukokortikoidy

#### **SYMPATIKUS**

- aktivován okamžitě, do 30s se rozvíjí do maxima + vyplavení katecholaminů z dřeně nadledvin
- je aktivován baroreceptorovými reflexy ( $\downarrow$ TK), bolestí, psychickými vlivy
- účinky:
  - **periferní vazokonstrikce**
    - Arteriokonstrikce -  $\uparrow$ periferního odporu  $\rightarrow \uparrow$ TK, současně se však sníží žilní návrat
    - Venokonstrikce –  $\uparrow$ žilní návrat (důležité pro udržení dostatečného srdečního výdeje)
  - **pozitivně inotropní, chronotropní, dromotropní, bathmotropní (riziko arytmií)**
- v rámci poplachové reakce tak dojde k **redistribuci krve**  $\rightarrow$  **centralizuje se oběh**, krev usměrňována k srdci a k mozku
- kůže, podkoží, splanchnická oblast a ledviny jsou méně zásobeny krví  $\rightarrow$  trpí hypoperfúzí

## RAAS

- ledviny – snížený průtok → macula densa → uvolnění reninu → **angiotenzin II** → vazokonstrikce periferních arterií, venokonstrikce, masivní reabsorpce soli a vody v proximálních tubulech ledvin → reabsorpce tekutin → zvyšuje s náplň cirkulace, a tedy žilní návrat → oddaluje se pokles tlaku = tělu se daří udržet normální tlak => *kompenzované stádium* (normální arteriální tlak tedy nevylučuje možnost šoku!)
  - objevují se však symptomy – bledost, chladná zpocená kůže, tachykardie
- odpověď angiotenzinu později než sympatiku – asi po 10 minutách, výrazný účinek **za 1 hodinu**
  - + doplňováno **uvolněním ADH** (vazokonstrikční účinky až při suprafyziologických koncentracích), **pocitem žízně**
- nakonec uvolnění **aldosteronu** – účinek až po **několika hodinách** (vyžaduje aktivaci genů a syntézu nových buněčných komponent)

## Humorální odpověď – GLUKOKORTIKOIDY

- šok je jednou z nejtěžších forem **akutního stresu** → stresové hormony – ty zajišťují zdroje pro pokračování poplachové reakce
- bolest, působení katecholaminů → aktivace sekrece ACTH → stresová osa
- zajištění glukosy pro mozek
  - inzulinorezistence
  - stimulace glukoneogeneze (z MK, AMK) v játrech
  - stimuluje lipolýzu → MK → glukoneogeneze
  - rozklad bílkovin (doprovázeno zvýšeným vylučováním močoviny) → AMK → glukoneogeneze

### b) *manifestní, dekompenzované stádium = progresivní šok*

- vzniká, pokud kompenzační mechanismy nedostačují
- vedoucí příznak - ↓systémový TK = těžká **hypotenze**
  - výrazná tachykardie (170/min)
  - studená zpocená kůže (může mít až šedou barvu nebo cyanotická)
  - oligurie, anurie
- dochází k **vazodilaci v hypoperfundovaných tkáních**, hypoperfuzi v méně významných tkáních vede k jejich hypoxickému poškození, klesá tenze O<sub>2</sub> a pH, zvyšuje se tenze CO<sub>2</sub> → to vede k relaxaci hladké svaloviny cév a vazodilaci v prekapilární oblasti (postkapilární zůstává kontrahovaná), což způsobí:
  - prostup tekutiny extravaskulárně = prohloubení hypovolemie
  - snížení objemu v centralizovaném oběhu = prohloubení hypotenze
  - uvolnění metabolitů a enzymů z poškozených buněk, uvolnění tkáňového faktoru z poškozených tkání (vznik DIC)

## 2) **IREVERZIBILNÍ STADIUM**

- další snižování systémového tlaku – kvůli selhání vaskulárního tonu a povolení vazokonstrikce v periférii – příčiny:
  - **vazomotorické centrum přestává vysílat impulsy**
  - hladké svalové buňky arterií trpí hypoxií a lokálními toxickými vlivy
  - na periférii anaerobní metabolismus → hromadí se laktát, selhávají iontové pumpy (málo ATP), zanikají iontové gradienty (K<sup>+</sup> z buněk do intersticia, do buněk Ca<sup>2+</sup>, H<sup>+</sup> → aktivace apoptózy, nekrózy)
  - aktivuje se proteolýza, lipolýza a degradace nukleových kyselin
  - vznikají kyslíkové radikály
- zvyšuje se permeabilita kapilár
- přestává centralizace oběhu
  - do kapilár v ischemizovaných tkáních opět vstupuje krev → hemodynamicky zvětšení prostoru → tlak dále klesá
  - porušená permeabilita kapilár → tekutina do intersticia, krev se zahušťuje
  - krev se setkává s ionty, degradačními produkty...→ dostávají se tak do mozku, srdce → tvorba **mikrotrombů, zánět, DIC, SIRS, MODS**

## KLINICKÉ MONITOROVÁNÍ

- řada neinvazivních vyšetření (**stanovení srdeční frekvence, TK, sledování stavu vědomí, měření EKG..**)
- invazivní vyšetření: př. měření srdečního výdeje *termodiluční* metodou, měření tlaku v zaklíněné plicnici,..
- laboratorní vyšetření: koncentrace laktátu, bílkovin v plazmě, hematokrit..

## PATYOFYZIOLOGICKÉ ZÁKLADY TERAPIE

- základem je **znovuobnovení dodávky kyslíku tkáním, odstranění příčin šoku**
- vše podáváme intravenózně (intramuskulárně neúčinné kvůli špatnému prokrvení), zajišťujeme optimalizace oběhu, podání objemové náhrady, u septických šoků ATB

## ORGÁNOVÉ ZMĚNY PŘI ŠOKU

- plíce: **šoková plíce** – klinicky se manifestuje jako ARDS
- ledviny: **šoková ledvina** – nekrózy výstelky proximálních tubulů, intersticiální edém
- střevo: **poškození střevní bariéry**, otok a krvácení
- játra: **centroacinózní nekrózy**
- srdce: **arytmie**
- mozek: **anoxická encefalopatie**

## POZDNÍ KOMPLIKACE ŠOKU (MODS)

- **MODS** = syndrom multiorgánové dysfunkce (**m**ultiple **o**rgan **d**ysfunction **s**yndrom)
- stav dysfunkce dvou a více životně důležitých orgánů
- *primární* – primárním poškozením orgánů – např. úrazem
- *sekundární* – následkem poškození v jiném místě
- **první** bývají postiženy **plíce** (ARDS), pak selhání jater, GIT (ileus, stresový vřed) a ledvin
- krevní změny (DIC) a cirkulační změny bývají poslední
- typické příznaky: hyperkinetická cirkulace a hypermetabolismus

V důsledku šoku se s odstupem **12-72 hodin** může rozvinout selhání jiných životně důležitých orgánů v důsledku dějů, některé vznikly **ještě v reverzibilní části** šokového stavu. Je tedy nutné pacienta sledovat i po ústupu akutního šokového stavu!

## OFF TOPIC

### ZVÝŠENÝ ŽILNÍ TLAK – CENTRÁLNÍ, PERIFERNÍ, PLICNÍ. PORUCHY ŽIL – CHRONICKÁ ŽILNÍ INSUFICIENCE, FLEBITIDA, NÁSLEDKY A KOMPLIKACE. PLICNÍ EMBOLIE.

#### ZVÝŠENÝ ŽILNÍ TLAK

- především v dolních končetinách → **důvodem je značný nárůst hydrostatického tlaku** (= tlak, který vzniká v kapalině její tíhou) ve vzpřímené poloze těla – ten může dosáhnout 80 mmHg a při kontrakci lýtkových svalů i ↑ než 100 mmHg
- ↑ **centrální** venózní tlak (CVT)
  - CVT: měřený katetrem zavedeným do horní duté žíly, odpovídá tlaku a tlak. změnám v pravé síni
  - poskytuje informace o stavu hydratace a velikosti žilního návratu (nízká hodnota CVT = hypohydratace)
  - ke zvýšení nad normální hodnoty (0-8 mmHg – průměrně 4,5 mmHg) dochází při **selhání pravé komory**, také u **hypervolémie** (protože se při ↑ V krve soustřeďuje nadbytek téměř výhradně do venózní části cirkulace – CVT vhodný ukazatel)
  - k přechodnému zvýšení:
    - při Valsavově manévru (usilovný výdech při zavřené hlasové štěrbině = vagový manévr, k zrušení některých tachyarytmií, dochází k zpomalení převodu v AV uzlu)
    - při přechodném zvýšení intratorakálního tlaku z jiné příčiny: př. při kašli a ztížené možnosti výdechu
- ↑ **periferní** venózní tlak (norma ve venulách = 12-18 mmHg)
  - způsoben trombózou žíly nebo insuficiencí chlopní v žilním systému dolních končetin
- ↑ **plicní** venózní tlak
  - při levostranném srdečním selhání a vadách mitrální chlopně
  - působí překrvení plic (=kongesci), event. plicní edém, postkapilární formu plicní hypertenze, hemoptýz
  - měří se katetrem v plicní artérii, která je tím zcela obliterována, tlak odpovídá tlaku za obliterací a v LS

#### PORUCHY ŽIL

- **chronická žilní insuficience** – stav, při kterém vzniká venózní hypertenze v povrchovém žilním systému (*pozn.: žilní tlak je běžně 15 mmHg v kapilárách, 6 mmHg ve velkých žilách*)
  - nejběžnější komplikace žilní varikozity
  - **nejzávažnější formy** u posttrombotického syndromu (v tomto případě léčba warfarinem)
  - dva hlavní faktory vzniku: selhání srdeční pumpy a chlopní insuficience
  - může být ve formě **kompensované** (svalová pumpa se zvládne vypořádat s objemovým přetížením) **dekompensované** (svalová pumpa selhává, vzniká žilní hypertenze)
  - KO: trvalý otok kolem kotníků, kožní hyperpigmentace, bolest DK, noční křeče, při nejtěžším stádiu: bércový vřed
- **tromboflebitida** je zánět povrchových žil spojený se vznikem trombů, které jsou pevně fixovány k žilní stěně a většinou neembolizují, nacházíme pouze lokální otok (nikoliv otok celé končetiny), zarudlé uzly či podélné kožní infiltráty s vyšší teplotou sledující průběh žil
- **žilní trombóza** postihuje hluboký žilní systém – tvorba trombů, které nejsou pevně fixovány k žilní stěně, hrozí jejich uvolnění a embolizace do plic, klinicky němé nebo nevýrazný obraz
- **varixy**: vakovitě rozšířené povrchové žíly DK (dále v konečníku, jícnové varixy), vznikají ze sedavého způsobu života, práce ve stoje (nedostatečný žilní odtok → zpomalení krev. proudu v kapilárách → adheze leukocytů na endotel → uvolnění proteolytických enzymů a ROS → destrukce žilní stěny → varixy) – komplikace: zánět, ruptura s následným krvácením

#### VASKULITIDY

- skupina heterogenních onemocnění často neznámé etiologie, které jsou charakterizovány zánětem a nekrózou cévní stěny
- nejčastěji vznikají na *autoimunitním podkladu* – ukládání imunokomplexů do stěny cév
- lokalizované (benigní, postihují kůži, stěva a svaly, dochází ke generalizaci) nebo generalizované
- **DĚLENÍ**
  - **PRIMÁRNÍ** – není známá přesná etiopatogeneza
    - velkých cév: obrovskobuněčná arteritida (temporální)



- středních cév: polyarteritis nodosa
- malých cév:
  - *Wegenerova granulomatosa*: charakterizována triádou: nekrotizující vaskulitida typu PAN (hlavně malé cévy v plicích), nekrotizující granulomy v HCD, nekrotizující glomerulonefritida
  - *Henochova-Schönleinova purpura*: častá vaskulitida dětského věku, uloženy imunokomplexy IgA, postihuje často cévy kůže, GIT, ledvin a kloubů
- **Polyarteritis nodosa**
  - zánět postihující všechny vrstvy cévní stěny
  - mikroskopicky: fibrinoidní nekróza
  - postihuje střední a malé tepny všech tkání (s výjimkou plic)
  - komplikace: tvorba aneurysmat, trombózy vedoucí k infarktům
- **Kawasakiho nemoc** (dětská PAN)
  - hlavně u dětí do jednoho roku, kromě postižení cév ji doprovází kožní vyrážky, záněty spojivek, sliznice DÚ
- **Buergerova nemoc**
  - hlavně u mužů kuřáků
  - zánětlivé onemocnění cév – začíná jako zánět tepny, přechází na sousední žíly a nervy => ischemie končetiny => periferní gangréna
  - nutnost amputac
- **Temporální arteritis**
  - granulomatozní zánět tepen (nejčastěji a.temporalis superficialis a a. ophtalmica – může vést ke slepotě)
  - rozpad lamina elastica interna, v chronickém stádiu dochází k fibrotizaci všech vrstev stěny a přeměně cévy ve vazivový pruh
  - palpační bolestivost, kožní purpura na spánku
- **SEKUNDÁRNÍ VASKULITIDY**
  - vyvolané infekcí (lymská borelióza, herpes zoster)
  - provázejí choroby pojivové tkáně (revmatoidní artritida)
  - při maligních ON, po ozáření, transplantaci, sérové nemoci

## PLICNÍ EMBOLIE

= život ohrožující stav, který vzniká na podkladě obstrukce a. pulmonalis nebo její větve

- nejčastěji se jedná o trombembolickou obstrukci, méně často o embolii tukovou, embolii plodovou vodou, vzduchem nebo nádorovými buňkami
- efekt plicního embolu je mechanický (obstrukce a. pulmonalis či její větve), až sekundárně se přidružuje vazokonstrikce a bronchokonstrikce
- **ZDROJE TROMBOTICKÝCH EMBOLIÍ**
  - Hluboká žilní trombóza dolních končetin
  - pánevní žíly, vv. renales, v. cava inferior, pravé srdce
  - v. cava superior v souvislosti se zavedením centrálních žilních katetrů
- **RIZIKOVÉ FAKTORY**: velký chirurgický výkon, těhotenství a perorální antikoncepce, imobilizace, traumata DK, primární varixy, věk, obezita
- **DŮSLEDKY EMBOLIZACE**
  - ventilačně-perfuzní porucha se systémovou hypoxií
  - plicní hypertenze s pravostranným srdečním selháním

## OFF TOPIC

### PORUCHY SRDEČNÍHO RYTMU (ARYTMIE) – BRADYARYTMIE, TACHYARYTMIE, PORUCHY TVORBY VZRUCHU, PORUCHY VEDENÍ VZRUCHU (AV BLOKÁDY).

#### FYZIOLOGIE:

- **srdeční sval** = elektricky aktivní tkáň
- rychlé šíření vzruchu je zabezpečeno speciální svalovinou = **převodní systém srdeční**:
  - srdce tím má zabezpečenou značnou autonomii
  - převodní systém je schopen vzruchy sám vytvářet – především v sinoatriálním uzlu, který je přirozeným udavatelem srdeční aktivity (pacemaker) – jeho aktivita ovlivňována vegetativními nervy → činnost srdce sladována s potřebami organismu
  - význam má i hierarchie jednotlivých oddílů převodního systému – impulzy z ↑ oddílů rychlejší a vybíjejí impulzy z nižších oddílů (ale zároveň jsou schopny nižší oddíly zastoupit vyšší při poruše – i když mají pomalejší frekvenci)
- **Faktory ovlivňující elektrické děje v myokardu**
  - vegetativní nervy:
    - SYMPATIKUS – zrychluje srdeční činnost, vedení převodním systémem a ↑ dráždivost
      - připravuje srdce k ↑ výkonu, má ovšem tendenci jej elektricky destabilizovat
    - PARASYMPATIKUS – má zhruba opačné působení
  - membránový potenciál je realizován přesuny iontů přes membrány, proto má okolní iontové složení význam pro jeho průběh → jde především o *koncentraci K*, dále Mg a Ca
  - kromě celkové koncentrace závisí i na koncentraci místní – mění se např. při ischemii
  - *ischemie* výrazně ovlivňuje elektrické děje, podobně jako celková i místní *acidóza*
  - iontové přesuny mohou být ovlivněny i *poruchami iontových kanálů*
  - *léky* – často také působením na iontové kanály
- **Elektrická podstata poruch srdečního rytmu**
  - př. změny při ischemii vedoucí k **nedostatku energie**:
    - energie v buňce je nutná pro iontovou (Na/K) pumpu, která proti gradientu **přečerpává z buňky ven Na a dovnitř K** → proti gradientu, protože v buňce je K hodně a Na málo – toto rozmístění nezbytné pro udržení patřičného napětí na membráně
    - není-li buňka schopna toto napětí z energetických důvodů udržet, dochází k jeho poklesu, mění se dráždivost buňky, její schopnost vést vzruch atd.
    - jiné rozložení iontů může také nastat při jejich odchýlných koncentracích - ↑ K vede ke ztrátě potenciálu a ochabnutí srdce v diastole
    - významný mechanismus = **reentry** (kroužení vzruchu – řešení = kardioverze) – vznik při poruše vedení v určité části myokardu, vedení zablokováno, ovšem dochází k jeho zpětnému šíření a kroužení v určité oblasti

#### DĚLENÍ ARYTHMIÍ

- podle místa vzniku:
  - **sinusové** – vznik v sinusovém = sinoatriálním uzlu
  - **supraventrikulární** – nad komorami → v oblasti síní a síňokomorového přechodu = junkce
  - **komorové** – v komorách
- podle mechanismu vzniku:
  - poruchy vzniku vzruchu
  - poruchy vedení
  - jejich kombinace

#### NEJVÝZNAMNĚJŠÍ TYPY:

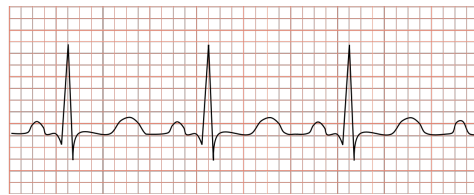
##### A. **TACHYKARDIE** – zrychlená srdeční činnost: **více než 90 stahů/min**

- zvyšuje srdeční výdej, ovšem po dosažení určité tepové frekvence výdej začíná klesat → zkrácením **diastoly** se zhoršuje plnění srdce krví a tím i preload
- tachykardie **zvyšuje spotřebu O<sub>2</sub> v myokardu** a **zkracuje diastolu** a tím i dobu, kdy se srdce prokrvuje

- zdravé srdce reaguje ↑ průtoku, u ischemického srdce je možnost limitována → vede k ischemii a bolestem

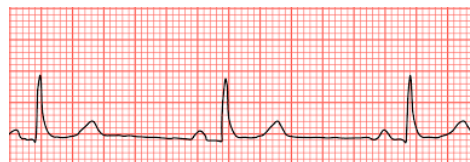
#### - TYPY:

- běžný stav = **sinusová tachykardie** – zrychlení podmíněno zvýšenou aktivitou SY (fyzická námaha, rozrušení)
- **supraventrikulární** – vzniká abnormálními elektrickými ději v oblasti síní, může mít záchvatovitý charakter, někdy i u zdravého, častější a delší → signalizují závažnější poruchu
- **komorová** – závažný stav, vyžaduje urgentní zásah, vznik v komorách, hrozí přechod ve fibrilaci komory



#### B. **BRADYKARDIE** – zpomalená srdeční činnost, hranice = **60 stahů/min** (u trénovaných osob s převahou PASY může být v klidu ještě nižší)

- vedou k ní i nitrolební hypertenze, vlivy léků a toxických látek
- stav, kdy srdce tepe pomalejší stimulací ze sinusového uzlu = **sinusová bradykardie**
- jako bradykardie se mohou projevovat i další poruchy rytmu:
  - stavy s **poruchou převodu ze síní na komoru**
  - náhradní pomalejší rytmy (neuplatňuje-li se rytmus sinusový):
    - **junkční rytmus** – z oblasti síňokomorové junkce
    - **idioventrikulární** – vzniká v komorách



#### C. **EXTRASYSTOLY** – předčasné stahy vzniklé v různých částech srdce mimo sinusový uzel

- občasné extrasystoly i u zdravých osob – vnímány jako přeskočení srdce
- supraventrikulární
- komorové (častější a opakované jsou závažné)

**Ventricular Extrasystole**



#### D. **FIBRILACE A FLUTTER** – závažné arytmie

- spočívají v **nekoordinované abnormální elektrické aktivitě**
- vedou k nedostatečné mechanické aktivitě svaloviny → **ta se nestahuje, jen se trvale chvěje** → vypuzení krve je z postiženého oddílu minimální

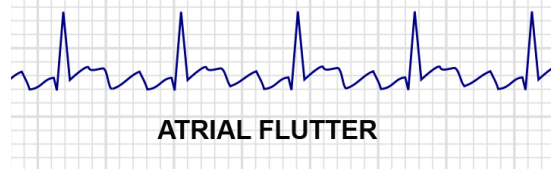
- **FIBRILACE SÍNÍ** – poměrně častá, výskyt ve ↑ věku (u mladších k ní vedou mitrální vady s dilatací síní nebo ↑ funkce štítné žlázy)

- **naprosto nepravidelná srdeční aktivita a puls**
- síně se nestahují a elektrické vzruchy se ze síní na komory šíří zcela nepravidelně
- zhoršuje výkon srdce, v síních může vznikat trombus a vést k embolizaci



**ATRIAL FIBRILLATION**

- **FLUTTER SÍNÍ** – spojen s **↑ převodem vzruchu na komory**, které tepou tak rychle, že může dojít k vyčerpání srdce



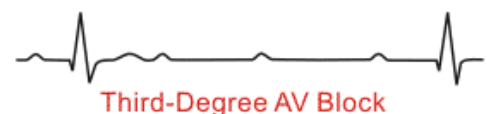
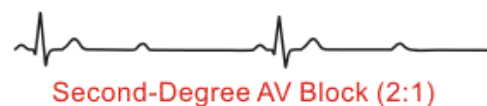
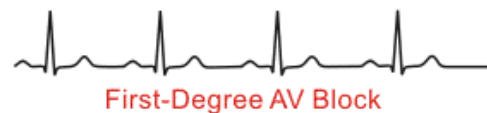
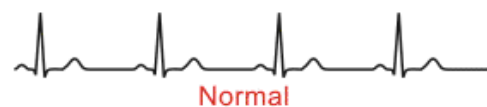
**ATRIAL FLUTTER**

- **FIBRILACE KOMOR** – akutní život ohrožující stav vyžadující okamžitou resuscitaci (umělé dýchání + masáž srdce) a defibrilaci

- **srdeční výdej roven téměř nule**, není hmatný puls, **bez EKG jej není možné odlišit od zástavy**
- vznik často při akutním IM v důsledku silné elektrické nestability srdce provázené ↑ aktivitou SY
- jiná příčina: konečné stavy srdečního ON, úraz elektrickým proudem
- **defibrilace**: jediná možnost zrušení fibrilace komor, **elektrický výboj vymaže chaotickou elektrickou aktivitu** při fibrilaci → může se obnovit normální rytmus

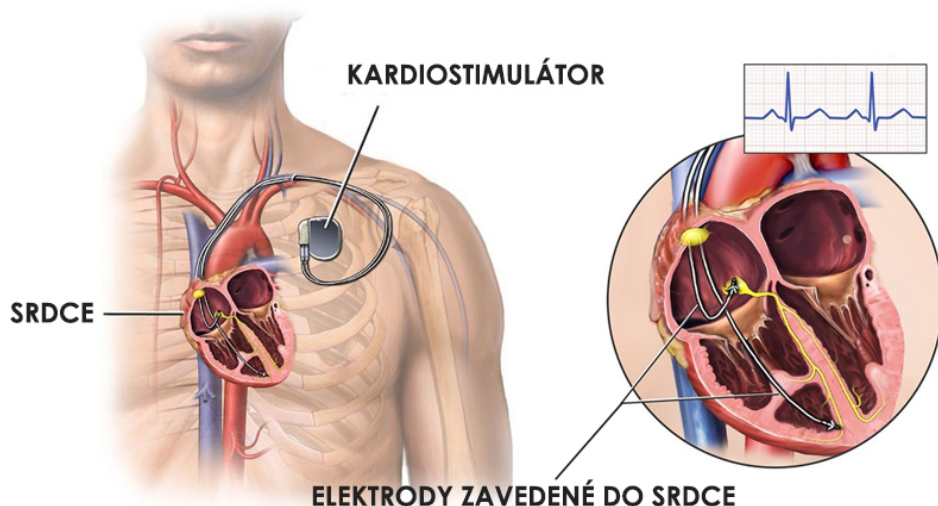
E. **PORUCHY VEDENÍ (BLOKÁDY)** – narušeno vedení elektrického vzruchu v převodním systému:

- **sinoatriální blokáda** – přerušeno vedení ze sinusového uzlu na síně
- **atrioventrikulární (AV, síňokomorová)** - častější
  - obecně se rozlišují na 3 stupně:
    - I. zpomalení
    - II. částečná blokáda – vzruch se někdy převede, někdy ne
    - III. úplná blokáda – nic se nepřevede
  - k blokádám vede ischemie, převaha PASY, některé léky
  - **AV blokáda III. stupně** vede k úplné zástavě převodu ze síní na komory, to znamená, že komory se přestanou stahovat, ↓ srdeční výdej → **bezvědomí**
  - naštěstí se po určité době aktivuje v komorách nižší centrum převodního systému → zabezpečí srdeční výdej a oběh (záchvaty a bezvědomí zde – *Adams-Stokesovy záchvaty*)



\***Kardiostimulace:** proces, jímž se uměle vyvolává v srdci elektrická aktivita → stahy

- umožňuje pravidelnou, koordinovanou srdeční činnost
- indikace: ZÁVAŽNÉ BLOKÁDY



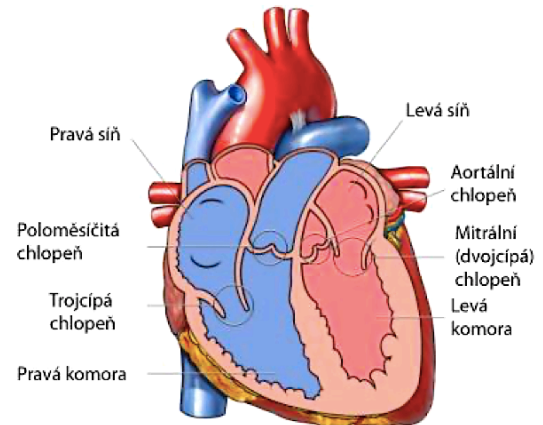
## 28. PORUCHA PRŮTOKU KRVE SRDEČNÍMI ODDÍLY – CHLOPENNÍ VADY.

### CHLOPNĚ

- průtok krve srdečními oddíly usměrňován především CHLOPNĚMI
- jejich poškození a poruchy = **chlopenní vady** – jsou hlavní příčinou poruchy průtoku krve srdečními oddíly
- vady, při nichž je narušena cirkulace mezi L a P částí srdce = **vady zkratové**

### SRDEČNÍ CHLOPENNÍ VADY

- dělí se podle:
  - postižení jednotlivé chlopně: **aortální, mitrální, pulmonální, trikuspidální**
  - CHARAKTERU PORUCHY:
    - **STENÓZA** (zúžení) – cípy chlopně se **nedostatečně otevírají** = protékající krev tak hůře odtéká do následujícího oddílu a může se hromadit v oddílu před chlopní
    - **INSUFICIENCE** (nedomykavost) – cípy chlopně se **nedostatečně uzavírají** = umožňují tak zpětný tok krve (**regurgitaci**) do oddílu před chlopní
  - při poruchách průtoku chlopněmi se mění **laminární proudění krve na turbulentní = šelesty**
    - porucha proudění během systoly (systolický šelest): mitrální insuficience, aortální stenóza
    - porucha proudění během diastoly (diastolický šelest): mitrální stenóza, aortální insuficience
  - PODLE VZNIKU:
    - **vrozené** – obvykle součástí komplexů vad s dalšími defekty – př. přepážky
    - **získané** – zejm. zánětem endokardu a chlopní = **endokarditidy** → ty jsou buď **revmatické** (revmatická horečka po streptokokové infekci) nebo **infekční** (bakteriální infekce), získané postihují hlavně levé srdce



### CHLOPENNÍ VADY V LEVÉM SRDCI

- **FYZIOLOGICKY:**
  - během diastoly je v L srdci **otevřena mitrální chlopeň** a krev protéká volně ze síně do komory
  - **aortální chlopeň je uzavřena**, protože v aortě je tlak na úrovni diastolického tlaku, zatímco v L komoře je stejný jako v L síni a mnohem nižší
  - **při systole stoupající tlak v L komoře uzavře mitrální chlopeň** a po dosažení tlaku v aortě **otevře aortální chlopeň**, čímž dochází k ejekci krve
  - po ukončení systoly **tlak v komoře prudce ↓**, což **vede k uzavěru aortální chlopně** a klesne-li tlak pod úroveň tlaku v L síni, otevírá se chlopeň mitrální
- **MITRÁLNÍ STENÓZA**
  - poměrně častá, vzniká nejčastěji **jako následek revmatické endokarditidy**
  - srůst a poškození cípů chlopně **vedou k zúžení prostoru mezi LS a LK** → během diastoly je narušen průtok krve (**diastolický šelest**) → krev se hromadí v LS (mohou vznikat nástěnné tromby a embolizovat do velkého oběhu) → (podobně jako při selhání L srdce) ↑ tlak LS se přenáší do plicních žil a kapilár (**postkapilární plicní hypertenze**)
  - **plicní hypertenze vyvolá následnou hypertrofii PK** – ta dilatuje, způsobí **relativní insuficienci trikuspidální chlopně** s následnou dilatací PS a přenesení městnání do velkého oběhu!
  - **PROJEVY:** dušnost, plicní otok, přetěžování P komory (plnicí tlak na rozdíl od selhání L komory není ↑)
- **MITRÁLNÍ INSUFICIENCE**
  - mitrální chlopeň se během **systoly nedostatečně uzavírá** → krev protéká zpět z komory do síně (**systolický šelest**) → LS se rozšiřuje a hypertrofuje, objemově je přetěžována i LK, která může selhávat
  - **PŘÍČINA:** **porucha cípů chlopně nebo závěsného aparátu** (jizvení či ruptura papilárního svalu nebo šlašinek)

- **AORTÁLNÍ STENÓZA**

- **PŘÍČINY** — revmatická endokarditida 10%, dvojcípá aortální chlopeč 40%, senilní typ 50%
- chlopeč se během systoly nedostatečně otevírá, **LK musí čerpat krev proti zvýšenému odporu** → **hypertrofie, později selhání** (šelest systolický)
- nedostatek vypuzení krve se může projevit na srdci samotném → zhoršené prokrvení myokardu → bolest za hrudní kostí (*stenokardie*) nebo poruchy prokrvení a funkce mozku (krátké bezvědomí)
- NEJČASTĚJŠÍ **SMRTÍČÍ** CHLOPENNÍ VADA!

- **AORTÁLNÍ INSUFICIENCE**

- = ŠELEST DIASTOLICKÝ
- aortální chlopeč se **během diastoly nedostatečně uzavírá** a krev teče zpět z aorty do LK (diastolický šelest)
- LK objemově přetěžována, později selhává – porucha se přenáší i na ostatní srdeční oddíly, takže **v konečné fázi nacházíme hypertrofii a dilataci všech srdečních oddílů**
- **PŘÍČINA:** postižení vlastní chlopně nebo postižení aorty (*luetická aortitis, Marfanův sy, disekce aorty*)

- **MITRÁLNÍ PROLAPS**

- zvětšení cípů mitrální chlopně (při systole se vyklenují – prolabují – do LS)
- mikroskopicky je v chlopni zvýšený obsah hlenovitých hmot (kyselých mukopolysacharidů)

## CHLOPENNÍ VADY V PRAVÉM SRDCI

- samostatně jsou méně časté, většinou sdružené s jinými, často vrozenými vadami
- **TRIKUSPIDÁLNÍ STENÓZA**
  - vzácná vada, vzniká při *revmatické endokarditidě* nebo v rámci *karcinoidového syndromu*
- **TRIKUSPIDÁLNÍ INSUFICIENCE**
  - zpravidla **relativní** při dilataci PK, případně vzniká při *porevmatickém zkrácení cípů, karcinoidovém syndromu, infekční endokarditidě*
- **PULMONÁLNÍ STENÓZA** – nejprve hypertrofie PK – klinicky obraz selhání pravého srdce
- **PULMONÁLNÍ INSUFICIENCE** – auskultačně šelest nad plicnicí

## SRDEČNÍ CÍRKULAČNÍ ZKRATY

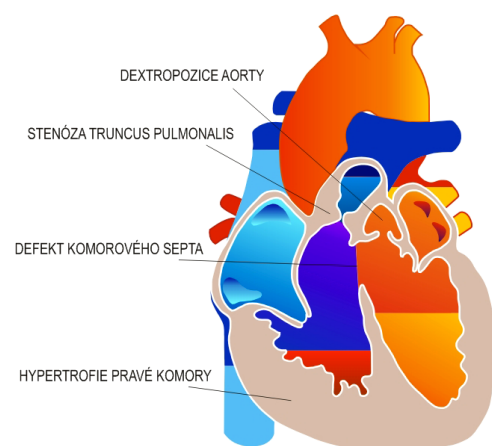
- anomální komunikace mezi L a P částí srdce – krev si při svém toku zkracuje cestu
- zkrat může být v srdci nebo cévách z něj přímo vycházejících

- **PRAVOLEVÉ ZKRATY**

- část krve protéká ještě **před okysličením** v plicích do velkého oběhu
- v tepenné krvi se ↓ obsah O<sub>2</sub> (*hypoxémie*) a dochází k **cyanóze** centrálního typu
- tyto vady často vrozené (tzv. modré děti)
- př. u tzv. cyanotických srdečních vad (tzv. *Fallotova tetralogie*)

- **LEVOPRAVÉ ZKRATY**

- situace opačná – nedochází ke ↓ O<sub>2</sub> v krvi arteriální, **ale přetěžuje se plicní oběh** → vznik **plicní hypertenze** (hyperkinetické) → může způsobit otočení toku krve a zkrat se tak druhotně stává pravolevých i se vznikem cyanózy
- př. **vývojový defekt v síňovém septu** – tok krve nejprve z L síně do P (podle tlakového rozdílu), po dlouhodobém přetěžování malého oběhu tlak v P síni ↑ - tlakový gradient se změní a tok krve se obrátí
- další př. – *Botallov dučeje* po narození



*Fallotova tetralogie*



## 29. PORUCHY PROKRVENÍ MYOKARDU. MECHANISMUS VZNIKU ISCHÉMIE MYOKARDU, RIZIKOVÉ FAKTORY, PATOGENEZE VZNIKU, LOKÁLNÍ PROJEVY A DŮSLEDKY, PŘÍČINY A NÁSLEDKY ZÚŽENÍ KORONÁRNÍ ARTERIE. KLINICKÉ FORMY ISCHEMICKÉ CHOROBY SRDEČNÍ – AKUTNÍ KORONÁRNÍ SYNDROM, ANGINA PECTORIS.

### PROKRVENÍ MYOKARDU

- myokard je prokrvován dvěma věnčitými (koronárními) tepnami pouze v **diastole!** (zkracování diastoly vede k horšímu prokrvení myokardu)
- koronárními tepnami protéká **210 – 240 ml krve/min**
- do myokardu je dopraveno **42-48 ml kyslíku/min** – pracující srdeční sval **potřebuje 30ml** (=10% z celkové potřeby organismu)
- spotřeba O<sub>2</sub> v srdci se zvyšuje zejména při jeho zrychlené činnosti (tachykardii), zvýšené kontraktilitě (stimulovaná SY), zvýšeném napětí a vysokém tlak
- zvýšenou spotřebu O<sub>2</sub> si myokard dokáže zajistit pouze zvýšením průtoku – ten je možné zvýšit až 5x
- **REGULACE průtoku:**
  - děje se **místními** humorálními vlivy (**vazodilatace**)
  - nebo systémovou nervovou regulací = **sympato-adrenální stimulace**
    - v subepikardiálních vrstvách způsobuje adrenalin/noradrenalin **vasokonstrikci** (alfa adrenergní receptory)
    - v subendokardiálních vrstvách jsou beta<sub>2</sub>-adrenergní receptory = **vazodilataci**)
  - místní faktory mají vůči nervové regulaci dominantní účinek
  - v koronární cirkulaci má významnou vasodilatační roli **ADENOSIN** (katabolit degradace ATP → ADP vznikající při nedostatku kyslíku)
    - ten prostřednictvím receptorů snižuje vstup Ca<sup>2+</sup> do hladkých svalových bb. v medii koronárních arterií a arteriol → působí **vazodilataci**
  - vazodilatátory koronární cirkulace (**ATP, ADP, BRADYKININ, HISTAMIN, ACETYLCHOLIN**) jsou často závislé na intaktním endotelu, ve kterém indukují tvorbu NO a **PGI<sub>2</sub>** (PROSTACYKLINU)
  - lokální porucha endotelu v místě poškození může **snižovat účinek vazodilatátorů**
  - spotřeba je vyšší v LK a v její subendokardiální vrstvě

### MECHANISMUS VZNIKU ISCHEMIE MYOKARDU

- **ischemie** = stav, kdy dochází ke špatnému prokrvení orgánu → **hypoxie**, nedostatek živin, perzistence zplodin
- **PŘÍČINY** ischemie:
  - zvýšené nároky myokardu
  - snížená perfúze koronárních tepen (ateroskleróza)
  - nejčastější je kombinace obou
- **RIZIKOVÉ FAKTORY**
  - dlouhodobé zvýšení TK
  - vysoká hladina cholesterolu + fibrinogenu
  - DM
  - obezita, nízká tělesná aktivita
  - špatná výživa, alkohol, kouření
- **ETIOLOGIE VZNIKU**
  - lokální dysbalance faktorů (podíl endoteliální dysfunkce (↓ NO, PGI<sub>2</sub>), podíl zánětu)
  - koronární ateroskleróza
  - funkční poruchy (spasmus koronárních tepen)
  - cévní choroby – vaskulitidy, diabetická mikroangiopatie
  - ON srdce

### LOKÁLNÍ PROJEVY A DŮSLEDKY

- **ANGINA PECTORIS**
  - **stabilní** (chronická) – bolest jen při zátěži / stresu, centrální oblast hrudníku, vystřeluje do levého ramena, krku, zad
  - **nestabilní** (akutní, preinfarktová) – i v klidu, nestabilní aterosklerotické pláty, předchází vzniku infarktu
  - **Prinzmetalova** – spasmus koronárních tepen, mladší pacienti, bolest v klidu brzo ráno



- IM
- **NÁHLÁ KORONÁRNÍ SMRT**

#### PŘÍČINY A NÁSLEDKY ZÚŽENÍ KORONÁRNÍ ARTERIE

- **PŘÍČINY:** arteriální spasmus, ateroskleróza, trombus, trombembolie
  - za obstrukcí dochází ke stálé vazodilataci v důsledku hromadění krve s vazodilatačními látkami (dojde-li v tomto místě ke zvýšení i spotřeby O<sub>2</sub> – mohou se objevit známky ischemie myokardu)
- **NÁSLEDKY**
  - nedostatek ATP v myokardu → poruchy kontraktility, arytmie
  - hypoxie
  - acidóza
  - je-li poškozeno více než 40% myokardu – hrozí kardiogenní šok

### KLINICKÉ FORMY ISCHEMICKÉ CHOROBY SRDEČNÍ – AKUTNÍ KORONÁRNÍ SYNDROM, ANGINA PECTORIS.

#### ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ

= skupina chorobných stavů, jimž je společná ischemie

- **PŘÍČINY** ischemie:
  - **zvýšená potřeba kyslíku myokardem** – př. při zvýšené tělesné námaze
  - **snížení obsahu kyslíku v krvi** – př. těžká anémie, otrava CO, šok
  - **snížený průtok krve koronárními tepnami** – činí z 90% příčinu ICHS (nejčastěji na podkladě aterosklerózy, vzácně pak embolie do hlavních větví koronárních tepen)

#### KLINICKÉ FORMY ICHS:

- **ANGINA PECTORIS**
  - **KO:** svíravá bolest na hrudníku (*retrosternálně*), často vystřelující do krku a levé horní končetiny, která ale na rozdíl od IM netrvá celou dobu
  - **VZNIK:** nejčastěji na podkladě aterosklerotického poškození nebo spasmu koronárních tepen
    - **klinicky závažné je zúžení nad 75 %**, které se v klidu nemusí projevit, protože v klidu jsou nároky svaloviny srdce na kyslík dostatečně zajištěny
  - po ukončení zátěže a poklesu nároků myokardu na kyslík bolest na hrudi vymizí
  - biochemické laboratorní markery se **nezvyšují** – čímž vylučují přítomnost nekrózy (umožňují odlišení od IM)
  - **ROZDELENÍ:**
    - **Stabilní angina pectoris**
      - klasická bolestivá forma ICHS
      - vzniká při **námaze** a ustupuje v klidu (zhruba do 15 minut)
      - příčinou bolesti je zvýšená srdeční frekvence při ↑ námaze → klade vyšší nároky na zásobení myokardu krví a O<sub>2</sub>
      - ateroskleroticky zúžené tepny nestačí zvýšený průtok krve → ischemie = bolest
      - postihuje hlavně **subendokardiální vrstvy srdečního svalu** – trpí hypoxií
      - EKG: **deprese ST úseku**
    - **Vazospastická – Prinzmetalova**
      - vzniká v klidu a je způsobena spasmem cév (spasmus vede k přechodnému uzavření dané tepny)
      - ischemie postihuje **transmurální část srdce**
      - EKG: **elepace ST úseku**
    - **Nestabilní**
      - nově vzniklá nebo již existující, která se v průběhu 30 dní zhoršila
      - příčinou je akutní změna plátu – ruptura a následná tvorba trombů
      - vzrůstá nebezpečí pro přechod do akutního IM

- **AKUTNÍ KORONÁRNÍ SYNDROM**

- zahrnuje nejzávažnější formy ICHS → nestabilní AP a akutní IM
- **PATOGENEZE**: vzniká, když je nedostatek O<sub>2</sub> v myokardu a nemožnost ↑ průtoku krve kvůli koronárnímu zúžení – je tedy snížená koronární rezerva (poměr mezi max a klidovým průtokem koronární tepnou)
- **KO**: výskyt > 10min epizod stenokardií v posledních 24 hodinách; bolest (nemusí být vždy – chybět může zejména u osob s *diabetes mellitus*!), studený pot, tachykardie, slabost, nevolnost, nauzea, zvracení, úzkost

- **CHRONICKÁ ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ**

- následek proběhnutého infarktu nebo dlouhodobé anginy pectoris – výsledkem je vazivová jizva a hypertrofie zbylého myokardu => rozvoj **CHCHS**

**LÉČBA A PREVENCE**: odstranění vyvolávající příčiny (ateroskleróza), snížení hladin cholesterolu

- při záchvatu se užívá **nitroglycin** pod jazyk (v případě nutnosti je zaveden *stent*)
- betablokátory snižují riziko AIM
- **aspirin** (kyselina acetylsalicylová) – prevence vzniku trombů na aterosklerotických plátech
- **DIAGNOSTIKA**: **troponin**, **kreatinkináza**

### 30. AKUTNÍ INFARKT MYOKARDU – MECHANISMUS VZNIKU, STÁDIA, DŮSLEDKY A KOMPLIKACE, EKG ZMĚNY, ZÁKLADNÍ TERAPEUTICKÉ PŘÍSTUPY.

#### INFARKT MYOKARDU

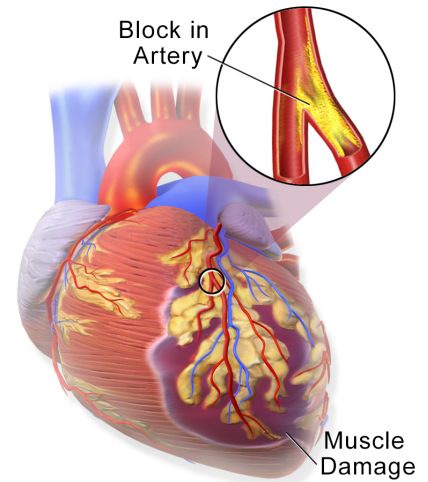
- IM je **akutní ložisková ischemická nekróza** srdečního svalu
- **VZNIK:** v důsledku náhlého uzavěru nebo progresu extrémního zúžení věnčité tepny, zásobující příslušnou oblast myokardu
  - ve více než 95 % je příčinou ateroskleróza věnčitých tepen s rupturou intimy a trombózou v místě aterosklerotického plátu

#### MECHANISMUS VZNIKU:

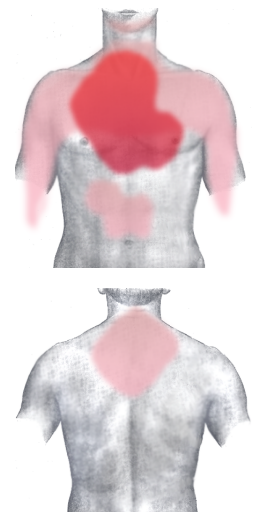
- vzniká v důsledku **úplné zástavy perfúze v některé části myokardu**
- nejčastější příčinou je okluze věnčité tepny **trombem vzniklým na fisuře prasklého ateromového plátu** → ve svalu vzniká nepoměr mezi potřebou a dodávkou  $O_2$  a vyvíjí se ischemie → nekróza **po 20 min**
- nedostatek  $O_2$  způsobí, že myokard není schopen vyrobit dostatečné množství ATP oxidační fosforylaci (z glukózy, glykogenu, MK, laktátu, ketolátů a AMK; myokard má jen malou schopnost vyrábět ATP anaerobní glykolýzou)
- **Nedostatek ATP má za následek:** ↓ kontraktility, ↓ diastolické relaxace, narušení membránových iontových a elektrických dějů (za kritickou se považuje ↑ intracelulární koncentrace  $Ca$ )
- **V KARDIOMYOCYTU:**
  - 1. dojde v důsledku nedostatku ATP ke ↑ hladiny  $Ca^{2+}$  → to může aktivovat enzymy, které **poškodí jeho vnitřní strukturu a cytoplasmatickou membránu**
  - 2. dochází také k **hromadění laktátu a MK**, které mohou **poškozovat buněčnou membránu**
  - 3. je přítomna intracelulární **acidóza**, což ovlivňuje  $Na^+/H^+$  a  $Na^+/Ca^{2+}$  pumpy, které ↑ intracelulární hladinu  $Na^+$  a  $Ca^{2+}$
  - 4. z kardiomyocytů **uniká  $K^+$** , což vede k rozvratu membránového potenciálu a **poruchám repolarizace membrány** (membrána je **trvale depolarizována**; na EKG vzniká **elevace ST úseku**)
  - sled těchto dějů způsobí nekrózu kardiomyocytů

#### ROZDĚLENÍ:

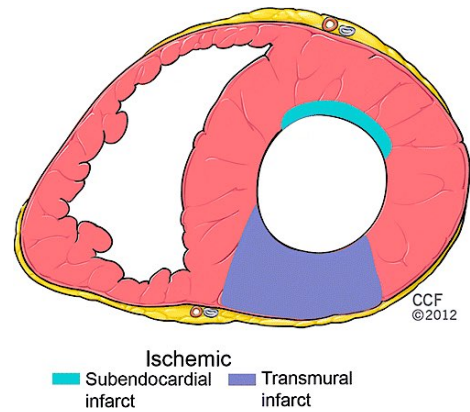
- *podle velikosti:* transmurální, netransmurální, laboratorní
- *podle stadia:* akutní, subakutní, chronické
- *podle lokalizace:* přední stěny, anteroseptální, anterolaterální, vysoký laterální, diafragmatický, zadní, cirkulární, pravé komory
- **TRANSMURÁLNÍ IM** (Q-infarkt)
  - je charakterizován na EKG vývojem **patologického Q-kmitu** (ve všech stádiích)
  - postihuje **celou stěnu** (endokard, myokard i epikard)
  - patologický Q-kmit odpovídá nekróze myokardu nebo již vytvořené jizvě
- **a) akutní transmurální IM:** mimo patologický Q-kmit je typickou změnou **Pardeeho vlna** (vysoká elevace ST úseku, která přímo přechází do vlny T)
  - v prvních min (hod) může Pardeeho vlnu předcházet vysoká špičatá pozitivní vlna T
- **b) subakutní transmurální IM:** oproti nálezu při akutní ischemii jsou změny na úseku ST a vlně T
  - Q-kmit zůstává a prohlubuje se
  - úsek ST se začíná vracet k izoelektrické linii (**postupně mizí elevace ST**)
  - T vlna: s vymizením (či ↓) elevace ST dochází ke vzniku terminální negativity T vlny, která přechází až v symetricky negativní, tzv. **koronární T** (inverze T vlny)



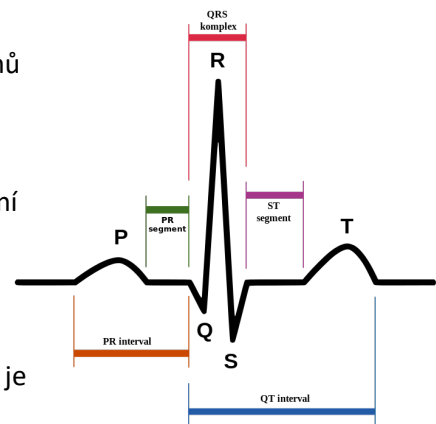
Heart Attack



- **c) stav po IM** (chronické stadium): často jedinou známkou stavu po IM je perzistence Q-kmitu, oproti subakutnímu IM dochází opět ke změnám na úseku ST a na vlně T:
  - **úsek ST** může být normální, tzn. izoelektrický nebo přetrvává elevace ST jako známka aneurysmat
  - **vlna T** – může být pozitivní i trvale negativní



- **NETRANSMURÁLNÍ IM** (non-Q, subendokardiální)
  - nepostihuje celou stěnu srdeční, nekróza se vyvíjí jen v oblasti subendokardu → **nevede ke vzniku patologického kmitu Q**
  - bývá častý v přední a laterální oblasti
  - Změny postihují:
    - ST úsek s eventuelní **deprezí**
    - T vlnu s plochým nebo preterminálně negat. T, popř. již zcela jasným koronárním T
- **a) akutní a subakutní** - nemusí se na EKG od sebe zřetelně odlišovat
  - často lze odlišit jen podle bolesti na hrudi nebo pozitivitě vzestupu enzymů (myoglobin, CK, AST, ALT)
  - na EKG je zachovalý kmit R (ten svědčí pro netransmurální lézi)
  - hlavní patologickou EKG známkou je symetrické, **negativní, koronární T**
  - ST úsek může být izoelektrický, popř. jeho deprese může svědčit pro akutní stadium
- **b) stav po netransmurálním IM** (chronické stadium)
  - není patologický Q-kmit
  - ST úsek je izoelektrický - netransmurální IM nevede k aneurysmatu
  - T vlna - její negativita (koronární T) se postupně vrací k normálu a na EKG je nález ploché negativního T, plochého T nebo je T vlna pozitivní
  - v řadě případů se chronické stadium projeví na EKG nálezem, který hodnotíme jako normální tvar křivky a prodělaný IM zjišťujeme jen anamnesticky



## FUNKČNÍ KOMPLIKACE (DŮSLEDKY)

- nekrotická část myokardu se nekontrahuje nebo se kontrahuje málo, což má za následek:
  - ↓ **srdeční výdej** → ↓ **perfúze orgánů a hypotenze**
  - hypotenze a bolest → aktivace autonomního NS → nauzea, pocení, tachykardie, studená a zpotená kůže; ↑ periferní rezistence v systémovém oběhu a ↑ kontraktility → ↑ spotřeba O<sub>2</sub> myokardem = bludný kruh
  - městnání v plicích při selhávající levé komoře → edém
  - arytmie
  - srdeční selhání → kardiogenní šok
- **ANATOMICKÉ KOMPLIKACE**
  - zánět osrdečníku → difuzní nebo nad ložiskem infarktu
  - nástěnné tromby → zdroj embolů
  - vyklenutí stěny levé komory → možnost ruptury
  - ruptura stěny myokardu
  - infarkt papilárního svaly a jeho ruptura → mitrální nedomykavost
- **DYSFUNKCE KOMOR:**
  - časná dysfunkce komory se rozvíjí za 5- 6s po uzavření koronární cévy
  - projevuje se jako:
    - Hypokineze až akineze – až vymizení kontrakcí v ischemickém ložisku
    - dyskineze – paradoxní systolické vyklenování v postižené části myokardu
    - hyperkineze – kompenzační zesílení kontrakcí svaloviny v okolí postižené části myokardu
  - hlavním následkem časně dysfunkce je pokles ejekční frakce (EF) a srdečního výdeje
  - k poklesu ejekční frakce dochází už za 15 s po uzavření koronární arterie
  - Klasifikuje se následovně:
    - EF > 55 % = normální

- EF 45-55 % = lehce ↓
- EF 35-45 % = výrazně ↓
- EF < 35 % = velký rozsah infarktu, špatná prognóza
- EF 15-20 % = hodnoty typické pro kardiogenní šok

### LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA:

- ↑ **sérových hladin látek**, které se uvolňují při stresových stavech a cytoplazmatických proteinů v důsledku nekrózy buněk
- ↑ **koncentrace cytoplazmatických proteinů** má určité časové zpoždění, informují o proběhlém infarktu
- ↑ **se tedy kortizol a glykemie, leukocyty a později sedimentace**
- **Myoglobin**: nespecifický (je i v ostatních svaích), detek. za 2-4 hod, po 24 hod se vrací k normálu
- **Myokardiální izoenzym kreatinkinázy (CK-MB)**: specifická, detekovatelná za 3-4 hod
- **Troponin T a I**: specifické (ale může se zvýšit i při extrémní fyzické zátěži nebo poškození ledvin), detek. je za 3-4 hod, vrchol má za 12-24 hod a může přetrvávat 1-2 týdny
- **Kreatinkináza (CK)**: ↑ za 4-8 hod, do normálu se vrací za 48-72 hod, nespecifická (zdrojem mohou být i kosterní svaly)
- **Aspartátaminotransferáza (AST)**: nespec. (játra), detek. za 4-8 hod, max 16-48 hod, ↓ za 3-6 dnů
- **Laktát-dehydrogenáza (LDH)**: ↑ se pomalu, přetrvává 7-10 dnů

### REMODELACE

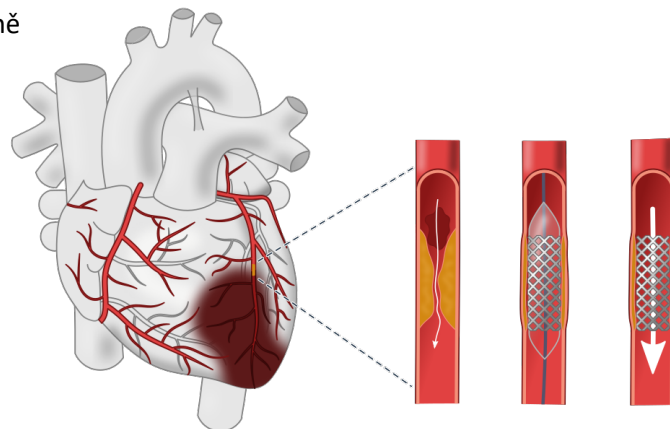
- nekróza se hojí **jizvou**
- remodelace komory po prodělaném infarktu má kompenzovat výpadek zjizvené tkáně
- podstatou remodelace je hypertrofie buněk, která vzniká v důsledku metabolických změn kardiomyocytů
- remodelace je však vždy nedokonalá, zvyšuje práci zachovaných oblastí srdeční svaloviny a ztěžuje vyprazdňování srdce
- v dlouhodobém horizontu může podporovat, a nebo způsobit selhání srdce
- dvě hlavní formy jsou:
  - ložisková dilatace (aneurysma) komory
  - celková dilatace komory

### PREVENCE:

- Nejdůležitější preventivní opatření spočívají ve:
  - včasné rekanalizaci cévy – umožňuje zachránit co nejvíce svaloviny
  - snížení nitrokomorového (hl. systolického) tlaku

### TERAPIE:

- **Prehospitalizační**: co nejrychleji pacienta dostat do nemocnice
  - pacienta uvést do klidu – poloha v polosedě
  - podání nitrátu (zlepší perfuzi myokardu a sníží metabolické nároky svalů)
  - podání antikoagulační látky → kyselina acetylsalicylová
  - tlumení bolesti, podání kyslíku, podání atropinu při bradykardii (prevence arytmií), podání s-blokátorů při tachykardii (prevence arytmií)
- **Hospitalizační**
  - primární koronární angioplastika (PCI)
  - koronární arteriální náhradní štěp (CABG); jen výjimečně
  - farmakoterapie



## 31. PŘEHLED NEJČASTĚJŠÍCH A POPULAČNĚ NEJZÁVAŽNĚJŠÍCH RESPIRAČNÍCH NEMOCÍ. RIZIKOVÉ FAKTORY. PNEUMONIE. NÁDOROVÁ PLICNÍ ONEMOCNĚNÍ- RIZIKOVÉ FAKTORY, KOMPENZACE, DŮSLEDKY.

**RIZIKOVÉ FAKTORY** – kouření (i pasivní), znečištěné prostředí, časté záněty, alergie

- plicní choroby úzce souvisí s postižením srdce → většinou dochází k **vazokonstrikci** v plicním řečišti, díky nedostatku O<sub>2</sub> → plicní hypertenze → **cor pulmonale**

### 1. RESTRIKČNÍ PORUCHY

- redukce funkčního parenchymu plic, omezení dýchacích pohybů (omezení rozpínání plic)
- z vnějších příčin - hypoventilace → snížená compliance
- změnou plicního parenchymu
- **ROZDĚLENÍ:**
  - **AKUTNÍ:**
    - **SYNDROM DECHOVÉ TÍSNĚ/ SYNDROM RESPIRAČNÍ TÍSNĚ**
      - **RDS** – postihuje předčasně narozené děti s nezralými plícemi a nedostatkem surfaktantu
      - **ARDS**
        - selhání respirace **u dospělých** se zdravými plícemi a bez selhávání LK
        - **PŘÍČINA:** difúzní poškození plic způsobené toxiny, tukovou embolií, trauma (hypovolemický šok, hemoragie), aspirace žaludečního obsahu, infekce, SIRS, masivní transfúze krve, popáleniny ...
        - zvýšená permeabilita kapilár
        - tekutina bohatá na proteiny v alveolech
        - tvorba hyalinních blanek na alveolech
        - poškozená tvorba / složení surfaktantu
        - ↓ compliance (poddajnost) plic – zhoršené výměny plynů, difúzní mikroatektáza
        - hypoxémie, dušnost, hyperventilace, hypokapnie
        - mortalita 50 – 70%
        - **TERAPIE:** není žádná specifická léčba, glukokortikoidy, surfaktant v aerosolu, NO inhalace, vazodilatace
  - **CHRONICKÉ:**
    - **PLICNÍ FIBRÓZY**
      - ztlušťování alveolokapilární membrány → narušená difuze O<sub>2</sub>
      - plíce méně poddajné → zvýšení nádechového úsilí
      - restriktivní charakter
    - **INTERSTICIÁLNÍ NEMOCI PLIC**
      - tkáň mezi výstelkou alveolu a endotelu plicních kapilár
        - → zmnožení vaziva, zesílení interalveolárních sept, porucha difúze pro kyslík
        - → snížená: COMPLIANCE, VITÁLNÍ KAPACITY, FUNKČNÍ REZIDUÁLNÍ OBJEM FRV, DIFUZNÍ KAPACITY
    - **PŘÍKLADY:** sarkoidóza, idiopatická pulmonární fibróza, pneumokoniózy, poléková plicní fibróza, postradiační plicní fibróza
    - **NÁSLEDEK:** hypoxemie, hyperventilace, později klidová hypoxémie a hypoventilace, plicní hypertenze → cor pulmonale, těžká respirační insuficience

### 2. OBSTRUKČNÍ PORUCHY

- **BRONCHIÁLNÍ OBSTRUKCE** - cizí těleso, nádor, zánět, uzliny...)
- **ATELEKTÁZA**
  - nerozvinutí plic po narození
  - nezralí novorozenci, kteří mají nedostatečnou produkci surfaktantu;
    - poruchy ventilace v důsledku poškození CNS, či deformací hrudníku
    - masivní aspirace plodové vody při komplikovaném porodu
- **KOLAPS PLIC**
  - **nevzdušnost původně normální plíce** - vzniká neprůchodností bronchů (vzduch za překážkou postupně vstřebán), změně tlaku v pleurální dutině (pneumothorax)
    - obstrukční (cizí těleso/nádor)



- kompenzační (hydrothorax)
- **ASTHMA BRONCHIALE**
  - záchvatovitá dušnost vyvolaná bronchospasmem - ztížený výdech
  - PROJEVY: spasmus hladké svaloviny, edém, zvýšená tvorba hlenu
- **CHOPN** (emfyzém, chronická bronchitida)
  - chronický zánět s **oxidačním stresem** a nerovnováha mezi **proteázovým a** antiproteázovým systémem
  - snížení výdechové rychlosti a zvýšený odpor dýchacích cest, ↓ elasticity
  - patří sem:
    - **chronická bronchitida** - nerovnováha mezi ventilací a perfúzí → hypoxémie a cyanóza → plicní hypertenze
    - **emfyzém** - zvětšení mrtvého prostoru a ↑ dechové úsilí
  - rizikovým faktorem je kouření
- **PNEUMÓNIE**- intersticiální/alveolární (lobární/bronchopneumonie)
  - narušení ventilace, perfúze + difuze
  - je akutní nebo chronicky probíhající zánět plicního parenchymu na podkladě infekční, alergické, fyzikální nebo chemické noxy
  - zánět na úrovni respiračních bronchiolů, alveolárních prostor a intersticia
  - v celosvětovém měřítku jsou pneumonie 3. nejčastější příčinou smrti
  - patří mezi nejčastější zánětlivá onemocnění vůbec

+

- **PNEUMOTHORAX**
  - stav, kdy do interpleurálního prostoru vnikne vzduch → kolaps plic z důvodu vyrovnání tlaků
  - vnější, vnitřní, záklopkový, iatrogenní
- **HYDROTHORAX**
  - tekutina v pohrudniční dutině
  - při hypoalbuminemii, selhání P srdce – transsudát, exsudát při pneumonii
- **PLICNÍ EMBOLIE**
  - uvolnění trombu z hlubokých вен DKK
  - masivní → náhlá smrt (selhání P srdce)
  - submasivní → plicní infarkt
  - mikro - plicní hypertenze prekapilárního typu
  - dušnost, bolest na hrudi, tachypnoe, tachykardie

## NÁDOROVÁ PLICNÍ ONEMOCNĚNÍ – RIZIKOVÉ FAKTORY, KOMPENZACE, DŮSLEDKY.

- patří mezi **restrikční ON** – sníží se velikost difuzní plochy – hypoxemie, dyspnoe, hypertenze plic
- primární vznikají přímo v plicích a sekundární metastázami (nejčastěji hematogenní) z jiných orgánů
- většinou narušují funkci plic
- pokud rychle rostou → **destrukce parenchymu → smrt**
- pokud **metastazují do lymfatických uzlin a cest → plicní edém**
- sníží se difúzní plocha plic → restrikce → snížená vitální kapacita, reziduální kapacita, hypoxemie, cyanóza, námahová dušnost
- zúžení dýchacích cest → dušnost, kašel
- mohou mít endokrinní aktivitu → **paraneoplastický syndrom**
  - **ADH** – snížení osmolarity plazmy, hypotonická hypoventilace
  - **ACTH** – působí na kůru nadledvin → produkce glukokortikoidů ↑ hladina Glu v krvi, glukoneogeneze z AMK za ↑ proteolýzy → nádorová kachexie (pacient hubne)
  - ↑ **parathormonu** (hyperkalcémie), **Cushingův sy**, koagulopatie, osteoartropatie, neuromuskulární syndromy

**A) BENIGNÍ** – **chondrohamartom** (nejčastější benigní nádor plic tvořený abnormálně uspořádanou směsí tkání normálně se vyskytujících v plicích: chrupavka, tuková a vazivová tkáň, štěrby vystlané respiračním epitelem), **papilom, adenom, lipom, leiomyom**..



## B) MALIGNÍ

**BRONCHOGENNÍ KARCINOM** (karcinom průdušek i plicního parenchymu):

- jeden z nejčastějších a nejvýznamnějších zhoubných nádorů
- výskyt především mezi 55-65 rokem, muži:ženy - 2:1
- v době diagnózy má již 50 % osob metastázy
- nevykazuje časně příznaky – jakmile se příznaky objeví, jedná se o karcinom již v pokročilém stádiu
- dělí se na **malobuněčný** karcinom (ten mívá již při diagnóze metastázy) a **nemalobuněčný** karcinom = toto dělení má význam pro léčbu (malobuněčný = chemoterapie, nemalobuněčný = chirurgická léčba)

1. **NEMALOBUNĚČNÉ KARCINOMY** – rostou pomaleji než malobuněčný, proto se řeší chirurgicky

- dlaždicobuněčné karcinomy
- adenokarcinomy a adenokarcinomy in situ
- velkobuněčné karcinomy

2. **NEUROENDOKRINNÍ KARCINOMY G3 (malobuněčné karcinomy)** – vychází z neuroendokrinních buněk rozptýlených ve sliznici bronchů, nádorové buňky uvolňují různé působky – **paraneoplastická produkce ACTH** (vzniká Cushingův syndrom), **hyperkalcemie**, **hypofosfatémie**, **karcinoidový syndrom**

3. smíšené nádory

### ETIOLOGIE A PATOGENEZE:

- **exogenní vlivy:** cigaretový kouř (i pasivní kuřáci), znečištěné životní prostředí, radioaktivní minerály jako uran (horníci), nebo prach s obsahem arsenu, niklu, chromu či urania, jednoznačně prokázán je vliv azbestu
- **endogenní vlivy:**
  - dědičnost
  - zvýšená aktivita cytochromu P450 (zvýšená tvorba karcinogenů z cigaretového kouře)
  - stupňovité hromadění genetických abnormalit, které vyústí v maligní zvrát bronchiálního či plicního epitelu
- každý podtyp karcinomu vykazuje jinou genetickou mutaci:
  - malobuněčný = mutace genu TP53 a genu RB
  - nemalobuněčný = inaktivace p16/CDKN2A, adenokarcinom = mutace onkogenu K-Ras

**ZMĚNY PLIC A KOMPLIKACE:** kolaps části plíce, bronchiektázie, zánětlivé změny => poststenotická bronchopneumonie, absces až gangréna či empyém hrudníku, dále nekróza nádorové hmoty → vznik kavern, kde může dojít ke krvácení

### METASTÁZY:

- lymfaticky: uzliny plicního hilu, mediastinální, krční
- hematogenně: nadledviny, játra, kosti, mozek

### KLINICKÉ PROJEVY:

#### a) intratorakální

- **kašel** (nejprve suchý, pak dochází k zánětlivé infiltraci v důsledku oslabení imunity dýchacích cest a vzniká kašel produktivní)
- **hemoptýza**
- **bolest na hrudi** (hlavně u **periferně** lokalizovaných nádorů)
- stridor (u **centrálně** uložených nádorů)
- **dušnost** (až v pokročilých stádiích → uzavření bronchu nádorem a kolaps části plíce za uzávěrem)
- méně často syndrom horní duté žíly, paréza *n. recurrens* (způsobí chrapot, změnu hlasu)
- dysfagie při kompresi jícnu
- výpotek při zhoršení odtoku lymfy
- z fyzikálního hlediska nádor naruší fyzikální vlastnosti plicní tkáně → je třeba větší práce plic, což se projeví dušností (nejprve námahovou, v pokročilém stádiu i klidovou), plicním zkratem → vznik hypoxémie až cyanózy

- pokud nádor prorůstá do dýchacích cest – způsobí zúžení a dráždění receptorů = kašel

#### b) extratorakální

- **při metastáze do CNS** – bolesti hlavy, porucha vidění, neurologické/psychické poruchy
- při metastáze do **kostí** – anémie, bolest, patologické fraktury
- metastázy do **jater** – ikterus

**Pancoastův nádor** – důsledek lokální progresy nádoru rostoucího v plicním hrotu, který může postihnout:

- **plexus brachialis** – kruté bolesti horní končetiny, paréza;
- **krční sympatickou pletěň** – vzniká *Hornerův syndrom* (mióza, ptóza, enoftalmus)

## 32. HYPOXIE ORGANISMU A PORUCHY TRANSPORTU KYSLÍKU.

**HYPOXIE** = nedostatek  $O_2$  v těle nebo v jednotlivých tkáních

- způsobena **snížením parciálního tlaku kyslíku** (normálně 10-13,3 kPa) v okolní atmosféře (př. vysokohorská nemoc) nebo **při patologických stavech organismu** (funkční porucha plic, krve a oběhového systému)
- **hypoxémie** = ↓  $O_2$  v arteriální krvi (anoxie = úplný nedostatek kyslíku)
  - aby se hypoxémie projevila hypoxií musí dojít k poklesu  $p_aO_2$  pod hodnoty 10 kPa = do té doby je saturační křivka pro kyslík v ploché fázi a saturace je dostatečná! (respirační systém reaguje na pokles  $pO_2$  až od 60 mmHg (8,0 kPa))
- **hyperkapnie** = zvýšené množství  $CO_2$  v arteriální krvi nad 45 mmHg (6kPa)
- **hypoxie** = nedostatek kyslíku v tkáních
- **asfyxie** = zástava dechu i srdeční činnosti (↓  $O_2$  a hromadění  $CO_2$ )
- **sufokace** = dušení
- **cyanóza** = množství deoxygenovaného Hg nad 50g/l
- **normoxémie** = dostatečné množství  $O_2$  v arteriální krvi (200ml/l krve  $O_2$ )

### REAKCE NA HYPOXIÍ

- **NA ÚROVNI BUŇKY:**
  - sníženo ATP - **snížení funkce ATP pump** – udržení elektrochemického potenciálu, bobtnání
  - $K^+$  se hromadí EC,  $Na^+$  IC – depolarizace, Cl- (IC)
  - **Snížují se regulační mechanismy**, funkce bb – proteosyntéza
  - Převládá anaerobní glykolýza – laktát – **MAC** - denaturace proteinů
  - $Ca^{2+}$  IC – ireverzibilní změny (proteázy, endonukleázy), destrukce lyzozomů, fosfolipáz BM → nekróza → zánět
- **LOKÁLNÍ REAKCE:**
  - **vasodilace** - reakce na nízký  $pO_2$  a zvýšenou produkci metabolitů
  - posun vazebné křivky hemoglobinu doprava
  - HIF- transkripce — **angiogeneze, erytropoetin**
  - dlouhodobě- fibrotická přestavba—svaly
- **SYSTÉMOVÁ ODPOVĚĎ:**
  - chemoreceptory- **tachypnoe**
  - sympatikus - **tachykardie**
  - erytropoetin- **polyglobulie** (cyanóza)
  - u anemií- **hyperkinetická cirkulace**

### KOMPENZAČNÍ MECHANISMY- SHRNUTO

- produkce **erytropoetinu** → víc ERY
- **vasodilace** na periférii
- **↑ průtoku krve**
- **hyperventilace**
- změna metabolismu na anaerobní → laktát → ↓ pH → **metabolická acidóza**
- uvolňování  $O_2$  z Hb (↑ pH v plicích → lepší vazba  $O_2$  na Hb)

### TYPY

#### 1. HYPOXICKÁ

- způsobená nízkým parciálním tlakem kyslíku v arteriální krvi (↓  $pO_2$  v atm. ↓  $pO_2$  v alveolech ↓  $pO_2$  v arteriální krvi)
- **PŘÍČINY:**
  - ↓  **$pO_2$  v atmosféře** (pobyt ve vysoké nadmořské výšce),
  - **hypoventilace** (porucha dechového centra, astma, CHOPN, cystická fibróza, restrikce)
  - **porucha difuze** (CF, edém plic, plicní emfyzém)
  - **nepoměr mezi ventilací/perfuzí** (obstrukce, arteriovenózní zkratky, embolie do plicních)

#### 2. ANEMICKÁ (transportní)

- při poklesu transportní kapacity krve

- $pO_2$  arteriální krve normální, ale **množství Hb** schopného vázat  $O_2$  **snížené**
- **PŘÍČINY:**
  - **anémie** (snížená koncentrace Hb, nedostatek erytrocytů, abnormální Hb)
  - **otrava CO (karboxyhemoglobin)**

### 3. CÍRKULAČNÍ/ ISCHEMICKÁ (stagnační)

- při poklesu průtoku krve, normální  $pO_2$  v krvi
- **PŘÍČINY: srdeční zástava, šok, srdeční selhání, intravaskulární obstrukce, embolie, trombembolie**
- při ↓ TK
- narušení mikrocirkulace – např. při poranění, okluzi

### 4. HISTOTOXICKÁ

- bb nejsou schopné využít  $O_2$  – porucha mitochondrií
- **otrava kyanidy, alkohol, kobalt, beri-beri**

#### Shrnutí

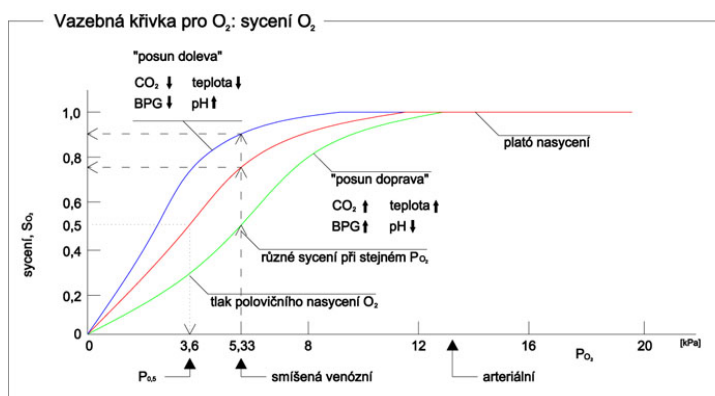
| 4 základní typy hypoxií:  |                         |
|---------------------------|-------------------------|
| 1. hypoxická              | • ↓ $pO_2$ v krvi       |
| 2. anemická               | • ↓ hemoglobin          |
| 3. ischemická = stagnační | • ↑ A-V difference      |
| 4. histotoxická           | • ↓ Až 0 A-V difference |

### PORUCHY TRANSPORTU $O_2$

- $O_2$  je transportován ve formě **oxyhemoglobinu (197ml)**, jen malá část je **rozpuštěná (3ml)** v plazmě
- pokud by krev transportovala jen rozpuštěný  $O_2$ , muselo by srdce přečerpávat 80 ml krve/min místo 5 l transportní kapacitu krve zvyšuje Hb
- v 1 l máme 200 ml  $O_2$  = kyslíková kapacita krve (největší množství  $O_2$ , které může krev vázat)
- jeli srdeční výdej 5 l/min → tkáni se nabízí 1000 ml  $O_2$ /min
- na schopnosti Hb vázat  $O_2$  má vliv několik faktorů:
  - **parciální tlaky  $O_2$ ,  $CO_2$**
  - **pH**
  - **teplota (při ↑ teplotě saturace snižena, lidé s horečkou hyperventilují)**
  - **2,3 – bifosfoglycerát (BPG) – hlavní význam u fetálního Hb**
- saturaci Hb  $O_2$  v plicích zvyšuje: ↑ pH, ↑  $pO_2$ , ↓  $pCO_2$ , ↓ t
- v tkáních se  $O_2$  metabolizuje: ↓ pH, ↓  $O_2$ , ↑  $pCO_2$ , ↑ t
- $pO_2$  mezi 20-60% - malá změna  $pO_2$  vyvolá velkou změnu saturace Hb
- aby docházelo k dostatečné saturaci krve  $O_2$ , musí docházet k dostatečné perfuzi a ventilaci plic

### PŘÍČINY HYPOXIE

- **hypoventilace**
  - poruchy regulačních nervových center, dýchacích svalů, deformity hrudníku (obezita, restriční onemocnění), poruchy plicních funkcí (obstrukční onemocnění)
- **porucha difúze**
  - prodloužená difúzní vzdálenost (př. plicní edém)
  - intersticiální plicní fibróza
  - zmenšení výměnné plochy (destrukce sept, restriční poruchy)
- **nepoměr mezi ventilací a perfuzí (př. emfyzém)**
- **deficit Hb/Ery:**
  - hemolytická anémie
  - krvácení
  - hypovolemický šok
  - chybná transformace krevních buněk
- **defekt Hb/Ery:**
  - α / β talasemie
  - balónkovité ERY
- **selhávání srdce**



### 33. SELHÁNÍ RESPIRACE – AKUTNÍ A CHRONICKÁ RESPIRAČNÍ INSUFICIENCE, PŘÍČINY VZNIKU NEBO ZHORŠENÍ.

#### RESPIRAČNÍ INSUFICIENCE

- **respirační insuficience (RI)/ dechová nedostatečnost** = neschopnost respiračního systému zajistit adekvátní výměnu plynů
- porucha se může týkat všech funkcí respiračního systému – **ventilace, difúze i perfúze plic**
- výsledkem je **hyperkapnie** (nedostatečné vylučování oxidu uhličitého z krve), **hypoxémie** (nedostatečná dodávka kyslíku do arteriální krve) nebo obojí současně
- stav, kdy dýchací systém není schopný dodávat dostatečné množství  $O_2$  do arteriální krve → není schopen udržet parciální tlaky dýchacích plynů
- poruchy výměny plynů, dochází k snížení  $pO_2$  → snížení saturace Hb kyslíkem → hypoxemie
  - a) **PARCIÁLNÍ** – hypoxemie s normo/hypokapnií
  - b) **GLOBÁLNÍ** – hypoxemie s hyperkapnií
- podle hodnot pH:
  - a) **KOMPENZOVANÁ** – pH v normě
  - b) **DEKOMPENZOVANÁ** – pH snížené respirační acidózou
- podle průběhu:
  - a) **AKUTNÍ** – prudký začátek, způsobená aspirací, otravou, pneumotoraxem, těžkou pneumonií, život pacienta ohrožený, trvání anoxie > 3 min → poškození mozku
    - uplatňují se akutní kompenzační mechanismy – hyperventilace, tachypnoe, tachykardie
    - etiologie: ARDS
  - b) **CHRONICKÁ** – chronické choroby srdce a plic, vyvíjí se roky
    - uplatňují se dlouhodobé kompenzační mechanismy – renální kompenzace acidobazické rovnováhy a kompenzace hypoxie polycytémií
    - etiologie: CHOPN, asthma bronchiale, plicní fibrózy
- **\*CHRONICKÁ S AKUTNÍM ZHORŠENÍM** – exacerbace CHOPN
- podle manifestace:
  - a) **MANIFESTNÍ** - pokles  $pO_2$  a případný vzestup  $pCO_2$  i v klidu
  - b) **LATENTNÍ** – v klidu bez obtíží, hodnoty parciálních tlaků plynů patologické **jen při zátěži**
- Hlavními kritérii respirační insuficience jsou **HODNOTY** krevních plynů v arteriální krvi →
  - ↓  $pO_2$  - hypoxémie --  $p_aO_2 < 8 \text{ kPa}$
  - ↑  $pCO_2$  – hyperkapnie - ↓  $p_aO_2$  může být doprovázeno i hypokapnií --  $p_aCO_2 > 6,5 \text{ kPa}$ 
    - x **latentní resp. insuficience** - v klidu  $p_aO_2$  normální, ale snížen při fyzické námaze

**Hypoxemie** dráždí periferní **chemoreceptory**, čímž dojde k **hyperventilaci**. Na podkladě aktivace **sympatiku** vzniká **tachykardie, tachypnoe, úzkost a zvýšené pocení**. Při další progresi hypoxemie se přidávají neurologické příznaky jako je **snížení mentálního výkonu, zmatenost** a případně **oběhová nestabilita** (změny krevního tlaku a srdeční frekvence). Při další progresi selhává i ventilace, což vede k hyperkapnii s **útlumem CNS**.

**Hyperkapnie** se projevuje **změnami vědomí** (*spavost* může být vystřídána *neklidem, třesem a bolestí hlavy*). U těžší hyperkapnie může být **nitrolební hypertenze**. Při dalším vzestupu  $pCO_2$  nastupuje **kóma**. Centrální **cyanóza** bývá zejména u chronických pacientů s polycytémií.

#### AKUTNÍ RESPIRAČNÍ INSUFICIENCE

- **PŘÍČINY:**
  - **Náhlá onemocnění postihující dýchací soustav**
    - aspirace, pneumotorax
    - **Asfyxie** - náhlé a úplné dušení, jehož příčinou může být např. masivní aspirace potravy nebo zvratků, zapadlý jazyk, strangulace, tonutí, obstrukce dýchacích cest
    - **ARDS, záchvat astma bronchiale, rozsáhlá pneumonie**
  - **Náhlé onemocnění kardiiovaskulárního systému**
    - akutní levostranné **selhání**
    - **embolizace plicnice** - charakterizována prudkým poklesem  $pO_2$  a prudkým vzestupem  $pCO_2$ , stejně náhle klesá pH a BE; podání  $O_2$  neovlivní nízkou hodnotu  $pO_2$

- **Jiné tělesné systémy**
  - porucha dechového centra při postižení CNS
  - apnoe - náhlá zástava dechu např. při těžkých poškozeních mozku
  - hypertyreóza, anemie
- **PROJEVY:**
  - anxiétou, dušností,
  - tachypnoí a tachykardií
  - při hypoxii se objevuje cyanóza
  - jedinec má tendenci být v ortopnoickém postavení (zapojování pomocných dýchacích svalů)
  - při těžší hypoxii se může objevit zmatenost a ztráta vědomí

## CHRONICKÁ RESPIRAČNÍ INSUFICIENCE

- stav navozený poruchou transportu kyslíku, která nedovoluje dostatečnou dodávku O<sub>2</sub> do tkání a adekvátní eliminace CO<sub>2</sub>
- **PŘÍČINA:**
  - Intersticiální plicní procesy – **fibrózy**
  - **CHOPN**
- možno rozlišit 2 fenomény
  - selhání oxygenace
  - selhání ventilace
- **PATOGENEZE:**
  - selhávání ⇒ snížení pO<sub>2</sub> a ↑ pCO<sub>2</sub> ⇒ hypoxemie + hyperkapnie ⇒ tkáňová hypoxie ⇒ acidóza (⇒ útlum CNS) ⇒ autolýza buněk ⇒ otok + poškození kapilár ⇒ MODS
  - ↑ tlaku v plicním řečišti ⇒ selháno P srdce
- **PROJEVY:**
  - postupně progredující **námahová dušnost**, která může přejít v dušnost klidovou
  - pokročilé formy mohou mít přítomnou **cyanózu** a u postižených často nacházíme **paličkovité prsty**
  - doprovázeno narůstající energetickou spotřebou vyvolanou **nárůstem dechové práce**
  - kompenzace postiženými plícemi (tachypnoe) je málo účinná
  - rozvoj renální kompenzační regulace - ↑ vylučování Cl<sup>-</sup> a retence Na<sup>+</sup>
  - dlouhodobá hypoxie - **substituce polycytemií** - ↑ počet Ery, ↑ se Hb a hematokrit - stoupá viskozita krve

### 1. typ parciální - HYPOXEMICKÁ (respirační insuficience I. typu)

- stav vedoucí k **poklesu pO<sub>2</sub> v arteriální krvi** (např. u ztlustění AK membr. - CO<sub>2</sub> 20x rozpustnější než O<sub>2</sub> - problém pouze pro O<sub>2</sub>)
- pCO<sub>2</sub> může i klesnout v důsledku hyperventilace → **respirační alkalóza**
- u lehčích případů pouze při námaze, těžší i v klidu
- léčíme podáním kyslíku

### 2. typ globální HYPOXEMICKO-HYPERKAPNICKÁ (respirační insuficience II. typu)

- současně dochází i k vzestupu pCO<sub>2</sub> – hyperkapnie
- metabolická (a následně respirační) **acidóza** se vyvíjí měsíce až roky → organismus má dost času k adaptaci na hypoxii i na kombinovanou acidózu
- léčíme řízenou ventilací

## KLINICKÝ OBRAZ - OBECNĚ

- tachypnoe, dyspnoe, zapojení pomocných dýchacích svalů;
- tachykardie;
- poslechový nález s oslabením až vymizením dýchacích šelestů;
- cyanóza;
- anxióza, agitovanost, kvantitativní porucha vědomí.

## HYPERKAPNIE

- **příčina:** celková alveolární hypoventilace
- tenze CO<sub>2</sub> v alveol. vzduchu je nepřímo úměrná množství vzduchu proventilovaným všemi alveoly za čas. jednotku (v těl. klidu)
- hypoventilace a adekvátní hyperventilace způsobují cca symetrické změny v pCO<sub>2</sub> a také v množství CO<sub>2</sub> v krvi (x O<sub>2</sub>) → možnost kompenzace
- **způsobuje:**
  - respirační acidózu
  - tlumivým, narkotický účinek na CNS ( postižení dech. center) - ↓ ment. výkonu, neklid
  - třes, setřelá řeč, somnolence až koma
  - vazodilataci (teplá, dobře prokrvená kůže, riziko edému mozku)
  - může zesilovat a zhoršovat hypoxii (vyšší tenze CO<sub>2</sub> působí snížení alv. tenze O<sub>2</sub>)

## HYPOKAPNIE

- důsledek zvýšeného ventil. úsilí vyvolané nízkým paO<sub>2</sub>
  - volní, podkorové ovlivnění při hysterii či stresu
  - nadměrná stimulace dech. center patologickými procesy – acidóza, otravy
  - způsobuje: **resp. alkalózu** (↓ stupně ionizace kalcia → ↑ neuromuskul. dráždivosti až křeče), **vazokonstrikci mozk. cév** (hypoxie mozku – závratě)



## 34. TYPY DÝCHÁNÍ A PORUCHY DÝCHÁNÍ – KLINICKÁ MANIFESTACE, KOMPENZACE, NÁSLEDKY. PORUCHY DIFÚZE, PORUCHY POMĚRU VENTILACE A PERFUZE.

### DIFUZE

- **výměna plynů mezi alveoly a kapilárami**
- cílem je zabezpečit sycení krve  $O_2$  a odvod  $CO_2$
- **difúzní kapacita** = množství plynů vyměněné v organismu za jednotku času
- alveolokapilární membrána:  **$0,2 \mu m \rightarrow$  pneumocyty, bazální membrána, intersticiium, bazální membrána, endotel kapilár**
- probíhá jen v alveolech, které jsou omývané krví (**perfundované**)

### TLAKOVÝ GRADIENT

- určuje směr, kterým bude plyn transportován
- 13,3 kPa pro  $O_2$  v plicích a 5,3 kPa v kapilárách
- 6,1 kPa pro  $CO_2$  v kapilárách a 5,3 kPa v plicích
- $CO_2$  má vyšší difúzní koeficient než  $O_2$

### DIFUZE ZÁVISÍ

- na vlastnostech a tloušťce membrány
- na tlakovém gradientu
- na celkové difúzní ploše

### PORUCHY DIFUZE

- dochází k nedostatečnému množství  $O_2$  v krvi  $\rightarrow$  hypoxémie  $\rightarrow$  hyperventilace  $\rightarrow$  hypokapnie
- **ETIOPATOGENEZE**
  - prodloužení difúzní dráhy = **ztluštěním alveolokapilární membrány** (edém, fibróza, zánět)
  - **zmenšením výměnné plochy** (pneumonie, emfyzém, nádor) – snížený průtok krve kapilárami
  - **zmenšením tlakového gradientu** (hypoventilace, obstrukce)

### PORUCHY POMĚRŮ VENTILACE A PERFUZE V/Q

- **ventilačně – perfúzní poměr** určuje správný poměr plynů v krvi, činí  $\pm 0,8$  (ventilace 4, perfúze 5l)
- narušení poměrů časté u plicních ON
- 2 možnosti:
  - **alveoly perfundované, ale ne ventilované** (krev okolo nich protéká, ale neokysličuje se – hypoxémie)
    - zúžení, uzávěr DC, kolaps alveolů
  - **alveoly ventilované, ale neperfundované** (zvýšení mrtvého prostoru – stoupá dechové úsilí)
    - emfyzém, embolizace
    - u alveolů, které nejsou perfundované dochází k **vazokonstrikci** (krev přesměrována do ventilovaných částí plic)
    - pokud dojde k vazokonstrikci ve velkém rozsahu  $\rightarrow$  **vzniká plicní hypertenze**

### TYPY DÝCHÁNÍ PODLE POHLAVÍ

- u mužů je dýchání **abdominálního typu** – pohyby bránice s rytmickým vyklenováním a klesáním břišní stěny, hlavním dýhacím svaem je bránice
- u žen je dýchání **kostálního typu** – zvedání a klesání žeber

**EUPNOE** – normální dýchání (14-16 dechů/min, při zátěži se může frekvence zvýšit až 5x)

**TACHYPNOE/BRADYPNOE** – zrychlené/zpomalené

**HYPERPNOE** – prohloubené

**HYPOPNOE** – plytké, oslabené

**APNOE** – zástava dechu

**DYSPNOE** – dušnost, subjektivní pocit nedostatku vzduchu

**ORTOPNOE** – dechová tíseň vázaná na **polohu vleže**, která nutí ke změně polohy (často v noci při jednostranném srdečním selhání)

**PLATYPNOE** – zhoršení dýchání **ve vzpřímené pozici**

**KUSSMAULOVO DÝCHÁNÍ** – projev respirační kompenzace metabolické **acidózy** (diabetická acidóza)

**HYPERVENTILACE** – prohloubené dýchání, z části může být zrychlené

**HYPOVENTILACE** – plytké, oslabené dýchání

## PORUCHY DÝCHÁNÍ:

### 1. **Apnoe** = apnoická pauza

- vynechání dechu trvající déle než 20s se ↓ saturací O<sub>2</sub> (cyanózou) nebo i bradykardií
- často se objevují u nedonošenců jako tzv. idiopatické apnoe způsobené **nezralostí dechového centra**
- druhy dle etiopatogeneze:
  - **obstruktivní** – chybí průtok vzduchu, ale dýchací pohyby jsou zachované
    - nejčastěji jsou **faryngeálního původu, zahlenění dýchacích cest, stenózy, atrézie (vrozené zúžení), komprese dýchacích cest**
  - **centrální** (nejčastější) – chybí průtok vzduchu i dýchací pohyby
    - příčiny: **nezralost novorozence, medikace matky nebo dítěte, sepse, vrozené srdeční vady, záněty, křeče, hypotermie/hypertermie, šok, asfyxie (dušení), anemie**
  - **smíšené** – začínají většinou jako periferní s následnou centrální poruchou dýchání
    - nejčastěji jsou spojené s **průvodní bradykardií**
  - **idiopatické** – přerušení dýchání na ↑ než 15–20s bez jasné patologické příčiny, u **nedonošenců**, kteří nemají zcela vyvinutá axodendritická spojení respiračních neuronů v mozgovém kmeni – reagují na hypoxii apnoickou pauzou namísto hyperventilace

### 2. **Dušnost**: velmi častý subjektivní příznak mnoha ON

- pacient ji popisuje buď jako pocit nedostatku vzduchu, nebo ztíženého a namáhavého dýchání
- **příčiny**:
  - **plicní** – astma, zánětlivá onemocnění plic (pneumonie), intersticiální plicní procesy (pneumonitidy, plicní fibróza v důsledku pneumokoniózy či jiných onemocnění)
  - **srdeční** – srdeční selhání s městnáním v plicním oběhu a rozvojem plicního edému – jednostranné srdeční selhání, nebo mitrální stenóza (procesy spojené se ↑ tlakem v L síni)
  - **psychogenní** – hysterie, hyperventilační tetanie
  - **neuromuskulární** – neurodegen. svalová onemocnění, myastenien, trauma
  - **hematologické** – anémie

#### Dle rychlosti rozvoje:

- **akutní dušnost** – náhle vzniklá, např. po **aspiraci cizího tělesa**, masivní **plicní embolie** nebo masivního edému plic, dále po traumatu (vznik pneumotoraxu) u akutního koronárního syndromu (akutní infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris)
- **subakutní dušnost** – typicky u **pneumonie**
- **chronickou dušnost** – chronické **plicní fibrotické procesy**, srdeční selhávání
- důležité rozlišit, zda je námahová, či klidová (u klidové obvykle ↑ stupeň postižení), dále rozlišujeme dušnost inspirační (ztížený nádech), nebo expirační (ztížený, obvykle pomalý výdech)

### 3. **Cheyneovo–Stokesovo dýchání**

- charakteristické pro **poškození dechového centra** v prodloužené míše a vyžaduje okamžité zajištění vitálních funkcí
- dýchání je nepravidelné: postupné **prohlubování** a zrychlování dechů, následně postupné **snižování**, apnoická pauza (př. při srdečním selhání, urémii, CMP)

### 4. **Biotovo dýchání**

- nepravidelné, různě hluboké dechové vlny s různě dlouhými apnoickými pauzami
- příčinou je **pokles dráždivosti dechového centra**, objevuje se např. při **meningitidě, encefalitidě nebo otravě alkaloidy**

### 5. **Kussmaulovo dýchání**

- **výrazná hyperpnoe** a značně zvýšená minutová ventilace s výrazným dechovým úsilím
- typickým projevem kompenzační **reakce na metabolickou acidózu**
- např. při diabetické ketoacidóze či renálním selháním

## 35. AKUTNĚ VZNIKLÉ PORUCHY RESPIRACE - UZÁVĚR DÝCHACÍCH CEST, SPÁNKOVÁ APNOE, PNEUMOTORAX, EMBOLIZACE A. PULMONALIS, TONUTÍ, ASPIRACE ŽALUDEČNÍHO OBSAHU.

- tyto stavy náhle přerušují anebo omezují plicní ventilaci/průtok krve plicemi
- bezprostředně ohrožují život

### UZÁVĚR DÝCHACÍCH CEST:

- **HLAVNÍ PŘÍČINY:** zapadnutí jazyka při špatné poloze v bezvědomí, aspirace cizího tělesa, laryngospasmus
- ke ztrátě vědomí dochází cca 2 min po uzavření, k srdeční zástavě za 5 – 10 min

### SPÁNKOVÁ APNOE:

- během REM fáze spánku se i u zdravých lidí vyskytuje nepravidelný dech
- většinou u obézních se vyskytují patologicky (pravidelné mnohočetné)
- apnoe může trvat 15 – 90s, zhoršuje kvalitu života: silná denní ospalost

#### 1) Syndrom obstrukční spánkové apnoe:

- **příčina** = opakující se kolaps stěn horních cest dýchacích spojený s jejich částečným nebo úplným uzavřením během spánku → významný pokles ventilace a pokles parciálního tlaku kyslíku v krvi (i přes zvýšené respirační úsilí směřující k obnovení nádechu) + pokles tepové frekvence a krevního tlaku
- hypoxie → probouzecké reakce + obnovení dýchání (v okamžiku mikroprobuzení dochází vlivem ↑ aktivity sympatiku k přechodnému ↑ tepové frekvence a krevního tlaku)
- **noční:** chrápání, zástavy dechu ve spánku (apnoické a hypopnoické pauzy), periody nejméně 10 apnoických, příp. hypopnoických pauz za hodinu spánku
  - hypopnoe = snížení ventilace pod 50 %
  - apnoe = snížení na 0 – 20 % původních hodnot
- **RIZIKOVÉ FAKTORY:** obezita, pohlaví (↑ muži), věk (prevalence ↑ s věkem), genetika, velké měkké patro, velký kořen jazyka, makroglosie, hypertrofie tonsil, velká deposita tuku, velké adenoidní vegetace

#### 2) Syndrom centrální spánkové apnoe:

- na rozdíl od OSA na pacientovi nejsou známky ↑ respiračního úsilí, které by směřovalo k obnovení nádechu, absence dýchacích pohybů
- **způsobeno kritickým ↓ až vymizením stimulace inspiračního děje z dýchacích center** – opakované, zástava dechu po dokončeném výdechu ve spánku
- zástava dechu → významný pokles ventilace, pokles parciálního tlaku kyslíku a saturace hemoglobinu v krvi

### PNEUMOTORAX:

- **vniknutí vzduchu do pohrudniční dutiny a vyrovnání tlaků**
  - intrapleurální prostor – normálně negativní tlak 0,4 – 0,7 kPa
  - spojení intrapleurálního prostoru s atmosférou → atmosférický tlak do intrapleurálního prostoru – dokud se tlaky nevyrovnají → plicе kolabuje a smrští se k plicnímu hilu
- **vnitřní:** vzduch vniká mezi pleurální listy z plicе při protržení poplicnice (př. provalení subpleurálního tuberkulózního ložiska, plicního abscesu, prasknutí plicní cysty)
- **otevřený:** přes porušenou hrudní stěnu nebo prasklou ventilovanou část plicе komunikuje pleurální dutina s okolím
  - dochází k vyrovnání tlaků a kolapsu plicе
  - objem plicе se při dýchacích pohybech nemění, kapiláry jsou komprimované a většina krve protéká druhostrannou neporušenou plicí
  - druhostranná plicе musí pojímat celý ventilovaný objem, takže dochází k zvětšení tlaků
  - ventilační rezerva je podstatně zmenšena
- **ventilový:** vzduch se hromadí v pleurální dutině a zatlačuje i druhostrannou plicí
- **úplný:** plicе je volná a smrští se k hilu celá
- **částečný:** srůstá mezi pleurou parietální a viscerální – plicе je poutaná a kolabuje jen částečně
- **záklpokový:** PNO se při každém dalším vdechu doplňuje, při výdechu se uzavírá (tlak v pleurální dutině je vyšší než atm tlak a stále se zvyšuje)

- zvláštní nebezpečí: pravostranný záklopkový – tlak na v. cava superior, P síň a pravou komoru (mají tenkou stěnu)
- **uzavřený:** při poranění plicní tkáně vnikne do intrapleurálního prostoru vzduch, plíce kolabuje, otvor v plicní tkáni se zmenšuje a uzavře

### EMBOLIZACE A. PULMONALIS:

- dle rozsahu embolie dochází k pulmonální hypertenzi až k akutní dilataci a selhávání P srdce
- obvykle na podkladě hluboké **žilní trombózy, hlavně dolních končetin**
  - 15 % umírá během jednoho měsíce po příhodě, u 1/3 těch, kteří přežijí, se příhoda opakuje v průběhu 10 let
  - rizikové faktory akutní plicní embolie: věk ( $\uparrow$  40 let), déletrvající imobilizace dolních končetin, trombofilie
  - mechanická obstrukce plicních cév s následným zvýšením plicního periferního odporu (na zvýšeném odporu se spolupodílí vazokonstrikce vyvolaná mediátory uvolňovanými z trombocytů a jiných buněk)
- **KLINICKÉ PROJEVY:** dušnost, tlak na hrudi, tachykardie, tachypnoe, (masivní embolie – závrať, synkopa, hypotenze, hypoxémie, šok, srdeční zástava)

### TONUTÍ:

- $\downarrow$  O<sub>2</sub> – hypoxie mozku
- **15 % - suché tonutí:** podvědomé uzavření hlasivek, např. po skoku do studené vody, zabrání vdechnutí vody do plic, ale vede rovněž k život ohrožujícímu nedostatku kyslíku
- nejrychlejší ztrátu vědomí způsobí akutní srdeční zástava nebo zvýšená spotřeba O<sub>2</sub> při tonutí, způsobená intenzivní svalovou činností
  - 10-20% - silný laryngospasmus - nepovolí a skončí suchým utonutím
  - při vniknutí vody do plic dochází k **poškození surfaktantu a alveolo-kapilární membrány**, proto osoby po resuscitaci jsou pořád ohrožené hypoxémií
  - vniknutí sladké vody má lepší prognózu, **slaná voda je hyperosmolární a vyvolává edém**
  - po respiračním selhání se může vytvořit ARDS se zpožděním několika minut až dní s podkladem plicního edému a dojde k sekundárnímu utopení
- **Primární tonutí** = vdechnutí vody u jinak zdravého člověka
- **Sekundární tonutí** = při pobytu ve vodě při jiné zdravotní příhodě (epileptický záchvat, poranění míchy, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, zpomalení srdce ve studené vodě)

### ASPIRACE ŽALUDEČNÍHO OBSAHU:

- **Aspirace** = aktivní vdechnutí vyzvraceného obsahu GIT do dýchacích cest a plic
- **Zatečení** = pasivní naplnění dýchacích cest a plic vyzvraceným obsahem GIT
- S obojím se můžeme setkat např. při anestezii – ochranné reflexy HCD pacienta jsou utlumeny
- **RIZIKOVÉ FAKTORY:** věkové extrémy, plný žaludek, zpomalení vyprazdňování žaludku, nemoci jícnu a žaludku, gravidita, trauma, porucha vědomí, obezita
- **Mendelsonův syndrom** – aspirace kyselého obsahu (pH  $\downarrow$  než 2,5, objem  $\uparrow$  než 0,4 ml/kg), v první fázi vznik **chemické pneumonitidy** jako reakce na vnik kyseliny
  - následky:  $\uparrow$  odporu DC, **poškození alveolokapilární membrány**, intraalveolární **hemoragie**, intersticiální edém, hypoxemie
  - ve druhé fázi zánětlivá odpověď
  - další komplikace: **ARDS, plicní abscesy, empyém hrudníku**
- **KLINICKÉ PŘÍZNAKY:** laryngo/bronchospasmus, tachypnoe, kašel, tachykardie, chropy, cyanóza, hypoxémie

### PLYNNÉ SMĚSI NEOBSAHUJÍCÍ KYSLÍK:

- např. při záměně tlakové láhve při plicní ventilaci
- nastává obrácení gradientů parciálních tlaků a kyslík je vymýván z tkání, krve a plic do ventilovaného plynu  $\rightarrow$  náhlá intenzivní hypoxie
- ztráta vědomí nastane za 10s při poklesu pO<sub>2</sub> na 4 kPa (norma 9,9-14,4 kPa v arteriální krvi, ve venózní 5,3 kPa)
- náhle vzniklá hypoxie mozku vyvolá Cushingův reflex (= hypertenze + bradykardie)
- k zástavě srdce dochází při  $\downarrow$  pO<sub>2</sub> pod 2,7 kPa

### NÁHLÝ POKLES ATMOSFÉRIKÉHO TLAKU:

- hypoxie, př. při porušení těsnosti kabiny letadla ve velké výšce, pokles pO<sub>2</sub> hypoxémie, edém plic
- dochází k obrácení gradientu tlaků O<sub>2</sub> mezi atm. a tkáněmi (jako v předchozím případě)

## 36. SYNDROM DECHOVÉ TÍSNĚ – ARDS A RDS – PATOGENEZE, PŘÍČINY, NÁSLEDKY. PATOGENEZE PLICNÍHO EDÉMU – PATOFYZIOLOGICKÉ DŮSLEDKY PRO FUNKCI PLIC.

### ARDS (dospělí - *adult respiratory distress syndrome*)

- výsledek nepřiměřené zánětlivé reakce v plicní tkáni vyvolané infekčními i neinfekčními agens
- během zánětu dochází k poškození alveolů – resp. **poškození pneumocytů I. typu**
- **forma plicního edému – akumulace tekutiny bohaté na proteiny v alveolech** (od samotného edému se odlišuje právě přítomností bílkovin ve filtrované tekutině!)
- zvýšená propustnost alveolo-kapilární membrány pro krevní proteiny a vodu
- plíce jsou **edematózní, těžké, exsudát je hemoragický**
- infiltrace rozšířeného intersticia zánětlivými buňkami a erytrocyty
- odhalené intersticiu je překryto hyalinními membránami s koagulovanými plazmatickými proteiny včetně fibrinu
- mohou nastat 2 situace:
  - **úplná regenerace** alveolárního epitelu proliferací a diferenciací pneumocytů II. typ
  - **fibrotický proces** s trvalým poškozením plicní funkce

### KLINICKÝ OBRAZ:

- **dušnost**
- **tachypnoe**
- **hypoxemie** – nejzávažnější symptom – hypoxemie neodpovídá na léčbu kyslíkem a její rozsah rozhoduje o osudu nemocného

### PATOFYZIOLOGICKÉ PORUCHY:

- a) **plicní zkrat** – příčinou: **hypoxémie** způsobené snížením  $paO_2$  (nižší než 6,6 kPa)
- hlavní příčinou jsou **atektatická ložiska**, jako důsledek nedostatku surfaktantu, plicního edému a exsudativně-zánětlivých procesů
  - může dojít k rychlému zhoršení stavu pacienta
- b) **snížená plicní poddajnost** - ↑ se dechová práce, která je potřebná k zajištění plicní ventilace - to může být příčinou dyspnoe
- pacienti většinou trpí respirační insuficiencí I. typu

### HLAVNÍ PŘÍČINY:

- **infekce** - lokalizované (plicní infekce), generalizované (septický syndrom, septický šok, SIRS-50 % všech případů ARDS)
- **traumata** - těžká poranění, šok, polytraumata (multiorgánový distresový syndrom MODS), zhmoždění plic po poranění hrudníku
- **aspirace žaludečního obsahu**
- ARDS se vyvíjí u 30 - 40 % pacientů s některou z těchto diagnóz

### 3 FÁZE:

- exsudativní (akutní) fáze
- proliferativní, fibrotická fáze
- reparační fáze

### RDS – *respiratory distress syndrom* (syndrom dechové tísně novorozence)

- postihuje téměř výlučně **nezralé** novorozence – klinicky se ihned po narození manifestuje jako rychle progredující respirační insuficience
  - způsoben anatomickou a funkční nezralostí plic
- a) **deficit surfaktantu** (= produkován pneumocyty II. typu, je tvořený **fosfolipidy a proteiny**, dipalmitát lecitinu redukuje povrchové napětí, zvyšuje poddajnost plic, udržuje alveoly suché, má antimikrobiální a imunologické účinky)
- alveoly plodu jsou až do pozdní fáze těhotenství pokryty pneumocyty II (u dospělých kryjí tyto buňky jen 2-5 % povrchu alveolů)
  - produkce surfaktantu vyvrstává s plícemi asi k 25. týdnu těhotenství → až plody starší 25 týdnů začínají po porodu bez problému dýchat

- u dětí s RDS, které nejsou léčeny podáním surfaktantu dochází již po půl hodině po narození k **nekróze epitelálních buněk alveolů** → epitelální buňky se odlupují od bazální membrány, tvoří shluky hyalinních membrán a současně dochází k intersticiálnímu edému
- b) **strukturální nezralost plic** - u nezralých novorozenců zvětšená alveolokapilární vzdálenost a tím **zhoršená difuze** dýchacích plynů, zejména O<sub>2</sub>, jehož koeficient difuze je 20x menší než pro CO<sub>2</sub>
  - plicní sklípky mají menší poloměr, a proto snadněji kolabují
  - dýchací cesty jsou užší a nezralý novorozenec má **zvýšený dynamický odpor** dýchacích cest → odpor kladený proudícímu vzduchu v průběhu inspira a expira, to zvyšuje nároky na dechovou práci
- c) **strukturální nezralost hrudníku** - je nedostatečně osifikovaný - poddajnost je patologicky zvýšená a hrudní koš **neposkytuje ventilačnímu úsilí patřičnou oporu**
  - při výdechu „nedrží tvar“ a usnadňuje kolaps plic
  - při nádechu nepomáhá z nedostatku elastických sil inspiračním svalům překonat retrakční síly plic, žebra jsou vtahována kontrahujícími se svaly
  - interkostální svaly jsou slabé, navíc energetické pokrytí dechové práce vyžaduje u novorozenců větší množství kyslíku v přepočtu na kg hmotnosti ve srovnání s dospělými

#### PŘÍZNAKY RDS A JEJICH PATOFYIOLOGICKÉ PODKLADY:

- **cyanóza, tachypnoe** (zrychlené dýchání - u novorozence > 60/min), **zatahování svalů mezižebří a podžebří směrem do dutiny hrudní** → paradoxní dýchání, kdy se břišní stěna paradoxně vpadá dovnitř, **grunting** (naříkavý, kňouravý a stonavý výdech), **tachykardie** (u novorozence >160/min)

**Nárůst dechové práce při RDS:** krytí dechové práce vyžaduje u novorozenců asi 2x ↑ kyslíku ve srovnání s dospělými (na kg)

#### LÉČBA

- glukokortikoidy
- surfaktant v aerosolové podobě
- inhalace NO → zlepšuje oxygenaci, vazodilataci kapilár, v oběhu inaktivovaný Hb - nemá systémové účinky

#### PATOGENEZE PLICNÍHO EDÉMU – PATOFYIOLOGICKÉ DŮSLEDKY PRO FUNKCI PLIC.

**PLICNÍ EDÉM** = zvýšené množství tekutiny současně v plicním intersticiu a alveolech (mimo cévy! x **překrvení (kongesce) plic** - při ↑ množství krve v plicní cirkulaci)

- **kongestivní** = městnavá porucha ventilace
- porucha na úrovni PERFÚZE
- edematózní plíce **nevzdušné, těžké, tmavočervené, na řezu z nich vytéká tekutina** (transsudát - bez bílkovin/exsudát – s bílkovinami)
- tekutina je vykašlávána v podobě **řidkého růžového sputa**
- vzniká, jakmile objem extravaskulární tekutiny přítomné v alveolech převyší kapacitu plicního lymfatického systému
- při vzniku se uplatňují dva základní mechanismy: **vzestup hydrostatického tlaku plicních kapilár a zvýšená permeabilita stěny plicních kapilár**

#### TYPY:

##### a) **HEMODYNAMICKÝ EDÉM**

- **příčiny:**
  - **venostáza** – při selhání **levého srdce** (IM, chlopňové vady) → ↑ tlaku v plicních kapilárách → kapiláry přeplněny stagnující krví – prostup krve do alveolů – alveoly vyplněny edematózní tekutinou s příměsí ERY a hemosiderinu (hromadí se v makrofázích → **hnědá indurace plic**)
  - **lymfostáza** – při bloádě lymfatických cév (nejčastěji nádorem)
  - **hypoproteinémie** – pokles plazmatických proteinů (= snížení onkotického tlaku krevní plazmy): renální (↑ vylučování), hepatální (↓ tvorba) i dietetické příčiny
  - **zánětlivý edém** – působení zánětlivých mediátorů



## b) CYTOTOXICKÝ EDÉM

- **zvýšená permeabilita** plicních kapilár při poškození alveolární výstelky – např. po inspiraci toxických plynů, aspiraci žaludečního obsahu

## c) NEUROGENNÍ EDÉM

- po zvýšení intrakraniálního tlaku (např. po traumatu/operaci) – **podráždění sympatiku** (vzestup hladiny katecholaminů) a zvýšení permeability plicních kapilár

## d) EDÉM PLIC U VYSOKOHORSKÉ NEMOCI

- při rychlém výstupu nad 3000m, zvýšená permeabilita plicních kapilár
- **kardiogenní příčina:** levostranné srdeční selhání = selhává-li levá polovina srdce, nezvládá pumpovat krev do velkého tělního oběhu a současně se krev hromadí v prostoru před levou polovinou srdce, tj. v plicním oběhu tlak krve v plicním oběhu roste a tekutina se proto začne filtrovat do plicních alveolů
- **nekardiogenní příčiny:** vzácnější – poškození alveolo-kapilární membrány, které způsobí vtok tekutiny do alveolů

## DŮSLEDKY:

- zhoršení poddajnosti plic
- narušená **difuze O<sub>2</sub>** (= zduřují intraalveolární septa)
- porucha ventilace alveolů → hypoxemie → hypoxie
- vznik pravolevého plicního zkratu v bezprostředním okolí zaplavených alveolů se zachovaným průtokem krve
- ↑ dechové práce: tekutiny v plicích → poškození alveolů → ↓ koncentrace surfaktantu → snížená poddajnost

## STÁDIA EDÉMU:

1. **Intersticiální** - ztlustění alveolo-kapilární membrány až 10x
2. **Alveolární** - hromadění tekutiny v alveolech
  - ztlustění bariéry, další prodloužení difúzní dráhy
  - omezení dýchací plochy pro difúzi

## PATOGENEZE:

- množství tekutiny přecházející přes kapilární endotel je určováno velikostí endoteliálního povrchu, propustností alveolokapilární membrány a transmurálním tlakem
- **transmurální tlak** je výsledkem hydrostatických a koloidně osmotických tlaků vně a uvnitř cévy
- **hydrostatický tlak** bývá **vyšší v cévách**, podporuje tedy přestup tekutiny do intersticia.
- **onkotický tlak** bývá v **intersticiu nižší**, působí proto proti přestupu tekutiny z cév
- za normálních podmínek jsou tyto faktory v rovnováze a celkový přestup tekutiny je proto minimální (kolem 10–20 ml/hod, tj. zlomek promile průtoku plicemi)
- toto malé množství je bez problémů odstraňováno lymfatickým systémem
- nerovnováha v kterémkoliv z faktorů určujících přestup tekutiny (permeabilita endotelu a epitelu, hydrostatický tlak, onkotický tlak) může vést k plicnímu edému (pokud je převýšena kapacita lymfatické drenáže)

## KLINICKÝ OBRAZ

- **dušnost** – zhoršuje se při srdečním selhávání klasicky v **noci při poloze vleže** – nemocný si často podkládá hlavu více polštáři až spí v polosedě
- **kašel** – nejprve suchý a dráždivý – spolu se zmnožením tekutiny: vlhký

## TERAPIE:

- u kardiogenního plicního edému – snižujeme celkovou volémii = ↓ objem tekutiny v plicním řečišti – **diuretika**
- léky usnadňující dýchání
- inhalace kyslíku
- těžké stavy v případě nutnosti připojeny na umělou plicní ventilaci
- + řešení primární příčiny



## 37. PORUCHY VENTILACE. OBSTRUKČNÍ CHOROBY, RESTRIKČNÍ CHOROBY. CHRONICKÁ OBSTRUKČNÍ CHOROBA PLICNÍ (CHRONICKÁ BRONCHITIDA, EMFYZEM). BRONCHIÁLNÍ ASTMA.

### PORUCHY VENTILACE

**Ventilace plic** = výměna plynů mezi zevním prostředím a alveoly

- ventilace je soubor procesů, který zajišťuje přívod vzduchu přes dýchací cesty do plic a výdech vzduchu, který obsahuje větší množství  $\text{CO}_2$  a menší množství  $\text{O}_2$
- kontrola rytmu a frekvence dýchání:
  - **respirační centrum**: **prodloužená mícha** a **pons Varoli** (zajišťuje nervové a chemické mechanismy)
  - **plicní receptory**: citlivé na napínání/tenzi
  - **centrální chemoreceptory**: prodloužená mícha (citlivé na  $\uparrow \text{pCO}_2$  a  $\uparrow \text{H}^+$ )
  - **periferní chemoreceptory**: aorta a karotická tělíska (citlivé na  $\downarrow \text{pO}_2$  a  $\uparrow \text{pCO}_2 + \text{pH}$ )

### FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ SPRÁVNOU VENTILACI

- **elastická** plic a hrudníku
- **tlakové poměry** v pleurální dutině
- **dýchací svaly**
- **nervové řízení** ventilace

### 1. HYPOVENTILACE

- mělké (**hypopnoe**) a zpomalené (**bradypnoe**) dýchání
- přívod vzduchu nižší než aktuální požadavky organismu (potřeba  $\text{O}_2$  v klidu je 250ml/min, při námaze je až 20x větší)
- způsobuje: **hyperkapnii**, spojená s **hypoxémií**
- $\uparrow$  konc.  $\text{CO}_2$ ,  $\downarrow$  konc.  $\text{O}_2$ : parc. tlak  $\text{CO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ , parc. tlak  $\text{O}_2 < 75 \text{ mmHg}$
- $\uparrow$  hladina  $\text{H}_2\text{CO}_3$

=> **respirační acidóza** (akutní působení na organismus)

- hypoxémie a acidóza způsobí vazokonstrikci plicního řečiště, dojde tak ke zvýšení tlaku → dojde-li k chronické vazokonstrikci, vyvolá zátěž na PK srdce
- **příčiny**: **poruchy respiračních center**, **poruchy nervových drah k dýchacím svalům**, **poruchy dýchacích svalů**, **deformity hrudníku**, **poruchy plicních funkcí**

### HYPOVENTILAČNÍ SYNDROMY:

- **Spánkové poruchy dýchání**
  - **syndrom spánkové apnoe**: periodická zástava dýchání trvající déle než 10s (apnoická pauza – min 10 apn. pauz za 1 hod. spánku) + chrápání, hypoxémie, probouzení se z nočního spánku
  - **centrální typ**: snížená nebo chybějící aktivita dýchacího centra, dýchacích svalů a proudění vzduchu DC
  - **obstrukční typ** (90 %): různý typ obstrukce v HDC, v oropharyngeální oblasti
- **Centrální alveolární hypoventilace**:
  - organická porucha chemoreceptorů v oblasti prodloužené míchy nebo je nejasná příčina (primární alveolární hypoventilace/**Oudinova kletba** – vrozené onemocnění způsobující zástavu dechu ve spánku)
  - **projevy**: bolesti hlavy, somnolence, letargie, apnoické pauzy ve spánku
- **Pickwickův syndrom (hypoventilační sy při obezitě)**:
  - vzniká v důsledku mechanického účinku obezity (vysoký stav bránice),  $\downarrow$  reaktivita respiračních center a slabost respiračních orgánů
  - **projevy**: permanentní spánek → hypoxémie, cyanóza a polyglobulie

### 2. HYPERVENTILACE

- zrychlené (**tachypnoe**) a prohloubené (**hyperpnoe**) dýchání
- vede k: **hypokapnii** a **respirační alkalóze**
- způsobuje:  $\downarrow \text{pCO}_2$ ,  $\downarrow \text{H}_2\text{CO}_3$ ,  $\downarrow$  konc  $\text{H}^+$  → RAL

- **PŘÍČINY:**

- **podněty z CNS** (meningitidy, trauma, encefalitidy, nádory)
- **horečka, fyzická námaha**, hyperparathyreoz
- psychické a úzkostné stavy
- respirační insuficience, plicní embolie, pneumonie
- **tachykardie**, kardiální insuficience

## **HYPERVENTILAČNÍ SYNDROM**

- somatické potíže (celkové, kardiologické, respirační, GIT, neurologické), psychické symptomy
- často spojeny se strachem a úzkostí
- výskyt častý (6-11 % celkové populace), více ženy)

- a) **akutní** – 1 % hyperventilací

- hyperventilace se zřetelnou tachypnoí nebo hyperpnoí
- **projevy:** úzkost, pocení, parestezie, závratě, karpopedální spazmy, ↓ hodnoty iontů (Ca, P)
- bolest na hrudi a palpitace (imituje anginu pectoris)
- CNS symptomy (bolest hlavy, zmatenost, omdlení)

- b) **chronický** - 99 %

- **příznaky:** celkové (stesky na únavu, vyčerpání a schvácenost)
- **terapie:** uklidnění pacienta, psychoterapie, zácvik abdominálního dýchání
- léky (benzodiazepiny, beta-blokátory a antidepresiva)

## **RESTRIKČNÍ CHOROBY** – zmenšení plochy pro výměnu plynů v plicích

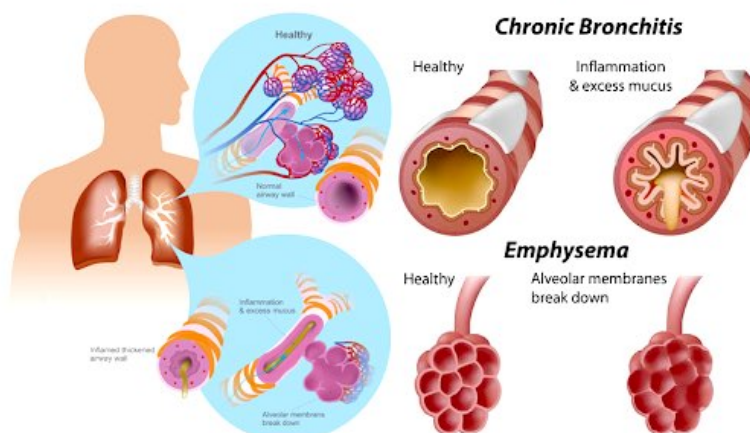
- dochází k restrikci parenchymu, rychlejší a povrchnější dýchání
- **resekce, nádor, fibróza, edém, emfyzém, atelektáza, sarkoidóza**
- snížení reziduálního objemu, vitální kapacity, difúzní kapacity, poddajnosti
  - snížená difúzní plocha → porucha difúze → **hypoxémie**
  - ztráta parenchymu → snížená elasticita → **dyspnoe**
  - snížený průřez cév → zvýšený cévní odpor → **plicní hypertenze**

## **OBSTRUKČNÍ CHOROBY**

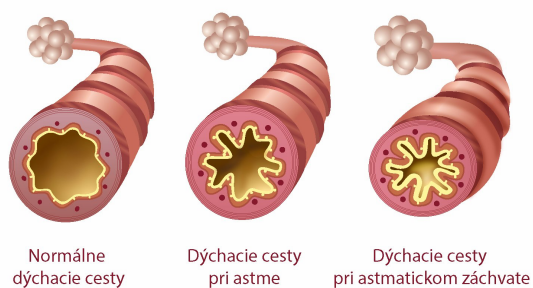
- vznikají při obstrukci bronchiolů → **↑ odpor dýchacích cest proudícímu vzduchu**
- na obstrukci se podílí **bronchokonstrikce, edém sliznice, zvýšená sekrece hlenu**
  - **CHOPN, astma, záněty**
  - ztížené expirium, inspirium normální
  - zvýšený reziduální objem (vydechne méně), zvýšená dechová práce → hypoxie, dyspnoe, emfyzém
- **CHOPN**
  - chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc
  - skupina respiračních nemocí obstrukčního typu, kde je zvýšený odpor dýchacích cest + ↓ výdechová rychlost (expirační dušnost) a elasticita plic
  - **PŘÍČINA:** 90% kouření, znečištěné ovzduší, opakované infekce, projeví se u 50% krabičkových kuřáků
  - **DĚLENÍ:** jednoduchá, hlenohnisavá, s obstrukcí
    - **CHRONICKÁ BRONCHITIDA**
      - kašel 3 měsíce v roce min 2 roky po sobě
      - **hlen, hyperémie, edém**
      - nerovnováha mezi ventilací a perfúzí → hypoxémie, cyanóza, plicní hypertenze
    - **EMFYZÉM**
      - zvýšená vzdušnost plic, destrukce interalveolárních sept → **redukce kapilárního řečiště, ↓ elasticita, ↓ difúzní kapacita**
      - ireverzibilní destrukce alveolokapilární membrány – zvýší se množství vzduchu v plicích
      - **PŘÍČINA:** kouření (vzniká trvale místní zánět ↑ leukocytů, ty produkují proteázy → poškození tkáně) → zánět ovlivní cévní systém → vazodilatace → edém = obstrukce
      - stimulace žlázek – zvýší se množství hlenu → bronchokonstrikce → obstrukce → fibrotizace bronchu

- chronická bronchitida
- **deficit  $\alpha$ -1-antitrypsinu** (antiproteáza, která zabraňuje štěpení proteinů)
- **TYPY:** centrilobulární, panlobulární, distolobulární, bulózní, intersticiální

### Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)



- **BRONCHIÁLNÍ ASTMA** – chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest
  - vzniká v souvislosti s vrozenou dispozicí + vystavením alergenům (alergická reakce I. typu)
  - expirační záchvatovitá dušnost s bronchospazmem, edémem a hypersekrecí hlenu
  - nahromadění řady záchvatů za sebou, nereagujících na obvyklou léčbu = status astmaticus
  - pacient může zemřít na respirační selhání (nemožnost zcela vydechnout)



### 38. ÚLOHA VÝŽIVY JAKO HLAVNÍHO FAKTORU CIVILIZAČNÍCH NEMOCÍ. DIETY. NUTRIČNÍ GENOMIKA. UMĚLÁ VÝŽIVA – ENTERÁLNÍ A PARENTERÁLNÍ. INDIKACE, KONTRAINDIKACE, KOMPLIKACE

- vyváženou stravou můžeme předejít některým civilizačním chorobám (obezita, ateroskleróza, hypertenze, diabetes mellitus typ II)
- **vyvážená strava:** sacharidy 50%, tuky 20-30%, bílkoviny 15-20% + vitaminy a minerály
- civilizační nemoci = nemoci, které jsou **způsobeny civilizací, technikou...** (nadbytkem, blahobytem)
- vyskytují se nejčastěji ve vyspělých zemích jako důsledek městského životního stylu
- **ŘADÍME ZDE:**
  - **KVS** onemocnění
    - hypertenze, ateroskleróza
    - infarkt myokardu (rizikové skupiny - muži nad 40 let, ženy nad 50 let)
    - cévní mozková příhoda (30 tisíc ob./rok, 40% umírá)
  - **obezita** (BMI > 30, 40-60% ČR)
  - **diabetes mellitus 2. typu** (80% nemocných trpí zároveň obezitou)
  - **nádorová ON**
  - předčasné porody a potraty
  - deprese
  - Alzheimerova choroba, demence
  - únavový syndrom – 3 fáze:
    - 1. pocit, že nic nestíhám
    - 2. pocit, že musím něco dělat, ale nic nezvládám
    - 3. převládá pocit, že nic nemusí být, vyčerpání
  - revmatická ON kloubů
  - poruchy imunity – alergie, astma, ekzém
- **PŘÍČINY:**
  - konzumace průmyslově vyráběných a kaloricky bohatých jídel (příliš tučná, slaná, přeslazená jídla)
  - **zvýšená konzumace jídla, alkoholu, cigaret**
  - trvale zvýšená hladina **stresu**
  - **málo pohybu**
  - **změna životního stylu** – nástup PC, změna stravy, méně pohybu a čerstvého vzduchu
- **PREVENCE:**
  - základem je zabránění vzniku ON
  - preventivní laboratorní vyšetření – celkové nebo se zaměřením na ON, která se vyskytují v rodině
  - **dietní doporučení** – více ovoce, zeleniny, ryb, olivový olej + omezit kouření
  - pitný režim
  - **pohyb, cvičení** (pro vyvážení sedavého zaměstnání)
  - dostatek **odpočinku, spánku a relaxace** + **OPTIMISMUS** 😊

#### DIETA 🍕🍔🍗🍏🍋🍓🍌🍆🍷

- **způsob výživy, složení potravy tvořící základ stravování**, zejm. se zřetelem na její působení na lidské zdraví, a to s ohledem na **kvantitativní i kvalitativní složení**
- vyvážená dieta musí zajišťovat kromě **dostatečného energetického obsahu, přiměřené složení živin** (bílkovin, tuků, cukrů) a mít i **dostatečné množství vitaminů, stopových prvků a vlákniny** s ohledem na aktuální stav nemocného, jeho věk, chorobu a její fázi atp.
- obsah jednotlivých látek je možné měnit se zřetelem k příslušné chorobě
- u onemocnění cév a srdce je nutné **omezovat živočišné tuky**, u diabetu je třeba přísně řídit **příjem cukrů**
- v některých případech je nutné určitou látku **zcela eliminovat** (aminokyselinu fenylalanin při fenylketonurii)
- jsou dostupné i spec. přípravky s přesně definovaným složením
- názvy určitých diet jsou dány jednak **účelem** (např. redukční dieta) či **typickým složením – charakteristikou** (vysoko- či nízkobílkovinná, s omezením soli), typem **nemoci**, pro kterou jsou určeny (ledvinová, žlučnicková, pankreatická) apod.

- kromě lékařských či jinak odborně stanovených či vytvořených diet (dietní sestra, nutriční terapeut) existuje velké **množství více či méně účinných diet laických či pololaických**, z nichž některé mohou být potenciálně škodlivé, např. nevezme-li se v úvahu konkrétní stav či věk osoby, která by ji měla dodržovat.
- dietoterapie neboli léčba dietou **je významnou součástí léčby**.

#### • DIETA A ZUBY

- pro dostatečnou kvalitu chrupu je nutný **dostatečný příjem vápníku**, vápník mohou vyvazovat např. polyfosfáty pečiva, pokud jíme pečivo společně s mléčnými produkty.
- **kariogenní** jsou sladká jídla, zejména jednoduché cukry (např. med).. Sladké potraviny je proto vhodné jíst současně s dalšími jídly. Důležitý je čistící efekt zeleniny a méně sladkého ovoce.
- ve vyspělých zemích **poklesl výskyt zubního kazu u dětí asi 3×**, a to je způsobeno zejména nutričními vlivy.
- v péči o dutinu ústní je tedy z dietologického hlediska nutné omezit příjem sladkých a lepivých jídel a sladkých nápojů mezi jídly (je vhodné pít jen vodu, čaj a mléko, tedy nekyselé nápoje).
- kyselé nápoje (ovocné a sycené) se mají používat pouze při jídle. Přestávky 1–2 hodiny mezi jídly umožní neutralizační efekt slin.
- kazem jsou více ohroženy osoby s gastroezofageálním refluxem a osoby s častým zvracením,
- chrupu neprospívá rovněž nedostatek vitamínu D

### ŘÍZENÍ HLADU

- řízení → **HYPOTALAMUS** (centrum hladu a sytosti)

| CENTRUM HLADU<br>OXIGENNÍ LÁTKY                  | CENTRUM SYTOSTI<br>ANOREXIGENNÍ LÁTKY           |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Ghrelin                                          | Cholecystokinin (CCK)                           |
| Neuropeptid Y (NPY)                              | Glukagon podobný peptid (GIP)                   |
| Orexin A/orexin B                                | Peptid YY (GIP)                                 |
| Endokannabinoidní látky (hypotalamus, periferie) | Leptin (tuková tkáň, hypotalamus, mozkový kmen) |
| Somatoliberin                                    | Adiponektin                                     |

### PODVÍŽIVA

1. HLADOVĚVÍ KRÁTKODOBÉ
2. HLADOVĚNÍ DLOUHODOBÉ
3. MALNUTRICE
  - **KACHEXIE**= nádorová vyhublost, neschopnost tkání adekvátně využívat nutrienty
  - **MARASMUS**- prosté hladovění- malnutrice energetická u dětí
  - **KWASHIORKOR**- deficit bílkovin— malnutrice proteinová
  - **KWASHIORKOR LIKE SY**- stresové hladovění
  - **KARENCE**- chybí určitá živina, látka
  - **PEM**- proteino-energetická malnutrice- smíšená, u dospělých
4. PORUCHY PŘÍJMU POTRAVY:
  1. **Mentální anorexie**
  2. **Bulimie**

### NADVÁHA = OBEZITA

- 3. stupně obesity:
  - normální váha — **BMI 18,5-24,9**
  - nadváha — **BMI 25,0 - 29,9** (nízké riziko)
  - 1. stupeň — **BMI 30,0- 34,9** (střední riziko)
  - 2. stupeň — **BMI 35,0- 39,9** (vysoké riziko)
  - 3. stupeň — **BMI vyšší jako 40** (život ohrožující riziko)
- DALŠÍ PARAMETRY → obvod pásu (ženy nad 80cm, muži nad 94cm)
- **PŘÍMÁRNÍ** — genetická predispozice (polygenní dědičnost) + **získané faktory**

- **ZISKANÉ**: nepoměr mezi příjmem a výdejem energie, hormonální vlivy, metabolické vlivy, psychogenní faktory a jídelní zvyklosti
- Látky produkované TUKOVOU TKÁNÍ:
  - **LEPTIN** - potlačení hladu, ovlivnění reprodukce, energetického výdeje, kardiovaskulární regulace, rezistence na leptán u obézních
  - **REZISTIN** - inzulinorezistence u myší, ↑ systémový zánět
  - **ADIPONEKTIN** - ochrana srdce a cévní stěny- proti rozvoji AS, zvýšení citlivosti na inzulin, u obézních klesá
  - **ADIPSIN**- chuť k jídlu
  - **LIPOPROTEINOVÁ LIPÁZA** - lypolýza LP
- **SEKUNDÁRNÍ** — 3-5%
  - **HYPOTHYREÓZA** - snížená energetická spotřeba (nikoliv myxedém)
  - **CUSHINGŮV SYNDROM**- centripetální obezita, měsícovitý obličej, ukládání tuku na krku a supraklavikulárne
  - **INZULINOM** - stimulace příjmu potravy
  - **SYNDROM POLYCYSTICKÝCH OVARIÍ** (Steinův-Leventhalův)
  - **HYPOTALAMICKÉ SYNDROMY**
    - *Syndrom Fröhlichův* - hypogenitalismus, obezita
    - *Syndrom Alströmmův* – obezita, cukrovka, hyperurikémie, hluchota
    - *Syndrom Laurenc-Moon-Beidlův* - oligofrenie, obezita, hypoplazie genitálu, oslabený zrak až slepota, polydaktylie
  - **KOMPLIKACE**:
    - Raevenův syndrom- syndrom X/ metabolický syndrom- obezita, hyperglykemie, hyperinzulinémie, inzulinorezistence, hypertenze, hyperlipoproteinemie/ dyslipidémie
    - Jaterní steatóza
    - Estrogeny
    - Obezita= prozánětlivý stav
  - **RIZIKA**:
    - BMI > 27 vyšší riziko Reavenova syndromu - inzulinorezistence, DM 2. typu, hypertenze, ICHS, CPM a dny
    - častější výskyt aterosklerózy, cholecystopatií, steatózy jater, žilní trombózy, některých nádorů, hypoventilační Pickwickův sy., degenerativní onemocnění pohybového aparátu, ekzémy, mykózy, riziková těhotenství, neplodnost, úzkosti a deprese, častější úrazy, horší hojení ran

## MALABSORBCE

- Malasimilační syndrom (**MASY**) = MALDIGESCE + MALABSORPCE
- **KO**:
 

|                          |                                    |
|--------------------------|------------------------------------|
| - PRŮJEM                 | - KRVÁCIVÉ PROJEVY                 |
| - VÁHOVÝ ÚBYTEK          | - PORUCHY KŮŽE, VLASŮ, NEHTŮ       |
| - SLABOST A NEVÝKONNOST  | - PORUCHY MENSTRUACE, INFERTILITA  |
| - ANÉMIE                 | - OSTEOPORÓZA, PARESTEZIE/ TETANIE |
| - OTOKY, SVALOVÁ ATROFIE |                                    |
- **PŘIMÁRNÍ** = CELIAKIE, DEFICIT DISACHARIDÁZ, TROPICKÁ SPRUE, PORUCHY TRANSPORTU SACHARIDŮ, PORUCHY TRANSPORTU AMINOKYSELIN
- **SEKUNDÁRNÍ** → PANKREATICKÁ MALDIGESCE A MALABSORPCE, POSTRADIČNÍ, POOPERAČNÍ
- **CELIAKIE** - imunitní nesnášlivost lepku= glutenu
  - **PATOGENEZE**:
    - alergie na **GLIADIN** → ten zvyšuje koncentraci **ZONULINU** → ten zvyšuje propustnost → vznik zánětlivé reakce= **DEVASTACE JEJUNA A ILEA**
  - **KO**: průjemy, zástava růstu, nadýmaní
    - **Dermatitis herpetiformis duhring**- bulózní kožní onemocnění (IgA)
    - i ASYMPTO forma
  - DIAGNOSTIKA= sérologicky, endoskopicky, histologicky
  - TERAPIE= bezlepková dieta



- **LAKTOZOVÁ INTOLERANCE**

- Laktoza → galaktoza + glukosa
- **DEFEKT DISACHARIDÁZY- LAKTÁZY** → nevstřebává se laktoza → bakterie ji změní na → KYSELINU MLÉČNOU, plyny →
  - **VÝSLEDEK** = osmotické průjemy, fakturace, bolesti břicha, kyselé páchnoucí stolice

## **NUTRIČNÍ GENOMIKA= NUTRIGENOMIKA**

= je vědní obor, který se zabývá úlohou jednotlivých složek výživy v projevech (expresi) genů

- V PRAXI => to znamená např. že vlivem vhodné stravy můžete ovlivnit charakter metabolismu vašeho těla
- zkoumá, které chemické látky obsažené v potravě a jakým způsobem mají vliv na vznik i průběh různých civilizačních onemocnění
- **FAKTORY** z kterých vychází :
  - kvalitativní i kvantitativní potřeby výživy
  - aktuální zdravotní stav
  - genetické dispozice každého jedince
- **CÍL:** Hlavním cílem nutrigenomiky je stanovení optimálního stravovacího režimu pro konkrétního jedince.
- **Nutrigenomika** zkoumá, jak **složky potravy ovlivňují zdraví a vznik a vývoj nemocí**. Usiluje o to poznat, jak složení a změny stravy **ovlivňují expresi genů a metabolické procesy**.
- Lidský genom obsahuje **asi 23 000 strukturních genů**, které kódují proteiny
- Na úrovni sekvencí genů jsou lidé z více než 99,9 % identičtí.
- Zbývající 0,1 % variací (řádově miliony párů bazí) odpovídá za všechny fenotypové rozdíly (výška, barva kůže, očí, atd.), včetně náchylnosti nebo odolnosti k různým onemocněním.
- **Počet proteinových variant v buňkách lidského těla**, syntetizovaných na strukturních genech (proteom), **však je mnohem vyšší**, asi 200 000 – 300 000
  - Díky **posttranskripčním úpravám** (alternativnímu sestřihu) se totiž na každém strukturním genu podle okolností průměrně syntetizuje přinejmenším 8 různých variant proteinů
  - Tyto varianty jsou dále modifikovány posttranslačními procesy.
- Individuální proteomy lidských jedinců se proto v závislosti na vnějších regulačních faktorech navzájem velmi liší i mezi jednovaječnými dvojčaty. Kombinace exprimovaných proteinových variant v tělech různých jednotlivců jsou jedinečné nejen v závislosti na jejich genetické výbavě, ale i stravě.
- **Regulace genů nutrienty**
  - Všechny hlavní chemické složky obsažené v naší stravě regulují expresi genů, jednotlivých variant proteinů a buněčný metabolismus
  - působí přímo anebo nepřímo, prostřednictvím svých metabolitů, jako:
    - Regulátory nitrobuněčných signálních kaskád kontrolujících expresi genů, postranskripční úpravy, posttranslační úpravy a buněčný metabolismus;
    - Regulátory transkripčních faktorů obstarávajících expresi genů;
    - Regulátory faktorů kontrolujících alternativní sestřih;
    - Regulátory posttranslačních modifikací proteinů
- **Nutrigenomika a nutriproteomika** hledají cesty **pro optimální dietní prevenci** založenou na **poznání nutričních potřeb, stavu výživy a genomu a proteomu jedince** (individualizovaná výživa) anebo skupin jedinců s podobnými genomy a proteomy.
- Nejúčinnějším východiskem se zdá co nejlepší přizpůsobení našeho životního stylu, stravy, prostředí a okolních možností, které zakládá náš genotyp (popř. genofond).

## **UMĚLÁ VÝŽIVA – ENTERÁLNÍ A PARENTERÁLNÍ. INDIKACE, KONTRAINDIKACE, KOMPLIKACE.**

### **CHARAKTERISTIKA- UMĚLÁ VÝŽIVA**

- indikovaná u pacientů, kteří **nejsou schopní delší dobu jíst**
  - oněm. **GIT** (tumory, resekce, zvracení, krvácení), **jaterní/renální insuficience, popáleniny, polytraumata**, sepsy, maligní oněm., kardinální a respirační insuficience, oněm. související s neschopností přijímat potravu — neurologická, neurochirurgická, psychiatrická (mentální anorexie, bulimie)



- nebo **trpící malnutricí**
- OBSAHUJE: základní složky výživy: cukry, tuky, bílkoviny, minerály, vitamíny, H<sub>2</sub>O
- optimální procentuální rozložení živin: sacharidy 45-55%, proteiny 10-20%, lipidy 30%

#### ROZDELENÍ:

- **ENTERÁLNÍ** → podání nutričních substrátů do žaludku či střev — využívá přirozenou cestu
- **PARENTERÁLNÍ** → podání nutričních substrátů do systémového řečiště — obchází játra, střevo

#### ENTERÁLNÍ VÝŽIVA

= podávání farmaceuticky připravených výživných roztoků do trávicího traktu (nikoliv kuchyňsky upravené stravy)

- podání do oblasti GIT, podávání živin fyziologickou cestou
- KDY? vždy když je **funkční trávicí trakt**, pacient **nejí a je ve stavu malnutrice nebo v riziku jejího vzniku**
- JAK?
  - sipping – popíjení – u pacientů při plném vědomí se zachovaným hltavým reflexem
  - nasogastrickou / nasojejunální sondou zavedenou nosem
  - perkutánní endoskopickou gastrokopií do žaludku, případně jejunu (perkutánní endoskopická jejunostomie)
  - chirurgickou jejunostomií (operačně do tenkého střeva)

#### A. INDIKACE

- protein-energetická malnutrice
- předoperační příprava podvyživených
- zánětlivá onemocnění střev (UC, CCH)
- syndrom krátkého střeva
- poruchy polykání
- je prokázáno, že včasná a správně indikovaná enterální výživa, má stimulační vliv na zachování správné funkce střeva, zlepšuje průtok krve a přívod kyslíku v splachnické oblasti, minimalizuje poškození dalších orgánů (játra, ledviny), potlačuje zánětlivou reakci organismu..
- stenóza orofaryngu a horní části GIT
- chronická pankreatitida
- geriatrickí pacienti
- nádorová kachexie

#### B. KONTRAINDIKACE

- v akutní fázi onemocnění
- náhlé příhody břišní
- úplná střevní neprůchodnost
- střevní píštěle
- krvácení do GIT
- relativní KI: nemožnost zajištění vstupu do GIT (popáleniny, polytrauma, nespolupracující pacient, terminální stadium nemoci)

✚ udržuje střevo funkční, přechod na normální stravu nebude takový problém

- nepřesné dávkování, riziko aspirační pneumonie

#### PARENTERÁLNÍ VÝŽIVA

= dodání živin (výživných roztoků glukózy, lipidů, aminokyselin + vitamíny, minerální látky a stopové prvky)

**mimo zažívací trakt, přímo do krevního řečiště**

- **KDY?** když je kontraindikovaná enterální výživa a pacient je v riziku malnutrice

#### A. INDIKACE

- nemocný nemůže přijímat stravu a EV je kontraindikovaná
- může být živený EV, ale nestačí to (maldigesce, malabsorpce, syndrom krátkého střeva)
- př. vrozené vady GIT (atrémie jícnu apod.), ileus, pooperační stavy, popáleniny, sepsa,..

## B. KONTRAINDIKACE

- šokové stavy
- elektrolytová disbalance
- Nemožnost využít GIT
- Ileus
- Střevní píštěle
- Náhlé příhody břišní
- Rozsáhlé střevní operace
- Syndrom krátkého střeva
- Krvácení do GITu
- Akutní pankreatitida
- Idiopatické střevní záněty
- Těžké průjemy nebo zvracení
- Selhání jater

+ přesné dávkování, rychlejší úprava metabolismu

- není fyziologické, zvýšené riziko komplikací – infekce, sepse, dražší, riziko předávkování

## C. DĚLENÍ

- **ČÁSTEČNÁ** (parciální) – dodáváme hlavně tekutiny, elektrolyty a částečně energii
- **ÚPLNÁ** (totální) – tekutiny, elektrolyty, vitaminy, stopové prvky a zcela kryjeme energetickou spotřebu
- krátkodobá - < 2 týdny
- dlouhodobá - > 2-4 týdny

## D. CESTY PODÁNÍ

### - CENTRÁLNÍ

- v. cava superior v. jugularis + v. subclavia, v. femoralis
- můžeme podávat přípravky o vysoké osmolaritě, 40% glukóza

### - PERIFERNÍ

- žíly HK – podání glukózy do max 15%, AMK do max. 5% a obecně roztoky s osmolalitou max 800-900 mosmol/l

E. ROZTOKY → glukóza, lipidové emulze, AMK

## F. SYSTEMOVÉ PODÁNÍ

- **multi-bottle systém** – z několika lahví, možnost aktuálně měnit složení
- **all in one** – nerovnoměrný přísun živin – jednotlivé položky (AMK, tuky, cukry,...) jsou nataženy v předem určeném objemu do plastových vaků a podány i.v. v daném intervalu

### ■ Enterální

- fyziologická cesta přívodu živin
- zachována výživa buněk střevní sliznice (enterocyty)
- je prevencí vzniku atrofie střevní sliznice a poškození bariérové funkce tenkého střeva
- stimuluje střevní peristaltiku
- méně komplikací
- levnější
- účinná
- možnost domácího podání

### ■ Parenterální

- nefyziologická - podání substrátů do systémového řečiště
- obchází játra a střevo
- definovaný přísun živin +
- rychlá úprava případného metabolického rozvratu +
- více komplikací
- nákladnější
- možnost domácího podání – specializovaná centra

### 39. PORUCHY VÝŽIVY – HLADOVĚNÍ, PORUCHY REGULACE PŘÍJMU POTRAVY. MENTÁLNÍ ANOREXIE. MENTÁLNÍ BULIMIE.

- **voda** - 2000 ml/den pro zajištění základních životních pochodů (700-800 ml pro přežití)
- **proteiny** – 60/den (1g/kg)
  - přívod nutný pro zachování životních funkcí a tělesných struktur
  - kvalita proteinů závisí na aminokyselinovém složení – plnohodnotná strava musí obsahovat esenciální AMK (ty si tělo nedokáže vyrobit)
  - při sníženém příjmu se využívají zásoby ze svalstva
  - k získání energie se méně – hlavně se využívají k obnově tkání, tvorbě protilátek, hojivým procesům
- **sacharidy** (glycidy) – hlavní zdroj energie
  - mono-, di-, polysacharidy (škrob, vláknina)
  - zásoby nejsou velké, vyčerpají se do 24 h
- **lipidy** – zásoba energie, nosič vitamínů ADEK, zdroj esenciálních mastných kyselin
  - kromě buněk CNS a erytrocytů mohou všechny buňky mastné kyseliny utilizovat přímo za vzniku energie
  - energeticky nejbohatší, tvoří významné zásoby energie při nedostatku sacharidů (hladovění, cukrovka)
  - lipolýzou vznikají ketolátky – ty okyselují vnitřní prostředí
  - význam pro stavbu buněčných membrán
- **mikronutrienty** – na rozdíl od makronutrientů (živin) nejsou zdrojem energie
  - jedná se o kofaktory enzymů, uplatňují se v oxidačním systému

#### PORUCHY SLOŽENÍ POTRAVY

- **hyponutrice** – celkově snížená výživa
- **malnutrice** – špatné složení potravy (kvalitativní), energie může být dostatek, ale chybí důležité složky – projeví se zdravotními poruchami
- **karence** – snížení určité živiny/látky v potravě, př. karence vit. C = kurděje
- **marasmus** – podvýživa s vyváženým snížením základních živin, rovnoměrné snížení podkožního tuku a kosterního svalstva a celkového metabolismu
- **kwashiorkor** – závažné snížení bílkovin, vznik hypoalbuminémie → onkotického tlaku → otoky

#### HLADOVĚNÍ

- **prosté** – u zdravého člověka, snížený příjem energie, má vyvážený charakter
  - dobrá a zachovalá regulace metabolických dějů a úspornost ve využívání energie, po spotřebování sacharidů využívány tuky a vznik ketolátek (acetonový dech), bílkoviny šetřeny
  - glukoneogeneze z AMK/glycerolu
  - dlouhodobé způsobí marasmus

#### PORUCHY REGULACE PŘÍJMU POTRAVY

- **Centrální** - hypothalamus
  - zde centrum příjmu potravy a sytosti (ty jsou navzájem propojena a ovlivňována)
    - **neuropeptid Y** – zvyšuje chuť k jídlu a výdej energie
    - **leptin** – tlumí chuť, je produkován tukovými buňkami – čím více tuku, tím více leptinu
    - sympatikus, cytokiny, kortikotropin uvolňující hormon (CRH)
      - krátkodobě na tato centra působí i přijatá potrava (málo sacharidů = hlad), stav GIT, psychické vlivy
      - dále změny teploty, horečka, menstruace (potřeba zvýšit Fe), nemoci, léky
- **Periferní** (glykémie, c. inzulínu v krvi, celková tuková masa, některé hormony – glukagon, somatostatin)

#### ANOREXIE

- nechutenství, běžný nespecifický příznak mnoha nemocí (GIT, infekce, nádory)
- **MENTÁLNÍ ANOREXIE** (*a. nervosa*) – cílevědomé snižování vlastní tělesné váhy omezením příjmu potravy (zvýšená fyzická aktivita)
  - častěji mladé ženy, dlouhodobé ON
  - **etiologie**: sociální a psychické faktory (puberta, menstruace, rychlý růst, strach z obezity)
  - **těžké případy**: extrémní pokles hmotnosti, řada organických změn (amenorea, vnitřní rozvrat)
  - pocit trvalé nadváhy

- **PROJEVY:**

- **endokrinní systém** - porucha funkce pohlav. žláz, amenorhea, muži infertilní, ztráta libida
- **↓IGF-1** - peptid syntetizovaný v játrech podporuje anabolický efekt růstového hormonu → pacienti s proteinovou malnutricí a anorexia nervosa ztrácejí tukovou i svalovou tkáň
- anémie, leukopenie, trombocytopenie, snížená hladina komplementu
- **GIT** - zpomalené vyprazdňování žaludku, dilatace jejunu, zácpa
- **Ztáta K+** (zvracení, diuretika), opožděná menstruace
- **Paradoxní ↑ cholesterolu** (metabolický rozvrat)
- **atrofie tkání - žaludek** (díky zpomalení vyprazdňování)
- **LEDVINY: hypokalémie, metabolická acidóza**
- **KVS: bradykardie, hypotenze**

**BULIMIE** – zvýšená žravost

- mentální – epizody přejídání se střídají s epizodami potřeby snížit váhu (diuretika, zvracení, zvýšená aktivita), tělesná váha je většinou normální
- **důsledky:** následky zvracení, užívání projímadel
- **komplikace: metabolická alkalóza spojená s K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>** - poruchy srdeční činnosti, poškození ledvin – zánět jícnu, poškození chrupu, porucha nervové regulace střev
  - KALIOPENICKÁ NEFROPATIE
  - Metabolická alkalóza s hypokalemií
  - Vypadávání zubů, lomivost nechtů

**OBEZITA**

- kumulace energie ve formě tělesného tuku
- projev dlouhodobě pozitivní energetická bilance – zvýšený příjem a snížený výdej energie
- zvýšená zdravotní rizika a zkracuje dobu života
- BMI – kg/m<sup>2</sup> (norma 20-25, > 25 nadváha, > 30 obezita)
- množství tuku – muži 15-20%, ženy < 25%
- **VZNIK**
  - primární – kombinace dědičných, psychických a sociálních vlivů
  - sekundární – 3-5%: ON endokrinního systému, hypotalamu, př. funkce štítné žlázy (hypotyreóza), produkce glukokortikoidů (Cushingův syndrom)
- **TYPY**
  - ženský – **hruška** (tuk v bocích)
  - mužský – **jablko** (tuk v břicho) – viscerální = útrobní
- spojen s negativními metabolickými změnami a rizikovými faktory aterosklerózy
- **DŮSLEDKY**
  - **1. metabolický Reavenův syndrom** (syndrom X)
    - obezita + diabetes mellitus II + hypertenze + zvýšení TAG (triacylglycerolů)
    - inzulinorezistence – buňky jsou méně citlivé na inzulin – významný faktor aterosklerózy
    - poruchy krevních tuků (hyperlipoproteinemie), častá arteriální hypertenze
  - **2. zvýšený výskyt chorob pohybového aparátu** = artrózy, varixy dolních končetin, trombembolie, kožní infekce
  - **3. Pickwickův syndrom** – při extrémní obezitě – poruchy dýchání (hypoventilace) - respirační funkce a jejich selhávání + oběhové komplikace
    - chrápání, apnoe

## 40. PORUCHY METABOLISMU LIPIDŮ – RIZIKOVÝ FAKTOR NEJČASTĚJŠÍCH A NEJZÁVAŽNĚJŠÍCH CIVILIZAČNÍCH ONEMOCNĚNÍ SRDCE A CÉV. ATEROSKLERÓZA – RIZIKOVÉ FAKTORY, DYSFUNKCE ENDOTELU, ATEROGENEZE A ATEROSKLERÓZA, NÁSLEDKY.

### PŘEHLED PORUCH METABOLISMU LIPIDŮ:

- můžou být vrozené nebo získané

- VROZENÉ - nejbežnější = familiární hypercholesterolémie, ostatné len zřídkavé
- ZÍSKANÉ- dys-/hyperlipoproteinémie (= důležitý faktor rozvoje ATROSKLERÓZY)→ výživa, alkohol a jiná ON

### HYPER—

#### - PŘEHLEDOVÁ KLASIFIKACE + PŘÍKLADY

1. **HYPERLIPIDOPROTEINÉMIE** = zvýšená koncentrace lipoproteinů v krevní plazmě
  - zvýšená syntéza nebo snížená degradace lipoproteinů
  - **RIZIKA** aterosklerózy a pankreatitidy
  - zvýšení koncentrace jedné nebo více lipoproteinových tříd v plazmě
    - **FAMILIÁRNÍ KOMBINOVANÁ HYPERLIPIDOPROTEINÉMIE**
      - **NEJČASTEJŠÍ**, vrozená — AD
      - zvýšená sekrece VLDL játry + zevní faktory (diabetes, obezita)
        - spojena s METABOLICKÝM SYNDROMEM (=> tiež nazývaný syndróm X alebo syndróm inzulínovej rezistencie, je diagnostikovaný vtedy, keď osoba spĺňa tri a viac z nasledujúcich podmienok: brušná obezita (obvod pásu: muži viac ako 102 cm, ženy viac ako 88 cm), vysoká hladina triacylglycerolov, nízka hladina HDL cholesterolu, vysoký krvný tlak a vysoká hladina cukru v krvi.)
2. **HYPERLIPIDÉMIE**- vzniká v dôsledku HLP - zvýšená koncentrace lipidů (TAG a CH)
3. **DYSLIPOPROTEINÉMIE= DYSLIPIDÉMIE**
  - skupina metabolických onemocnění, která jsou charakterizována především **zvýšenými koncentracemi lipidů nebo lipoproteinů, ALE kombinuje se se sníženou koncentrací HDL.**
  - jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů vzniku **aterosklerózy**
4. **HYPERCHOLESTEROLÉMIE**
  - zvýšení koncentrace cholesterolu v krvi
  - především LDL (75% ch) působí aterogenně
    - **FAMILIÁRNÍ HYPERCHOLESTEROLÉMIE** = porucha vychytávání LDL částic
      - AD (1:500), mutace LDL receptoru
      - výskyt IM již od 4.dekady (velmi těžká forma je homozygotní, kde IM již ve 2.dekádě)
      - nápadná je šlachová xantomatóza a arcus *lipoides corneae*
5. **HYPERTRIACYLGLYCEROLÉMIE**
  - **FAMILIÁRNÍ HYPERTRIACYLGLYCEROLÉMIE**
    - AR, chybění LPL= enzym lipoproteinové lipasy >> **NAHDROMADENÍ chylomiker** >> musejí být odstráneny makrofágy
    - **PREDISPOZICE K PANKREATITÍDE**
    - KO: bolest v epigastriu, hepatosplenomegalie, eruptivní xantomy
    - pretvrávající chylomikronémie
6. **SEKUNDÁRNÍ HYPERLIPIDOPROTEINÉMIE**
  - provázejí jiná základní onemocnění
  - po jejich úpravě se většinou spraví
    - **DM, NEFROTICKÝ SYNDROM A CHRS, HYPOTYREÓZA, PRIMÁRNÍ BILIÁRNÍ CIRHÓZA, ALKOHOLISMUS, VLIV LÉKŮ** (orální kontraceptiva)

### HYPO—

1. **FAMILIÁRNÍ ABETALIPOPROTEINÉMIE**
  - vrozené- AR, **chybí úplně lipoproteinové částice obsahující ApoB** (defekt syntézy apoB)
  - homozygoti → TRPÍ MALABSORBCI TUKŮ
  - PROJEVY: opožděný růst, steatorea, kadence vit. (A, D, E, K)
  - nervové poruchy (ataxie)
2. **TANGIERSKÁ NEMOC**
  - = úplné chybění HDL v plazme

- KO: žlutooranžové depozity esteru cholesterolu na sliznici hltanu a konečníku
  - zvětšení tonzil a adenoidních vegetací
  - pacienti trpí opakující se periferní neuropatií
  - mají ptózu víček, svalovou atrofii a ochablé svalové reflexy
  - častá je splenomegalie a trombocytopenie

## LIPIDÓZY- ENZYMOPATIE

- poruchy metabolismu tuků
- dochází k **hromadění lipidů vlivem defektu enzymů** a jiných bílkovin
- vrozené— AD, častěji aškenázští židé, stádání **v makrofázích** jater, sleziny, lymf. uzlin
- **PROJEVY:**
  - **INFANTILNÍ** → vážné NEURONální postižení, smrtelné, projeví se do roku života
  - **JUVENILNÍ** → lepší prognóza, HEPATO(SPLENO)MEGALIE
- **NIEMANN-PICKOVA NEMOC** = ukládání **sfinomyelinu** v makrofázích retikuloendotelového systému – převážně v játrech, slezině a kostní dřeni.
  - hromadění sfinomyelinu a cholesterolu v lysozomech
  - porušena sfinomyelináza
- **GAUCHEROVA NEMOC** = deficit **glukocerebrosidázy**
  - způsobuje hromadění **glukocerebrosidů** ve slezině (RES), CNS, játrech, kostní dřeni
- **C. AMAUROTICKÁ FAMILIÁRNÍ IDIOCIE** = **Tay-Sachsova choroba** = deficit aktivity **N-acetyl-beta-D-glukózaminidázy (GM2 gangliosidóza)**
  - PROJEV: třeshovo-červená skvrna na sítnici
- **FABRYHO NEMOC** – deficit **alfa – galaktosidázy**,
  - **KO:** hypertrofie myokardu (kardiomegalie) a ischemické změny různých orgánů
  - zákal rohovky a deformity retinálních a spojivkových cév
- **KRABBĚHO LEUKODYSTROFIE** = deficit aktivity galaktocerebrosid b-galaktosidázy

## STEATÓZA

- = **zmnožení tuků v cytoplazmě buněk**, makroskopicky: žlutavé zbarvení orgánů
- **PŘÍČINY:**
  - nadměrný **přísun tuků** – saginativní (↑ přísun tuku do jater) x
  - nadměrná **resorpce** (místní – např. při encefalomalacii pohlcují zrnčkové buňky tuky z rozpadlé mozkové tkáně)
  - z **poruchy metabolismu** – zastavení metabolismu tuků a jejich následné hromadění v buňkách
  - **toxické** – účinek toxinů na buňky jater
  - **alkoholová** – nejprve steatóza, následuje cirhóza
  - **intracelulární** – při mitochondriální/lysozomální insuficienci

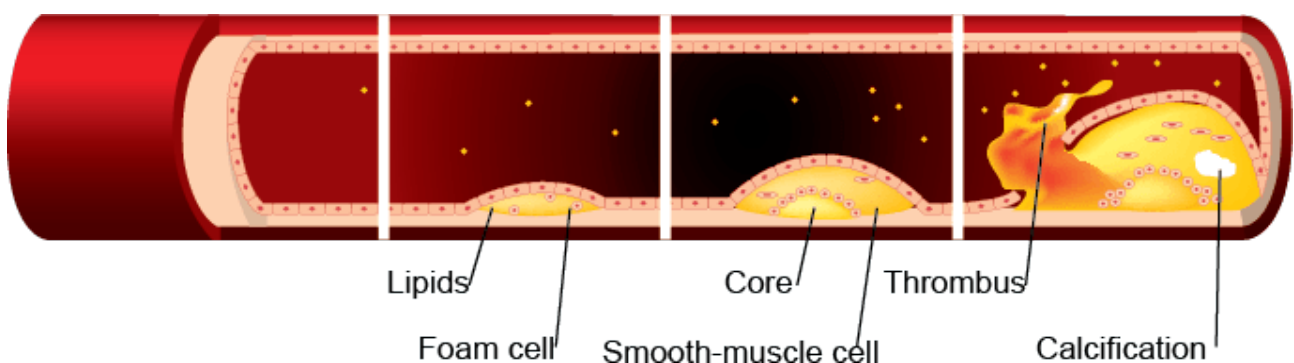
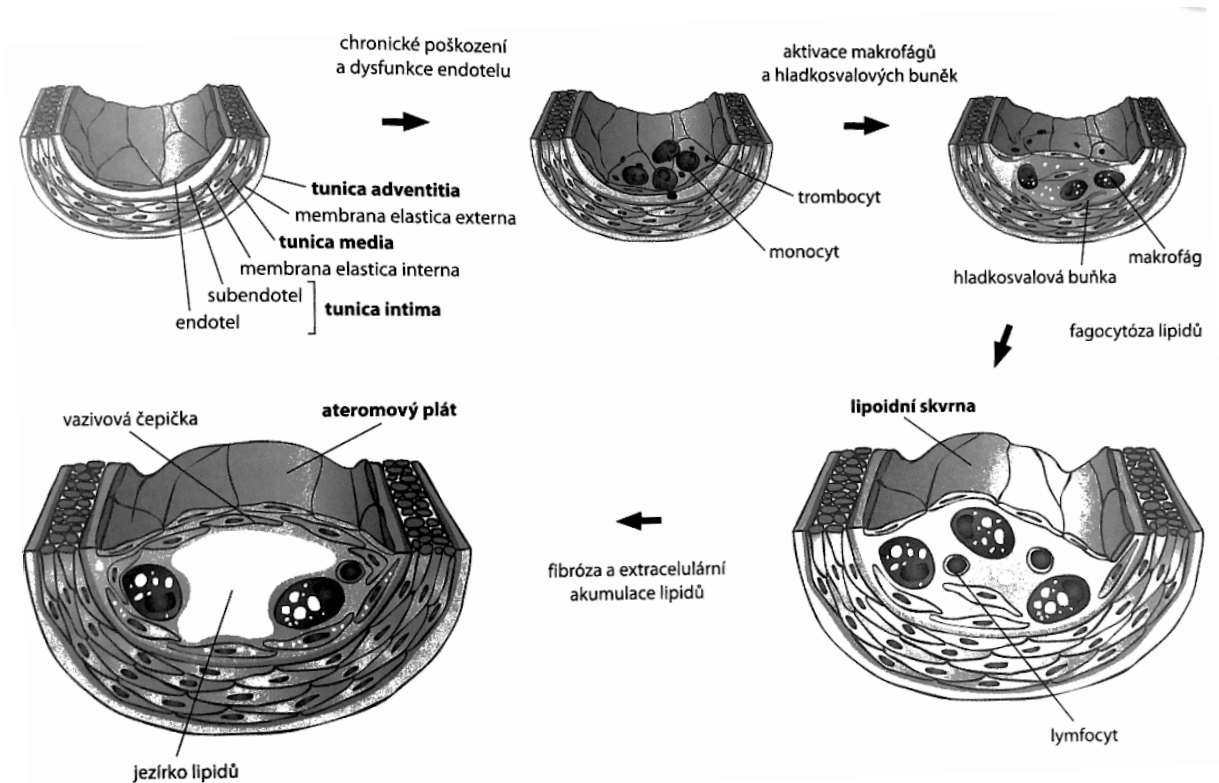
## ATEROSKLERÓZA

= *chronické zánětlivé onemocnění cévních stěn, charakterizované akumulací cholesterolu, fibrózní tkáně a některých dalších komponent krve v intimě arterií*

- provázena změnami v medii cévních stěn
- nejčastěji postihuje aortu, koronární tepny (může způsobit IM, ICHS), tepny Willisova okruhu (CMP)
- **TEORIE** vzniku: lipidová / teorie poškození endotelu / infekční
  - sjednocená teorie: **teorie endotelové dysfunkce:** endotelová vrstva zvýšeně propouští lipidy – LDL se oxiduje a aktivuje receptory, které přilákají monocyty → ty se mění na makrofágy, které tuk pohltí => lipofágy a mimo jiné produkují IGF-1 vedoucí k proliferaci myocytů (zvýšená tvorba kolagenu) a fibroblastů → následuje vznik fibroateromových plátů
- **FÁZE:**
  - 1. časná fáze – **lipoidní skvrny** (žluté skvrny na podkladě lipofágů) – aterom s lipidovým jádrem
  - 2. pozdní fáze – **fibroateromy** – fibrózní kryt, ateromová měkká „kaše“ – amorfni hmota s lipidy, krystalky cholesterolu a kalcifikacemi
  - 3. **komplikované pláty** – po ulceraci a kalcifikaci plátu



- **stabilní x nestabilní** – převáží-li činnost makrofágů s prozánětlivými pochody nad činností hladkých svalových buněk s tvorbou kolagenu, dojde vlivem zánětu k narušení fibrózního krytu, plát se stane nestabilním, což může vést k ruptuře → krvácení do plátu → vytvoření trombu nad plátem a možnosti tukové embolizace
- **KOMPLIKACE:** stenóza, snížení prokrvení → ischemie
  - dojde-li k ruptuře sklerotického aneuryzma břišní aorty – smrtelné krvácení do retroperitonea
- **RIZIKOVÉ FAKTORY:** kouření, věk, hyperlipidémie, hypertenze, DM...





## 41. PORUCHY METABOLISMU BÍLKOVIN - HYPOPROTEINEMIE, PORUCHY DETOXIKACE A VYLUČOVÁNÍ DUSÍKU. PORUCHY METABOLISMU AMINOKYSELIN – FENYLKETONURIE. PORUCHY METABOLISMU PURINŮ. DNA.

### DUSÍKOVÁ BILANCE

- vypovídá o celkové bilanci proteinů (bílkoviny jsou hlavním zdrojem dusíku pro člověka)
- za normálních okolností je u člověka vyrovnaná (příjem dusíku = výdej dusíku)
- minimální příjem pro dusíkovou rovnováhu u zdravého dospělého člověka (40-50g bílkovin /den)
- pozitivní vzniká při anabolismu (růst, těhotenství, rekonvalescence) – převládá příjem (zvýšená spotřeba)
- negativní při katabolismu

**HYPERPROTEINÉMIE** — při dehydrataci

**DYSPROTEINÉMIE** – zmnožení jedné nebo více plasmatických bílkovin

**HYPOPROTEINEMIE** – nedostatek bílkovin v krvi

- ztráty bílkovin, porucha syntézy bílkovin, extrémní hladovění, chybná výživa
- hypoproteinémie **při jaterní cirhóze** (jaterní parenchym produkuje méně bílkovin), **chronickém nefrotickém syndromu** (ztráty bílkovin močí)

**HYPOALBUMINEMIE** – nedostatek albuminu (syntetizován v játrech – je potřeba správná funkce jater a dostatek bílkovin v potravě jako zdroj AMK)

- k jeho nedostatku vedou velké ztráty močí (albuminurie) při ON ledvin nebo trávicím traktem
- provázena tvorbou otoků (snížený onkotický tlak)

### NEDOSTATEK 1-ANTITRYPSINU

- dědičné, porucha uvolnění syntetizovaného proteinu z jater do krve
- manifestuje až při snížení pod 10% normy, nedostatečná inhibice elastázy neutrofilů – destrukce plicní výstelky – vznik juvenilního emfyzému

### PORUCHY DETOXIKACE A VYLUČOVÁNÍ DUSÍKU:

- produkt metabolismu aminokyselin je **amoniak  $\text{NH}_3$**  – vzniká ve značném množství ve střevě činností bakterií (oxidací aminů, z purinů a pyrimidinů, při syntéze hemu)
- amoniak je výrazně toxický, proto je v játrech **metabolizován na močovinu** (močovina je prakticky netoxická a rozpustná ve vodě – umožňuje snadné vyloučení močí) = ornitinový cyklus – je energeticky náročný
- významné je **narušení metabolismu  $\text{NH}_3$  při jaterním selhání** (jaterní encefalopatie) – zvýšení  $\text{NH}_3$ , slabá ionizace – při narušení hematoencefalické bariéry ( $\text{NO}$ , toxiny)
  - akutní jaterní selhání
  - chronické jaterní onemocnění (např. při jaterní cirhóze) → vzniká **jaterní encefalopatie** (porucha detoxikační funkce jater) - v krvi se hromadí  $\text{NH}_3$  → dostává se do velkého oběhu → CNS - porucha neurotransmiterů
    - Projevy jaterní encefalopatie:
      - zmatenost, poruchy spánku, chování, osobnosti a myšlení
      - dezorientace a končí to kómatem.
      - specifickými příznaky jsou flapping tremor a foetor hepaticus
- vylučování vážne při **selhání ledvin** – vznik toxický a vazogenně podmíněného otoku mozku – poškození

### PORUCHY METABOLISMU AMINOKYSELIN:

**AMK** – stavební kameny (výchozí substance pro hormony, puriny, hem..), produkty odbourávání bílkovin, zdroj energie,..

- amoniak, který vzniká při jejich odbourávání je zabudován do močoviny a v této podobě vyloučen
- nadbytek/nedostatek některé AMK, defekt přenašeče nebo porucha tvorby močoviny má proto zpravidla za následek vážné poruchy
- **většinou geneticky podmíněné** – mutován určitý enzym nezbytný k správnému metabolismu dané AMK (u esenciálních AMK může být nedostatek následkem nedostatečného přívodu)

- **FENYLKETONURIE**

- enzymatický defekt při metabolismu **fenylalaninu** – je blokována přeměna fenylalaninu na tyrozin
- fenylalanin je odbouráván vedlejšími cestami (zejména na fenylpyruvát, který se objeví v moči = fenylketonurie)
- fenylalanin dále tlumí transport určitých AMK (př. tryptofan), které tak nemohou být uvolňovány z buněk ani vstupovat do mozkových buněk – v mozku dochází k těžkým poruchám vývoje
- po narození se provádí screening – při **speciální dietě** bez fenylalaninu se předejde vývojovým poruchám
- z tyrosinu se tvoří melanin – při nedostatku dochází k narušení pigmentace a fotosenzibilitě

- **ALBINISMUS**

- úplné/částečné chybění pigmentu melaninu v kůži, kožních adnexech a tkáni oka
- příčina: enzymatický defekt **tyrozinázy** na počátku syntézy melaninu (vychází z AMK tyrosinu)
- důsledek: ↑ citlivost k UV, ↑ karcinomů kůže, světloplachost, ↓ kvality zraku

- **HOMOCYSTEINURIE**

- porucha metabolismu **cysteinu a methioninu** (obsahují síru)
- **typu I – defekt cystathionasy** – kofaktor B<sub>6</sub> – závažné postižení, vysoká homocysteinémie, poruchy oka, cévní komplikace, postižení CNS
  - porucha duševního vývoje
  - vyšší postava, marfanoidní fenotyp s arachnodaktylií, deformity hrudníku,
  - generalizovaná osteoporóza
  - sekundární glaukom, tromboembolické příhody (život ohrožující)
  - hypopigmentace kůže a kožních adnex
- **typu II** – defekt resyntézy methioninu z homocysteinu (účast B<sub>12</sub>)

\***Homocystein**: metabolit methioninu, rizikový faktor **aterosklerózy**, zvýšen u řady osob, pro jeho metabolismus jsou významné vit. B<sub>6</sub> a kyselina listová

- působí poškození endotelu

## PORUCHY METABOLISMU PURINŮ. DNA.

### PURINY

- puriny = heterocyklické sloučeniny, součást nukleotidů a NK (adenosin, guanin)
- nacházejí se v běžných potravinách → nejvíc → maso, luštěniny, **kakao**, vnitřnosti...
- konečný produkt = **kyselina močová**

### PORUCHY METABOLISMU PURINŮ

- **HYPERURIKÉMIE** = **zvýšení koncentrace kyseliny močové v krvi**

- DELENÍ:
  - **exogenně** → vzniká z purinů v potravě (maso, vnitřnosti)
  - **i endogenně**:
    - **metabolická h.** – zvýšený rozpad buněk (což vede ke zvýšenému obrátu NK), zvýšený přívod purinů potravou, poruchy některých enzymů
    - **renální h.** – snížené vylučování kyseliny močové ledvinami (př. chronická renální insuficience)
- ROZLIŠUJEME:
  - PRIMÁRNÍ - **ENZYMATICKÝ DEFEKT HGPRT (Lesch-Nyhanův sy)**
    - HGPRT = Hypoxanthin-guanin-fosforibosyltransferáza
    - Zvýšení **PRDP**- fosforibosyldifosfát: nevstupuje do syntézy nukleotidů, proto zvýšená tvorba purinů
  - SEKUNDÁRNÍ:
    - ↑ **KATABOLISMUS NUKLEOTIDŮ** - cytostatika, těžší katabolické stavy
    - ↑ **PŘÍVOD POTRAVOU**

- ↓ **VYLUČOVÁNÍ KYSELINY MOČOVÉ**
  - renální insuficience, léky – thiazidová diuretika
  - vliv pH moči – lépe se vylučuje v alkalické

## DNA

- onemocnění způsobené poruchou metabolismu purinů → vede k hromadění konečného produktu jejich degradace – kyseliny močové – v podobě **krystalků urátu a následně k zánětlivým a degenerativním změnám**
  - **POSTIHUJE:** hlavne **klouby**, pak ledviny, oběhový systém (urychlení aterosklerózy, častěji trombózy)
  - **KLOUBY:** akutní záchvat/chronická dnava artritida – krystaly urátů se ukládají v kloubní chrupavce, v synoviální membráně a měkkých tkání v okolí kloubu
  - **KOMPLIKACE:**
    - renální – ukládání krystalků v kanálcích a přestup do intersticia — hydronefróza;
    - oběhový systém – urychlení aterosklerózy; oči, kůže..
  - **ROZLIŠUJEME.**
    - **primární** – představuje 90% případů
    - **sekundární** – průvodní symptom jiného onemocnění (např. leukemie, ON ledvin, buněčného rozpadu při léčbě cytostatiky)
  - **KLINICKÁ STADIA DNY:**
    - 1. **asymptomatická hyperurikémie** (90% M, Ž po menopauze)
    - 2. **akutní dnavý záchvat – AKUTNÍ DNAVÁ ATRITIDA** – vypadávání krystalků do kloubní dutiny (snížená teplota a pH) – následně jsou obaleny IgG → zánět → fagocytace neutrofilů
      - (+poškození neutrofilů krystaly) → uvolnění enzymů → poškození tkáně
    - 3. **klidové intervaly** mezi záchvaty (půl až dva roky)
    - 4. **chronická tofózní dna** – dnave tofy (tuhá uzlovitá ložiska)
- =>>> POŠKOZENÍ TKÁNĚ

## URÁTOVÁ NEFROPATIE

- **URÁTOVÁ UROLITHIASA**
  - tvorba a přítomnost urátových kamenů v močových cestách
  - riziko precipitace: ↓pH, dehydratace
  - => RENÁLNÍ **KOLIKY** = bolest způsobená obstrukcí močových cest
- **INTESTINÁLNÍ DNAVÁ NEFRITIDA**
  - ukládání krystalů Na-urátu v intersticiu ledvin s následnými zánětlivými změnami
  - albuminurie, ↓ koncentrační schopnost ledvin, renální hypertenze
  - => **CHRONICKÁ RENÁLNÍ INSUFICIENCE**
- **AKUTNÍ URÁTOVÁ TUBULOPATIE**
  - při radio či chemoterapii hematolymfomů
  - prudký ↑ S-KM >> ↑ U-KM → UCPÁNÍ MOČOVÝCH CEST → akutní tubulární nekróza
    - => **AKUTNÍ RENÁLNÍ SELHÁNÍ**

## 42. PORUCHY METABOLISMU VITAMÍNŮ – PŘÍKLADY, DŮSLEDKY. PORUCHY METABOLISMU MIKRONUTRIENTŮ A STOPOVÝCH PRVKŮ A JEJICH DŮSLEDKY. ŽELEZO, FLUOR, ZINEK, HOŘČÍK, MĚĎ ATD.

### VITAMINY

= organické látky nezbytné pro lidský organismus

- mimo D a K si je organismus není schopen nasyntetizovat
- snížení nebo výrazné zvýšení se projeví jako onemocnění

#### 1. ROZPUSTNÉ V TUCÍCH

- ADEK
- porucha trávení a vstřebatelnosti tuků – vzniká kombinovaná hypovitaminóza
- tyto vitamíny vytváří zásoby v tucích (zejména v játrech)
- velký nadbytek může mít toxické projevy (A, D)

##### vitamín A

- vytváří se z beta karotenu a některých jiných karotenoidů, k resorpci je nutná sekrece žluče – karoten se transportuje do jater, kde je metabolizován na vit. A
- prekurzor rodopsinu v sítnici
- účast na vyhrávaní epitelu a buněčné diferenciaci, antioxidant
- zásadní vliv na vývoj embrya
- **nedostatek**: šeroslepost, rohovatění rohovky, infekce dýchacích cest, močové kameny
- **nadbytek**: těhotenství – teratogen (v 1. trimestru nepodávat játra, jakožto nejbohatší zdroj vit. A), riziko vzniku nádoru u kuřáků, akutní předávkování – toxické projevy (bolest hlavy, zvracení, hubnutí..)

##### vitamín D – steroidní (ergo-, cholekalciferol)

- potrava + syntéza v kůži (UV z derivátu cholesterolu)
- pro aktivitu nutná úprava v játrech a ledvinách
- zvyšuje resorpci vápníku ve střevě a reabsorpci fosfátu v ledvinách
- **nedostatek**: rachitis (deformace dlouhých kostí DK, kosti jsou měkké), u dospělých **osteomalacie**
- **nadbytek**: hyperkalcémie

##### vitamín E

- NS poruchy; antioxidant, prevence aterosklerózy, důležitý pro správnou funkci pohlavních orgánů

##### vitamín K

- nezbytný pro aktivitu koagulačních faktorů:
  - aktivačních (II, VII, IX, X) a inhibičních (protein C a S)
- ovlivňuje kalcifikaci kostních proteinů, syntetizován střevní mikroflórou, ale alespoň v malém množství musí být přijímán i exogeně
- **nedostatek**: porucha srážlivosti krve – **krvácení** (významné zejména u novorozenců – hemoragická choroba novorozenců)

#### 2. ROZPUSTNÉ VE VODĚ (B, C)

- minimální zásoby, při přebytku rychle vyloučeny ledvinami
- hypovitaminóza se rozvine rychleji (výjimka = B<sub>12</sub> – zásoby na několik let)

##### vitamín C – kyselina askorbová

- podílí se na metabolismu (hydroxylační a amidační reakce)
- nejlépe prozkoumaná je úloha při **tvorbě kolagenu**
- antioxidační vlastnosti
- **hypovitaminóza**: **kurděje** – postižení kostí u rostoucích jedinců, krvácení (dásně, kůže), opakovaná bakteriální infekce, zhoršené hojení ran

##### vitamín B<sub>1</sub> – thiamin

- důležitý pro metabolismus sacharidů a funkci nervového systému a svalů
- **hypovitaminóza**: **beri-beri** (JV Asie) – nervové postižení, srdeční selhání, poškození mozku

##### vitamín B<sub>2</sub> – riboflavin

- umožňuje oxidačně-redukční reakce
- **avitaminóza**: alkoholici, pacienti s chronickými infekcemi a malignitami
- cheiloza (ústní koutky), změny jazyka, rohovky, kůže

### vitamín B<sub>6</sub> – pyridoxin

- kofaktor mnoha enzymů
- **hypovitaminóza**: při dlouhodobém užívání některých léků (TBC), alkoholic
- změny kůže, jazyka, nervů, rohovky (podobné B<sub>2</sub>)

### vitamín B<sub>12</sub> – kobalamin

- pro vstřebání B<sub>12</sub> nutný **vnitřní faktor**, vstřebává se v konečné části ilea
- podporuje funkci kyseliny listové
- důležitější pro tvorbu DNA a b. dělení (+ tvorbu myelinu)
- **hypovitaminóza**: při chronickém autoimunitním zánětu žaludku (porucha vnitřního faktoru) – megaloblastická anémie, změny jazyka, ústní koutky
- nervové projevy: parestezie, slabost, ataxie + demence (=demyelinizací)

### kyselina listová – význam pro buněčné dělení

- zvýšená potřeba v těhotenství
- **hypovitaminóza**: snížený příjem, megaloblastová anémie, změny na jazyku, ústní koutky, GIT potížení — obdobné jako u B<sub>12</sub>, jen bez neurologických poruch

## MIKRONUTRIENTY a STOPOVÉ PRVKY

### 1. ŽELEZO

- v těle **3 – 4 g** (65-70% v hemoglobinu cirkulujících erytrocytů, 4% myoglobin, 1% enzymy s hemem, lze rozdělit na: **transferin, feritin, hemosiderin**)
- resorpce – duodenum a horní část tenkého střeva, denně resorbováno cca 1 mg
- vstřebávání z žaludku – rozpustná forma Fe<sup>3+</sup>, HCl brání tvorbě nerozpustných komplexů
- transferin – transport Fe<sup>3+</sup> v plazmě
- denní ztráty malé 0,5 – 1 mg (deskvamaci buněk), **lženy** víc – menstruace
- většina Fe je reutilizována
- **DEFICIT:**
  - **projeví se, až není v nátěru kostní dřeně přítomno žádné barvitelné železo**
  - snížená plazmatická hladina při akutních a chronických onemocněních
    - **SIDEROPENIE** = nedostatek železa v organismu
      - **PŘÍČINY** – nedostatek v potravě (vzácné), porušená resorpce, krvácení
      - **hypochromní mikrocytární anémie** – množství železa sníženo v kostní dřeni, plazmě, zvyšuje se celková vazebná kapacita pro železo a stoupá koncentrace protoporfyrinu v erytrocytech, hladina feritinu většinou nízká
      - **změny na sliznicích** (ztenčení, jazyku – keratinizována, jícnu atrofovaná) → sideropenická dysfagie
      - v žaludku atrofická gastritida spojená s achlorhydrií
      - zvýšená únavnost, poruchy nervového systému
- **NADBYTEK:**
  - barvitelné železo v buňkách jaterního parenchymu, zvýšená hladina v plazmě, zvýšená hladina feritinu
  - neschopnost kostní dřeně železo využít (**hypoplazie dřeně, deficit B<sub>12</sub>, kyseliny listové**)
  - zvýšená resorpce v GIT u hemochromatózy, neefektivní krvetvorby, zvýšený přívod potravou
  - po parenterálním přísunu – transfúze plné krve a erytromasy, injekce léků s železem
- **NÁSLEDKY:**
  - hromadění železa v orgánech (hereditární hemochromatóza, anémie s vystupňovanou, ale neefektivní krvetvorbou) – játra, pankreas, myokard
  - hromadění v makrofázích kostní dřeně, sleziny (po transfúzích)
  - volné železo je toxické – **vznik ROS**
- **HEREDITÁRNÍ HEMOCHROMATÓZA:**
  - AR, **zvýšená resorpce železa** → ukládá se v orgánech a poškozuje je
  - jaterní pigmentová cirhóza, bronzový diabetes, hypogonadismus, kardiomyopatie, šedavé zabarvení kůže (nahromaděním melaninu)
  - hemolytické anémie, aplastická anémie, anémie provázející chronická renální onemocnění
  - hemolytická anémie – při záchvatu je plazmatická hladina zvýšena, v klidu normální
  - akutní onemocnění jater – vzestup v plazmě
- **HYPOSIDERÉMIE** – celkový deficit železa

- zvýšený odsun z plazmy (krvácení)
- zpomalení transportu železa do plazmy (více na feritinu ve tkáních)
- **HYPERSIDERÉMIE** – u snížené tvorby erytrocytů (z jiného důvodu než chybění železa), hemochromatóza, hepatitidy, hemolytické anémie
- **LABORATORNÍ HODNOCENÍ:**
  - plazmatické železo (vázané na transferrin), celková vazebná kapacita pro železo (celková koncentrace transferinu), saturace transferrinu železem, stanovení solubilního sérového transferinového receptoru
  - \* normální hodnota plazmatického železa: ženy 7,16 - 26,85  $\mu\text{mol/l}$ , muži 8,95 – 28,64  $\mu\text{mol/l}$

## 2. HOŘČÍK

- $\text{Mg}^{2+}$  **snižuje nervosvalovou dráždivost** a svalovou kontraktilitu
- převážně intracelulární (vázáno na ATP)
- **NEDOSTATEK:**
  - nedostatečný příjem, porušené vstřebávání, endokrinní poruchy, alkoholismus, zvýšené ztráty ledvinami
  - projevy podobné hypokalcémii (**parestezie, svalové křeče, zvýšená dráždivost, tetanie, porucha srdeční činnosti – arytmie**)
- **NADBYTEK:**
  - při renální insuficienci, výrazném příjmu potravy (i součástí léků)
  - **útlum neuromuskulární dráždivosti, deprese CNS, oběhové poruchy, nedostatečnost nadledvin**

## 3. MĚĎ

- většina vázána na bílkoviny (ceruloplazmin)
- součást řady enzymů (aminooxidáza, tyrosináza,..)
- nedostatek ceruloplazminu → nedostatek mědi v krvi a **akumulace mědi ve tkáních** (mozek, játra) → **WILSONOVA CHOROBA**
  - $\text{Cu}^{2+}$  se méně váže na ceruloplazmin, snížena exkrece mědi žlučí, ukládá se ve tkáních (mozek, játra, ledviny, rohovka)
  - postižení jater (zánět, přechází do cirhózy) a nervového systému (extrapyramidový systém, demence), někdy i ledvin

## 4. ZINEK

- kofaktor řady enzymů
- **významný pro růst, reprodukční funkce, inzulin v pankreatu skladován v komplexu se zinkem**
- **NEDOSTATEK:**
  - **těžká porucha růstu, hypogonadismus, opakované infekce, trvalé průjmy, nefrotický syndrom, poruchy fertility**
  - v těhotenství – koncentrace klesá – přesun placentou – ochrana plodu
  - kožní poruchy – alopecie, dermatitida, keratinizace
- **NADMĚRNÝ** příjem (vdechováním, z dialyzačního zařízení) toxický → horečka, kašel, bolesti hlavy, anémie

## 5. JÓD

- **nutný pro funkci štítné žlázy**, součást jejich hormonů, obsažen v mořských rybách, přidáván do soli
- u nás endemický nedostatek – nutná suplementace, hlavně v těhotenství, kojenci (denní potřeba 150 – 250  $\mu\text{g}$ , příjem často nedosahuje ani 100  $\mu\text{g}$ )
- **NEDOSTATEK** – **struma, hypothyreóza, v dětství kretenismus**

## 6. FLUOR

- **nutný k mineralizaci tvrdých tkání** (urychluje přeměnu fosforečnanu vápenatého na hydroxyapatit)
- nadměrný příjem – **poškození tkání, fluoróza, toxické poškození jater**

## 7. SELEN

- **obrana proti volným radikálům**, regulace syntézy hormonů štítné žlázy
- **DEFICIT:** kardiopatie, myopatie

## 8. MANGAN

- **význam pro enzymy**
- nedostatek (vzácný) – krvácení – nedostatečný účinek vit K
- toxické účinky (horníci – vdechování) – **slabost, anorexie, bolesti hlavy, křeče, dlouhodobé vystavení poruchy extrapyramidového systému**

## 9. KOBALT

- zvyšuje produkci erytropoetinu, **stimuluje erytropoézu**

- dlouhodobý zvýšený příjem – inhibice vychytávání jodu štítnou žlázou → struma
- projevy nedostatku neznámy
- toxické účinky – kardiomyopatie, srdeční selhání, polycytémie, struma, neurologické poruchy

**10.**

**CHROM** – význam pro funkci **inzulínu**

**MOLYBDEN** – v enzymech, někdy spojován s karcinomem jícnu

**KADMIUM** – vliv na vznik **hypertenze**

**KŘEMÍK** – vliv na časný vývoj **kostí**



### 43. PATOFYZIOLOGIE STOMATITIDY, GINGIVITIDY A PARODONTITIDY.

**STOMATITIDA** = zánět sliznice dutiny ústní

- **akutní**

- **serózní** – nejmírnější forma zánětu, přechodný zánětlivý erytém (zánětlivá hyperémie – červená, překrvená sliznice), etiologie: lokální nebo provází celková onemocnění
- **hnisavý** – většinou odontogenního původu, komplikace: zánět se může šířit do podjazykové, podčelistní a parafaryngeální oblasti = riziko přechodu do krve a rozvoj sepse, nebo do okolních struktur a rozvoj flegmóny

- **chronické**

- **chronická gingivitis** – začíná jako zánět marginální gingivy nebo interdentálních papil, později nabývá charakteru hypertrofického/atrofického (etiologie: lokální vlivy – špatná hygiena, celkové vlivy: DM, avitaminózy..)
- **kandidózy** – vyvolané kvasinkami *Candida albicans* – oportunní infekce
- **granulomy** = nakupení granulační tkáně (př. granulom kolem cizích těles = tkáňová reakce na přítomnost neživé tělu vlastní/cizí částice – částice je pohlcena makrofágy, které fúzí tvoří obrovské vícejaderné bb, dochází k proliferaci fibroblastů, tvorbě kolagenních vláken → vazivově-jizevnaté opouzdření)

- stomatitidy **virového** původu

- **gingivostomatitis herpetica** – projev primární infekce virem *herpes simplex 1* – postihuje hlavně malé děti, při první naze se projeví žlutobělavými afty s červeným lemem na sliznici DÚ – bolest působí dysfagii, vytékání slin z úst
  - rekurentní forma: **OPAR** (virus perzistuje v latentní formě v gangliích trojklaného nervu a při zvýšené zátěži organismu putuje podél nervů na kůži nebo sliznici v okolí původního vstupu kde vyvolá tvorbu nového puchýřku – zpravidla ret/ přechod rtu a kůže)
- **herpes zoster** – *virus varicella zoster* – po prodělaných planých neštovicích působí **pásový opar** – V DÚ zpravidla jednostranná afekce na tvrdém patře/sliznici jazyka
- **herpangina** – *coxsackie viry A nebo B* – typicky v letních měsících u straších dětí a dospívajících
  - praskající puchýřky až eroze
- **spalničky** – Koplikovy skvrny na bukalní sliznici blízko ductus parotideus

- stomatitidy **bakteriálního** původu

- **gingivostomatitis ulcerosa** – způsobené anaerobní flórou zubního plaku, bolestivý a nekrotizující rozpad okrajů dásně a mezizubních papil – papily seříznuté, oploštělé hroty
- **noma** – extrémně závažná forma gingivostomatitis ulcerosa – zánět tvářové sliznice se sklonem k ulceraci a vznikem gangrény
- **TBC** – u kachektických pacientů s otevřenou TBC plic – nebolešivý vřed se žlutavou spodinou
- **syfilis** – *ulcus durum*, *condylomata lata*, *gummata*
  - vrozená syfilis: *Hutchinsonova trias* – keratitis, labyrinthitis, Hutchinsonovy zuby (soudkovité horní řezáky s vykrojenou incizní hranou, stále první moláry se sbíhajícími se postranními ploškami)
- **lepra** – *Mycobacterium leprae* – při lepromatózní formě, ulcerace na sliznici DÚ
- **angina Ludowici** – hnisavý zánět spodiny DÚ charakteru flegmóny s rizikem zadušení
- **spála** – *Streptococcus pyogenes* – malinový jazyk, katarálně hnisavá tonsilitida
- **aktinomykóza** – *Actinomyces israeli* – charakteristická tvorba aktinomykomu (granulační tkáň prostoupená abscesy s píštělemi)

**GINGIVITIDA** = reverzibilní zánět dásní

- **projevy:**

- dásně zarudlé a edematózní
- tvorba **nepřavých** parodontálních chobotů
- podněťová krvácivost
- ulcerace (na vrcholu interdentalních papil), exsudace (zvýšený tok sulkulární tekutiny)

- **gingivitidy podmíněné plakem:**

- indukované bakteriemi zubního plaku – těsný kontakt tkání parodontu s mikroorganismy a jejich produkty vyvolá zánět (hl. mediátory zánětu: OAF osteoklasty aktivující faktor, prostaglandin E<sub>2</sub>)

- může postihnout celou gingivu nebo jen interdentální papily, reverzibilní, neléčená může přejít v parodontitidu
- terapie: hygiena!
- **těhotenská gingivitis:**
  - obvykle ve druhé polovině těhotenství, v sulkární tekutině je zvýšené množství estrogenu a progesteronu, zvyšuje se reaktivita gingivální tkáně, která může spontánně krvácet
  - množství plaku se nemění
- **pubertální** – hormonální dysbalance, často spojeno se špatnou hygienou
- **poléková** – při užívání hormonální antikoncepce (stejný účinek jako u těhotenské), po léčbě cyklosporinem A (užívaný k imunosupresi při transplantacích) nebo blokátory vápenatých kanálů – hyperplazie gingivy
- **při celkových a systémových onemocněních**

**PARODONTITIDA** = **ireverzibilní** zánět závěsného aparátu zubu (periodoncium, cement zubního kořene, přilehlá alveolární kost)

- primární zánět vzniká **na podkladě gingivitidy** – šířením zánětu marginální gingivy směrem apikálním
- **PATOGENEZE:**
  - zánět působí uvolňování gingivodentálního uzávěru → fyziologický chobot gingivy se mění v patologický **parodontální chobot** (hlubší než 3,5mm)
  - epitel vrůstá do periodontální štěrbiny, gingiva se odchlupuje, chobot se prohlubuje
  - v parodontálním chobotu ulpívají zbytky potravy, ukládá se zubní kámen a množí bakterie, které udržují chronický zánět periodontia a dásně → destrukce závěsného aparátu zubu, resorpce povrchu kosti a cementu
  - výsledkem je obnažení krčků zubů, uvolnění zubů (viklavost, putování zubů)
- **ETIOLOGIE:** špatná hygiena, vedlejší faktory: DM, kouření, hormonální vlivy
- **TYPY:**
  - **parodontitida dospělých** – většinou po 30. věku
  - **rychle progredující parodontitida** – mezi pubertou a 35. věkem – možná genetická dispozice, může mít návaznost na:
  - **juvenilní** – od 10 let – během krátké doby může dojít k úplné destrukci závěsného aparátu zubu s minimálními známkami zánětu dásní (destrukce nemusí korelovat s množstvím plaku!) = **genetická dispozice**
  - **prepubertální** – při prořezávání mléčných zubů (2.-4. rok) – může vést ke ztrátě až všech mléčných zubů

## 44. PATOFYZIOLOGIE ÚSTNÍ DUTINY – PORUCHY ŽVÝKÁNÍ A SEKRECE SLIN. PATOFYZIOLOGIE SLINNÝCH ŽLÁZ. PROJEVY CELKOVÝCH ONEMOCNĚNÍ V ÚSTNÍ DUTINĚ.

### FYZIOLOGIE:

- dutina ústní slouží k příjmu potravy, mechanickému zpracování, zvlhčení a jejímu dalšímu posunu (mj. artikulaci, zprostředkování reflexu – polykací, sací, je místem nespecifické imunity, receptorů chuti..)
- **žvýkání** = rozmělnění potravy na menší části pro snazší trávení
  - účast *žvýkacích svalů, jazyka a tváře* – střídání stahů svalových skupin vedoucích ke stisknutí zubů a svalů oddalujících čelist
- **polykání** = zahajuje posun rozmělněné potravy/tekutin, vyvoláno *polykacím reflexem* (při dosažení sousta na kořen jazyka)
  - polykací reflex má centrum v oblasti jader IX. a X. hlavového nervu
- **sekrece slin**: sliny jsou produkovány slinnými žlázami v objemu 1-2 litry/den
  - v porovnání s plazmou jsou hypotonické, pH= 6-7
  - složení: 99,5% voda, organické látky (*mucin, alfa amyláza, lysozym, IgA..*), anorganické látky (*hydrogenuhlíčitany, I<sup>-</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>..*)
  - slinná amyláza štěpí škrob na disacharidy (maltózu) která je dále štěpěna maltázou na dvě glukózy
  - při zvýšeném metabolickém obratu secernují slinné žlázy **kalikrein** – konvertuje kininogen na **bradykinin** = vazodilatace → větší přítok krve ke slinným žlázám

### PORUCHY ŽVÝKÁNÍ A SEKRECE SLIN

- **poruchy žvýkání** nejčastěji způsobuje bolest, provází např.:
  - onemocnění čelist. kloubu
  - poranění jazyka a sliznice DÚ
  - onemocnění zubů
- **zvýšená sekrece**
  - po ostré a kořeněné potravě
  - zánětlivé pochody (*tonzilitidy*, tonzilární abscesy)
  - po podání parasympatomimetik
  - dráždění vagu
- **snížená sekrece**
  - dehydratace, horečnaté stavy, průjem
  - po podání parasympatolytik (např. atropin), předávkování diuretik
  - **Sjögrenův syndrom** – autoimunitní onemocnění: autoprotilátky destruuji sekreční parenchym slinných žláz a vzniká **xerostomie**
    - **xerostomie** = suchost v ústech v důsledku snížené salivace, riziko vzniku infekce v DÚ, ulcerace sliznice, urychlený vznik zubního kazu
    - postihuje také exokrinní žlázy pankreas, klinicky se manifestuje triádou: xerostomie, xeroftalmie, revmatoidní artritida

### ONEMOCNĚNÍ SLINNÝCH ŽLÁZ:

- **ZÁNĚTY**: nejčastěji postihují **parotis**
  - imunosialodenitidy - **SJÖGRENŮV SYNDROM**
  - infekční – bakteriální, virové, specifické (TBC, syfilis, aktinomykóza)
    - **PAROTITIS EPIDEMICA** – příušnice
      - **virové onemocnění** přenášené kapénkovou infekcí
      - postihuje oboustranně parotis: zvětšení žlázy, edematózní a zarudlé ústí vývodu v DÚ, bolest při otvírání úst
      - snížená salivace
      - **KOMPLIKACE**: zánět varlete, ovaria → možná sterilita
  - **SIALODENITIDA Z OZÁŘENÍ** – projevuje se do 24h po vystavení ionizujícímu záření: atrofie parenchymu žlázy, edém a nekróza acinů
- **SIALOLITHIÁZY** – tvorba konkrementů ve slinných žlázách, nejčastěji v **submandibularis**
  - **VZNIK**: dochází k poruše stability ochranného koloidu, který vede k vypadávaní solí vápníku do organické matrix z mukopolysacharidů
  - **KO**: slinné koliky – bolesti po jídle vyvolané městnáním slin

- **KOMPLIKACE:** zánět, atrofie parenchymu
- **NÁDORY** – benigní postihují hlavně parotis, maligní malé slinné žlázy
- **CYSTY** – ranula – tenkostěnná retenční cysta na spodině DÚ – vyskytuje se laterálně od *frenulum lingua* (souvisí s vývodem *gl. sublingualis*)

## PROJEVY CELKOVÝCH ONEMOCNĚNÍ V ÚSTNÍ DUTINĚ.

- ústní dutina je místem manifestace infekčních nemocí, autoimunitních nemocí i nádorových

### • ANGULI INFECTIONI

- neboli *cheilitis angularis*, časté onemocnění, nepatrné kožní a slizniční defekty, které se mohou infikovat oportunně patogenními mikroorganismy
- v oblasti koutků úst **zarudlá a bolestivá políčka s centrální trhlinou**
- obvyklou příčinou je **hypovitaminóza** ze skupiny vitamínů B



### • MAKROGLOSSIE JAZYKA

- vrozené anomálie – zmnožení svalové složky, difuzní lymfangiom/hemangiom
- získané anomálie – myxedém, akromegalie, amyloidóza, nádory



### • LEUKOPLAKIE

- bělavé plošky různé etiologie, podmíněné rohověním sliznic normálně krytých nerohovějícím epitelem
- bílá barva způsobená abnormální tvorbou keratinu
- infekční – kandidóza, syfilitická leukoplakie, vlasatá leukoplakie (u HIV pozitivních)
- mechanické/chemické dráždění
- prekanceróza – maligní zvrát kolem 6-10%



### • ERYTROPLAKIE

- ohnivě červené skvrny, neostře ohraničené na sliznici DÚ
- prekanceróza – maligní zvrát až 50%



### • ONEMOCNĚNÍ KRVE A KRVETVORNÝCH ORGÁNŮ

- **Plummerův-Vinsonův syndrom** – **hypochromní anémie** při těžkém nedostatku železa **sideropenii**
  - projevy v ústech: atrofie sliznice jazyka, ragády, eroze koutků, často se rozvíjí leukoplakie
- **Hunterova glositis** – průvodní jev neléčené **pernicinózní anémie**
  - příčinou **nedostatek vnitřního faktoru**
  - projevy: ragády, eroze na povrchu jazyka, atrofie filiformních papil – vyhlazený jazyk
- **leukémie** – hypertrofie gingivy (často dochází k překrytí zubů dásní, která může snadno krvácet), hemoragie (často jsou projevem pouze petechie, jindy může docházet ke krvácení již při čištění zubů), lymfadenopatie (u CLL)
- **granulocytopenie** – ulcerace

### • METABOLICKÁ ONEMOCNĚNÍ

- **diabetes mellitus**
  - hyperglykémie – zvýšení hladiny glukózy ve slině a sulkulární tekutině → růst bakterií subgingiválního plaku → zánětlivé změny
  - časté infekční komplikace
  - rychlejší průběh a častější výskyt parodontitidy

- **ENDOKRINNÍ ONEMOCNĚNÍ**

- **hypofýza**

- nanismus – opožděná dentice, velká dřevná dutina, zpomalená apozice sekundárního dentinu
    - gigantismus – urychlený vývoj zubů
    - akromegalie – nápadně mohutná dolní čelist, makroglosie, časté parodontopatie
    - Simmondsova kachexie (panhypopituitarismus) – destruktivní kazivost

- **hypotalamus**

- diabetes insipidus – hypoplazie zubů

- **štítná žláza**

- **endemický kretenismus** – **makroglosie**, opožděný růst/vývoj zubů, velká kazivost
    - Basedova choroba – velká kazivost, stomatitis angularis

- **příštítná tělíska**

- hypofunkce: těžké hypoplastické změny na zubech
    - hyperfunkce: putování zubů, resorpce kořenů a alveolárních výběžků čelistí

- **nadledviny**

- Cushingův syndrom – hyperplazie gingivy, osteoporóza čelistních kostí
    - Addisonova choroba – grafitové skvrny na bukalní sliznici a patře

- **JATERNÍ A LEDVINNÉ ONEMOCNĚNÍ**

- jaterní onemocnění: atrofická sliznice, jazyk tmavě červený, vlhký téměř bez povlaku (foetor hepaticus – zápach po shnilých jablcích)
  - urémie – pseudomembranózní stomatitis (foetor uremicus – zápach po myšíně)

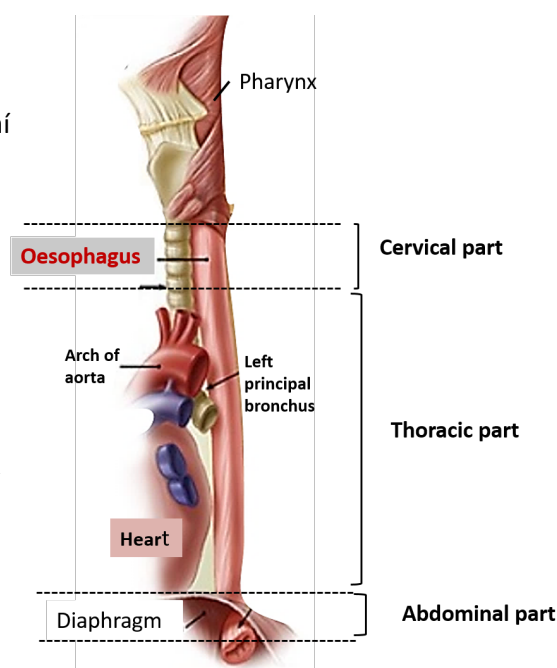
## 45. PATOFYZIOLOGIE JÍCNU – PORUCHY MOTILITY JÍCNU, HIÁTOVÁ HERNIE, GASTROEZOFAGEÁLNÍ REFLUX, ZÁNĚTY JÍCNU, JÍCNOVÉ VARIXY. DYSFAGIE.

### FYZIOLOGIE:

- horní 1/3 jícnu příčně pruhovaná svalovina, další 1/3 příčně pruhovaná + hladká a poslední 1/3 hladká svalovina
- horní jícnový svěrač – *m. cricopharyngeus* – příčně pruhovaný – po povolení horního svěrače klouže sousto z hltanu po epiglottis (odděluje GIT a DS, během polykání se uzavírá hlasová štěrбина) do jícnu
- peristaltické vlny
  - **primární** se objevuje po polknutí sousta
  - **sekundární** při distenzi jícnu potravou - např. pokud v jícnu uvízne
  - **terciální** – izolované v různých částech jícnu u některých starších jedinců jej posunují dolů....jakmile sousto dosáhne úrovně dolního svěrače – svěrač se povolí, sousto přejde do žaludku a svěrač znovu uzavírá
- dolní jícnový svěrač – hladký sval
- **napětí sfinkteru snižují:** VIP (vazoaktivní intestinální peptid), **sekretin, CCK, NO, GIP** a progesteron
- **napětí sfinkteru zvyšují:** **acetylcholin, gastrin, motilin** a **vysoký nitrobřišní tlak** (tlak z vnějšku), pač část dolního jícnového svěrače je v dutině břišní

### JÍCNOVÉ SYNDROMY

- **ODYNOFAGIE** = **bolestivé polykání**; podezření:
  - na **přítomnost ulcerací** (následek užívání léků = teracyklin, nesteroidní antiflogistika)
  - **zánět v jícnu** (kandidóza u imunodeficitních pacientů)
  - **REGURGITACE** = zpětné pronikání potravy do dutiny ústní
  - **PYRÓZA** = pálení žáhy, nejčastější u gastroezofageálního refluxu
  - záněty v DÚ
  - nádorové on.
- **DYSFAGIE** = **porucha polykání**, obtížné polykání spolu s distenzí jícnu a obtížné polykání s nevolností
  - je vedoucím příznakem nemocí a úrazů jazyka, hltanu (orofaryngeální dysfagie) a jícnu (ezofageální dysfagie)
  - ROZDĚLUJEME:
    - **OROFARYNGEÁLNÍ DYSFAGIE** = **neschopnost iniciovat polknutí**, retence potravy → hrozí aspirace
      - **PŘÍČINY:**
        - **NEUROLOGICKÉ:** CMP, úrazy hlavy, Parkinson, Sclerosis multiplex, léze kraniálních nervů, poliomyelitida, myasthenia gravis
          - \**poliomyelitida*= dětská obrna, etiologie: polioviry
          - \**myasthenia gravis*= AI on, porucha přenosu vzruchu mezi nervem a svalem na úrovni nervosvalové ploténky
        - **PORUCHY SVALŮ:** dermatomyozitida, zánětové myopatie, svalové dystrofie
        - **JINÉ:** tumory, záněty v oblasti faryngu, tonzilitis, Zenkerův divertikl, Sjogrenův syndrom
      - **EZOFAGEÁLNÍ DYSFAGIE** = **ztížený transport bolusu** jícnem; způsobená mechanickou obstrukcí
        - **PŘÍČINY:**
          - **PORUCHY MOTILITY:** achalázie, difúzní spazmy, nespecifické poruchy motility
            - **PRIMÁRNÍ:**
              - **ACHALÁZIE**= snížení počtu gangliových bb v myenterickém plexu → porucha inervace → zástava peristaltiky jícnu, neschopnost relaxace DOLNÍHO JÍCNOVÉHO SVĚRAČE
              - **DIFUZNÍ nebo OHRANIČENÉ SPAZMY** = poruchy vágové inervace
            - **SEKUNDÁRNÍ:**
              - poruchy pojiva (*sklerodermie*),
              - poruchy nervosvalové ploténky (*myasthenia gravis*),
              - poruchy NS (*Parkinson*),
              - poruchy látkové výměny (*DM*)





- **SLIZNIČNÍ LÉZE:** refluxní ezofagitida, ezofagitidy způsobené infekcí, Barretův sy
- **SYSTÉMOVÉ ONEMOCNĚNÍ:** sklerodermie, amyloidóza, DM
- **JINÉ:** tumory, jizvy, divertikly, jícnové vředy, extraezofageální tlaky (struma, tyfem, lymfogranulom, aneurysma aorty)

## - FUNKČNÍ PORUCHY MOTILITY JÍCNU

### • Primární:

- **ACHALAZIE** – vyznačuje se neschopností relaxace dolního svěrače jícnu + zástava peristaltiky → ↑tlak v jícnu než žaludku → hromadění potravy v jícnu → dilatace a prodloužení jícnu
  - **PŘÍČINA** – porucha myenterického plexu (↓ počtu gangliových b.) a n. vagus (degenerace myelinových pochev) + ↓ produkce NO syntázy ve stěně jícnu → chybí NO – není relaxace svěrače (NO působí jako inhibiční neurotransmiter)
  - pozn. změny připomínají Wallerovu degeneraci – po přetěti periferních nervů
  - **PROJEVY** - ezofageální dysfagie, úbytek hmotnosti, bolesti = ezofagitida
  - **RIZIKÁ:** riziko aspirace, pneumonie, dráždění okolních orgánů, n.vagus
- **CHAGASOVA CHOROBA**
  - neurotoxin *Trypanosoma cruzi* (Stř., Již. Amerika) → poškození axonů autonomního systému → hlavně GIT a kardiovaskulární potíže – zvětšení jícnu + megakolon
- **DIFÚZNÍ SPAZMY JÍCNU** = neznámá etiologie, podobnost s achalázií, ale bez poruchy plexu, bolesti na hrudi, dysfagie
- **PORUCHY VAGOVÉ INERVACE**

### • Sekundární – při systémových onemocněních

- **poruchy pojiva** – sklerodermie, amyloidóza, SLE, Raynaudova nemoc – postižen celý GIT, nejčastěji jícen
- **poruchy nervosvalové ploténky** - myasthenia gravis
- **poruchy NS** - Parkinsonova choroba
- poruchy štítné žlázy, DM
- motilita také postižena u **gastroduodenálního refluxu**

## GASTROEZOFAGEÁLNÍ REFLUX, GASTROEZOFAGEÁLNÍ REFLUXNÍ NEMOC

- **Gastroezofageální refluxní nemoc (GERD)** – vzniká na podkladě patologického gastroezofageálního refluxu, má široké spektrum postižení
  - více než 50x/den a pH < 4
  - **PŘÍČINY VZNIKU:**
    - **porucha antirefluxního mechanismu** - inkompetence dolního jícnového svěrače, vymizení Hisova úhlu
      - v refluxním sekretu = zvýšená HCl, pepsin
      - klidový tonus musí být větší než tlak v žaludku
    - **zpomalení vyprazdňování žaludku** - distenze- dilatace kardie
    - **zpomalená jícnová clearance** — peristaltika, sliny - ezofagosalivární reflex, rezistence jícnové sliznice (produkce hydrogenkarbonátu), clearance zajištěna:
      - primární a sekundární peristaltickou vlnou
      - neutralizace kyseliny slinami
      - rezistence sliznice jícnu – krevní zásobení, funkční stav sliznice jícnu
  - porucha těchto faktorů → poškození jícnu agresivním žaludečním obsahem (HCl, pepsin, soli žlučové kyseliny)
  - podpůrné mechanismy:
    - obezita, těhotenství, kouření, čokoláda, česnek, cibule, sladké limonády, léky (antagonisté kalciového kanálu, nitráty, beta-blokátory, opiáty..)
  - postoperativně, při sklerodermii, při diabetu → podílejí se na vzniku **SEKUNDÁRNÍ GERD**
- **PROJEVY:**
  - **pyróza** = “pálení žáhy” zpočátku jen u některých jídel (káva, alkohol), poloha vleže k ní přispívá (mizí vliv gravitace) → riziko aspirace navracené potravy → zánět hrtanu a průdušek (způsobený regurgitací i aspirací) – chronický chrapot, noční kašel, někdy až **astmatický záchvat, udušení, rozvoj ARDS** (ohrožení života)
  - bolest za sternem či epigastriu
  - bolest na hrudi (df.dg. peptický vřed, angina pectoris)
  - regurgitace



- zápach z úst, kazivost zubů
- dysfágie, odynofágie
- posturální zhoršení- v leže

#### • KOMPLIKACE

##### - **REFLUXNÍ EZOFAGITIDA**

- = chronický zánět jícnu – vzniká na podkladě GE refluxu
- PŘÍČINA zánětu – dlouhodobé působení částečně natrávené potravy na sliznici jícnu

##### - **BARETTŮV JÍCEN**

- **intestinální metaplázie** – dlaždicový epitel jícnu nahrazen epitelem **cylindrickým** s pohárkovými buňkami
- prekanceróza → riziko vzniku adenokarcinomu jícnu
- JINÉ: eroze, ulcerace, striktury, krvácení

## ZÁNĚTY

- **AKUTNÍ** (bakteriální toxiny, poleptání kyselinami a louhy – *korozivní ezofagitida*, těžké popáleniny, gastroezofageální reflux)
- **CHRONICKÉ** — nejčastěji vznikají nad stenózami → jizevnaté procesy
- GE reflux → refluxní ezofagitida
  - komplikace erozí, či vředem
  - **vřed, erose** (gastroezofageální reflux, peptické vředy, hiátové hernie)

## HIÁTOVÁ HERNIE

= proniknutí části žaludku do hrudní dutiny otvorem v bránici;

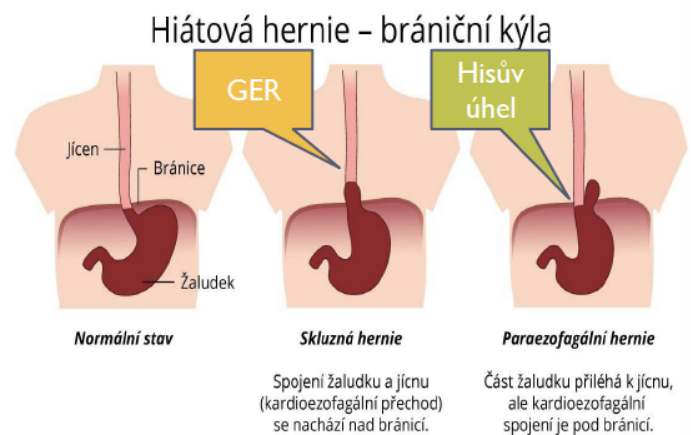
- **PATOGENEZE:** zvýšený nitrobršíšní tlak, chronická zácpa, ascites nebo gravidita
- **KOMPLIKACE:** akutní uskřinutí části žaludku v bráničním otvoru, návrat potravy – aspirace – pneumonie
- **PROJEV:** pálení žáhy
- **ROZDĚLUJEME:**

#### • **SKLUZNÁ HIÁTOVÁ HERNIE**

- zvýšený tlak = uvolnění frenoezofageální membrány
- přechodně vnikne abdominální část jícnu + gastroezofageální spojení + část žaludku do zadního mediastina
- **KOMPLIKACE:** gastroezofageální reflux

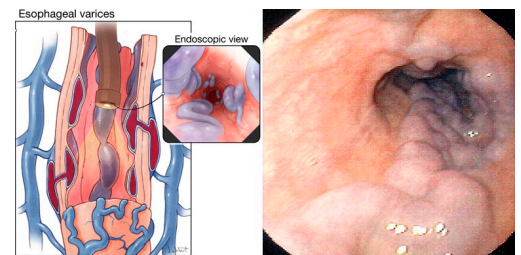
#### • **PARAEZOFAŽEÁLNÍ HERNIE**

- část žaludku se posune nad bránici, ale jícen ústní normálně pod bránici
- stavy po operacích (*splenektomie*)
- **KOMPLIKACE:** venostáza s krvácením, nekróza s perforací stěny, při strangulaci, obstrukce s poruchou pasáže, útlak nitrohrudních struktur



## JÍCNOVÉ VARIXY

- dilatované cévy v submukóze distálního úseku jícnu
- **PŘÍČINOU** vzniku je dlouhotrvající **portální hypertenze**, kdy zvýšeným tlakem dochází k rozšíření portokaválních spojek
- krvácení z varixů je častou komplikací jaterní cirhózy (krvácení vlivem prasknutí dráždí žaludek – hemateméza, meléna)



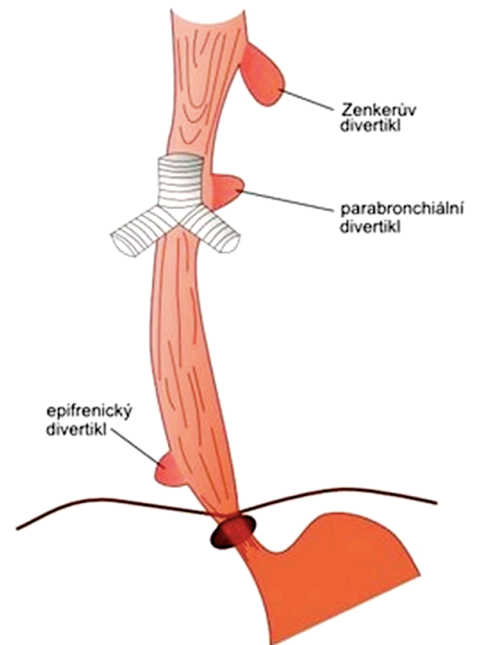
## DIVERTIKLY

= *výchlípka stěny dutého orgánu (diverticulum odbočka z hlavní cesty)*

- **PRAVÉ** - tvořen VŠEMI VRSTVAMI stěny
- **NEPRAVÉ** - sliznice a submukosa se vychlípují SKRZE SVALOVINU
- **Trakční** - vznik zevním tahem
- **Pulzní** - vznik tlakem uvnitř jícnu

- **PŘÍKLADY:**

- **ZENKERŮV DIVERTIKL** - pravý, pulzní, porucha motoriky *m. cricopharyngeus*, VZNIK: při krční achalázií (zvýšený tonus horního jícnového svěrače)
  - PROJEVY: hromadění potravy- foetor ex ore, REGURGITACE, ASPIRACE- rozvoj bronchitidy, pneumonie
- **PARABRONCHIÁLNÍ** - trakční, pravý, za bifurkace trachey, tahem jizevnatého zánětlivého procesu (dříve při TBC)
- **EPINEFRICKÝ** - pulzní, nepravý, při achalázií, zvýšením intraluminálním tlakem v dolní části jícnu → regurgitace velkého množství tekutiny v noci



## 46. PORUCHY MOTILITY A VYPRAZDŇOVÁNÍ ŽALUDKU. DYSPEPSIE, NAUZEJA, ZVRACENÍ - TYPY, PŘÍČINY, NÁSLEDKY. PORUCHY ŽALUDEČNÍ SEKRECE. ZÁNĚTY ŽALUDKU.

### FYZIOLOGIE

- **MOTILITA** žaludku se skládá ze tří hlavních pohybů:

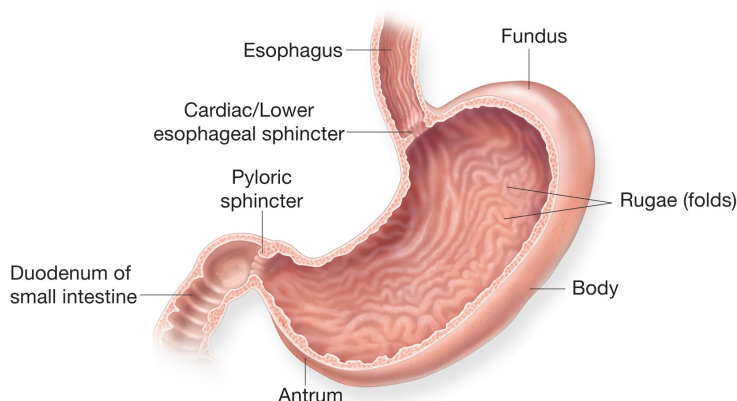
- **propulze** – peristaltika – posunuje chymus do duodena
- **retropulze** – pohyb proti peristaltickému prstenci – protože je pylorický sfinkter uzavřen, narazí trávenina slepě na zakončení žaludku a vrátí se pod velkým tlakem zpět
- **interdigestivní pohyby** – vypuzení nestravitelných částí z žaludku

- **ŽALUDEČNÍ ŠTÁVA**

- jasná, bledá žlutá tekutina (asi 3,0l/den)
  - 97-99% = voda, 0,1-0,5% = HCl
  - **PARIENTALNÍ bb** → HCl, vnitřní faktor
  - **HLAVNÍ bb** → pepsinogen
  - **G- buňky** → gastrin
  - **D- buňky** → somatostatin
  - **ECL- buňky** → histamin
  - Mucinózní buňky- hlen, bikarbonát, prostaglandiny (= ochranné faktory)
- **PŘÍJEM POTRAVY:**
  - GHRELIN= hormon hladu, zodpovědný za apetit
  - OBESTATIN= hormon, který potlačuje pocit hladu
- **STIMULACE SEKRECE** → **acetylcholin, gastrin, histamin**
- **INHIBICE SEKRECE** → **sekretin** (z tenkého střeva), **somatostatin** (tlumí gastrin), **prostaglandiny, glukagon**

- **SEKREČNÍ ODPOVĚĎ:**

- **CEFALICKÁ FÁZE** - zahájená při čichových a chuťových podnětech, i při rozhovorech o jídle
  - ovlivnění sekrece kyseliny (30%) → VÁGOVÁ INERVACE → tvorba HCl, gastrinu
- **GASTRICKÁ FÁZE**- distenze žaludku- VAGO-VAGÁLNÍ REFLEX → stimulace G-buněk → gastrin → 50% HCl
- **INTESTINÁLNÍ FÁZE**- distenze střev → snížení produkce HCl (10%) histaminem → hormony sekretin, glukagon, VIP → stimulace D- buněk → SOMATOSTATIN



### PORUCHY MOTILITY:

- **zpomalení žaludeční motility**
  - **organické příčiny** – **karcinom** v distální části žaludku, chronický duodenální **vřed** v oblasti pyloru (stenóza pyloru)
  - **funkční změny** – poranění břicha, porušení vagové inervace, hypokaliémie, endokrinní poruchy (DM, hypotyreóza), po podání anticholinergních látek (parasymptolytika) a opiátů
- **zrychlení žaludeční motility**
  - hypertyreóza, duodenální vřed, při částečné resekci žaludku

### DYSPEPSIE

= soubor různorodých **trávicích obtíží**, které jsou většinou projevem **gastrointestinálních chorob**, vyskytují se však i jako průvodní jev při onemocnění **jiných orgánů**

1. **HORNÍHO TYPU** – na úrovni **jícnu, žaludku, duodena**

- **bolest**
- **dyskomfort** v horní polovině břicha
  - pocit **tlaku, plnosti**, sytosti po jídle
  - říhání bez úlevy, **nechutenství** až odpor k jídlu
  - nadmutí v horní polovině břicha bez viditelné distenze
  - regurgitace, foetor ex ore, pyróza

- **PRIMÁRNÍ PŘÍČINY — ORGANICKÉ** (+ sekundární - viz níž)
  - peptické vředy,
  - refluxní choroba jícnu,
  - onemocnění jater, žlučníku, slinivky
  - léky (NSA, ATB, KCl, teofylin, chemoterapie)
  - stavy po operacích žaludku a postcholecystektomický syndrom
  - malignity

## 2. **DOLNÍHO TYPU** (dolní dyspeptický syndrom) – na úrovni **tenkého, tlustého střeva**

- **bolest**
- **dyskomfort**
  - pocity **tlaku** a **plnosti** v břiše
  - **průjem** (s bolestmi nebo bez bolestí)
  - pocit **neúplného vyprázdnění po defekaci**, nepravidelná stolice
  - **zácpa** nebo obtížné vyprazdňování (s bolestmi nebo bez bolestí)
  - kručení v břiše a přelévání střevního obsahu (tzv. *borborygmus*, s křečemi v břiše nebo bez nich)
  - meteorismus (zvýšený obsah plynů ve střevech)
  - **flatulence** (zvýšený odchod plynů konečníkem)
- **PŘÍČINY:**
  - **FUNKČNÍ**
    - **dráždivý žaludek**
    - **chabý žaludek**
    - **atypické útvary**
  - **ORGANICKÉ** (primární) viz výš
  - **SEKUNDÁRNÍ — extraintestinální** – onemocnění mimo GIT:
    - metabolická – renální insuficience, porfyrie
    - endokrinologická – dekompenzovaný DM, Addisonova choroba, hypertyreóza
    - toxické stavy – otravy, alkohol
    - neurologická – migrény (zvracení), nitrolební hypertenze, epilepsie
    - ORL – *Menierova choroba*, kinetózy
    - úrazy – komoce (otřes mozku), úrazy břicha
    - potravinová alergie
    - těhotenství
    - kardiologické choroby
    - reflexní – renální kolika

## **NAUZEJA**

= nucení na zvracení, provázeno aktivací autonomního systému, obvykle předchází zvracení

## **ZVRACENÍ**

- patří k poruchám žaludeční motility
- reflexní akt → **vypuzení potravy ústy** (zvrací se obloukem x regurgitace)
- **MECHANIZMUS:**
  - nejprve hluboká inspirace, uzavření glotis, kontrakce břišních sval, bránice a hrudních svalů
  - → ↑nitrohruďního a nitrobřišního tlaku
  - → tlak se přenáší na žaludek a jícen
  - → kontrahuje se pylorická část žaludku, tak je bráněno pasáži potravy do duodena
  - → relaxace žaludku + kontrakce duodena
  - → obsah duodena je tlačěn zpět do žaludku, pak do jícnu
- žaludek hraje pasivní úlohu! – vypuzovací síla je dána ↑ tlakem
- **CENTRUM ZVRACENÍ** – retikulární formace prodloužené míchy (mezi *tr. solitarius* a *olivou*) v blízkosti respiračních a vazomotorických center a centra pro salivaci → prodromální příznaky – **tachykardie, palpitace, tachypnoe, arytmie, dilatace zornic, salivace, pot, bledost, dávení**

- **DĚLENÍ:**
  - **mechanické**
    - příčina v horní části zažívacího traktu (neprůchodnost, zúžení) – je provázeno úlevou
    - velké porce vyzvraceného obsahu, často s vazbou na jídlo nebo větší objem tekutin
  - **centrální**
    - přímé dráždění mozkového centra, **není provázeno nauzeou!** (úrazy hlavy, meningitidy, otřes mozku, epilepsie, nádory mozku)
  - **reflexní**
    - drážděním periferních nervů vagu
    - porce vyzvraceného obsahu jsou malé (např. při žlučnickové kolice)
- **PODNĚTY:**
  - nepříjemné zrakové, chuťové a čichové vjemy
  - zpomalené vyprazdňování žaludku, dilatace jícnu, žaludku, duodena
  - akutní, chronické gastritidy
  - onemocnění žlučových cest
  - podráždění vestibulárního aparátu (kinetózy)
  - ožáření, urémie
  - neurovegetativní dystonie
  - toxické látky – nikotin, apomorfin, bakteriální toxiny, dioxin
  - těhotenství
- **NÁSLEDKY AKUTNÍHO ZVRACENÍ:**
  - poškození zubů, riziko aspirace žaludečního obsahu – pneumonie, ruptura žaludku
  - **Malloryho – Weisseův syndrom** = vznik **podélných trhlin** ve sliznici *jícnu* - způsobují krvácení do zažívacího traktu spojené s hematemézou
- **NÁSLEDKY CHRONICKÉHO ZVRACENÍ:**
  - ztráta žaludeční šťávy, snížení příjmu potravy
  - hypovolemie, dehydratace
  - **hyponatremie, hypokalemie**
  - metabolická **alkalóza**, hypochloremická alkalóza

## PORUCHY ŽALUDEČNÍ SEKRECE. ZÁNĚTY ŽALUDKU.

### PORUCHY ŽALUDEČNÍ SEKRECE

- **snížení** → hypacidita až anacidita (hypochlorhydrie až achlorhydrie)
- **zvýšení** → hyperacidita (hyperchlorhydrie)
- **achylie** = není produkována HCl ani žaludeční enzymy
- **SNÍŽENÁ SEKRECE** - hyposekrece a hypoacidita → nižší výskyt peptických vředů
  - **2 typy situací:**
    - snížení objemu žaludeční šťávy, ale *zůstává zachovaná fyziologická koncentrace složek*
    - snížen objem + *snížení HCl, proteináz, vnitřního faktoru* → **achlorhydrie**
      - **pravá achlorhydrie** – HCl neprokážeme ani po stimulaci, způsobena nejčastěji atrofickou gastritidou
      - **nepravá achlorhydrie** – HCl prokážeme po maximální stimulaci pentagastrinem, histaminem
  - **NÁSLEDKY:**
    - snížená sekrece → **zpomalené vyprazdňování žaludku**
    - snížená produkce vnitřního faktoru vede k **megaloblastové anémii**
  - ↑ věk → postupný pokles parietálních buněk = ↓ HCl, nemění se množství gastrinu
- **ZVÝŠENÁ SEKRECE**
  - **krátkodobá – akutní gastritida** vyvolaná drážděním léků, infekcí, alkoholem, dráždivé přísady v jídle → překrvení, eroze, nekrózy až hemoragie

- **dlouhodobá**

- trvalá hypersekrece + hyperacidita + ↑ enzymů – **vředová choroba duodena**
- **Zollingerův-Elisonův syndrom** - ↑ gastrinu
- provází jaterní cirhózu
- hyperkalcémie → hypersekrece, hyperacidita, ↑ proteinázy

## GASTRITIDY

### A. AKUTNÍ GASTRITIDA

= **akutní zánětlivý proces**, který se projevuje různými formami postižení žaludeční sliznice (od hyperémie až po eroze, krvácení, vředy a perforace)

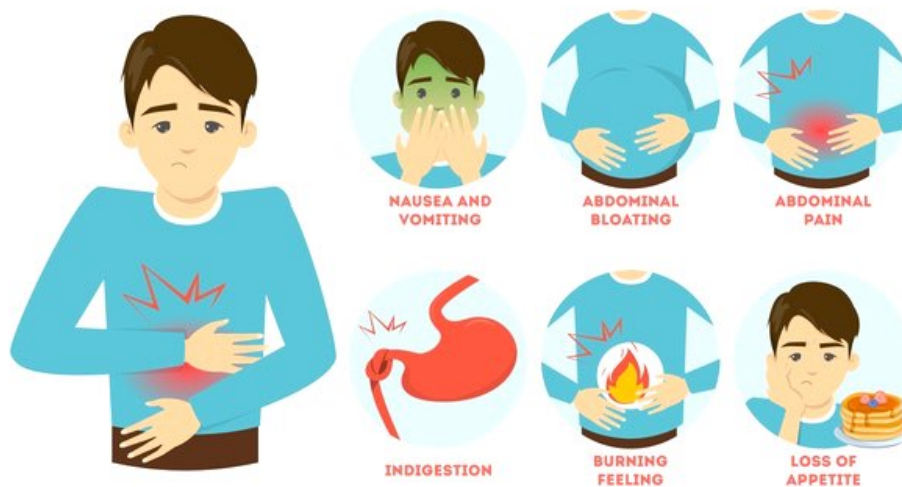
- **ETIOLOGIE:** NSAID, alkohol, kouření, louhy, kyseliny, cytostatika, infekce, produkty závadného jídla, šok
- **KO:**
  - bolesti břicha, nauzea,
  - zvracení (riziko dehydratace, hypovolémie → šok)
  - hemateméza, meléna (akutní erozivní gastritis může vyvolat masivní, život ohrožující krvácení),
  - při chronickém krvácení anémie (aspirin)
- **PŘÍKLADY:**
  - **AKUTNÍ EROZIVNÍ HEMORAGICKÁ GASTRITIDA** - nejčastější
    - **PROJEVY:** hemoragie a eroze, může být zcela asymptomatická nebo se projevit nevolností, zvracením, hematemézou a melénou
    - **PŘÍČINY:** velké dávky **nesteroidních protizánětlivých léků** (př. **aspirin**), abúzus alkoholu, kouření, ischemická poškození, traumata, stres...
    - pokud pomine příčina, zhojí se během několika dní s kompletní obnovou žaludečního epitelu (pokud zánět přetrvává, může přejít do chronicity)
  - **KOROZIVNÍ GASTRITIS** – po poleptání

### B. CHRONICKÉ GASTRITIDY

- **chronické zánětlivé změny**
- bez ohledu na typ chronické gastritidy může docházet k **morfologickým změnám**:
  - lymfoplazmocytární infiltrát v lamina propria s přítomností neutrofilů
  - ztráta žlázek a atrofie sliznice – sliznice má hladký povrch
  - intestinální metaplazie – riziko **adenokarcinomu**
- **ROZLIŠUJEME:**
  - **SUPERFICIÁLNÍ**- malé, povrchové změny sliznice
  - **ATROFICKÁ**- buňky žaludečních žlázek nahrazeny buňkami hlenovými
- **TYPY:**
  - **GASTRITIDA TYPU A** – autoimunitní
    - v plazmě a žaludeční šťávě **autoprotilátky proti parietálním buňkám** a jejich produktům
    - autoprotilátky proti vnitřnímu faktoru a proti komplexu vnitřní faktor- vit. B<sub>12</sub>
    - postihuje **tělo žaludku** (zde jsou hlavní a parietální buňky) a **fundus**
    - **DŮSLEDKY:**
      - **atrofie parietálních buněk** (tvoří HCl a vnitřní faktor)
      - **deficit vnitřního faktoru a HCl** → vede k **achlorhydrii** a megaloblastové anémii (díky sníženému vstřebávání Fe)
      - v důsledku achlorhydrie → stimulace antrálních (antrum není postiženo) G buněk → ty hypertrofují → zvýšená **hladina gastrinu** v séru → hyperplazie enterochromafinních buněk (= ECL-buňky – **mají receptory pro gastrin a tvoří histamin, který podněcuje tvorbu HCl**) sliznice, které tvoří drobné skupinky hluboko ve sliznici (**mikrokarcinoidy**)
      - rozsáhlé metaplazie → riziko **adenokarcinomu žaludku** – hlavní nebezpečí
  - **GASTRITIDA TYPU B** – bakteriální (neerozivní chronická aktivní gastritida)
    - hlavním původcem: **Helicobacter pylori**, někdy duodenogastriční reflux (reflux žluči), NSA, alkohol
    - postihuje **antrum** žaludku
    - většinou není achlorhydrie - hladina gastrinu je normální

- osídlení helikobakterem snižuje mukózní ochranu + může stimulovat sekreci gastrinu a následně tak i žaludeční šťávy = **příznivé místo pro rozvoj žaludečního vředu**
- **GASTRITIDA C** (chemická, reaktivní, refluxní)
  - vzniká v okolí erozivní gastritidy, ulcerací nebo pooperační rány (v případě operací antra a pyloru = refluxní gastritida – pankreatické a střevní enzymy poškozují žaludeční sliznici)
- **SPECIFICKÉ FORMY GASTRITIDY**
  - TBC, syfilis
  - virové (cytomegaloviry, herpesviry)
  - mykotické gastritidy (*Candida*)
  - gastritidy při AIDS

## GASTRITIS SYMPTOMS





## 47. VŘEDOVÁ CHOROBA, PEPTICKÝ VŘED ŽALUDKU, PEPTICKÝ VŘED DUODENA. PATOFYZIOLOGIE STAVŮ PO RESEKČÍCH ŽALUDKU.

### VŘEDOVÁ NEMOC

- vřed = slizniční defekt – zasahující do submukózy a hlouběji (x eroze – zasahuje pouze mukózu)
- peptický vřed = takový, který vznikne v místě přirozené odolnosti proti agresivitě žaludeční šťávy
- **ETIOPATOGENZE:**
  - vznik vředů lze vysvětlit jako **nerovnováhu mezi agresivními a protektivními faktory**
  - faktory podporující vznik vředů – vnitřní a vnější
  - **VNITŘNÍ AGRESIVNÍ FAKTORY**
    - **genetická predispozice**, *Helicobacter pylori*
    - **žaludeční šťáva** – HCl, pepsiny
    - **duodenální šťáva** – obsahuje lyzolecitin a žlučové kys. → detergentní účinky → narušují slizniční ochranu
    - **stres** – zvýšení gastrinu → HCl (**gastroduodenální vřed nejčastějším psychosomatickým onemocněním**)
    - ***Helicobacter pylori***
      - je schopný přežít v kyselém prostředí → produkují **ureázu**: z močoviny → CO<sub>2</sub> + NH<sub>3</sub>, resp. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> + NH<sub>4</sub><sup>+</sup> → neutralizují H<sup>+</sup> ionty ve svém okolí
      - infekce v žaludku → narušení ochranné bariéry žaludku → vznik vředu
      - u duodenálního vředu je přítomen v **95% případů**
      - *Helicobacter pylori* je schopen **kolonizovat jen žaludeční sliznici** – kolonizace v duodenu po iritaci duodena žaludečními šťávami → vznik bulbitidy + **žaludeční metaplázie** v bulbu → *Helicobacter* se může usídlit
      - **stimuluje uvolňování gastrinu** – jednak amonnými ionty, jednak následkem aktivace produkce zánětových cytokinů (IL-1, TNF-α)
      - zvyšuje bazální aciditu
      - **snižuje produkci somatostatinu**, a tím vede ke zvýšení účinků gastrinu
  - **VNĚJŠÍ AGRESIVNÍ FAKTORY**
    - **kyselina acetylsalicylová** a jiná **nesteroidní antiflogistika (NSA/ NSAID)**
    - **kortikosteroidy** - rizikem je podávání u zhojených vředů (riziko recidivy)
    - **kouření** - inhibice prostaglandinů, stimulace sekrece HCl, poškození žaludeční sliznice
    - **alkohol** - ve větších dávkách škodlivý pro žaludeční sliznici
  - **PROTEKTIVNÍ FAKTORY**
    - **hydrogenuhlíčitany, hlen, fosfolipidy** – ochranná vrstva na povrchu epitelu, **prostaglandiny** (podporují bikarbonáty a inhibují tvorbu kyseliny)
    - **regenerační schopnost sliznice**
    - dostatečné prokrvení sliznice- **perfúze** – odstranění H<sup>+</sup> + přísun HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>

### KLASIFIKACE PEPTICKÝCH VŘEDŮ

- **akutní vředy**
  - náhle vzniklý – při zvýšené zátěži organismu (často stresový) – např. po rozsáhlých popáleninách, těžkých operacích → hl. příčina: porucha prokrvení sliznice
  - defekt tvaru nálevky s ostrými okraji, s černou spodinou (natrávená krev)
- **chronické vředy**
  - okrouhlý defekt, navolitě okraje, světlá spodina (vyčištěna enzymy a HCl)
  - stěnu tvoří vazivová tkáň, granulační tkáň a vrstva zánětlivé infiltrace
- **PEPTICKÝ VŘED ŽALUDKU**
  - **PŘÍČINY:** často provázen chronickou gastritidou (často vyvolána dudoenogastrickým refluxem)
    - uplatňuje se spíše *H. pylori*
  - **LOKALIZACE:** nejčastěji na **rozhraní těla a antra** a **na malé kurvatuře** (ta má slabší cévní zásobení)
    - pod muscularis mucosae
  - **BOLEST:** převládá bolest **po jídle**
  - **PROJEVY:** dyspepsie – nauzea, zvracení, nechut k jídlu
    - GE reflux, zvýšené pH



- bolest v epigastriu
- snižování váhy
- **RIZIKO:** penetrace, perforace, krvácení, maligní zvrát
- **VYŠETŘENÍ:** RTG gastroduodena, endoskopické vyšetření, průkaz *H. pylori*, dechový test - detekce ureázové aktivity
- **PEPTICKÝ VŘED DUODENA** (*ulcus bulbi duodeni*)
  - **ETIOLOGIE:** multifaktoriální
    - genetika, genetický nebo rodinný výskyt *H. pylori* (*H. pylori* v 90-95% případů)
    - uplatňuje se spíše **zvýšená acidita**, abusus alkoholu
  - **BOLEST:** **nalačno!** (1-4 hod po jídle) – často budí ze spánku, po najezení ustupuje
  - **PROJEVY:** přibývání na váze, únavnost, ospalost, pyróa, říhání, zvracení, křečovitá bolest (jako při hladovění)
- **KOMPLIKACE VŘEDŮ**
  - krvácení do GIT
  - **perforace** žaludku (náhlá prudká bolest v epigastriu) → **peritonitida**
  - **penetrace** → proniknutí do některého okolního orgánu – pankreas, colon transversum, játra, žlučník
  - jizva po zhojení vředu nebo otok → **stenóza** pyloru
  - **adenokarcinom**

## RESEKCE ŽALUDKU

- operace nejčastěji **při karcinomu žaludku, komplikacích vředové choroby...**
- rozsah resekce aktuálně zlepšuje stav a snižuje riziko recidivy, nežádoucí účinky jsou ale větší
- **Časný postprandiální syndrom** (dumping syndrom typu I. časný, sy žaludeční inkontinence)
  - po parciální resekci žaludku **se ztrátou funkce pyloru**
  - **zrychlené vyprazdňování žaludku** → do duodena a do střeva přechází hypertonický obsah → nadměrná dilatace duodena a jejunu žaludečním obsahem - po jídle dochází v lumen duodena a jejunu k hyperosmolaritě → EC tekutina přechází do střevního lumen → pokles intravazální tekutiny (a ↑hematokrit)
  - příznaky se objevují za **10-30 min po jídle** → pocit plnosti, kolikovitě bolesti, únava, ospalost, borborygmy
- **Pozdní postprandiální syndrom** (dumping typu II. pozdní)
  - za **60-90 min** po požití potravy → **hypoglykémie**
  - požití potravy → zrychlený posun částečně natráveného chymu do duodena a jejunu → glukóza je v tenkém střevě rychle vstřebávána → přechodná hyperglykémie → zvýšená produkce inzulínu → **pozdější hypoglykémie**
  - **PŘÍZNAKY:** pocení, třes, slabost, hlad, „pocit na omdlení“
- **SYNDROM PŘÍVODNÉ KLIČKY**
  - příčinou je **mechanická překážka** v oblasti spojení (spojení žaludku s jejunem) → pankreatický sekret a žluč se hromadí v přívodné kličce → nakonec se obsah přívodné kličky vyprázdní do žaludku → **zvracení žluči, žaludečního obsahu s příměsí žluči**
- **SYNDROM SLEPÉ KLIČKY**
  - je modifikací přívodné kličky, zbytek duodena je slepě zakončen → **bakterie** se množí ve slepé kličce
  - **PŘÍZNAKY:**
    - megaloblastová anémie – spotřeba kys. listové a vit. B<sub>12</sub> bakteriemi
    - průjmy se steatoreou – bakterie dekonjugují ŽK → netvoří se micely, nevstřebávají se tuky
    - malnutrice, váhový úbytek, dyspepsie a bolesti břicha
- **Chronická gastritida** – u 50-80% pacientů po parciální resekci žaludku – důsledek duodenogastrického refluxu
- **Nedostatek některých látek** – v důsledku poklesu tvorby HCl snížená resorpce Fe, karence vitamínů..
- **TOTÁLNÍ GASTREKTOMIE**
  - malnutrice
  - nechutenství, ztráty tuků a proteinů stolicí
  - tenké střevo může být zvýšeně osídleno bakteriální flórou
  - zrychlená pasáž → nedostatečné mísení chymu s pankreatickou šťávou a žlučí
  - alkalická refluxní ezofagitida – způsoben návratem alkalického obsahu duodena do jícnu

## 48. PORUCHY MOTILITY TENKÉHO A TLUSTÉHO STŘEVA: PRŮJEM, OBSTIPACE, ILEUS – TYPY, PŘÍČINY, NÁSLEDKY. ZÁNĚTOVÁ ONEMOCNĚNÍ TLUSTÉHO STŘEVA – ULCEROZNÍ KOLITIDA, CROHNOVA CHOROBA. KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM.

### MOTOLITA STŘEV

- stimulace motility → *gastrin, cholecystokinin, motilin, inzulin, serotonin*
- motilitu tlumí → *glukagon, adrenalin, sekretin*

### ROZDĚLENÍ:

#### A. primární poruchy – vzácné

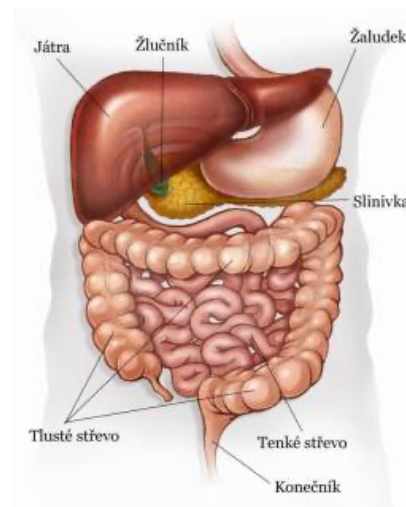
- vrozené poruchy hladké svaloviny a nervových pletení stěvné stěny
- onemocnění se projevuje jako idiopatická střevní pseudoobstrukce

#### B. sekundární

- často hypermotilita = zrychlená pasáž chymu, dyskineze tenkého střeva, hypersegmentace
- ileus, střevní pseudoobstrukce

### - PORUCHY PASÁŽE

- TENKÉ STŘEVO- průjem
- TLUSTÉ STŘEVO- zácpa



### PRŮJEM

= časté vypuzování řídké stolice o objemu více než 200 g/den častěji než 3x/den

- nepoměr mezi 3 základními funkcemi střeva – *sekrecí, resorpcí, motilitou*

### - ROZDĚLENÍ:

#### • AKUTNÍ

- náhle, krátké trvání, < 2-3 týdny
- ETIOLOGIE: infekční, nebo dietní chyby (závadná potrava), psychický původ, postchemoterapeutický
  - bakteriální (*Salmonela, Campylobacter,...*), virové infekce
- NÁSLEDKY:
  - dehydratace → hypovolémie → hypovolemický šok
  - ztráta K<sup>+</sup> → arytmie srdce
  - ztráta Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Mg<sup>2+</sup> → iontová dysbalance
  - ztráta HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> z pankreatické šťávy → metabolická acidóza
  - nejvíce riziková je hypokalémie

#### • CHRONICKÝ

- déletrvající nebo opakované průjmy, nad 2-3 týdny
- PŘÍČINY:
  - organická onemocnění střeva – Crohnova nemoc, kolorektální karcinom- hypermotilita
  - neurogenní - zvýšená motilita střev – dráždivý tračník
  - DM – diabetická neuropatie – někteří sklon k zácpě, někteří k průjmu
  - onemocnění GIT- pankreatu, jater, žlučových cest
  - metabolické - hypertyreóza, urémie, snížená funkce kůry nadledvin
  - chronická pankreatitida – mazlavá stolice
- NÁSLEDKY
  - úbytek hmotnosti
  - nedostatek živin, tuků, vitamínů

- PATOGENEZE PRŮJMŮ – kombinuje se několik složek, některá může převládat

#### 1. osmotický průjem

- nahromadění osmoticky aktivní látek ve střevě – zdrojem látek je potrava
- protože zdrojem osmotických látek je potrava → hladovění alespoň 24 hod = odeznění příznaků
- přítomnost osmoticky aktivních látek můžeme prokázat vyšetřením osmotického schodku stolice → rozdíl mezi skutečnou osmolalitou a vypočtenou osmolalitou stolice > 50 mmol/kg, ukazuje na přítomnost dalších osmoticky aktivních látek ve stolici než jen Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> a jejich průvodních anionů

- **PŘÍČINY:**
  - nadměrný přívod mono- nebo disacharidů
  - sorbitol (žvýkačky), manitol
  - soli – magnezium, sulfáty
  - laxativa, askarbóza, antacida
  - endogenní: nedostatečná fce pankreatu, alergie na složky potravy, celiakie, intolerance laktózy, syndrom krátkého střeva
- 2. **sekreční průjem**
  - většinou aktivace adenylátcyklasy nebo fosfodiesterázy → cAMP → to ovládá chloridové kanály → stimulace výdeje Cl z enterocyty → následována Na<sup>+</sup> a pak vodou
  - **exogenní příčiny**
    - bakteriální toxiny – cholera toxin (*Vibrio cholerae*), enterotoxiny
    - rostlinné toxiny – amanitin
    - anorganické a organické toxiny
    - laxativa (bisacodyl)
    - diuretika
  - **endogenní**
    - žlučové kyseliny
    - hormonálně aktivní nádory (VIPom, serotonin)
    - vrozené poruchy iontových přenašečů
- 3. **průjmy spojené se střevními záněty**
  - zvýšená osmotická aktivita, sekreční složka i zvýšená motilita
  - aktivované imunitní buňky produkují řadu faktorů → narušení sliznice + zánětová exsudace – narušena sekrece, reabsorpce
  - **infekční** záněty – bakterie, viry, kvasinky, paraziti – zvenčí nebo kolonizují z tračníku (syndrom přemnožení bakterií)
  - **alergické** záněty – alergen z potravy
  - idiopatické autoimunitní záněty – komplexní příčiny
  - postcystostatické a postradiační záněty – útlum proliferace enterocytů a útlum hojení defektů sliznice – často se následně kombinují s infekčními záněty
- 4. **malabsorpce**
  - deficit/inaktivace (např. aciditou) pankreatických enzymů
  - syndrom přemnožení bakterií (následkem kolonizace tenkého střeva bakteriemi z tračníku)
  - alkohol, infekce → úbytek enterocytů
- 5. **poruchy motility**
  - dráždivý tračník, DM
  - stavy po chirurgickém výkonu v břiše – průjmy po resekci ilea a části tlustého střeva

## ZÁCPA= OBSTIPACE

= obtížné vyprazdňování tuhé stolice méně než 3x týdně

- **PATOGENEZE:** snížený obsah vody ve střevním obsahu, zpomalený průchod střevem, překážka
  - **primární (organická)** – způsobena nádory tlustého střeva, zánětovými střevními stenózami, srůsty v peritoneální dutině, fisurami v anální krajině, Hirschsprungova nemoc
  - **sekundární** – provází jiné poruchy (metabolické, endokrinní,..)
    - hypokalémie, dehydratace, horečka, málo pohybu
    - hypotyreóza, DM
    - poruchy CNS – míšní léze, stavy po iktu, depresivní stavy, mentální anorexie, sclerosis multiplex
    - reflexní zácpa – peptický vřed, urolitiáza, gynekologické onemocnění
    - na podkladě intoxikací, léků (anticholinergika, antacida, antidepresiva, opiáty, kodein)
    - místní anatomické a funkční změny – hypertonie análního svěrače, porušená koordinace svalstva pánevního dna
- **DĚLENÍ**
  - **akutní**
    - akutní funkční zácpa – změna prostředí (cestování)
    - akutní střevní obstrukce – **ileus** – kolikovitě bolesti, zástava odchodu plynů, vzedmuté břicho

- **chronická**
  - **prostá, habituální zácpa** (dyschezie)
    - málo stolice při nedostatku vlákniny, tekutin, nedostatkem pohybu
    - stud, potlačování nucení na stolici,...
  - **spastická zácpa**
    - jedna z forem syndromu dráždivého tračníku – zácpa provázena spastickými bolestmi před i po defekaci, obvykle je provázena pocitem nedostatečného vyprázdnění
  - **inertní tračník** (zácpa z hypomotility, Laneův syndrom) - u mladých žen
  - **zácpa z porušené evakuace** v rektoanální oblasti
    - vzniká na podkladě rektálního prolapsu, intususcepce nebo rektokély
    - také při dysynergii pánevního dna (často u žen po těžkém porodu)
- **KOMPLIKACE**
  - vznik hernie – zvětšování objemu tračníku
  - vznik divertiklů → *divertikulitida* → bolesti v břišní krajině

## ILEUS

= stav, při kterém dochází ke stagnaci střevního obsahu, ten se hromadí a střevo se rozpíná

- **ileus** neboli **neprůchodnost střevní** je jednou z forem náhlých příhod břišních (NPB)

- **PROJEVY:**
  - **bolest břicha** (kolikovitá, prudká bolest vznikající z distenze či náhle)
  - **zvracení** (z počátku vzniká reflexně, později z hromadění obsahu)
  - zástava odchodu plynů a stolice (zácpa a meteorismus)
  - vzednutí břicha (popisujeme „*břicho nad niveau*“)
- **ROZDĚLENÍ:**
  - **MECHANICKÝ**
    - **strangulační**
      - nejčastější, vzniká náhle
      - při uškrcení části střeva (*volvulus, invaginace, inkancerace,...*)
      - se střevem se zaškrtí i cévy → ischemie až nekróza
    - **obturační**
      - ucpání lumen obsahem (cizí předmět, žlučové kameny, akridie – paraziti) či patologickým dějem (nádory střeva či útlak jimi z okolí, jizvení)
      - nejtěžší průběh má tzv. **vysoký ileus** → náhlý, úplný uzávěr orální poloviny tenkého střev
        - zvracení žaludečního i duodenálního obsahu + rychlá dehydratace a alkalóza
        - střevo je dilatované, jeho stěna zanícená, brzy dochází k **toxémii** a může nastat i **perforace** s následnou **peritonitidou**
  - **DYNAMICKÝ**
    - porucha motility
    - **paralytický**
      - ochrnutí střevní svaloviny → zástava peristaltiky = pasáže obsahu
      - **toxiinfekční:** **otrava** alkaloidy, léky (porucha svaloviny či inervace), hnisavé peritonitidy, hemoragický infarkt střeva
      - **traumatický:** reflexně vzniká po operacích, úrazech a ledvinné koliky
    - **spastický**
      - vzácný → spasmus svaloviny (**otrava** olovem, porfyrie)
  - **CÉVNÍ**
    - vzniká na podkladě tepenné embolie či žilní trombózy

## PORUCHY MOTILITY TLUSTÉHO STŘEVA

### 1. DRÁŽDIVÝ TRAČNÍK

- v jakémkoliv věku, častěji u žen
- porucha funkce tlustého střeva – reaguje nepřiměřeně na endogenní i exogenní podněty zprostředkované **nervovým systémem** (organický nález nebývá přítomen)
  - dráždivý tračník spojený se zácpou – porucha **vagové inervace**
  - dráždivý tračník spojený s průjmem – porucha **sympatické inervace**
- etiologické faktory:

- zvýšená viscerální percepce
- dlouhodobé působení psychogenního stresu
- intraluminální dráždění – intolerancí fruktózy, laktózy, působením žluči, MK, alergenů v potravě
- základní poruchou je změněná koordinace motility (dyskineze) + porucha sekrece hlenu, vody, elektrolytů
- mění se mikrobiální osídlení tlustého střeva → hnilobná dyspepsie
- **KO** – bolesti, meteorismus, nauzea, průjem/zácpa, vyprazdňování hlenu, někdy pocit nevyprázdnění

## 2. MEGAKOLON

- dilatované a prodloužené tlusté střevo, kde se hromadí střevní obsah
- vrozené – **megacolon congenitum (Hirschsprungova nemoc)**
  - chybí gangliové buňky obou střevních plexů (*Meissneri, Auerbach*)
  - vzniká spastický aganglionární úsek (prstenec) obvykle lokalizovaný nad anorektálním spojením → stagnace potravy → zácpa
  - nad spastickým segmentem je dilatace střeva s nahromaděním obsahu
- **získané megacolon**
  - obstrukcí, bolestivou afekací, neurologickými potížemi (Parkinson, paraplegie, neuropatie..)
  - **toxické megacolon** = při zánětu střeva
  - u starších lidí dilatace tračníku a rekta vlivem ochabnutí střevních, pánevních a břišních svalů

## ZÁNĚTOVÁ ONEMOCNĚNÍ TLUSTÉHO STŘEVA – ULCEROZNÍ KOLITIDA, CROHNOVA CHOROBA. KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM.

### ULCEROZNÍ KOLITIDA

= **hemoragicko-hnisavý až ulcerózní zánět ve sliznici a submukóze konečníku a přilehlé části colon** (případně celého colon, ale nikdy ne tenkého střeva!)

- ženy 20-40 let
- remise - relaps
- postižena **pouze mukóza a submukóza** – narodil od Crohnovy choroby je postižení **kontinuální**
- v průběhu zánětu se střídají akutní ataky a klidová období, během kterých dochází k úbytku neutrofilů v granulocytech a krypty vykazují známky atrofie
- **MAKROSKOPICKY**: hypertrofická sliznice s četnými **vředy**, jejichž spodina je krytá pablánami
- **MIKROSKOPICKY**: **kryptové abscesy** (dilatované krypty vyplněné polymorfonukleáry)
- **KO**: krvácivé průjmy, vředy- vylučující hlen a hnis, bolesti v podbřišku, bolestivé nucení na stolicí – i po defekaci přetrvává, ztráta chuti k jídlu, horečka, nevolnost
- **KOMPLIKACE**: píštěle, krvácení, riziko vzniku karcinomu (mohou se objevit dysplastické změny sliznice), toxické megacolon (toxická dilatace TS)
  - **mimostřevní komplikace**: vyrážka, kloubní záněty, oční záněty, sklerotizující cholangitida

### CROHNOVA CHOROBA

= **chronický zánět postihující celou tloušťku stěny střeva (transmurální)**

- ženy, 30-60 let
- postižené oblasti **ostře ohraničené**
- může být postižena jakákoliv část trávicího traktu – nejčastěji ale **ileum (ileitida) a tlusté střevo (kolitida)**
- **MAKROSKOPICKY**: ztlustění střevní stěny, hypertrofie a edém sliznice, vředy, píštěle
- v dalším průběhu následuje **fibroprodukce** – vede ke vzniku stenóz (až obstrukci!)
- **MIKROSKOPICKY**: **tvorba granulomů s makrofágy, obrovskými a epiteloidními bb.**
- **KO**: chronický průjem (většinou bez krve- malabsorpce), bolesti v podbřišku, hubnutí, zvýšená teplota
  - **mimostřevní problémy**: gingivitis, aftózní stomatitida, záněty oka, kloubů
- **ETIOLOGIE**: genetické predispozice a patologická imunitní reakce na látky, které pronikají do sliznice střeva



## KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

= **adenokarcinom** zaujímající asi třetí příčku nejčastěji se vyskytujících malignit

- **VÝSKYT:** ve **sporadické a hereditární** formě, kdy má jedinec vyšší genetickou predispozici pro rozvoj onemocnění, než zbytek populace – př. **familiární adenomatózní polypóza** (výskyt velkého množství polypů již v dětství – polypózní adenomy obecně představují zvýšené riziko rozvoje tohoto onemocnění)
- **RIZIKOVÉ FAKTORY:** vyšší věk, strava, ulcerózní kolitida, obezita, kouření
- mezi protektivní faktory je řazena: vláknina, omega-3 mastné kyseliny, kyselina listová a užívání hormonální antikoncepce
- **PROJEVY:**
  - nejvýraznější projev: obturace střeva – pacient přichází s ileem
  - změna defekačního stereotypu, bolesti
  - krvácení (provádí se také test okultního krvácení TOKS), sideropenická anémie
  - únava, slabost
- **KOMPLIKACE:**
  - stenóza, krvácení, perforace → peritonitida





## OFF TOPIC

### MALDIGESCE, MALABSORPCE - PRIMÁRNÍ, SEKUNDÁRNÍ.

#### CHARAKTERISTIKA

- **Trávení (digesce)** – působení trávicích enzymů na potravu, hydrolýza živin
  - **maldigesce** = porucha štěpení živin na vstřebatelné látky
- **Vstřebávání (absorpce)** – přechod natrávených živin přes střevní stěnu, probíhá na celém povrchu tenkého střeva (díky mikrokokům a klkům)
  - **malabsorpce** = porucha příjmu a transportu živin, vitaminu a stopových prvků střevní sliznicí

#### MALABSORPČNÍ (MALASIMILAČNÍ) SYNDROM (MASY)

- zahrnuje všechny stavy, při nichž dochází k poruchám trávení a vstřebávání základních živin a ke vzniku chorobných stavů z nedostatku těchto látek
- **KLINICKÝ OBRAZ:**
  - průjem, nechutenství, váhový úbytek, slabost a nevykonnost, anémie
  - pokročilá stádia: svalová atrofie, otoky ( $\downarrow$ albumin), krvácivé projevy, poruchy kůže, nehtů, vlasů, poruchy menstruace, infertilita
- charakter průjmu vypovídá o příčině malabsorpce:
  - acholická stolice – hepatobiliární porucha
  - steatorea – porucha slinivky

| Klinické projevy                                       | Laboratorní nálezy                                                  | Malabsorbovaná živina        |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Průjem - steatorhea                                    | Zvýšený tuk ve stolici, snížený cholesterol                         | Tuk                          |
| Anémie - sideropenická                                 | Hypochromní anémie, snížené sérové Fe                               | Fe <sup>2+</sup>             |
| Anémie - megaloblastická                               | Makrocytóza, snížení sérového B <sub>12</sub> a folátu              | B <sub>12</sub> a folát      |
| Parestézie, tetanie                                    | Snížení sérového Mg <sup>+</sup> , Ca <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> | Mg, Ca, K, vit. D            |
| Bolesti kostí, patologické fraktury, deformity skeletu | Osteoporóza, osteopenie, osteomalácie, RTG fraktury                 | Ca <sup>2+</sup> , bílkovina |
| Krvácivé stavy                                         | Prodloužení aPTT a INR                                              | Vitamin K                    |
| Otoky                                                  | Snížení sérové hladiny albuminu a celkových proteinů                | Proteiny                     |
| Nesnášenlivost mléka                                   | Plochá laktózová toleranční zkouška, protilátky proti mléku/kaseinu | Laktóza                      |

#### PRIMÁRNÍ MALABSORPČNÍ SYNDROM

- vzniká na základě vrozených nebo získaných poruch enterocytů
- **CELIAKÁLNÍ SPRUE** (glutenová enteropatie)
  - intolerance lepku (glutenu) a jeho štěpných produktů – gliadin  $\alpha$   $\rightarrow$  poškození sliznice tenkého střeva
  - hereditární autoimunitní onemocnění
  - multifaktoriální nemoc:
    - zevní prostředí – požitím potravy obsahující lepek, infekce lidských adenovirem (má homologii strukturu s gliadinem)
    - genetika – HLA DQ2
    - imunologické faktory – protilátky proti gliadinu (IgA),  $\uparrow$ T-lymfocytů v epitelu
- **PATOGENZE:**
  - gliadin glutenu – bílkovina součástí obilovin (pšenice, ječmen, žito, oves) – působí jako spouštěč reakce s autoimunitními rysy u geneticky predisponovaných jedinců  $\rightarrow$  **zánět a atrofie sliznice + hyperplazie krypt**
  - *mírné formy* – zánětlivý infiltrát +  $\uparrow$ intraepiteliálních lymfocytů
  - *těžší formy* – subtotální atrofie klků
  - *velmi těžké formy* – totální atrofie klků
- **LÉČBA:** celoživotní bezlepková dieta + substituce chybějících složek (vitaminy, ionty)

#### - KOMPLIKACE:

- s celiakií asociované choroby (u celiaků je vyšší riziko vzniku těchto chorob) – DM I. typu, atopický ekzém, tyreoidita, revmatoidní artritida, IgA nefropatie, epilepsie
- vyšší riziko maligních nádorů – např. EATC (*enteropathy associated T-cell lymphoma*) lymfom – typicky spojen s celiakií, velmi vzácný

#### • TROPICKÁ SPRUE

- v tropických zemích – Indie, JV Asie, Filipíny,...
- destrukce epitelových buněk střevní sliznice jako u celiakie
- způsobeno přebujením střevních bakterií – *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Escherichia coli* – působením jejich toxinů

#### • SELEKTIVNÍ MALABSORPCE

- malabsorpce vit. B12 (*kobalamin*)
- po přijetí B12 potravou – váže se na **R-vazebný protein** (produkují ho slinné žlázy a žaludeční žlázy) – chrání vit. před kyselým prostředím žaludku
- v žaludku je produkován i vnitřní faktor
- v tenkém střevě se vit. B12 uvolní z komplexu s R-proteinem (štěpen pankreatickými proteázami) a naváže se na **vnitřní faktor** (chrání vit. před alkalickým prostředím)
- **komplex vnitřní faktor- vitB12** se váže na membránový přenašeč **kubilín v ileu** → vstřebá se
- **příčiny nedostatku B12:**
  - perniciózní anémie spojená s atrofickou gastritidou – málo žaludeční šťávy, vnitřního faktoru
  - málo R-proteinu, nedostatečná vazba
  - chronická pankreatitida – málo pankreatických enzymů – neuvolní se kobalamin z R-proteinu
  - porucha, resekce ilea – není kubilin
  - přemnožení bakterií – spotřeba B12
- **deficity disacharidáz**
  - deficit laktázy – u dětí, u dospělých – snížená aktivita laktázy – po požití mléka – zvracení, průjemy
  - deficit sacharázy-izomaltázy
- **deficit enteropeptidázy** – chybí přeměna trypsinogenu na trypsin
- **poruchy transportu aminokyselin**
  - **cystinurie** - defekt transportního proteinu vázajícího cystin a dibazické AMK (lyzin, ornitin) – v ledvinách i enterocytech
- **malabsorpce folátu** (kys. listová – syntéza DNA) – megaloblastová anémie,

#### SEKUNDÁRNÍ MALABSORPČNÍ SYNDROM

- porucha sekrece pankreatické šťávy – chronická pankreatitida, cystická fibróza
- porucha sekrece žluči – obstrukce žlučových cest (cholestáza), onemocnění jater
- parciální gastrektomie
- systémová onemocnění
  - amyloidóza (amyloid je ukládán pod sliznici a brání resorpci živin)
  - sklerodermie (hladká sv. GIT nahrazen vazivem – poruchy motility)
  - Whippleova nemoc
    - způsobené infekcí bakterií *Tropheryma Whipplei* (její přesná úloha v patogenezi není známá)
    - střevní sliznice je přeplněna makrofágy, které obsahují bakterie
    - bolesti břicha, průjemy se steatoreou, úbytek na váze, bolesti a postižení kloubů, srdce (endokarditida, perikarditida), CNS, horečky, lymfopenie
- endokrinní poruchy – DM, hypoparatyreóza
- srdeční choroby
- záření, chemické látky
- malabsorpce při AIDS
- syndrom bakteriálního přebujení
  - když je snížen motilita GIT – může vzniknout přebujení bakteriemi
  - bakterie – dekonjugace solí žluč. kyselin → netvoří se micely → nevstřebávají se tuky → steatorea, průjemy (MK zvyšují osmolaritu)
  - bakterie také spotřebovávají vit. B12 – deficit

## 49. KRVÁCENÍ Z GIT – FORMY, PŘÍČINY, LOKALIZACE, DŮSLEDKY.

### CHARAKTERISTIKA:

- krvácení z horní a dolní části trávicí trubice (hranice: *ligamentum hepatoduodenale* – duodeno-jejunální přechod)
- **akutní** – často náhlé příhody, masivní krvácení → riziko rozvoje hemoragického šoku – často smrtící
- **chronické** – progresivní onemocnění, riziko anémie

### - PROJEVY AKUTNÍHO KRVÁCENÍ DO HORNÍHO GIT

- **Hematemeza** – zvracení čerstvé nebo natrávené (*hemoptoe* = vykašlávání krve)
- **Meléna** – odchod černé, nepříjemně zapáchající stolice

### - DO DOLNÍHO GIT

- **enteroragie** – odchod červené, nenatrávené, ale většinou již sražené krve
- **okultní krvácení** – utajené, méně než 50-100 ml
- **rektoragie** – přítomnost jasně červené, většinou nesražené krve se stolicí i bez ní

### JEDNOTLIVÉ PŘÍČINY AKUTNÍHO KRVÁCENÍ DO HORNÍHO GIT:

#### - JÍCNOVÉ A ŽALUDEČNÍ VARIXY

- vznikají zejména v souvislosti s portální hypertenzí
- ruptura stoupá u větších varixů, vzestupem portohepatálního gradientu nad 12 mm Hg
- žaludeční varixy – ty se vyskytují izolovaně velmi vzácně ve fundu v souvislosti s trombózou slezinové žíly nebo po sklerotizaci jícnových varixů – potom jsou nazývány sekundární)

#### - PEPTICKÝ VŘED ŽALUDKU A DUODENA

- častěji krvácejí **duodenální** vředy
- u žaludečních vředů – prvním projevem hematemeza, pak až meléna (u duodenálních naopak)
- ronění krve ze spodiny vředu → kapilární
- pomalu stále vytékající krev → žilní
- pulzující, stříkající do lumen → arteriální

#### - HEMORAGICKÁ GASTROPATIE A BULBOPATIE

- četné drobné povrchní léze v terénu mukózního zánětu nepronikají do svalové vrstvy

#### - ANGIODYSPLÁZIE NA SLIZNICI ŽALUDKU, DUODENA

- často u starších pacientů s renální insuficiencí nebo systémovým onemocněním

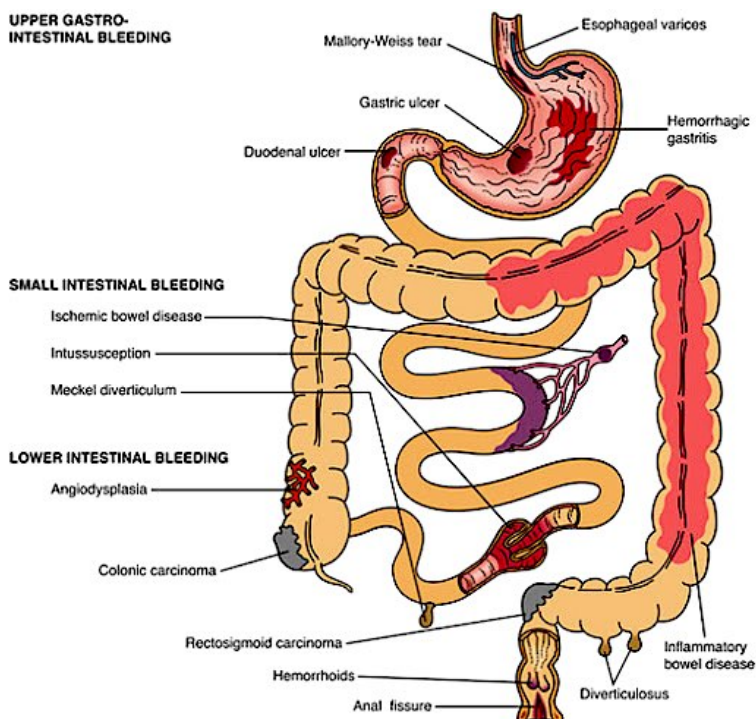
#### - HEMOBILIE = KRVÁCENÍ ZE ŽLUČOVÝCH CEST

- u jaterního poranění, ruptura aneurysmatu jaterní tepny, někdy nádor, absces v játrech
- iatrogení poškození – u biopsie, zavádění biliární drenáže

### JEDNOTLIVÉ PŘÍČINY AKUTNÍHO KRVÁCENÍ DO DOLNÍHO GIT:

#### - DIVERTIKULÁRNÍ NEMOC TLUSTÉHO STŘEVA

- divertikly – vznik na podkladě ↑ intraluminálního tlaku, málo vlákniny



- krvácení častější ze solitárních divertiklů pravého tračníku zejména u strašších osob s nějakou již známou degenerativní chorobou, bývá bezbolestné, spontánně se upraví
- **ANGIODYSPLÁZIE** – degenerativní cévní léze, vyskytují se jako součást různých onemocnění
- **HEMOROIDY A FISURY**
  - krvácení se vyskytuje během bolestivé defekace nebo po ní
  - **hemeroidy** = rozšířené rektální žíly (kvůli zvýšenému hydrostatickému tlaku v žilách s defektními chlopněmi)
  - **fisura ani** = trhlina – hlavně u mladších osob – prudká bolest při defekaci, provázená mírnou enteroragií
- **BENIGNÍ A MALIGNÍ NÁDORY KONEČNÍKU A TRAČNÍKU – ADENOKARCINOM RECTA**
- **NESPECIFICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY**
  - **Ulcerózní kolitida** – dle rozsahu a aktivity:
    - zánět v rectu → typické tenesmy (nucení na stolicí bez uspokojivého vyprázdnění) s odchodem krve a krvavého hlenohnisavého obsahu
    - v levém tračníku → četné průjemové stolice s čerstvou krví
  - **Crohnova choroba** – významnější krvácení u kolitického postižení (segmentální s hlubokými vředy)
- **ISCHEMICKÁ KOLITIDA** – snížená perfúze na podkladě aterosklerózy → ischemie sliznice, infarkt střeva → zánět
- **POSTRADIAČNÍ PROKTOKOLITIDA**
  - často u žen po ozařování nádoru v gynekologické oblasti
  - postižení hluboké až do svaloviny → krvácení trvalé
- **MECKELŮV DIVERTIKL**
  - perzistující ductus omphaloentericus
  - bývá lokalizován asi 100 cm orálně od ileocekálního přechodu
  - některé obsahují atrofickou žaludeční sliznici → vznik vředu a krvácení
- **INFEKČNÍ ZÁNĚTY TLUSTÉHO STŘEVA** (Salmonella, EHEC – E.coli) – prosáklá vředovitá sliznice

#### NÁSLEDKY KRVÁCENÍ

- ztráta Fe – anémie
- hypovolémie → hypovolemický šok
- u osob s hepatocelulární insuficiencí přispívá k rozvoji *jaterní encefalopatie*, protože krvácení představuje přísun bílkovin do střeva, zvyšuje tak tvorbu amoniaku a urychluje *jaterní selhání*

## 50. PŘÍČINY POŠKOZENÍ JATER – ALKOHOL, TOXICKÉ VLIVY, CHOLESTÁZA, OBĚHOVÉ PORUCHY. REAKCE JATER NA POŠKOZENÍ. AKUTNÍ A CHRONICKÉ SELHÁNÍ JATER. METABOLICKÉ PORUCHY. JATERNÍ ENCEFALOPATIE A KOMA.

### ALKOHOLICKÉ POŠKOZENÍ JATER

- individuální u každého jedince – dáno věkem, celkovým stavem organismu (obezita, hypertenze, prodělaná jaterní onemocnění..), pohlavím, genetikou..
- důležitá je hodnota **čistého alkoholu**: 30g/den – rizikové, 80g/den – téměř jisté riziko poškození
- **alkohol je z 90% metabolizován v játrech** (alkoholdehydrogenáza):
  - ethanol → acetaldehyd → acetát
- alkohol a jeho metabolity jsou nejdůležitější příčinou **jaterních onemocnění** (steatohepatitid), které mohou progredovat do **alkoholické cirhózy**
  - alkohol tak může být podkladem pro chronické selhání jater
- **POŠKOZENÍ HEPATOCYTŮ**:
  - hlavně působením acetaldehydu
  - oxidační stres (indukce CYP 2E1)
  - mitochondriální poškození, oxidace lipidů (poškození buněčných membrán)
- **TYPICKÝ PRŮBĚH ONEMOCNĚNÍ**:
  - **1. alkoholická steatóza**
    - vzniká u všech alkoholiků
    - zvýšený přesun tuků z periferie, **snížené uvolňování lipidů z jater** při jejich zvýšené syntéze a snížené lipooxidaci (velkokapénková steatóza)
    - **klinicky němé**, nebo se projevují poklesem výkonnosti – únava, slabost
    - plně reverzibilní stav
    - působením oxidačního stresu, endotoxinů, hypoxie a imunitní odpovědi na proteinové komplexy = **vývoj zánětu a nekrózy**
  - **2. alkoholická hepatitida** (steatohepatitida – pokud je steatóza spojená se zánětem jater)
    - rozvoj na terénu poškozeném alkoholem
    - spíše u mužů při chronickém abusu alkoholu
    - známky zánětu – **nekrózy** (mohou progredovat až k produkci kolagenu s rozvojem fibrózy, která může vést až do stádia jaterní cirhózy), **přítomen Malloryho hyalin, leukocytární infiltrace, steatóza**
    - infiltrace tkáně **lymfocyty** = usmrčení vlastních hepatocytů
    - lehká forma – únava, psychická labilita, nauzea, nechutenství, zvracení
    - těžká forma – bolesti břicha, teplota, ikterus, hemoragická diatéza, ascites
  - **3. alkoholická cirhóza**
    - konečné ireverzibilní stádium
    - nevzniká u všech alkoholiků – spoluúčast dalších faktorů:
      - genetické faktory, imunitní změny, infekce hepatotropními viry, poruchy nutriční, vliv abúzu léků
    - **klinický průběh**:
      - asymptomatický
      - hepatomegalie, postupně se svrašťují
      - často známky dekompenzovaného jaterního onemocnění, chronické jaterní selhání

### TOXICKÉ POŠKOZENÍ

- toxiny – např. **v muchomůrce zelené** (faloidin), **aflatoxiny z plísní**, **chemikálie – tetrachlormetan, léky** - př. předávkování **paracetamolem**
- **Reyův syndrom**: akutní selhání a steatóza jater u dětí spojené s edémem mozku
  - nastává po běžné virové infekci, projeví se v těžkých případech poruchami vědomí a selháním jater
  - příčina: podávání salicylátů (aspirin) v kombinaci s virovou infekcí, u dětí proto při léčbě horečky použít paracetamol

### OBĚHOVÉ PORUCHY

- játra **citlivá na poruchy oběhu**, při kterých jsou nedostatečně zásobena kyslíkem a dochází k **hypoxii**
- oběh je narušen při pravostranném srdečním selhání (stagnační hypoxie), které někdy může vést až ke kardiální cirhóze; závažný pokles prokrvení i při šoku

## AKUTNÍ A CHRONICKÉ SELHÁNÍ JATER. METABOLICKÉ PORUCHY. JATERNÍ ENCEFALOPATIE A KOMA.

**SELHÁNÍ JATER**= nejtěžší forma insuficience jater

- játra **nej**sou schopna dlouhodobě dostatečně plnit své metabolické funkce
- vývoj prudký (*fulminantní*) – **akutní**, nebo postupný – **chronický**
- játra mají značnou funkční **rezervu** → projevy až při rozsáhlém poškození
- konečné stádium: postižení celého organismu, včetně CNS
- 2 typické **příznaky** jaterního selhání:
  - hepatální insuficience
  - portální hypertenze s tvorbou kolaterálního oběhu

### - FORMY JATERNÍHO SELHÁNÍ:

#### • **AKUTNÍ**

- život ohrožující selhání jaterních funkcí vzniklé do 8 týdnů od prvních projevů
- hlavním rysem je jaterní encefalopatie
- příčiny: **požití jedů, toxinů, otravy (houby), akutní hypoxie, nedostatek O<sub>2</sub> ze šoku, hypovolémie**
- neurčitě příznaky (nevolnost, slabost, nausea, bolesti břicha, ...), později ikterus, krvácivé projevy, infekční komplikace, metabolické komplikace (poruchy ABR a elektrolytů, hypoglykemie)
- **klinicky** rozhodující známkou jaterního selhání je **kvalitativní i kvantitativní porucha vědomí – jaterní encefalopatie a mozkový edém** (vasogenní i cytotoxický – hlavní příčina smrti u akutního jaterního selhání)
- LABORATORNĚ - **hyperbilirubinemie, ↑ AST a ALT, prodloužení PT, hypoglykemie, hyperamonemie**

#### • **CHRONICKÉ**

- městnání, chronická venostáza
- chronický abusus alkoholu
- nadměrné ukládání **Fe, Cu**
  - **Hemochromatóza** – nadměrné vstřebávání Fe z tenkého střeva
  - **Wilsonova choroba** – AR, abnormálním strádáním mědi v játrech, které způsobuje poškození jaterních buněk, poruchy funkce **CNS** a **hemolytickou anémii**

#### • Částečné selhání

- klinicky zjevné vynechání jedné, nebo více funkcí, slučitelné se životem
- klinicky latentně probíhající → průkaz zátěžovými testy

#### • Celková nedostatečnost

- endogenní
  - **selhání funkce hepatocytů** = spontánní, vlastní;
- exogenní
  - indukované, nepřímé
  - vyvoláno působením **některých faktorů, nejčastěji zevních, při stávající chorobě**: vysoký přísun bílkovin, krvácení do GIT, operace, infekce, diuretika, sedativa, alkohol
- smíšený typ

### - DOPADY JATERNÍHO SELHÁNÍ NA ORGANISMUS:

#### 1. **Poruchy metabolismu BÍLKOVIN:**

- pokles syntézy bílkovin
  - **snížení hladiny albuminů** = snížení onkotického tlaku (obvykle není u akutních poruch, počas rozpadu albuminu 21 dní)
  - **zvýšení gama globulinů** – při imunologických hepatitidách
  - snížení globulinů alfa 1, alfa 2 a beta = v pokročilejších stádiích
  - snížení hladiny **koagulačních faktorů** = **hemoragie**
- **zhoršená detoxikace amoniaku** a dusíkatých látek (uremický syndrom)

#### 2. **Poruchy metabolismu LIPIDŮ:**

- **zvýšená plasmatická hladina neesterifikovaných mastných kyselin (NEMK)**
- zvýšení beta lipoproteinemie
- snížení esterů cholesterolu v plasmě

- porucha resorpce tuků při cholestáze

### 3. **Poruchy metabolismu CUKRŮ:**

- zhoršená utilizace cukrů
  - **abnormální glykemická křivka** po perorálním podání glukózy
  - pozitivní galaktózová zkouška
- při těžkém hepatálním selhání **hrozí hypoglykémie** = zvýšení NEMK (potencují zvýšení inzulínu a brání využití zdrojů) = inhibice glykolýzy
- špatná regulace glykémie:
  - potrava s více cukry → hyperglykémie
  - málo jídla + fyzická aktivita → hypoglykémie

### 4. **Porucha vylučování BILIRUBINU a ŽLUČOVÝCH KYSELIN:**

- cholestáza
  - zvýšení bilirubinu a žlučových kyselin v krvi, které se nemohou vyloučit do GIT
    - **svědění kůže**
    - **subikterus až ikterus**

### 5. **Porucha metabolismu HORMONŮ (steroidní):**

- **zvýšení estrogenů** (neodbourává se, vznik **pavoučkových névů**) = hyperestrogenismus = **gynekomastie, vypadávání ochlupení, testikulární atrofie** u mužů (je snížená clearance androgenů a jejich zvýšená nabídka vede k přeměně na estrogeny)
- **zvýšení ADH** = retence vody
- **zvýšený aldosteron** = retence sodíku, vyplavování K<sup>+</sup> = **hypokalemie**

### 6. **Porucha metabolismu VODY A ELEKTROLYTŮ:**

- retence tekutin: **otoky, ascites** (↑ADH, ↑mineralokortikoidy, ↓albumin, ↑vazodilatans v cirkulaci)
- hyponatremie při **selhání Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP pumpy**

### 7. **Porucha ABR:**

- **hypokalémie** = **extracelulární alkalóza** (H<sup>+</sup> uniká z buněk) a **intracelulární acidóza** (do buněk vstupuje H<sup>+</sup>)
  - na počátku alkalóza = amoniak snáze proniká do mozkových buněk
  - později acidóza = dochází k hypoxii z hypovolemie, vyplavuje se laktát = anaerobní, změny dýchání

### 8. **Oběhové změny:**

- retence vody = zvýšený objem ECT = portální hypertenze = převaha vazodilatace = **hypovolemie – při úniku tekutiny do ascitu**

### 9. **Porucha skladování VITAMÍNŮ:**

- vitamin K = porucha tvorby koagulačních faktorů
- vitamin B<sub>12</sub> a kyselina listová = megalocytární anémie
- vitamin D = poruchy metabolismu vápníku
- vitamin B = ragády a fisury v koutcích úst a stomatitis

### 10. **Anémie:**

- porucha resorpce železa
- porucha resorpce vitaminu B<sub>12</sub> a kyseliny listové = makrocytární anémie
- toxický útlum dřeně = poškození toxickými metabolity, které se nevyplavují z těla

### 11. **Hemoragická diatéza:**

- snížená tvorba koagulačních faktorů
  - 1. skupina – závislé na vitaminu K- f.II, VII, IX a X
  - 2. skupina – nedostatečná tvorba – f. I, V, XI a XII



- trombocytopenie a trombocytopatie
  - snížení tvorby – toxický útlum dřeně, nedostatek vit. B<sub>12</sub>
  - zvýšené vychytávání trombocytů při hypersplenismu (portální hypertenze → splenomegalie)
- zvýšení fibrinolýzy = snížení antitrombinu III, nadbytek plazminogenu
- DIC

## - KOMPLIKACE

### • *Jaterní encefalopatie*

- příčinou jaterní encefalopatie je zvýšená koncentrace látek normálně metabolizovaných játry, které tak pronikají přes HEB a **působí v CNS inhibiči** nervového přenosu na **GABA** receptorech (jedná se hlavně o **amoniak**, dále neurosteroidy, glutamin, fenoly..)
- mechanismus vzniku:
  - nadbytek bílkovin = nadbytek amoniaku
  - z aromatických aminokyselin, které jsou v plazmě ve zvýšeném množství vytváří mozek „falešné neurotransmitery“
  - narušení HEB
- v prvním stádiu je pacient mírně zmatený, objevují se poruchy spánku a chování
- následují poruchy osobnosti, myšlení, dezorientace
- poslední stádium charakterizuje **kóma**

### • *Portální hypertenze*

= **přetlak ve v. portae** nad 5 mmHg

- při zduření hepatocytů či při přestavbě jaterní tkáně a zvýšení množství vaziva se zvýší odpor, jaký játra kladou přitékající krvi → dochází k portální hypertenzi
- v řečišti v. portae tak měštná krev a začínají se tvořit zkraty, kudy může krev játra obtékat
- důsledky:
  - rozšíření portokaválních anastomóz → jícnové varixy (ohrožují masivním krvácením), hemoroidy
  - ascites
  - měštnání krve ve slezině splenomegalie a zvýšené vychytávání erytrocytů a destiček => anémie

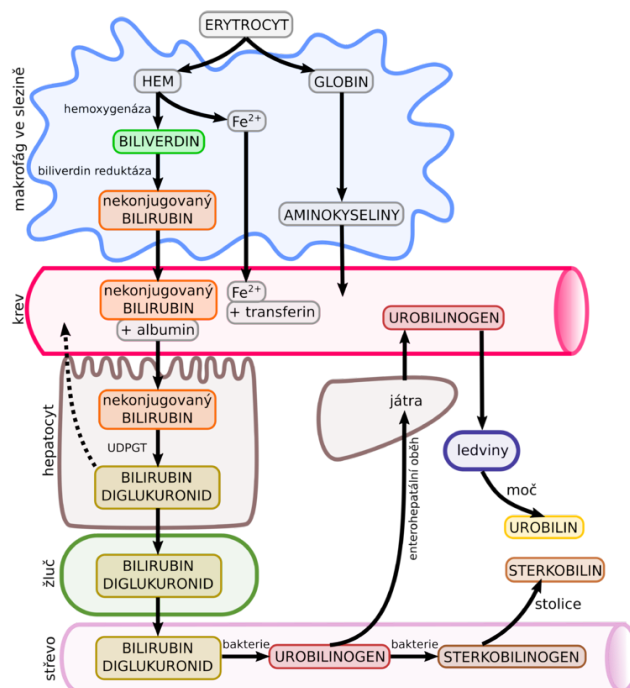
## 51. SUBIKTERUS, IKTERUS, PSEUDOIKTERUS. VÝZNAMNÉ KLINICKÉ A LABORATORNÍ NÁLEZY PŘI RŮZNÝCH TYPECH ŽLOUTENEK. ZÁNĚTY JATER - HEPATITIDY. KLASIFIKACE, LABORATORNÍ A KLIN. NÁLEZY, NÁSLEDKY.

### CHARAKTERISTIKA:

- **Ikterus** = žluté zabarvení tkání, které je patrné na kůži, na sliznicích a na očních bělmech postiženého, kvůli zvýšení bilirubinu nad fyziologickou hodnotu (do 17  $\mu\text{mol/l}$ ) – nad 35  $\mu\text{mol/l}$
- **Subikterus** = žluté zbarvení patrné jen na sklérách
- **Pseudoikterus** = žluté zbarvení kůže, kdy není zvýšen bilirubin, příčinou jsou barviva (B-karoten) - nejsou zasaženy skléry!

### METABOLISMUS BILIRUBINU:

- rozpadem erytrocytů se uvolňuje **hemoglobin**, který se dále rozpadá na **hem** a globin
  - hem se přeměňuje na **biliverdin** a ten na **nekonjugovaný bilirubin**
    - nerozpustný ve vodě, transportován ve **vazbě na albumin** do jater (malé množství se nespojuje s albuminem a je toxické – pokud by proniklo do tkání, poškodilo by je – množství nenávaného bilirubinu se zvyšuje např. při těžkých hemolytických anémiích novorozenců při Rh inkompatibilitě)
- albumin se v játrech odštěpí, bilirubin je **konjugován s kyselinou glukuronovou** a vzniká **konjugovaný bilirubin**
  - rozpustný ve vodě a z jater vylučován **do žlučových kanálků**, které se slévají do hlavního žlučového
- **žlučovodem** se dostává jako součást žluči do **střeva**, kde se činností bakterií mění na **sterkobilin** → působí hnědé zbarvení stolice
- část sterkobiline se vstřebává a biotransformací v játrech se mění na **urobilinogen**, který je oxidován na **urobilin** a vylučován močí



### TYPY:

#### 1. PREHEPATÁLNÍ

- při zvýšené hemolýze = **hemolytický ikterus**
- játra nejsou poškozena, ale **nejsou schopna zpracovat nadměrnou dávku hemoglobinu**
- v séru se zvyšuje koncentrace **nekonjugovaného bilirubinu**, jaterní aminotransferázy ALT, AST v normě
- žluč odtéká do střeva a obsahuje zvýšené množství bilirubinu – tvoří se více urobilinogenu (resorbuje se do krve a vylučuje ledvinami – **urobilinogen v moči**) a sterkobilinogenu (který na vzduchu tmavne za vzniku sterkobiline – **hypercholická stolice**)
- **flavinový typ žloutenky** – slámově žlutý

#### PŘÍČINY:

- hemolýza: **hemolytická anémie**, **transfúze inkompatibilní krve**, pooperační ikterus
- neefektivní erytropoéza (př. megaloblastická anémie)
- novorozenecká žloutenka
  - **ikterus neonati simplex** – fyziologicky dané rozpadem nadbytečných erytrocytů (redukce ze  $7 \cdot 10^{12}/l$  na  $5 \cdot 10^{12}/l$ ) druhý až třetí den po narození
  - u **nezralých novorozenců** (**ikterus neonati gravis**) – nezralá játra předčasně narozených, nedostatečně vytvořená HEB – riziko přestupu bilirubinu do mozku => **jádrový ikterus** (poškození bazálních ganglií)
- **fetální erythroblastóza**
  - matka Rh-, dítě Rh+

- fetální erytrocyty proniknou placentou a vyvolají tvorbu protilátek matkou → ty jdou přes placentu zpět k plodu
- u prvního těhotenství zpravidla bez komplikací, u druhého těhotenství je rychlejší tvorba protilátek – vyvíjí se fetální erytroblastóza (hemolytická choroba novorozence)

## 2. HEPATOCELULÁRNÍ

- **při poškození hepatocytů** – narušena funkce jaterních buněk, která se projeví jako:
  - **porucha vstupu** nekonjugovaného bilirubinu do hepatocytů
  - **porucha konjugace** s kyselinou glukuronovou
  - **porucha vylučování** konjugovaného bilirubinu do žluči
- v těle se hromadí konjugovaný i nekonjugovaný bilirubin
- **rubínový typ žloutenky** – lehce načervenalá
- stolice **hypocholická** (tvoří se méně sterkobilinu)
- v moči urobilinogen i bilirubin
- **LABOŘAŘ:** zvýšený konjugovaný bilirubin ale může být i nekonjugovaný + zvýšené markery poškození hepatocytů – ALT, AST, i GGT (marker při cholestáze)
- **PŘIČINY:**
  - porucha **vychytávání** bilirubinu hepatocyty
    - hypoxie, acidóza, hypotyreóza
    - Gilbertův syndrom
  - porucha **transportu** bilirubinu v hepatocytech
    - Gilbertův syndrom
    - steroidní hormony
  - porucha **konjugace** bilirubinu v hepatocyty
    - Gilbertův syndrom, Crigler-Najjarův syndrom
    - léky, infekce
    - novorozenecká žloutenka
  - porucha **exkrece** bilirubinu z hepatocyty
    - Dubin – Johnsonův sy, Rotorův sy
    - jaterní poškození
- **Gilbertův syndrom**
  - benigní hyperbilirubinémie AR
  - defekt: vychytávání, transport i konjugace
- **Crigler-Najjarův syndrom I. a II. typu**
  - AD, snížená aktivita enzymu UDP-glukuronyltransferázy (konjugační enzym – u I. typu chybí úplně, u II. typu pouze částečně)
- **Dubinův-Johnsonův syndrom**
  - AR, porucha transportu bilirubinu z hepatocyty do žlučového kanálku
  - tmavá pigmentovaná játra
- **Rotorův syndrom**
  - podobný Dubinou-John., ale bez pigmentace jater

## 3. POSTHEPATÁLNÍ (obstrukční)

- **uzavření žlučových cest** – kamenem, nádorem, zánětem,..
- **cholestáza** = žluč nemůže odtékat, městná nad překážkou (při delším trvání může dojít až k poškození jater)
- bilirubin se hromadí v hepatocytech, žlučových cestách, Kupfferových buňkách, žlučových kapilárách (žlučové tromby)
- žluč se nedostane do střeva → **acholická stolice** + steatorea - porucha resorpce tuků (nejsou žlučové kyseliny jako emulgátory tuků), deficit vitamínu rozpustných v tucích (A, D, E, K)
- **konjugovaný** bilirubin se ale může vylučovat močí = **tmavé zabarvení moči** (ale není přítomen urobilinogen)
- **verdinový typ žloutenky** - zelenavý
- ukládání žlučových kyselin do tkání → **pruritus** (svědění)
- **LABOŘAŘ:** zvýšení zejména **GGT** (gamma glutamyl transferáza), **ALP** (alkalická fosfatáza)

## ZÁNĚTY JATER - HEPATITIDY. KLASIFIKACE, LABORATORNÍ A KLIN. NÁLEZY, NÁSLEDKY.

### POŠKOZENÍ JATER

- poškození parenchymu jater provázené zánětlivou reakcí
- vyvolány různými infekčními/neinfekčními faktory – **virové, alkoholové, autoimunitní, polékové**
- dle klinického průběhu – **akutní** (mohou mít *fulminantní průběh*, mohou se *zhojit bez následků*, vést k akutnímu *jaternímu selhání*, nebo přejít do *chronicity*) a **chronické** (postupné poškození jaterní tkáně vedoucí k jaterní cirhóze)
- v průběhu virových hepatitid sledujeme 3 stádia:
  - **prodromální** (únava, slabost, nechutenství)
  - **stádium jaterního poškození**
  - **stádium rekonvalescence** (časté funkční poruchy GIT – nechutenství, nesnášenlivost tučného jídla)

### AKUTNÍ VIROVÉ HEPATITIDY

- akutní virové hepatitidy vedoucí k akutnímu jaternímu selhání
- mohou být úplně vyléčeny
- **nejčastější příčina** akutního poškození jater
- PŘÍČINY:
  - **viry (hepatotropní A-E, non-hepatotropní viry:** EBV, CMV, herpesvirus), které se replikují především v játrech a vyvolávají zde degenerativní zánětlivé změny
- mohou se projevit ikterem, nebo být i anikterické (epidemiologicky závažnější)
- někdy patrná cholestáza

### CHRONICKÉ VIROVÉ HEPATITIDY

- vyznačují se postupným (subklinickým) postupem, **vedou k jaterní cirhóze a chronickému selhání**
- poškození jater je zpravidla **ireverzibilní**
- v etiologii se uplatňují hepatotropní viry – **hlavně B a C**, chronické hepatitidy vyvolané léky, autoimunitní hepatitidy...

### VIROVÉ HEPATITIDY:

#### Hepatitida A

- vyvolána virem hepatitidy A (HAV)
- přímý cytopatogenní efekt v jaterních buňkách
- existuje jen v **akutní formě** – *často se jeví jako chřipka*
- přenos fekálně orální cestou (**nemoc špinavých rukou**)
- zdrojem nákazy je člověk – vstup: GIT, v stolici se vylučuje již na konci inkubační doby
- profylaxe: očkování
- 3 fáze:
  - **prodromální**
    - trvá asi 2 týdny
    - chřipkové projevy
    - s nástupem klinických příznaků **se objevují anti-HAV** třídy IgM, se stoupáním jejich titru končí fekální vylučování viru
    - **zvýšená AST**
  - **jaterní poškození**
    - trvá asi 2-4 týdny
    - **ikterus:** zvýšení konjugovaného i nekonjugovaného bilirubinu v krvi, bilirubin v moči
    - **AST nejvyšší hodnoty**
    - u dětí a mladistvých často **anikterický průběh**; u starších tendence k výrazné cholestáze = zvýšení alkalické fosfatázy a svědění (zvýšené žlučové kyseliny)
  - **rekonvalescence**
    - ústup a vymizení potíží do ½ až jednoho roku
    - posthepatický syndrom – někdy několik měsíců po onemocnění slabost, zvýšená únavnost, dyspeptické poruchy

## Hepatitida B

- virus hepatitidy B (HBV)
- virová částice je velmi složitá (Daneova částice, tvořena obalem a jádrem)
- přenos **parenterální cestou** (transfúze), sexuálním stykem, transplacentárně
- vlastní virus **není přímo cytotoxický** – k poškození jater dochází na podkladě imunologické odpovědi proti antigenům virionu (HbsAg, HbcAg, HbeAg) + se uplatňuje apoptóza
  - HbsAg (surface) – povrchový (tzv. australský antigen),
  - HbcAg (core) – tvoří hlavní složku nukleopkapsidy, není vyplavován do krve
  - HbeAg (early) – v jádře viru, časný výskyt při akutní infekci, vyplavován do krve
- **DIAGNOSTIKA**: stanovení antigenů a protilátek, dále PCR virové DNA, u akutní hepatitidy: **nárůst ALT > AST**
- průběh infekce je zřídka fulminantní (1%), má sklon k přechodu do chronické hepatitidy (10%) → zvýšené riziko vzniku cirhózy, či **hepatocelulárního karcinomu**
- většinou končí úplným uzdravením
- očkování rekombinantními vakcínami (součást **hexavakcíny**)

## Hepatitida C

- virus hepatitidy C (HCV)
- **většina případů bezpříznaková** – u většiny nemocných přechází do chronicity → riziko jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu
- přenos **parenterální cestou**
- není očkování, nejčastější indikace k transplantaci jater

## Hepatitida D

- virus hepatitidy D (HDV)
- **defektní RNA virus** – není schopen samostatné replikace, potřebuje pro své šíření enzymatické vybavení viru hepatitidy B → infekce vzniká jako **superinfekce** (u chronických nosičů HBV) nebo **koinfekcí**
- obal má stejný jako HBV – očkování proti HBV chrání i před HDV
- přenáší se jako HBV – **parenterální přenos**
- rizikové skupiny: narkomani, hemofilici a dialyzovaní nemocní – výskyt spíše ve středomoří

## Hepatitida E

- virus hepatitidy E (HEV)
- **fekálně-orální přenos**
- výskyt hlavně v tropických oblastech – v zemích **třetího světa** – častá, až epidemická onemocnění
- klinický **průběh se blíží hepatitidě A** – ale má těžší průběh, výraznější ikterus
- v těhotenství fulminantní průběh a fatální následky pro plod, vysoká úmrtnost; *nepřechází do chronicity*

## Hepatitida G

- virus hepatitidy G (HGV) – vzdáleně příbuzný HCV
- přenosná parenterálně, akutní i chronická

## Autoimunitní hepatitidy

- v důsledku autoimunitních procesů proti játrům
- klinický obraz: **chronické hepatitidy**
- často provázeny další autoimunitní poruchou (př. revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom)
- odlišují se výskytem specifických protilátek:
  - ↑ IgG
  - ANA (antinukleární)
  - ASMA (proti hladké svalovině)
  - LKM (proti mikrozomům)
- **primární biliární cirhóza** – autoimunitní poškození ductů žluč se dostává do krve + dochází k poškození hepatocytů
  - AMA, ANA, útlum supresivních T lymfocytů a vzestup T cytotoxických
- **primární sklerotizující cholangitida** – fibrotizace intra/extrahepatálních žlučovýchodů

## 52. JATERNÍ CIRHÓZA. STEATOSA A STEATOHEPATITIDA – PŘÍČINY A NÁSLEDKY. PATOFYZIOLOGIE PORTÁLNÍ CÍRKULACE. ASCITES.

### JATERNÍ CIRHÓZA

- **ireversibilní přestavba jater** – mění se jejich **struktura z lalůčkovité v uzlovitou**
- dochází k zániku hepatocytů, které jsou nahrazovány vazivovou tkání, zatímco zbylý parenchym regeneruje a tvoří uzly
- narušení normální architektury a narušení cév → úbytek funkčního jaterního parenchymu a poruch krevního průtoku játry
- mikronodulární, makronodulární charakter
- **PŘÍČINY:**
  - **chronické virové hepatitidy B, C, B+D**
  - **alkohol**
  - **metabolické poruchy** (Wilsonova choroba, hemochromatóza, porfyrie, glykogenóza)
  - dlouhodobá **obstrukce žlučových cest = biliární cirhóza** – (primární: AI onemocnění, sekundární: obstrukce nádorem/konkrementem)
  - **toxické poškození jater** (otravy, léky)
- **DŮSLEDKY:**
  - **úbytek jaterního parenchymu**
  - porucha krevního průtoku játry → **portální hypertenze**: městnání v oblasti v. portae: rozvíjí se porto-kavální spojky (tvorba varixů – riziko krvácení), **ascites, splenomegalie, snížená rezistence proti infekci** (játra jsou kvůli omezenému průtoku vyřazena z RES systému)
  - **jaterní selhání, hepatocelulární karcinom, ikterus**
  - **rozvoj jaterní encefalopatie** (amoniak, biogenní aminy a jiné toxické látky ze střev, které kvůli obejití jater pronikají do CNS)
- **PATOGENEZE:**
  - na poškození buněk se podílí např. nedostatek ATP, ↑ tvorba reaktivních metabolitů kyslíku při současném nedostatku antioxidantů...
  - z odumřelých poškozených hepatocytů se uvolní lysozomální enzymy, které uvolní **cytokiny → aktivace Kupfferových buněk** a přilákání **zánětlivých bb** (granulo-, lymfo-, monocyty):
    - uvolňují různé růstové faktory a cytokiny, které:
      - přeměňují **Itovy buňky** (hromadící tuk) na myofibroblasty
      - přeměňují monocyty na makrofágy
      - vyvolávají proliferaci fibroblastů
      - tyto interakce vedou ke zvýšenému ukládání kolagenu do Disseho prostoru => **jaterní fibróza**
      - fibróza následně progreduje z reverzibilního stádia do ireverzibilního, dochází k tvorbě uzlíků a vzniká **jaterní cirhóza** (tvoří se vazivová septa, která zabraňují obnově)
- **MORFOLOGIE:**
  - **Mikronodulární cirhóza** – uniformní zrnitý vzhled uzlů, **menší než 3mm** – projev chronického alkoholismu nebo metabolických změn
  - **Makronodulární cirhóza** – uzlovité regeneráty různé velikosti, postnekrotická forma
  - **Smíšený typ**
- **ROZDĚLENÍ:**
  - **Kompenzovaná cirhóza**
    - latentní, subklinická
    - připomíná chronickou hepatitidu
    - subjektivně – občasné krvácení z nosu, dásní, do kůže a sliznic, ikterus, pavoukovité névy (paprscitě uspořádané vinuté žilky vybíhající z vyvýšené centrální arterioly, při stlačení mizí)
    - objektivně – zvětšená tuhá játra
  - **Dekompenzovaná (pokročilá) cirhóza**
    - příznaky z portální hypertenze:
      - **ascites, jícnové varixy** (→ krvácení), **jaterní encefalopatie, foetor hepaticus** – zápach po syrových játrech

## PATOFYZIOLOGIE PORTÁLNÍ CÍRKULACE. ASCITES.

### PORTÁLNÍ OBĚH

= *funkční složka oběhu jater*

- krev ze žaludku, střeva, sleziny, pankreas a žlučníku je přiváděna portální žilou do jater, kde se v sinusoidách (po smíchání s krví bohatou na kyslík z a. hepatica) dostává do těsného kontaktu s hepatocyty
- játry protéká přibližně 25% minutového objemu, ale odpor cév je malý, takže běžný **tlak ve vena portae** činí **4-8 mm Hg**
- o tlaku rozhodují:
  - objem krve z v. mesenterica
  - odpor v intrahepatálním řečišti
  - lumen a tonus portálního řečiště
  - tlakové poměry ve vena cava inferior
- je-li průsvit jaterního krevního řečiště omezen, stoupá tlak ve v. portae a vyvíjí se **portální hypertenze**

### PORTÁLNÍ HYPERTENZE

- zvýšený tlak ve vena portae a jejím řečišti (**vzestup nad 22 mmHg**)
- portální řečiště – klinický význam – při onemocnění břišních orgánů do jater toxiny, nádory, bakterie
- omezení krevního průtoku při postižení jater nebo v. portae → ↑ tlaku v portální oblasti (vazokonstrikce v jaterní mikrocirkulaci) → ↑ tlaku v kapilárách orgánů → poruchy funkce

#### - ROZDELUJEME:

- **1. primární**
  - ↑ přívodu krve do jater – příčiny: idiopatická portální hypertenze, arteriovenózní zkratky
- **2. sekundární** – překážka v oblasti portálního řečiště
  - a) **prehepatální**
    - jaterní parenchym není vystaven vyššímu tlaku a vlastní jaterní funkce nemusí být narušeny
    - **trombóza v. portae, úrazy břicha, tumory, infekce** v dutině břišní spojené s tromboflebitidou
  - b) **intrahepatální**
    - **jaterní cirhóza, akutní steatóza, amyloidóza, polycystóza**, infiltrace při myeloproliferativních onemocněních, **hepatitidy, Wilsonova nemoc** (střádání mědi v játrech)
  - c) **posthepatální**
    - **pravostranné srdeční selhání**, konstriktivní perikarditida

#### - DŮSLEDKY:

- krev obchází játra → dostává se přímo do systémového řečiště:
  - **kolaterální oběh**
    - **jícnové varixy** – krvácení → encefalopatie
    - v oblasti rekta → **hemoroidy**
    - v oblasti paraumbilikálních a umbilikálních vén → **caput Medusae**
  - **ascites**
  - **splenomegalie** → cytopenie → krvácení
  - **malabsorpce** v GIT → metabolické důsledky
  - průnik toxinů do CNS → **jaterní encefalopatie**

### ASCITES

= *přítomnost volné tekutiny v dutině břišní (více než 150ml)*

- **transsudativní** – portální hypertenze, hypoproteinémie, jaterní cirhóza, pravostranné srdeční selhání
- **exsudativní** – akutní pankreatitida, peritonitida, ileus

#### - PŘÍČINY ASCITU:

- cirhóza jater, nádory, záněty
- nefrotický syndrom – hypoalbuminémie



- postižení pankreatu
- pravostranné srdeční selhání – městnání v játrech
- uzávěr jaterních žil (trombóza, nádor) – **Budd-Chiariho syndrom** (→ krev z jater nemůže odtékat do v. cava inferior → portální hypertenze)

- **MECHANISMY VZNIKU:**

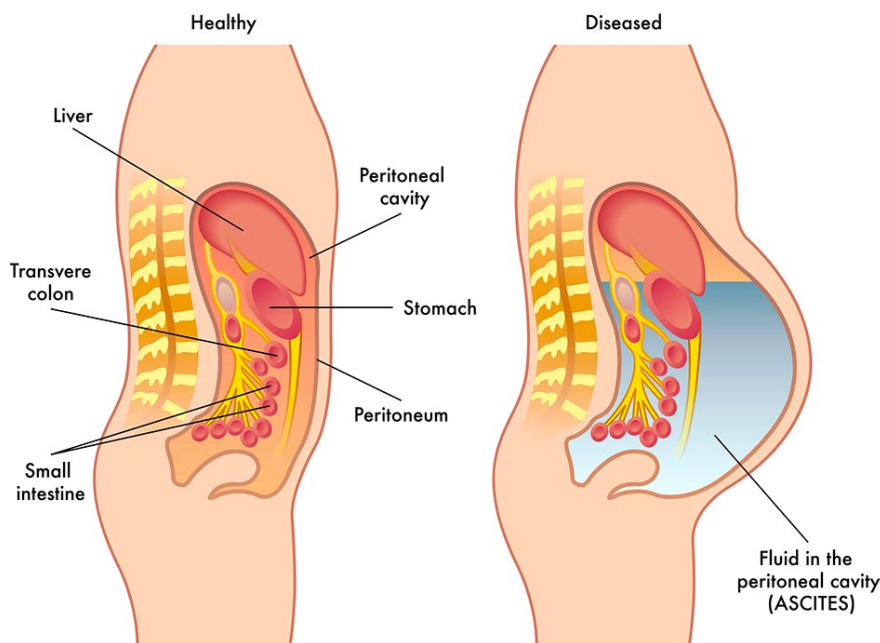
- **portální hypertenze** – přetlak = únik tekutiny mimo řečiště
  - při portální hypertenzi se zvyšuje tlak v jaterních sinusoidách → albumin uniká do extravaskulárního prostoru (sinusoidy jsou pro něj prostupné) + je zvýšený únik tekutin do jaterního intersticia (za normálních podmínek drenáž lymfatickými cestami – může se zvýšit z 1 litru až na 10 litrů za den – pokud ale drenáž nestačí, uniká přebytek tekutiny povrchem jater do peritoneální dutiny → ascites)
- cirkulační změny (vazodilatace, **hyperkinetická cirkulace**)
- **hypoalbuminemie** - pokles onkotického tlaku – nefrotický syndrom (ztráta ledvinami), těžká malnutrice
- **hormonální změny** – **sekundární hyperaldosteronismus** – zvýšení reninu a zvýšení ADH, také sympatikus + poškození jater = **snižená jejich degradace** → účinek trvá déle → retence vody, sodíku → ascites + otoky
- **toxiny** – zvýšená propustnost endotelu

- **DŮSLEDKY ASCITU:**

- závisí na velikosti ascitu
- utlačení orgánů dutiny břišní, **hrozí hernie**
- zvýšená bránice → **dušnost** → snižuje vitální kapacitu plic
- **vysoká hmotnost** → špatná pohyblivost pacienta
- **dyspepsie**, meteorismus

- **TERAPIE:**

- klid na lůžku, diuretika, punkce ascitu



## 53. PORUCHY EXOKRINNÍ ČINNOSTI PANKREATU - ETIOLOGIE, PŘÍKLADY, NÁSLEDKY. CHOLELITIÁZA, CHOLECYSTITIDY – PŘÍČINY, KOMPLIKACE, NÁSLEDKY.

### FYZIOLOGIE

- exokrinní část pankreatu tvoří asi 84%, endokrinní 2%, zbytek jsou vývody a cévy
- **1-1,5 l** pankreatické šťávy/den, která odtéká do duodena (pH= 6-7)

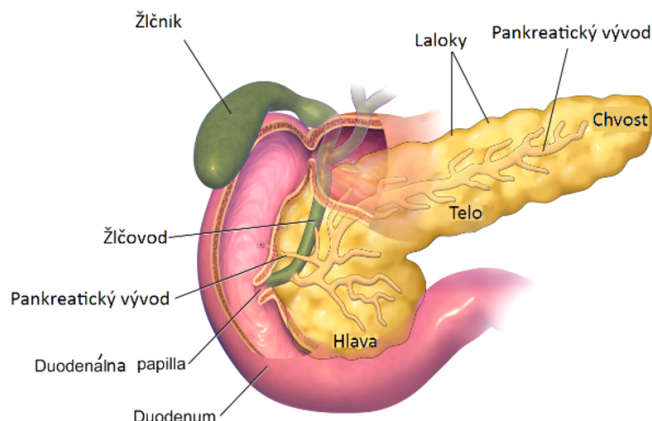
- obsahuje především  $\text{HCO}_3^-$  (dále  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ), pro neutralizaci chymu ze žaludku bohatého na HCl, při max. sekreci až 150 mmol/l (v plazmě 24 mmol/l), může dosáhnout až pH=8,3

#### - TRÁVICÍ ENZYMY:

- **štěpení proteinů** – proteázy vylučované v neaktivní formě: *trypsinogeny*, *chymotrypsinogeny*, *proelastáza* (endoproteázy), *prokarboxypeptidázy A a B* (exopeptidázy) - **aktivace probíhá až ve střevě** (enteropeptidáza přemění trypsinogen na trypsin, který aktivuje chymotrypsinogen na chymotrypsin) → odštěpování jednotlivých AMK
- **štěpení sacharidů** - alfa-amyláza produkovaná v aktivní podobě, škroby a glykogen → maltóza, maltotrióza, dextriny
- **štěpení tuků** – pankreatická lipáza, triacylglyceroly → 2-monoacylglyceroly a MK
- další produkované enzymy (pro)fosfolipáza A, (pro)elastáza, RNAázy, DNAázy, karboxylesteráza, mukoproteiny, inhibitor trypsinogenu

#### - ŘÍZENÍ SEKRECE:

- **nervově:**
  - PASY (*n.vagus*) – ACh → zvýšená sekrece enzymů
  - SY – inhibice sekrece
- **humorálně:**
  - proteiny, lipidy → **cholecystokinin** → ↓objem šťávy bohaté na enzymy, ↓  $\text{HCO}_3^-$
  - žaludeční šťáva, peptidy AMK → **sekretin** → ↑objem šťávy s ↑vody a  $\text{HCO}_3^-$ , málo enzymů
- postprandiálně (po jídle) dochází k stimulaci sekrece **cholecystokininu**, který aktivuje aferentní vagové nervy
- ty stimulují centra v mozku a ta skrze eferentní vlákna zvyšují pankreatickou sekreci
- tato zvýšená sekrece přetrvává, dokud se potrava nestráví úplně
- nadbytkem enzymů je inaktivován CCK-RF (cholecystokinin releasing factor), a tak je ukončena sekrece cholecystokininu
- pankreatický polypeptid (F-buňky pankreatu) – tlumí pankreatickou sekreci



### ZMĚNY SEKRECE PANKREATICKÉ ŠŤÁVY

- ↑ sekrece — vzácná
- ↓ sekrece — při **insuficienci** ex. části pankreatu.
- těžké difúzní poškození s min. sekrecí = **pankreatická achylie**

### PŘÍČINA INSUFICIENCE PANKREATU

- **pankreatitida**, zejména **chronická**
- **nádory** pankreatu
- **podvýživa (kwashiorkor)** - **proteinová malnutrice** (buňky pankreatických acinů jsou extrémně citlivé na nedostatek proteinů → atrofie acinózních buněk a fibróza pankreatu – změny mohou být nevratné – riziko i mentální anorexie)
- toxické poškození – **alkohol**
- **snížená sekrece proenzymů** nebo nedostatečná aktivace – při deficitu trypsinogenu (např. celiakie) – automaticky klesá produkce enzymů, které trypsin aktivuje
- **při gastrinomu** – zvýšená intraluminální aktivace amylázy a lipázy

## PANKREATITIDY

- zánět pankreatu → poškození a zánik acinozních buněk vyvolán působení aktivních pankreatických enzymů

### Akutní pankreatitida

- **hemoragická** – nejčastěji jako důsledek cholelithiázy a alkoholismu, dochází k předčasné aktivaci enzymů a samonatravení pankreasu
- **ETIOLOGIE:**
  - nadměrná konzumace **alkoholu**
    - zvýšená permeabilita epitelu → poškození acinů, enzymy unikají do peridukturního intersticia
    - alkohol vede k denaturaci proteinů ve vývodech
    - zánět Oddiho svěrače → retence pankreatické šťávy
    - snižuje tonus Oddiho svěrače → snadný reflux žluči z a obsahu duodena do vývodu pankreatu
  - **obstrukce** (cholelitiáza, nádor) → zaklínění kamene ve Vaterské papile → reflux žluči → natrvení tuků
  - přestup infekce a volných žlučových kyselin ze žlučníku lymfatickými cévami do pankreatu
  - **virová, bakteriální onemocnění** – příušnice, HAV, CMV, Salmonella typhi, hemolytický streptokok
  - **trauma břicha** – komprese tkáně k páteři
  - **šok, hypotermie** – porucha perfúze pankreatu
  - **léky** – cytostatika, kortikoidy, imunosupresiva, diuretika, kys. acetylsalicylová (vyvolává zvýšenou permeabilitu epitelu)
- **PATOGENEZE:**
  - etiologické faktory → poškození buněk acinů →
    - aktivace trypsinu (enteropeptidázou) →
    - aktivace kalikreinu → bradykinin → vazodilatace, ↑ permeabilita → edém, zánět, bolest → šokový stav
    - aktivace chymotrypsinu, elastázy → poškození cév → hemoragie
    - aktivace fosfolipázy A2 → štěpí fosfolipidy → lysolecitin – poškozuje buněčné membrány → koagulační nekróza, může vyvolat poruchy ledvin a plic
    - aktivace komplementu a koagulačního systému
  - **pankreatická lipáza** (secernovaná v aktivní formě) → nekróza tukové tkáně
    - tvoří se proteiny akutní fáze – mimo jiné:  $\alpha 1$ -antitrypsin a  $\alpha 2$ -makroglobulin → ty tvoří s trypsinem, chymotrypsinem a elastázou ireverzibilní komplexy – pokud se trypsin aktivuje v buňkách acinu – je inhibován  $\alpha 1$ -antitrypsinem, ale když se ho tvoří hodně, nestačí se inhibovat
    - destrukce **Langerhansových ostrůvků** → hyperglykémie, sekundární DM
    - pankreatické a peripankreatické nekrózy vytvářejí vápenatá mýdla → hypokalcémie
- **CHARAKTERISTICKÉ ZNAKY** – zánět, otok, hemoragie, nekróza tkáně → destrukce cév → hemoperitoneum
  - akutní hemoragická pankreatitida – převažuje krvácení
  - akutní nekrotická pankreatitida – převažuje nekróza
- **KO:** nesnesitelná bolest v **epigastriu**, do zad – vyvolána otokem, dispenzí vývodů, drážděním peritonea, obstrukcí žlučových cest + nauzea, zvracení bez pocitu úlevy, horečka, zvýšené napětí břišní stěny – kvůli peritoneálnímu dráždění
- **KOMPLIKACE:**
  - snahou o vyhojení nekróz zůstávají v pankreatu pseudocysty a množí se vazivo → následkem může být nedostatečná funkce pankreasu

### Chronická pankreatitida

- chronický zánět, který vede k progresivnímu **poškození acinozních buněk**, stenóze a dilataci vývodů, fibróze a atrofii žláz se vznikem kalcifikací ve vývodech
- vyvolána opakovanými příčinami nemoci, dlouho působícími příčinami nebo se organizmus nedostatečně přizpůsobí určitému faktoru
- hlavní etiologické faktory: **alkohol – 70-90%, žlučové kameny, hypovolemický šok**
- **KLASIFIKACE:** dle míry poškození vývodů
  - **chronická kalcifikující pankreatitida**
    - nejčastější formou chronické pankreatitidy
    - difúzně rozmístěny léze tkáně s proteinovými váčky a kameny ve vývodech
    - atrofie + stenóza vývodů
      - **alkoholická** – nejčastější

- alkohol – přímé poškození + zvyšuje tonus n.vagus → hypersekrece koncentrované pankreatické šťávy za bazálních podmínek
- také vliv kouření – volné kyslíkové radikály → poškození acinů
- fibrózní změny – stenóza – nad stenózou se rozvíjí obstrukční pankreatitida
- při chronickém zánětu je po stimulaci acinů snížena sekrece  $\text{HCO}_3^-$  a vody (opačně než fyziologicky) → narůstá koncentrace bílkovin v sekretu → tvorba bílkovinných váčků (vysrážené bílkoviny) ve vývodech + ukládání solí Ca → konkrementy (uplatňuje se také málo citrátu a litostatinu, které brání vypadávání solí vápníku) → ucpání vývodů atrofie acinů, metaplasie epitelu ductů, periduktální fibróza, dilatace hlavních ductů
- **hereditární** – AD, vzácná, mutace genu pro trypsinogen → trypsin vzniká už v acinárních buňkách – malé množství inhibováno  $\alpha_1$ -antitrypsinem
- **hyperkalcemická** – např. při hyperparatyreóze
  - hyperkalcémie → ↓ produkce  $\text{HCO}_3^-$  a ↑ produkce proteinů
- **senilní** – změny epitelu ductů → kameny, malabsorpce, není bolest
- **chronická obstrukční pankreatitida**
  - obstrukce hlavního pankreatického vývodu – úraz, jizva, tumor, stenóza papily
  - není zvěpenatění – ale je dilatace vývodů nad uzávěrem
  - při včasném odstranění obstrukce – reverzibilní (kalcifikovaná není!)
- **primárně zánětlivá chronická pankreatitida**
- **idiopatická chronická pankreatitida**
- **pankreatitida vznikající při cystické fibróze**
- **KO** – bolesti břicha, pankreatické enzymy jsou v normě nebo snižené, při exacerbaci – jako akutní pankreatitida
- **NÁSLEDKY** – dané atrofie tkáně, jizvením, stenózou vývodů
  - **malabsorpce tuků** – steatorea, průjem → úbytek váhy
  - **↓vit. rozpustných v tucích**
  - **DM**
  - v místě nekróz – **pseudocysty**
  - **dilatací vývodů** – pravé cysty (s vlastní epiteliální výstelkou)
  - **hypokalcémie** (sníženou resorpcí vit.D, dále se Ca váže na neresorbované MK – tvoří mýdla) → hyperreflexie až tetanie, osteomalacie
  - **deficit vit. B<sub>12</sub>** – kvůli snížené aktivitě proteáz klesá uvolnění vit. z R-proteinu

## **CYSTICKÁ FIBRÓZA – MUKOVISCIDÓZA – nemoc slaných dětí**

- AR, mutace genu pro CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
- CFTR – protein, který umožňuje transport chloridových iontů (tvoří chloridový kanál) → secernován patologický hlen – obsahuje málo kyseliny sialové
- v potních žlázách se projeví produkcí vysoce slaného potu (blokace chloridů při vstupu do buněk) = „slané děti“
- **ZMĚNY V DÝCHAČÍCH CESTÁCH**
  - tvorba **hustého hlenu** → ulpívá na řasinkách – omezena čistící funkce
  - hlenová vrstva může být tak silná, že se v jejích hlubokých vrstvách rozvíjí hypoxie – vybití aerobní flóry – usazení bakterií, které se přizpůsobí anaerobního prostředí - nejčastěji *Pseudomonas aeruginosa*, dále *Staphylococcus aureus*, *Hemophilus influenzae*.. → pneumonie
  - hlen je chrání před ATB
  - pod hlenem vzniká zánět → **bronchiektázie**
- **ZMĚNY V GIT**
  - vazký hlen v pankreatických vývodech → brání sekreci pankreatické šťávy → pankreatitida → fibróza a tvorba cyst → cystická fibróza
  - malabsorpce → steatorea, neprospívání dětí
  - střevní divertikly, zácpa, ileus
- **ZMĚNY V POHLAVNÍ SOUSTAVĚ**
  - postižení mužů (97%) → vazký sekret ve vývodných cestách → neplodnost
  - neplodnost u žen (20%) → vazký sekret na děložním čípku
- **TERAPIE**
  - vyléčitelné jen transplantací plic, léčba je symptomatická

## CHOLELITIÁZA, CHOLECYSTITIDY – PŘÍČINY, KOMPLIKACE, NÁSLEDKY.

### CHOLELITHIÁZA = ŽLUČOVÉ KONKREMENTY

- **přítomnost žlučových kamenů** ve žlučových cestách; je jednou z nejčastějších příčin onemocnění trávicího traktu
- žlučové kameny jsou **krystalické struktury**, vznikají při **porušení rovnovážného poměru mezi lithogenními látkami** (cholesterol, bilirubin) **a protektivními látkami** (fosfolipidy, žlučové kyseliny)
- jsou tvořeny některou součástí žluče, která nebyla udržena v rozpustné formě
- v patogenezi se uplatňují faktory, které narušují tento poměr, a tak přispívají ke vzniku kamenů:
  - **zvýšení obsahu cholesterolu ve žluči – obezita**
  - **↑ cholesterolu ve žluči a ↓ sekrece žlučových kyselin**  
– hubnutí, estrogeny, vyšší věk
  - **↓ sekrece žlučových kyselin** – resekce ilea (omezen enterohepatální oběh), intrahepatální cholestáza, primární biliární cirhóza
  - **snížení motility žlučníku** – hladovění, parenterální výživa, progesteron (těhotenství), somatostatin (nádor, léčebné použití)
  - častěji u žen – vliv i těhotenství, orální antikoncepce

### DĚLENÍ:

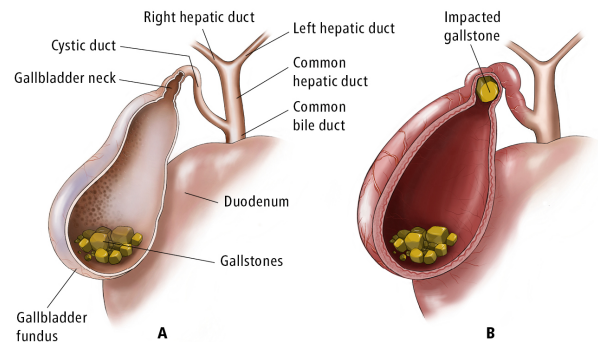
#### a) dle lokalizace:

- žlučník (*cholecystolithiáza*)
- žlučovod (*choledocholithiáza*) – ze žlučníku i primárně (po odstranění žlučníku)

#### b) dle složení (převažující složky):

- **cholesterolové** (70-80% všech kamenů u nás)
- **pigmentové, bilirubinové** (v Asii, souvisejí s bakteriální infekcí, hemolýzou)
- **smíšené**

#### c) solitární, mnohočetné



### CHOLESTEROLOVÉ KAMENY

- v našich podmínkách **jsou nejčastější**
- cholesterol tvoří asi ¾, dále soli Ca, pigment, proteiny, žk, mastné kyseliny,...
- při vzniku několik stádií:

#### 1) saturace

- **koncentrace vhodných látek** (nadbytek cholesterolu) ve žluči
- **žluč je tzv. hypersaturovaná neboli litogenní**
- ↑ cholesterolu (obezita, ztráta váhy, estrogen (těhotenství, antikoncepce),
- ↑ příjem potravy – potrava bohatá na nenasycené mastné kyseliny
- ↓ fosfolipidy, žlučové kyseliny (porucha enterohepatálního oběhu žlučových kyselin, změna spektra žlučových kyselin)

#### 2) nukleace

- krystalizace (**tvorba krystalového jádra**) cholesterolu z hypersaturovaného roztoku – uplatňuje se ukládání vápenatých solí, ↑ mucin, lyzolecitin – pronukleační faktory
- stagnace žluči, snížené vyprazdňování žlučníku (zánět žlučníku, vagotomie, hladovění, ↓ cholecystokinin, somatostatin)

#### 3) růst

- **zvětšování konkrementů** až do makroskopické velikosti

### PIGMENTOVÉ KAMENY

- častější v Asii
- spojujány s cirhózou, infekcí žlučových cest a zvýšenou hemolýzou
- obezita a pohlaví nehrají roli

### PROJEVY A KOMPLIKACE:

- většina klinicky němá

- žlučové cesty se snaží překážku odstranit → vystupňovaná peristaltika až spazmy hladké svaloviny => **kolika** – ke kolikovitým bolestem přispívají spíše menší kameny, které mohou projít do ductus cysticus
- extrahepatální cholestáza
- náchylnost ke vzniku zánětu – **cholecystitida**
- **posthepatální ikterus**
  - pruritus
  - bradykardie
  - jaterní poškození – biliární cirhóza
- akutní **pankreatitida**

**CHOLECYSTITIDY** = zánět žlučníku

### 1. **Kalkulózní cholecystitida**

- následek **cholelithiázy**
  - zaklínění kamene ve výtokové části žlučníku nebo v ductus cysticus znemožňuje volný odtok žluči a vyvolává chemické dráždění a zánět
  - při stáze žluči slizniční fosfolipázy hydrolyzují biliární lecitin na **lyzolecitin**, který je pro sliznici toxický; normální glykoproteinová ochranná slizniční vrstva se poruší a epitel je vystavený přímému detergentnímu působení žlučových solí
  - k zánětu sliznice a stěny žlučníku přispívají i **prostaglandiny**, uvolňované z roztáhnuté stěny
  - distenze a zvýšený intraluminální tlak současně **zhoršují krevní průtok sliznicí**
- tyto chemické a mechanické vlivy vyvolávají zánět ještě před bakteriální kontaminací, ke které dochází většinou až později
- na vrcholu zánětu bývá žlučník zhrubnutý, edematózní a hyperemický, naplněný zkalenou žlučí, obsahující velké množství fibrinu a hnisu
- když se ve žlučníku nachází prakticky jenom hnis = **empyém žlučníku**

### 2. **Gangrenózní cholecystitida**

- v těžkých případech se žlučník promění v **zelenočerný nekrotický vak** s většími či menšími perforacemi

### 3. **Akalkulózní cholecystitida**

- bez přítomnosti žlučových kamenů, příčinou zánětu bývají **velké operační zákroky** (ne na žlučových cestách), **těžká traumata a popáleniny**, **těžké porody**, **současné selhání vícero orgánů**, **sepsy**, atd.
- žlučník bývá velký a napjatý, s evidentně slabým a pomalým vyprazdňováním; za hlavní příčinu zánětu se považuje **ischemické poškození žlučníku**, **když je arteria cystica konečnou arterií bez kolaterální cirkulace**
- diabetici, osoby v těžkém stavu

### **AKUTNÍ CHOLECYSTITIDA**

- spadá do skupiny zánětlivých náhlých příhod břišních
- u 95% případů je v anamnéze **cholecystolitíáza**
- projevuje se **bolestmi v pravém podžebří – žlučová kolika**
- může mít různou formu: katarální, katarálně hnisavý, flegmonózní
- **KOMPLIKACE:**
  - bakteriální **superinfekce** může při stáze žluče vyvolat lymfogenní a ascendentní cestou **zánět intrahepatálních žlučovodů** (cholangitidu)
  - může vzniknout perforace do jater s vytvořením abscesu
  - **ruptura** s difúzní peritonitidou

### **CHRONICKÁ CHOLECYSTITIDA**

- vzniká v 90% případů následkem **cholecystolitíázy**
- považuje se za následek opakovaných akutních cholecystitid nebo za následek permanentního mechanického dráždění stěny žlučníku
- žlučník je svrašťelý, jeho stěna je fibroticky změněná
- fyziologicky nefunkční
- onemocnění probíhá latentně s dyspeptickými obtížemi po dietních chybách (tučná jídla), s občasnými akutními exacerbacemi
- při dlouhodobé totální obstrukci ductus cysticus může vzniknout **hydrops**:
  - žluč nemůže odtékat, po vstřebání žlučových barviv se odbarvuje a zůstává čirá tekutina
- může dojít k ukládání vápenných solí do stěny žlučníku = „**porcelánový žlučník**“
- může dojít k metaplázii sliznice (žaludeční, intestinální..) → **riziko vzniku karcinomu**



## 54. BOLEST – PATOGENEZE, VÝZNAM, TYPY BOLESTI, PŘÍKLADY VNÍMÁNÍ BOLESTI, MEDIÁTORY, PRINCIPY FARMAKOLOGICKÉHO OVLIVNĚNÍ. PATOFYZIOLOGIE BOLESTI V OROFACIÁLNÍ OBLASTI. BOLESTI HLAVY.

### BOLEST

= (vždy) subjektivní nepříjemný pocit, signalizující možné nebo aktuální poškození tkáně

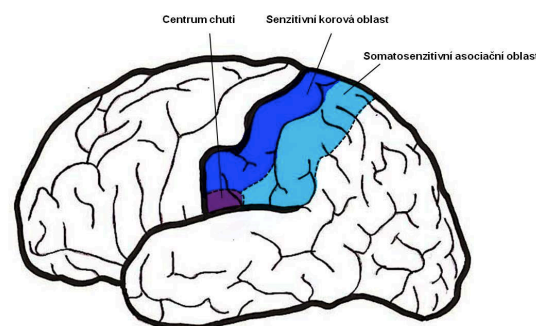
- zprostředkována **aferentním nervovým systémem** a **mozkovou kůrou**
- má **ochrannou** funkci
- nejedná se pouze o nocicepci – je spojena s dalšími složkami: složka **centrální, emocionální** (strach, hysterie), **vegetativní** (zejména výrazná při svalové bolesti: ↑TK, dýchání, pocení), **motorická** (úlevné polohy)

**A. SLOŽKY:** obecně lze bolest rozdělit do dvou hlavních složek a to:

- **algognostické složky** – percepce bolesti
- **algotymické** – emocionální - psychická odezva bolesti (utrpení)
- **KOMPONENTA:**
  - Senzoricko- diskriminační
  - Afektivní (emocionální)
  - Vegetativnu (autonomní)
  - Motorická (reflex)

**B. DĚLENÍ BOLESTI PODLE VZNIKU:**

- **nociceptivní bolest** – fyziologická, varující (stimulace nociceptorů)
  - **povrchová, hluboká, viscerální**
- **neuropatická bolest** – léze CNS, PNS, trauma, útlak, poruchy prokrvení (příčina je přímo v nervech, poškození dráhy)
  - **neuralgie** (= bolest v distribuční zóně NERVU; nejčastěji postihuje 2. a 3. větev trigeminu, trvá krátce („šleh bolesti“))
  - **kauzalgie** (= syndrom trvalé tupé či pálivé bolesti, **příčina:** přímé poškození, porucha prokrvení; **projevy:** pocení, porucha prokrvení)
  - **centrální bolest** (= bolest vyvolaná primární lézí nebo dysfunkcí v CNS; talamus)



**C. POJMY:**

- **Hyperstezie** = zvýšená citlivost
- **Parestezie** = abnormální vjem vzniklý bez podráždění (x dysestezie), např. při lézi nervu
- **Dystezie** = abnormální vjem, na rozdíl od parestézie je **VŽDY** nepříjemný
- **Hyperalgezie** = zvýšená odpověď na podnět, který normálně bolest nevyvolá
- **Hypalgezie** = snížená odpověď na podnět, který normálně bolest vyvolá
- **Analgezie** = nepřítomnost bolesti při stimulaci, která normálně vyvolá bolest

\*ESTEZIE= citlivost

\*ALGEZIE= bolestivost

### NOCICEPTORY

= *receptory bolesti/percepe* (nocisenzory, nociceptory)

- **LOKALIZACE:** přítomny v kůži, sliznicích a všech tkání těla s výjimkou tkáně mozkové
- **NOCICEPCE-** nociceptivní bolest
  - PERCEPCE (nocisenzory, nociceptory) → TRANSDUKCE (nervová vlákna PNS) → TRANSMISE (postup do CNS) → INTERPRETACE (zpracování v CNS)
- **volná nervová zakončení**
  - za normálních okolností tzv. *mlčící* receptory
  - citlivé na **chemické** změny, **změny pH**, zvýšenou hladinu EC K<sup>+</sup>, prostaglandiny, histamin...
  - několik typu vláken
- **polymodální nociceptory**
  - reakce na všechny typy podnětů
  - citlivost na bolest reagují také na mechanické podráždění (tlak), chlad a teplo



- *Ruffiniho tělíska, Krauseho tělíska, proprioreceptory*
- **C vlákna**
- **vysokoprahé mechanoreceptory**
  - vnímají **hmat, tlak, tah a vibrace, tepelný podnět**
  - *Paciniho tělíska, Merkelovy disky a Meissnerova tělíska*
  - **Aδ vlákna** - slabě myelinizovaná
    - \*vlákna Aα- propiocepce, motoneurony (reflexní oblouk), Aβ - taktilní podněty, modulace bolesti)
- nociceptory mají povahu **chemoreceptorů** – reagují na změny pH (na kyselou stranu) – např. v bolestivém zánětu: pH až 5,9, při nebolestivých zánětech je pH v normálních mezích
- **CHEMICKÉ PODNĚTY:**
  - **s účinkem aktivace:**
    - **serotonin** – uvolňuje se při agregaci destiček, vazokonstriktor
    - **bradykinin** – zdrojem: poškozené buňky, vazodilatátor
    - **K<sup>+</sup>** - zdroj: poškozené bb
    - **H<sup>+</sup>** - zdroj: zánět, hypoxie
  - **s účinkem senzibilizace:**
    - **histamin** – zdroj: žírné bb
    - **prostaglandiny** – zdroj: poškozené bb, leukocyty – zesilují účinek bradykininu a histaminu
    - **leukotrieny** – zdroj: leukocyty, poškozené bb
    - **substance P** – zdroj: volná nervová zakončení – zvyšují permeabilitu → edém
    - vlastní poškození buňky vede k uvolnění různých signálních molekul (hlavně K<sup>+</sup>), které depolarizují nervová zakončení a vedou ke vzniku AP
- \* kalciovka (injekce) při bolesti – ke snížení dráždění

| Látka                 | Zdroj            | Účinek        |
|-----------------------|------------------|---------------|
| <b>Bradykinin</b>     | poškozené bb     | aktivace      |
| <b>Serotonin</b>      | trombocyty       | aktivace      |
| <b>K<sup>+</sup></b>  | poškozené bb     | aktivace      |
| <b>H<sup>+</sup></b>  | zánět, hypoxie   | aktivace      |
| <b>Histamin</b>       | žírné bb         | senzibilizace |
| <b>Prostaglandiny</b> | poškoz.bb, leu   | senzibilizace |
| <b>Leukotrieny</b>    | leu, poškoz.bb   | senzibilizace |
| <b>Substance P</b>    | volná nerv. zak. | senzibilizace |

## NERVOVÁ VLÁKNA

- → TRANSDUKCE (nervová vlákna PNS)
- vlákna **Aδ** - slabě myelinizovaná, vedou vzruch rychlostí 5-30 m/s – nástup za 0,1s – vedou ostrou dobře ohraničenou bolest
- vlákna **C** – nemylinizovaná – jejich volná zakončení patří mezi polynodální receptory – nástup za 1s – vedou vzruchy pomalu (0,5-2 m/s)
- vlákna **Aα/β** (silně myelinizovaná) – 30-70 m/s, vedení taktilních (dotykové) podnětů
- modulace vedení bolesti pomocí silně myelinizovaných vláken – „vrátková teorie“

## DRÁHA BOLESTI

- **tříneuronová:**
  - první neuron – **pseudounipolární buňka spinálního ganglia**, která vede podnět od nociceptoru
  - druhý neuron – v zadních rožích míšních, odtud:
    - **tractus spinothalamicus** – ostrá, bodavá bolest do ventrální posterolaterální části thalamu
    - **tr. spinoreticularis** – přenos pomalé, tupé bolesti do RF
    - **tr. spinoparabrachioamygdalaris, spinoparabrachiohypothalamicus** – spoje do limbického systému = emoční složka bolesti
  - třetí neuron – přepojení z **thalamu do somatosenzorické kůry** a asociačních korových oblastí

## VEDENÍ BOLESTIVÝCH VZRUCHŮ

- **TRANSDUKCE** – zranění ve tkáni spustí vyplavení mediátorů, které dráždí nociceptory a startují tak přenos impulzů z periferie do spinální míchy (povrchová bolest: vlákna **A**, hluboká: vlákna **C**)
  - **rychlá bolest - první: Aδ vlákna** (5-30m/s, nástup 0,1s, OSTRÁ bolest, dobře ohraničená)
    - glutamát → TRACTUS SPINOTHALAMO-CORTICALIS (**povrchní bolest**)
  - **pomalá bolest - druhá: C vlákna** (0,5-2m/s, nástup 1s, TUPÁ, PALČIVÁ, špatně ohraničená bolest)
    - SUBSTANCE P → TRACTUS SPINORETIKULOTHALAMICUS (**viscerální, hluboká bolest + vegetativní odezva**)



## PATOFYZIOLOGIE BOLESTI V OROFACIÁLNÍ OBLASTI. BOLESTI HLAVY.

**BOLEST V OBLASTI HLAVY** lze rozdělit na

- **primární** (funkční) – bolest je jedním z projevů onemocnění
  - **migréna, clusterová bolest, tenzní bolest**
- **sekundární** (organická) – vzniká jako příznak jiného onemocnění
  - **zánět** mozkových blan, nitrolebeční **nádory**, nitrolebeční **hypotenze/hypertenze**, toxické látky (uremie, otrava Co, olovem), vaskulární porucha (krvácení, vaskulitidy), přenos bolesti (oblast krční páteř, uši..)

**ZDROJE BOLESTI HLAVY:**

- **extrakraniální struktury:** kůže, svaly, ligamenta, mukózní membrány, sliznice, oči, periost, DÚ (zubní kaz, zánět pulpy, fraktura zubu) – bohatě inervované
- **intrakraniální struktury:** meninge, durální tepny a žíly, cévy v subarachnoidálním prostoru, přítomnost vláken trojklanného nervu
- **! zdrojem bolesti hlavy nejsou: mozková tkáň, krevní cévy uložené intraparenchymově**

### MIGRÉNOVÁ BOLEST

= opakované záchvaty většinou **jednostranné silné bolesti trvající několik hodin až dní**

- **unilaterální** bolest
- záchvat je primárně **neurogenní** – ne vaskulární
- **N. TRIGEMINUS A MOZKOVÝ KMEN:**
  - na počátku dochází k **aktivaci struktur mozkového kmene**, považovaných za generátor migrénového záchvatu (*nuclei raphe, locus coeruleus*)
  - → šíření (Leaova korové) **deprese elektrické aktivity kortikálních neuronů** (deprese postupuje od okcipitálního pólu směrem dopředu na laterální, ventrální a mediální stranu mozku)
  - bolest je vyvolána hypersenzitivitou a následnou patologickou aktivitou trigeminového jádra a jeho periferních zakončení lokalizovaných v drobných intrakraniálních cévách a v oblasti mening
  - tímto mechanismem dojde **extravazaci neurotransmiterů**
  - od okcipitálního laloku bolest postupuje frontálně, vasokonstrikce, etiologie není úplně známá, genetika, hormony
- neurotransmitery: **substance P, CGRP** (calcitonin gene-related peptide), **serotonin, bradykinin, neurokinin**
- častěji ženy, nástup v mladším věku
- **PROJEVY:** nauzea, zvracení, fotofobie, fonofobie
- **AURA** ("předzvěst"):
  - **ZRAKOVÁ** → pozitivní zrakové symptomy (záblesky), negativní (černé skvrny, výpadek zorného pole)
  - **SENZITIVNÍ** → pachuť
- **SPOUŠTĚČÍ FAKTORY:** hormonální vlivy, jídlo, stres, nedostatek spánku

### CLUSTEROVÉ BOLESTI

- "opakovaná, záchvatovitá bolest" s epizodami
- častěji muži, začátek mezi 20-30 rokem
- = bolest lokalizovaná **TEMPORÁLNĚ, PERIORBITÁLNĚ, UNILATERÁLNĚ**
- jedny z nejsilnějších bolestí – pacient vyhledává bolestivé stimulace (buší hlavou do zdi)
- trvá 10 -120 min
- rychlý nástup i odeznění
- opakování v "clusterech" (shlucích)
- unilaterální fotofobie, velmi často oblast oka, většinou na jedné straně
- **aktivace AUTONOMNÍHO VEGETATIVNÍHO NS:** lakrimace, překrvení spojivky, mióza
- **PROJEVY:** **enofthalmus** ("zapadení" oka, opakem je exofthalmus), **ptóza** (pokles horního víčka), **mióza= HORNERŮV** syndrom (spojený s poruchou sympatiku)



**BOLEST HLAVY Z TENZE** - tenzní bolest (ze svalové kontrakce)

- **nejčastější**
- stejně muži i ženy, kdykoliv v průběhu života

- stálá, palčivá bolest, různá doba trvání ("okolo hlavy", "kůže příliš těsná")
- různá doba trvání (minuty, hodiny, dny, roky)
- bilaterální bolest
- **PŘÍČINY:**
  - kontrakce **svalů hlavy a krku** při psychogenním stresu
  - postižení **krční páteře** (vertebrogení bolest)
  - **hypoxie svalů**, přestup  $K^+$  do ECT, relativní pokles vápníku

## NEURALGIE TRIGEMINU

- **primární:** relativně vzácná, záchvaty jednostranných intenzivních šlehavých bolestí **v oblasti oka, tváře nebo dolní čelisti** (výstupy trigeminu nebolestivé)
  - **TRVÁNÍ:** zpravidla několik vteřin, někdy až minut, ale několikrát za den se opakuje
  - **OPAKOVÁNÍ:** několikrát až mnohokrát denně, mezi záchvaty — bez obtíží
  - **LOKALIZACE:** 2. nebo 3. větev
- **sekundární:** postherpetická neuralgie (*herpes zoster*)
  - **SYMPTOMATICKÁ:** dráždění nervu chorobnými, procesy bolesti tupější, výstupy trigeminu **mohou být bolestivé**
  - **LOKALIZACE:** 1. větev
  - častěji než primární, častěji v mladším věku
- **PŘÍČINY:** virová infekce (*herpes zoster*)...

## BOLEST V DUTINĚ ÚSTNÍ

- volná nervová zakončení bohatě rozvětvená ve všech tkáních
- **kůže rtu a obličeje, sliznice DÚ, svaly, TMK**
- periodont, periost čelistních kostí
- vlastní **zub**
  - nociceptory ve dřeni a periodontálních strukturách
  - dřeň — n.V — pouze nociceptory
  - **Aδ, Aβ a C** vlákna penetrují do 1/3 dentinu
    - oslabení skloviny, podněty různého charakteru → bolest
  - bolest po extrakci zubu → Fantómová bolest
- **SYNDROM HOŘÍCÍCH ÚST** = chronický orální stav spojený s pocitem pálení jazyka, rtů a sliznice v oblasti úst
  - **PŘÍČINA:** DM, hormonální terapie, léky, alergie, psychické poruchy, xerostomie, *kandidóza*



## ! LÉČBA BOLESTI

- **Blok aktivace nociceptorů**
    - ochlazení poraněného místa
    - blokáda syntézy PG2
  - **Blokáda vedení**
    - ochlazení
    - blok  $Na^+$  kanálu (lokální anestetika)
    - přetrnutí vedení
  - **Blokáda thalamus**
    - celková narkóza
    - alkohol, opiáty
  - **Aktivace descendencí inhibičních drah**
    - akupunktura
    - transkutánní nervová stimulace (TENS)
    - opioidy
    - alfa-2 agonisté
- \* nesteroidní protizánětlivé léky snižují bolest vlivem **COX1** (blokuje tvorbu prostaglandinů)

## 55. PORUCHY AFERENTNÍHO SYSTÉMU – PERIFERNÍ A CENTRÁLNÍ, SYNDROMY MÍŠNÍCH PROVAZCŮ.

### PORUCHY CENTRÁLNÍHO A PERIFERNÍHO MOTONEURONU - CENTRÁLNÍ A PERIFERNÍ OBRNA.

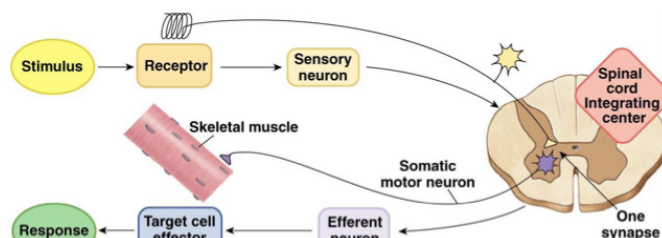
### ÚPLNÉ PŘERUŠENÍ MÍCHY, SPINÁLNÍ ŠOK. SYNDROM MÍŠNÍ HEMISEKCE.

#### REFLEXNÍ OBLOUK:

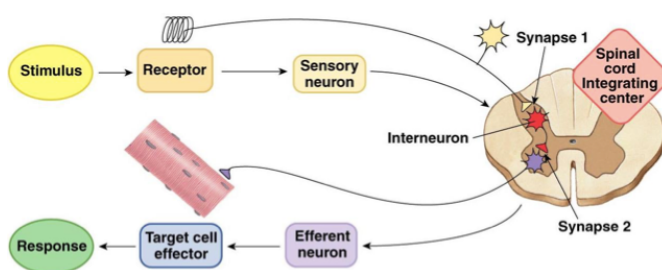
- **RECEPTOR**- přijímá podněty
- **AFERENTNÍ (DOSTŘEDIVÁ) DRÁHA** - vede podněty do CNS
- **CENTRÁLNÍ NERVOVÁ SOUSTAVA** - podnět zpracuje
- **EFERENTNÍ (ODSTŘEDIVÁ) DRÁHA** - vede podnět podle charakteru buď do svalů nebo žlázy
- **EFEKTOR** - sval/žláza vykonávající činnost

#### AFERENTNÍ SYSTÉM:

- **PODNĚTY**: dotyk, bolest, vibrace, propriocepce = svalové a kloubní čití, chlad a teplo
- **RECEPTORY**: k detekci slouží **specializované receptory** → z nich jde podnět **do zadních míšních kořenů** periferního nervu
  - **exteroceptor**
    - vedení lehkého tlaku, tepla a chladu
    - volná nervová zakončení – vedení bolesti
  - **proprioceptor** – nemyelinové axony, přenos podráždění ze svalů, fascií, kloubů
  - **interoceptor** – podráždění z vnitřních orgánů



monosynaptický reflex



polysynaptický reflex

#### DRUHY PORUCH ČITÍ:

- **anestezie** – ztráta určitého druhu čití; existuje na dotyk, tepelné podněty
- **analgesie** – ztráta čití **bolesti**
- **hypoestezie** – neúplná ztráta čití, ↓ citlivost
- **hyperestezie** - ↑ citlivost
- **disociace čití** – izolovaná změna jednoho druhu čití
- **hyperpatie** – zvýšený práh dráždivosti, chybí jemné rozlišení slabých podráždění – to musí dosáhnout určitého stupně a často jsou pociťovány bolest a teplo
- **dysestezie** – chybné vnímání podráždění – př. dotyk jako teplo
- **synestezie** – podráždění vnímáno nejen z místa, kde působí podnět, ale i kterékoli jiné oblasti
- **parestezie** – nenormální pocity vnímané bez podráždění zvenčí, př. mravenčení, horko, chlad, bodání
  - **PŘÍČINY**: komprese nervu, ischemizace, edém v okolí nervu, intoxikace

#### DRÁHY EXTEROCEPTIVNÍ CITLIVOSTI

1. dráha pro **čítí bolesti, tepla a chladu** – tr. **spinotthalmicus lateralis**
  - postranní provazec – anterolaterálně, zkřížená dráha
2. dráha taktilního čití tzv. **protopatického** – tr. **spino-reticulo-thalamicus**
  - postranní provazec – anterolaterálně, zkřížená dráha
3. dráha taktilního čití tzv. **epikritického** – tr. **spino-bulbo-thalamicus**
  - zadní provazec – nezkrížená (*fasciculus Goli a Burdachi*)

#### DRÁHY PROPRIOCEPTIVNÍ CITLIVOSTI

→ hluboké čití (*polohocit, vibrace, čití tlakové hluboké, algické hluboké*)

1. dráha hluboké citlivosti **neuvědomované** (podkorová) – tr. **spinocerebellaris**
  - postranní provazec, zkřížená
  - končí v mozečku
2. dráha hluboké citlivosti **uvědomované** (korová) – tr. **spinobulbothalamicus**

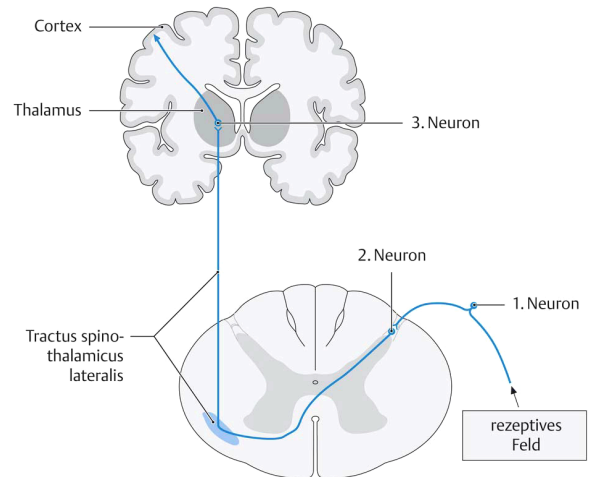


- zadní provazec, nezkřížená
- fasciculus Goli a Burdachi
- somatosenzitivní kůra- **gyrus postcentralis**

## PORUCHY

### A. PERIFERNÍ PORUCHY

- **léze 2. neuronu** = periferní obrny
- mohou se projevit poruchy všech druhů cití
- poruchu je možné lokalizovat do oblasti inervace příslušného nervu
- porucha aferentního systému zřetelná při virové infekci způsobující pásový opar = **herpes zoster** – postiženy gangliové bb zadních kořenů – neurotropní virus postihuje interkostální nervy a n. trigeminus a projevuje se postherpetickou neuralgií
- **NEJČASTĚJŠÍ PŘÍZNAKY PORUCH HYBNOSTI**
  - **PARÉZA** - částečné ochrnutí
  - **PARALÝZA, PLEGIE** - úplné ochrnutí
  - **HYPOKINEZE** - snížení, ztráta aktivní hybnosti
  - **HYPOMIMIE** - snížení mimiky obl. svalstva
  - **HYPOTONIE, ATONIE** - snížení, ztráta sval. tonu
  - **HYPERTONIE** - zvýšení svalového tonu
  - **HYPERKINEZY** - mimovolní pohyby
  - **TREMOR** - třes



- **RIGIDITA** (fenomen ozubeného kola) - ztuhlost, pasově napínaný sval klade stále stejný odpor
- **SPASTICITA** - zvýšený sval. tonus (fenomen sklápěcího nože)
- **DYSARTRIE** - porucha artikulace (vyslovování)
- předpona **HEMI** - postižení poloviny těla
- předpona **PARA** - postižení obou DK/HK
- předpona **KVADRU** - postižení všech 4 končetin
- **HOMOLATERÁLNÍ** - na téže straně těla
- **KONTRALATERÁLNÍ** - na protilehlé straně těla

### B. CENTRÁLNÍ PORUCHY

- **léze 1. neuronu**= centrální obrna
- **ETIOLOGIE**: trauma, ischemie nebo krvácení, autoimunitní procesy, procesy infekční a neoplastické
- **postižení zadních míšních kořenů**: **změna citlivosti v inervačních zónách** – kořenový syndrom
  - cití postiženo podle segmentačního uspořádání, tj. na trupu horizontálně, na končetinách cca longitudinálně, syndrom provázen kořenovou bolestí
- **postižení přední míšní komisury**: **disociovaná porucha cití bolesti a tepla** (taktilní a kloubní bez změny)

#### SYNDROMY MÍŠNÍCH PROVAZCŮ:

- **úplné přerušování míchy** (transverzální míšní léze) viz.níž
- **laterální míšní hemisekce** (Brownův-Séquardův syndrom, částečné přerušování míchy) viz.níž
- **syndrom zadních míšních provazců**:
  - **postiženo hluboké cití** (*proprioceptory* – receptory v kloubech, chrupavkách, fasciích a svalech)
  - **povrchové cití je zachováno** (bolest, teplo, chlad)
  - na postižené straně vzniká ztráta pocitu polohy + ztráta pocitu pohybu, objevuje se obraz **spinální ataxie**
  - **PŘÍČINA**:
    - **deficit vitamínu B<sub>12</sub>** → neurastenický syndrom
    - demyelinizační procesy— *sclerosis multiplex*
    - infekce — HIV, syfilis
- **syndrom postranních provazců**
  - **PŘÍČINA**: perniciozní anémie, neurodegenerativní onemocnění, amyotrofická laterální skleróza
  - na straně léze:
    - porucha pyramidové dráhy → **centrální spastická obrna**
    - vegetativní sestupné dráhy → **vegetativní poruchy**
  - na protilehlé straně:
    - poškozeno *tractus spino-thalamicus* (zkřížená dráha) → **ztráta cití bolesti a tepla**
- **syndrom zadních a postranních míšních provazců** (kombinace dvou předešlých)
  - typické pro neuroanemický syndrom
  - neurodegenerativní onemocnění

### C. POSTIŽENÍ KOROVÉ ČÁSTI AFERENTNÍHO NEURONU

- postižení **gyrus postcentralis**: monohypestézie horní nebo dolní končetiny
- podráždění **g. postcentralis**: může vyvolat záchvaty senzitivní *Jacksonovy* epilepsie – objevují se druhostranné parestézie

## PORUCHY CENTRÁLNÍHO A PERIFERNÍHO MOTONEURONU - CENTRÁLNÍ A PERIFERNÍ OBRNA.

#### REFLEXNÍ OBLOUK:

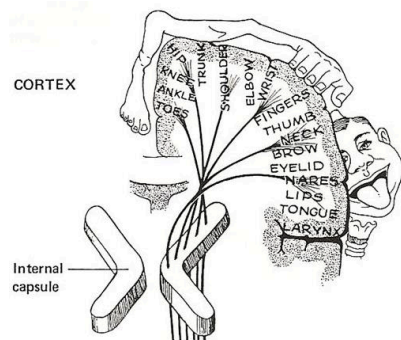
- RECEPTOR- přijímá podněty
- AFERENTNÍ (DOSTŘEDIVÁ) DRÁHA - vede podněty do CNS
- CENTRÁLNÍ NERVOVÁ SOUSTAVA - podnět zpracuje
- EFERENTNÍ (ODSTŘEDIVÁ) DRÁHA - vede podnět podle charakteru buď do svalu nebo žlázy
- EFEKTOR - sval/žláza vykonávající činnost

#### MOTORICKÝ SYSTÉM - SKLÁDÁ SE Z:

- **centrálního motoneuronu**
  - tvořen pyramidovými buňkami v **gyrus praecentralis** (motorická kůra) a pyramidovou dráhou (**tr. corticospinalis, corticobulbaris** - řídí **rychlé a přesné** pohyby) vedoucí k perifernímu motoneuronu – pyramidový systém umožňuje volní řízení motoriky, vykonání úmyslného pohybu
- **periferního motoneuronu**
  - těla neuronů v předních rožích míšních a jádrech hlavových nervů
- **nervosvalová ploténka**
  - útvar, v němž je ukončeno motorické vlákno, po příchodu vzruchu se otevírá  $Ca^{2+}$  kanál a je uvolněn acetylcholin – pomocí něj přenesen vzruch na sval

#### PYRAMIDOVÁ DRÁHA – rychlé, přesné fyzické pohyby

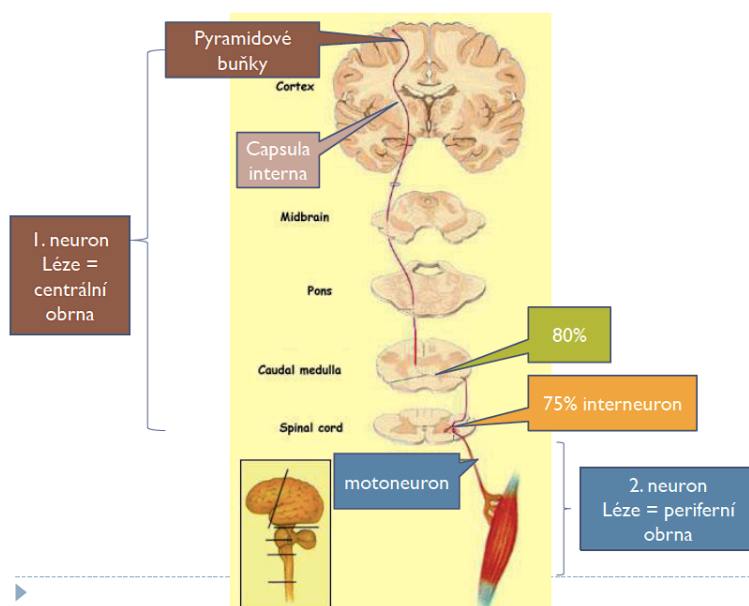
- volní motorická aktivita vzniká nejprve v **limbickém systému**, pak jde do **bazálních ganglií** a poté do **mozkové kůry - motorický kortex**:
  - 30-50% vláken začíná v area 4, **gyrus precentralis**
  - premotorický kortex area 6
  - somatosenzitivní kůra area 1, 2, 3 (g. postcentralis)



- **I. centrální neuron (mozková kůra)** → capsula interna, mozkový kmen → **prodloužená mícha**
  - 80% kříží v **decusatio pyramidum** – postranní provazec (**tr. corticospinalis lateralis**)
  - 20% nekříží – **tr. corticospinalis anterior**, přední provazec (křížení až na úrovni segmentu)
  - 75% končí v úrovni **interneuronů**,
  - 25% přímo k alfa-motoneuronům předních rohů míšních
  - pohyb končetin a těla

\*první moto neuron má vliv na druhý motoneuron → a to **INHIBIČNÍ VLIV**

- **projevy**: hyperreflexie, svalový tonus, hypertonus (základ pro centrální obrnu, spasmatická obrna)



- **II. periferní neuron** – po výstupu z míchy – eferentní neuron – k příčně pruhovaným svalům



\* **KORTIKOBULBÁRNÍ DRÁHA:**

- počíná stejně
- sestupuje k mostu →
- **INERVOJE:** kraniální nervy, které řídí obličejové a jazykové svalstvo
- při poškození prvního neuronu — **centrální obrna**
- při poškození druhého neuronu — **periferní obrna**

**NEJČASTĚJŠÍ PŘÍZNAKY PORUCH HYBNOSTI**

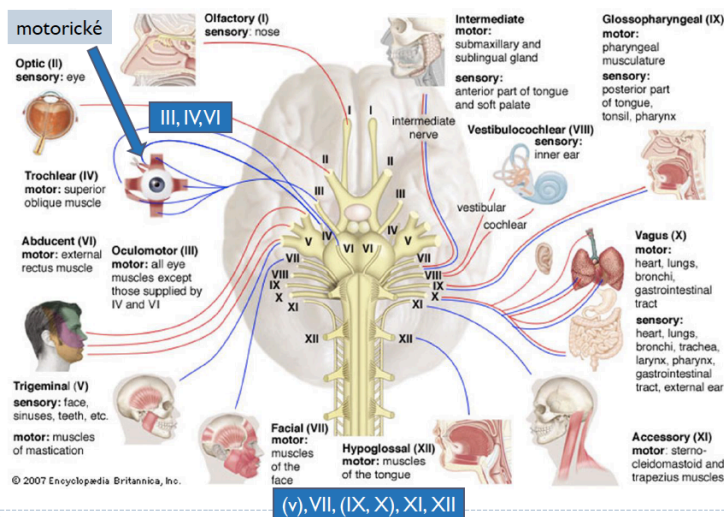
- **paréza** – částečné ochrnutí
- **paralýza, plegie** – úplné ochrnutí
- **hypokinéza** - ↓ aktivní hybnosti
- **hypomimie** - ↓ mimiky
- **hypo-/atonie** - ↓/ztráta svalového tonu
- **hypertonie** - ↑ svalového tonu
- **hyperkinézy** – mimovolní pohyby
- **tremor** - třes (několik typů - *klidový* (senilní), *parkinsonský* (mizí při zacílení na předmět))
- **intenční tremor** – svalstvo při aktivním pohybu (typicky u poškození mozečku)
- **rigidita** – ztuhlost, fenomén ozubeného kola (pobyt v různých kloubech - pohyb je trhaný skoby tam bylo ozubení kolo, zvýšený tonus gama moto neuronů, nachvilinku se vypne)

**OBRNA**

- akutní/chronická
- společné příznaky:
  - snížení až ztráta aktivní hybnosti – **hypo/akineze**
  - snížení až ztráta svalové síly – **pareza/plegie**

• **1. CENTRÁLNÍ OBRNA - SPASTICKÁ**

- postižení **cortikospinálních** a **cortikobulbárních** drah v kterémkoli místě průběhu
  - A. porušení I. centrálního motoneuronu **od kůry po decussatio pyramidum** → porucha **na protilehlé straně**
  - B. porušení na **úrovni postranního provazce - po skřížení** → porucha pod přerušením na **stejně straně těla**
- **PŘÍZNAKY:**
  - ↓ až **ztráta aktivní hybnosti i svalové síly**
  - porucha svalového tonu - **HYPERTONUS**
  - **ztráta volní hybnosti, hyperreflexie** (↑ šlachosvalových reflexů)
  - **svalová atrofie** u akutní centrální obrny nepřítomna
  - snížené kožní reflexy
  - **PATOLOGICKÉ REFLEXY (IRITAČNÍ)**
    - při čisté lézi pyramidového systému periferní motoneuron nepoškozen – míšní aparát si zachová reflexní činnost, ale odpadá tlumivý vliv kůry, a proto vzniká **hyperreflexie** a objevuje se zvýšený tonus svalů a jsou prokazatelné patologické reflexy (většina fyziologicky výbavná krátce po narození, poté již není možno vybavit)
    - **Babinského reflex** – příznak extenze palce – možno vybavit podrážděním chodidla, fyziologická do 18. měsíce – v tomto období stabilizována vertikální poloha těla
- **NÁSLEDKY** centrálního poškození motoriky:
  - časné → paréza → imobilizace → kontraktury
  - pozdní → změny míšní aktivity → spasticita → kontraktury
- **NEJČASTĚJŠÍ PŘÍČINY:**
  - cévní: **ischemie, krvácení do mozku**
  - traumatické: **contusio cerebri, subdurální, epidurální hematoma**



- nádory, záněty: **encefalitida, meningoencefalitidy, tromboflebitidy mozkových vén**

- **CENTRÁLNÍ OBRNA** podle místa přerušení:

| Mozková kůra                                                                                                                                                                                                                       | Centrální paraplegie                                                                                                                                                 | Subkortikální oblast                                                                                                                                                                 | Kapsulární hemiplegie                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>monoplegie</b> HK nebo DK,</li> <li>• <b>faciolinguální</b></li> <li>• jednotlivé <b>svaly končetin</b></li> <li>• dominantní hemisféra - <b>motorická afázie a agrafie</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>p-paréza</b> – horní část g. <b>precentralis bilaterálně</b></li> <li>• Motorický rolandický syndrom (area 4)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>hemiparézy, h-plegie</b></li> <li>• často deviace hlavy a bulbů na stranu ložiska, oslabení rotace hlavy na stranu – h-plegie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>druhostranná centrální h-plegie + centrální obrna n. facialis</b></li> <li>• na straně h-plegie, poškození thalamu, striata – koma</li> </ul> |

• **2. PERIFERNÍ OBRNA = CHABÁ**

- postižení periferního nervu – při lézi/přerušení periferního nervu
- **TYPICKÉ PŘÍZNAKY:**
  - pokles až ztráta volní hybnosti – hypokineze až akineze
  - pokles svalového tonu - **HYPOTONIE** až **atonie** – **proto chabá obrna**
  - pokles až vymizení šlachových, okosticových i kožních reflexů – **HYPOREFLEXIE** až **areflexie**
  - svalová atrofie (sv. vlákna zbavená inervace atrofují) - úbytek svalové hmoty začne po 2-3 týdnech po přerušení nervových vláken
  - trofické **změny kůže** – důvodem porucha trofické inervace kůže (kůže tenká, odlupuje se)
- **IRITACNÍ PŘÍZNAKY:**
  - svalová **FIBRILACE** (jen na EMG, denervace svalu) a **FASCIKULACE** (záškuby)
- svalové **kontraktury**
- porucha **CITLIVOSTI** - periferního typu: poškození aferentních vláken periferního nervu
- spastické projevy nepřítomny
- **NEJČASTĚJŠÍ PŘÍČINY:**
  - traumatické poškození nervu nebo plexu, záněty, nádory
  - cévní poruchy – aterosklerotická polyneuropatie
  - degenerativní procesy – syringomyelie
  - toxické poškození
    - endotoxické: DM
    - exotoxické: Hg, Pb, nadměrné požívání alkoholu

\* **PERIFERNÍ OBRNY z OSTATNÝCH PŘÍČIN**

- **MYONEURÁLNÍ PLOTÉNKA**- myastenia gravis, myoplegický syndrom
- **PRIMÁRNÍ SVALOVÉ OBRNY**- širší význam obrn (poškození svalu bez poškození nervu)- myopický a polymyozický syndrom
- **PERIFERNÍ OBRNY** podle místa poškození:

| Přední rohy míšní                                                                        | Přední kořeny míšní                                                                          | Nerv. Pletence                                                                                                                                             | Periferní nervy                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• obrna, <b>bez poruchy citlivosti</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• alespoň <b>2 kořeny</b> – segment. obrna</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• postižena <b>končetina</b> nebo její větší část</li> <li>• poruchy <b>citlivosti</b> na celé končetině</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• periferní obrna <b>v inervované oblasti</b></li> </ul> |

## ÚPLNÉ PŘERUŠENÍ MÍCHY, SPINÁLNÍ ŠOK. SYNDROM MÍŠNÍ HEMISEKCE.

### SYNDROM TRANSVERZÁLNÍ MÍŠNÍ LÉZE

= **úplné příčné přerušení míchy**

- kaudálně od místa léze se rozvíjí:
  - okamžitá ztráta citlivosti a **volných pohybů pod místem léze**
  - rozvíjí se **obraz míšního šoku** – obrna „chabá“, po odeznění míšního šoku → **obrna spastická** (chabá zůstává pouze ve výši poškozeného segmentu)
  - **v úrovni léze** jsou pociťovány **křečovitě bolesti** (kořenová bolest ve výšce léze)
- **dopad léze souvisí od její lokalizace:**
  - **léze horní C míchy (C1-C4)**
    - úplná **kvadruplegie spastická**, úplná **anestézie**, absence spontánního dýchání, zpravidla fatální
  - **léze cervikální intumescence (C5-C8)**
    - úplná **kvadruplegie** (na HK chabá = z postižení předních rohů), úplná anestézie HK, DK a trupu, zachováno **spontánní dýchání bráničního typu**
  - **léze Th míchy**
    - spastická **paraplegie** DK, **anestézie** distální části trupu a DK, částečné postižení dýchacího svalstva a **oslabení dýchání** (mezižeberních svalů)
  - **léze lumbální intumescence**
    - chabá nebo smíšená parapareza
    - porucha citlivosti dolních končetin podle výše postiženého segmentu
    - **porucha funkce svěrače a sexuálních funkcí**
  - **léze konu a kauda equina**
    - **bez poruchy hybnosti DK**, anestézie perianogenitální krajiny a mediální plochy stehna, sfinkterové potíže, areflexie přetrvává!!

#### Léze horní C míchy (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>):

• úplná kvadruplegie, úplná anestézie, ABSENCE SPONTÁNNÍHO DÝCHÁNÍ

#### Léze cervikální intumescence (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>):

• úplná kvadruplegie (na HKK chabá), úplná anestézie HKK, DKK a trupu, zachováno spontánní DÝCHÁNÍ BRÁNIČNÍHO TYPU

#### Léze Th míchy:

• paraplegie DKK, anestézie distální části trupu a DKK, ČÁSTEČNÉ OSLABENÍ DÝCHÁNÍ

#### Léze konu:

• bez poruchy hybnosti dolních končetin, anestézie perianogenitální krajiny a mediální plochy stehna, SFINKTEROVÉ POTÍŽE

### SYNDROM MÍŠNÍ HEMISEKCE (Syndrom Brown - Sequardův)

- **částečné (1/2) příčné přerušení míchy** z laterální strany
- ztráta **propriocepce** a postižení **centrálního motoneuronu** (centrální obrna od distálního míšního segmentu), periferního motoneuronu v úrovni léze **na straně léze**
- ztráta vedení **tepla a bolesti na opačné straně** těla distálně
- **PŘÍČINY:**
  - výhřez mezoobratlové ploténky, epidurální abscesy, nádor (meningeom), metastázy
- **PORUCHY:**
  - **Tr. spinobulbaris** → ztráta polohocitu a vibrací— epikritického citlivosti
  - **Tr. corticospinalis** → svalová slabost, ↑ reflexy
  - **Tr. spinothalamicus** → ztráta vnímání tepla, sladu, bolesti— protopatické citlivosti
- **homolaterálně**
  - pod úrovní léze
    - „spastická“ hemiparéza
    - porucha hlubokého a epikritického citlivosti, vnímání vibrací
  - na úrovni léze (segmentálně)
    - „chabá“ hemiparéza
    - anestézie a analgezie pro všechny typy citlivosti
  - nad úrovní léze (1 - 2 segmenty)
    - parestézie a dysestézie (brnění, mravenčení)
- **Homolaterálně:**
  - Centrální obrna
  - Výpadek propriocepce, hluboké citlivosti, epikritického citlivosti a vnímání vibrací
  - Přechodná povrchová hyperestézie
  - Počáteční hypertermie, erytém a hypohidróza
- **SEGMENTÁLNĚ HOMOLATERÁLNĚ:**
  - Chabá obrna
  - Anestézie a analgezie

- **kontralaterálně**
  - **snížené vnímání bolesti a tepla**
  - **snížené protopatické cití** (do vzdálenosti 2-3 segmenty pod lézí)
  - porucha cití, snížené vnímání bolesti a tepla
  - **PŘÍČINA:** traumata (střelná, bodná), extramedulární tumory, herniace meziobratlové ploténky, epidurální abscesy, metastázy...

## SYNDROM MÍŠNÍHO (SPINÁLNÍHO) ŠOKU

- syndrom míšního šoku je bezprostřední **reakcí organismu na míšní lézi** (přerušení míchy), což je představováno **okamžitým vyhasnutím míšní aktivity oběma směry**
- trvalé dopady léze se pak odvíjí od stupně míšního přerušení (úplné, neúplné)
- k nejvýznamnějším příznakům se řadí:
  - okamžitá „**chabá**“ obrna, dočasná **ztráta spinálních** reflexů a **ztráta cití** (úplná) v oblasti pod lézí
  - postižená **funkce močového měchýře, střev a rekta** (kumulace stolice a moči, ischuria paradoxa)
  - stav míšního šoku trvá **2-3 týdny**, při komoci je tento stav **reverzibilní** a upravuje se po pár hodinách
  - ↓ krevní tlak, bradykardie, poruchy termoregulace (z poškození ANS)
  - stav při míšním šoku odpovídá i lokalizaci léze!
- zhrnutí:
  - **CHABÁ KVADRUPLÉGIE**
  - **ŠLACHOOKOSTICOVÁ I KOŽNÍ AREFLEXIE**
  - **ANESTÉZIE PRO VŠECHNY KVALITY CITÍ**
  - **RETENCE MOČE A STOLICE**
- **DOPADY DLE LOKALIZACE:**
  - **a) míšní šok při přerušení v horní části míchy**
    - „chabá“ obrna všech 4 končetin a větší části trupu a necitlivost
    - ANS je postižen v celé šíři (sympatické a kaudální pasy části)
    - ↓ periferní vazokonstrikce
    - ↓ plicní ventilace (z poruchy inervace svalů mm. intercostales)
    - chybí chladorý třes - porucha termoregulace – ztráta fce sympatického systému omezí termoregulaci uskutečňovanou prostřednictvím změn v prokrvení kůže a pocením
    - vazodilatace v oblasti venózní cirkulace, ↓ žilní návrat → zpomalení proudění krve (riziko trombózy a embolizace do plic)
    - retence moči → přeplnění močového měchýře → inkontinence z přeplnění (ischuria paradoxa; riziko inf. ze stagnace moče, ↑ riziko močových konkrementů)
    - ↓ motilita GIT + ztráta defekačního reflexu
  - **b) míšní šok při přerušení v dolní části míchy (poruchy nejsou tak významné)**
    - poruchy „omezeny na část těla“
    - není narušena ventilace a termoregulace
    - poškození S segmentů a *cauda equina* - trvalá chabá obrna příslušné oblasti a ztráta cití,
    - neobnoví se reflexní vyprazdňování močového měchýře!!!
- **ODEZNÍVÁNÍ MÍŠNÍHO ŠOKU**
  - po odeznění šoku obnovování reflexů - od kaudálních částí těla kraniálním směrem (nejprve anální svěrač)
  - obnovení reflexního vyprazdňování močového měchýře (pokud nebyly přímo poškozeny S-segmenty)
  - „chabá“ obrna se mění na spastickou (chabá obrna přetrvává pouze ve výši poškozeného úseku)
  - porucha cití přetrvává

## 56. PORUCHY EXTRAPYRAMIDOVÉHO SYSTÉMU – HYPOKINETICKÉ A HYPERKINETICKÉ SYNDROMY. PORUCHY AUTONOMNÍHO (VEGETATIVNÍHO) NERVOVÉHO SYSTÉMU.

### EXTRAPYRAMIDOVÝ MOTORICKÝ SYSTÉM

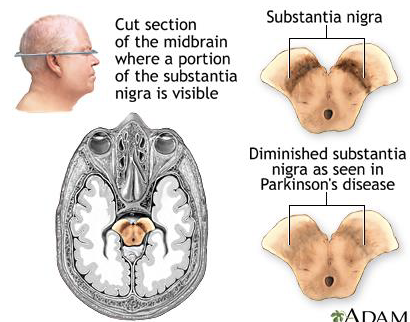
- část CNS, která není součástí pyramidového systému
- **TVOŘEN:**
  - **bazálními ganglii** - *striatum, pallidum*
    - **BAZÁLNÍ GANGLIA:**
      - **striatum** – řídí **rozsáhlé pohyby**, provádí výběr vzorů pro pohybový program, TLUMÍ činnost pallida
      - **pallidum** – řídí **svalové napětí**, TLUMÍ talamus
  - **motorickými jádry** v mozgovém kmeni a talamu
  - **mozečkem**
  - **oblastí mozkové kůry** - area 6, 8 frontální lalok
- **FUNKCE:** je zodpovědný za udržení **svalového napětí-tonu** a za **koordinaci pohybů**
  - společně s pyramidovou dráhou → celkový pohyb
  - iniciace – aktivace již před začátkem pohybu
  - **automatické pohyby** (chůze, zavazování tkaniček, i naučené pohyby (psaní na počítači...)), **udržování vzpřímeného pohybu**
- v normě – určitá rovnováha mezi **dopaminem** a **acetylcholinem**
- je-li porušen:
  - **dopaminergní systém** (↑GABA aktivity) → **syndrom hypertonicko – hypokinetický** = ↑tonus
  - **cholinergní systém** (↓GABA) → **syndrom hyperkineticko – hypotonický** = ↑kinetika

### HYPOKINETICKÉ SYNDROMY – parkinsonský syndrom, pallidový syndrom

- **PATŘÍ ZDE:**
  - **Parkinsonova choroba**
  - **Progresivní supranukleární degenerace**
  - **Kortikobazální degenerace**
  - **Parkinsonismus** z jiných příčin
- **SPOLEČNÝM ZNAK** = **poškození (nízká aktivita) dopaminergního systému**
- nerovnováha mezi inhibičními a aktivními vlivy následně působí na motoriku
- **↑ GABA** aktivita (**inhibiční**) působí na:
  - **THALAMUS:** příliš silná inhibice Th-jader (působení GABA) způsobuje **hypokinezi** (x příliš malé tlumení hyperkinezi)
  - **RF:** odtlumení inhibiční aktivity (= inhibice inhibice) na gama motoneuronech = **hypertonus**

#### A. **PARKINSONOVA CHOROBA** = „třaslavá obrna“, *paralysis agitans*

- **hypokineticko-hypertonický syndrom**
- neurodegenerativní onemocnění, dědičné on.— degenerace substantia nigra
- progresivní ztráta dopaminergních buněk → **deficit dopaminu ve striatu**  
→ ovlivnění GABAergních bb. striata → **nadměrná inhibice thalamu** → potlačení volní motoriky
- **MAKROSKOPICKY:** depigmentace *ncl. niger*, shluky intraplasmatických eosinofilních inkluzí (*Lewyho tělíska*)
- **KLINICKY:** se projeví při zničení více než 80% dopaminergních neuronů → **DEMENCE**
- **VÝSKYT:** 1% populace nad 50 roků
  - prakticky nepostihuje kuřáky
- **PŘÍČINY:**
  - genetické predispozice (20%) – zvyšuje senzibilitu nigrostriatového systému k toxickým vlivům
  - po léčích, chronické intoxikaci (mangan, CO)
  - MPTP – vedlejší produkt syntézy heroínu
  - opakované úrazy CNS (boxeři), záněty mozku, porucha krevního zásobení





- **KLINICKÝ OBRAZ:**

- **nespecifické příznaky** – pokles hlasitosti mluveného slova, únava, apatie
  - **hypokineze až akineze** – volní a automatické pohyby
    - **pomalá chůze** v semiflexi s chyběním souhybu HKK s tendencí k pádům,
    - problémy se zahájením chůze, pohybují se pak **krátkými kroky**, časem akineze
    - pokud je pacient v pohybu, je obtížné se zastavit nebo změnit směr chůze (při změně směru se otáčejí celým trupem)
    - **HYPOMIMIE, MIKROGRAFIE**
    - **paradoxní kinezy při emocích**
  - **hypertonie**
    - obraz “voskové rigidity”
    - rigidita postihuje **zejména flexory** – flexní držení těla a končetin
    - ztuhlost svalů – **fenomén ozubeného kola** (= při pasivním pohybu odpor na chvíli zmizí, pak se znovu objeví X u centrální obrny nejdříve odpor, pak povolí)
  - **tremor** (třes)
    - klidový, zesiluje při emocích, mizí ve spánku
    - nejvýraznější v klidu
    - prsty na ruce „počítání penízků/mincí“
  - postižení ANS - **↑ pocení, salivace, systémová hypotenze**, periferní vasomotorická nestabilita, možné poruchy vyprazdňování močového měchýře a zácpa
  - **(Dementia)** - u 20% pacientů
- **LÉČBA:**
- podávání **L-dopa** (prekurzor dopaminu, dopamin sám nepřechází přes HEB) → ↑ tvorby dopaminu v nigrostriatu
  - **amfetamin** – stimuluje uvolňování dopaminu a tlumí jeho zpětnovazebné vychytávání → ↑ synaptické koncentrace dopaminu
  - inhibitory MAO – zpomalení rozkladu dopaminu
  - podávání agonistů – imitace působení dopaminu

**B. PARKINSONSKÝ SYNDROM**

- projevy podobné jako u Parkinsonovy choroby
- **dočasný** (polékový)- neuroleptika, benzodiazepiny, reserpin
- **trvalý:**
  - postencefalický- záněty mozku
  - posttraumatický- boxeři- hemoragie do bazálních ganglií
  - po chronické intoxikaci (CO)
  - cerebropatie (*status lacunaris*)- involuční a aterosklerotická
- také snížený dopamin
- téměř nikdy se nevyskytuje u kuřáků

**HYPERKINETICKÉ SYNDROMY**

- **léze cholinergních i gabaergních neuronů**
- **↓ inhibiční GABA** aktivita působí na:
  - **RF**: zvyšuje inhibiční vliv na gama motoneurony = **hypotonus**
  - **THALAMUS** – **hyperkineze**
    - Thalamus není inhibován → **↑ dopaminu, ↓ GABA, ↓ Ach**
- **DYSKINÉZY** (hyperkinézy)
  - **mimovolní pohyby** v klidu i během pohybu, zhoršení při emocích, ustávají během spánku
  - **KONČETINY:**
    - **chorea** - rychlé, trhavé pohyby, akrální část těla → Huntingtonova chorea
    - **atetóza** – pomalé, kroutivé pohyby, proximální část těla → Huntingtonova chorea
    - **choreo-atetóza** → Huntingtonova chorea
    - **balismus** – prudká hyperkinéza, hrozí pády ze židle, z postele, po poranění mozku, CMP
  - **HLAVA, KRK**
    - **tiky** – rychlé, nerytmické záškuby hlavy, obličeje, ramen
    - **tortikolis** – pomalé, kroutivé pohyby krku

- **DYSTONIE**= přetrvávající svalové stahy, které způsobují kroucení a opakované pohyby nebo abnormální postavení postižených částí těla

#### A. HUNTIGTONOVA CHOREA - CHOREA MAIOR

- **hyperkineticko-hypotonický syndrom**
- postižení v oblasti bazálních ganglií
- **PŘÍČINA:**
  - AD dědičná choroba – mutace genu na 4. chromozomu pro protein **huntingtin** (huntingtin se hromadí v neuronech striatu a kortexu)
  - **opakování tripletu CAG** → 40x (normálně 11-30, norma do 36), čím více CAG kopií, tím časnější nástup onemocnění
  - počet opakování tripletu CAG se zvětšuje od generace ke generaci → vymření rodiny
- vzniká už v pubertě, apatie (odkázání na pomoc druhé osoby)
- často končí sebevraždou v mladém věku
- **KLINICKÝ OBRAZ:**
  - **změna osobnosti a chování** - náladovost, bezohlednost, hrubost
  - **hyperkineze**- choreoatetózy prakticky celého těla, progresivní
  - **demence** - vždy a progredující, ztráta paměti, zpomalení duševních pochodů, apatie, emoční labilita, ztáta péče o osobní hygienu
- **TERAPIE:**
  - kauzální léčba neexistuje - v budoucnu genová terapie
  - jen symptomatická – tlumení hyperkinezí
  - choroba je fatální

#### B. WILSONOVA NEMOC (hepatolentikulární degenerace)

- **ETIOLOGIE:**
  - AR mutace genu pro Cu ATP-ázu;
  - **porucha transportu mědi do Golgiho aparátu**
- **PŘÍČINA:** porucha metabolismu Cu → **chybí navázání Cu na ceruloplazmin**
  - v plasmě **↑ Cu, ↓ceruloplasmin**
  - → Cu se tak ukládá ve tkáních:
    - např. mozková kůra, BG, játra, pankreas, ledviny, kosti, KD, klouby, rohovka, ... (hemolýza)
- **PROJEVY:**
  - zejména poškození **jater**, hemolýza a postižení extrapyramidového systému (atrofie *putamen*)
  - poškození **bazálních ganglií** se projeví dystonií, svalovou rigiditou, rozmáchlými pohyby (*balismus*)
  - ukládání Cu v **mozkové kůře** může být příčinou mentální retardace

#### C. SYDENHAMOVA CHOREA (*tanec sv. Víta*)

- tzv. **chorea minor (akutní)**
- postižení striata jako následek streptokokové infekce— postižení **imunoglobuliny**
- **VZNIK:** u dětí školního věku jako jeden z příznaků revmatické horečky
- **PŘÍZNAKY:** akutní chorea, obvykle po 3-4 měsících příznaky vymizí – **REVERZIBILNÍ**
  - akutní průběh, akutní charakter
- **PROJEVY:** choreatické, atetotické pohyby, hemibalismus

### PORUCHY AUTONOMNÍHO (VEGETATIVNÍHO) NERVOVÉHO SYSTÉMU.

#### AUTONOMNÍ NERVOVÝ SYSTÉM

- **převážně eferentní systém** – ovlivňuje:
  - tonus hladké svaloviny v cévách a ve vnitřních orgánech,
  - sekreci exokrinních žláz, včetně žláz potních
  - aktivitu nervových buněk parenchymových orgánů
- **sympatikus může být aktivován:** **emocemi, ↓TK (hemoragický šok), hypoglykemií**
  - **feochromocytom** může vytvářet a vydávat adrenalin, také některá **farmaka** vyvolávají účinky sympatiku
  - **při bolestech** - aktivace sympatiku vyvolá doprovodné vegetativní reakce



- **AKTIVACE sympatiku:**
  - prostřednictvím:
    - $\beta_1$  receptorů —  $\uparrow$  bathmotropii (dráždivost srdce), inotropii (stažlivost), chronotropii (frekvenci), dromotropii (vedení akčního potenciálu)
    - $\alpha_1$ -receptorů — vazokonstrikce cév v kůži, plicích, ledvinách, střevě a pohlavních orgánech
    - $\beta_2$ -receptorů — dilatace cév v srdci, svalech a játrech
- **ÚČINKY sympatiku:**
  - $\uparrow$ TK, kůže je následkem vazokonstrikce bledá
  - stimulace sekrece potu a slin, napřimování chlupů, zvedání víček, rozšiřují se pupily
  - dilatace bronchiální a děložní svaloviny
  - útlum činnosti svaloviny střev, stimulace kontrakce sfinkterů střeva a močového měchýře
  - kontrakce semenného vaku a ductus deferens  $\rightarrow$  ejakulace
  - vznik svalového třesu
  - stimulace odbourávání glykogenu v játrech a svalech, lipolýza, výdej glukagonu, kortikotropinu, somatostatinu, reninu, útlum sekrece inzulínu a histaminu
  - usnadňuje mobilizaci leukocytů a agregaci trombocytů

## PORUCHY FUNKCE AUTONOMNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

- **sympatiku** – projevují se především poruchami:
  - regulace TK (*ortostatická hypotenze*)
  - termoregulace, pocení, tvorby slz
  - dyspeptickými potížemi, vyprazdňování močového měchýře
  - u mužů poruchami erekce
  - u náchylných zužují DC
- **parasympatiku:**
  - tachykardie
  - mydriáza
  - inhibice svaloviny bronchů, střeva, močového měchýře, erekce (u mužů) a vazokonstrikce (u žen)
  - útlum sekrece slin, slz, bronchiální a GIT sekrece
- **další:** intenzivní míšní bolest (*kauzalgie*)
- **AKTIVACE OBOU:** současná **silná aktivace sympatiku** (vazodilatace ve svalech a v některých částech kůže) a **asympatiku** (bradykardie)  $\rightarrow$  přechodná ztráta vědomí (*mdloba*)
  - v důsledku **hypotenze**
  - $\downarrow$  periferního odporu +  $\downarrow$  srdečního výdeje  $\rightarrow$  náhlý  $\downarrow$  TK (u stojícího jedince může způsobit akutní nedokrvnost mozku, ztrátu vědomí)
- **PROJEVY:** mohou se projevovat generalizovaně, segmentálně nebo místně
- **ZPŮSOBY:** **poškozením gangliových a postgangliových nervů, poškozením na úrovni míchy a mozku** nebo **mezimozku**
- **ETIOLOGIE:** většinou získaná onemocnění (existují i vrozené defekty ANS)

## PERIFERNÍ PORUCHY ANS

- **PŘÍČINA:** *diabetická neuropatie, amyloidóza, alkoholismus, poranění...*, nebo příčina nemusí být zjevná
- **PROJEVY:**
  - **vazomotorické poruchy** – vazokonstrikce nebo vazodilatace v oblasti arteriol a kapilár (mohou se kombinovat)
  - **místní ischemie** (časná stádia *Raynaudovy choroby* a *angiospastické neurózy*)
    - uplatňuje se při vzniku erozí na žaludeční sliznici
    - ischemie ledvin a GIT při cirkulačním šoku nebo jiném stresu  $\rightarrow$  poškození tubulů nebo střevní sliznice
  - **místní hyperémie a oteplení** příslušného místa
  - **lokální zpomalení** průtoku krve provázené cyanózou postiženého místa (akrocyanóza v následných fázích *Raynaudovy choroby*)
  - **lokální edém** (angioneurotický edém, dermatografismus)
- **DEGENERACE** enterického ANS  $\rightarrow$  achalázie jícnu, megakolon

## PORUCHY ANS V MÍŠNÍ OBLASTI

- **podráždění krčního sympatiku:**
  - **mydriáza, exoftalmus** (vyvolán rozšířením oční šterbiny), **vazokonstrikce** v obličeji
  - při spondylartróze nebo jiných změnách krční páteře (→ dráždění sympatických vláken podél vertebrálních arterií) → bolest hlavy
  - **Hornerův syndrom** – dochází k mioze, zúžení oční šterbiny, na postižené straně vazodilataci a chybí pocení – při snížené činnosti krčního sympatiku
- **při poškození sakrálního pasy** (S2-S4) → poruchy **mikce a defekace**, retence moče → periodická inkontinence (chybí centrální regulace)
- **při poškození drah nad centry pro defekaci** – porušené vedení informací o stavu rekta (pacient si ↑ náplň neuvědomují)
- **sfinctery jsou reflexně staženy** – léze samotných center vyvolá periferní ochrnutí sfinkterů → inkontinence stolice

## PORUCHY ANS NA ÚROVNI MEDULLY OBLONGATY

- v oblongatě uložena **vazomotorická centra, jádro vagu, centrum pro zvracení, dýchání...**
- poruchy v oblasti prodloužené míchy mohou být příčinou **náhlé smrti** (zástava dýchání, srdeční činnosti)
- **syndrom bulbární paralýzy** – poruchy dýchání, srdeční činnosti (arytmie), žvýkání, polykání a sekrece slin, vasomotorické změny
- také v důsledku nitrolebeční hypertenze → oblongata vtlačována do **foramen occipitale magnum** → známky zvýšeného tonu vagu

## PORUCHY ANS NA ÚROVNI MESENCEPHALON A DIENCEPHALON

- projevy změny funkce řady systémů (součástí je hypofýza, talamus, epitalamus s epifýzou a III. mozková komora)
- v hypothalamu jsou **centra pro látkovou přeměnu glycidů a lipidů, termoregulační centrum, osmoreceptory, centra pro příjem potravy, vasomotorika, centra pro řízení sekrece potu...**
- ↓ funkce ANS může způsobit **ortostatickou hypotenzi**
- léze v oblasti **tuber cinereum** – postižení termoregulačního centra
- poruchy v oblasti **diencefala** – hypertenze nebo oběhové selhání v důsledku poruchy regulace cévního tonu

## OFF TOPIC

### ATAXIE - TYPY, KLINICKÉ ROZLIŠENÍ, MANIFESTACE. PATOFYZIOLOGIE PORUCH CHŮZE.

#### ATAXIE

- *neurologický symptom, porucha koordinace volných pohybů*
- naznačuje **dysfunkci extrapyramidového systému** (bazální ganglia, motorická jádra mozkového kmene, motorická jádra thalamu a mozeček), tedy části nervové soustavy zodpovědné za koordinaci pohybů

#### TYPY

##### a) cerebelární (mozečková) ataxie

- FUNKCE MOZEČKU:
- PŘÍČINA:
  - ataxie způsobená **dysfunkcí mozečku**, k poškození mozečku může dojít z různých příčin
  - **záněty, cévně příčiny, toxické poškození, úrazy, nádory, degenerativní on.**
- PROJEVY: ataxie závisí na tom, které mozečkové struktury jsou poškozeny a jestli je léze bilaterální/ jednostranná
  - **PORUCHA KOORDINACE POHYBŮ- hypermetrie (přestřelování), adiadochokineza, asynergie** (chybí souhyby), **intenční třes**
  - **PORUCHA STOJE A CHŮZE - titubace a vrávoravá** (opilecká) **chůze, tendence k pádům vzad i všemi směry**
  - **Dysfunkce vestibulocerebellum**
    - zhoršuje rovnováhu a kontrolu pohybů očí
    - typický postoj se širokým postavením nohou
    - nestabilita se zhoršuje při stožení s nohama u sebe, s otevřenými i zavřenými očima (**NEGATIVNÍ Rombergův test**)
  - **Dysfunkce spinocerebellum**
    - tzv. „opilý námořník“
    - problémy se zahájením a zastavením pohybu, při chůzi laterální odchylky a nerovnost kroků
  - **Dysfunkce cerebrocerebellum**
    - poruchy při provádění volných plánovaných pohybů doprovázené třesem
    - abnormality psaní (velké, nepravidelné písmena), nezřetelná řeč (někdy výbušné změny intenzity hlasu)

##### b) spinální- proprioceptivní (senzitivní) ataxie

- PŘÍČINA: **porucha zadních provazců- nejčastěji**
  - ataxie způsobená **ztrátou propriocepce = ztrátou hlubokého citu**
  - proprioceptory (mechanoreceptory): **Golgiho tělíska** (ve šlachách) a **svalová vřeténka** (ve svaích) (nezbytná pro správnou koordinaci pohybů, svalového tonu, průběhu některých reflexů, registraci změny polohy těla)
- **DRÁHA:** z mechanoreceptorů jsou podněty vedeny a přepojovány v míše → z míchy pokračují zadními provazci do mozečku, thalamu a subkortikálních oblastí (*při spinální ataxii může být dysfunkce na jakékoliv úrovni*)
- PROJEVY:
  - **PORUCHY STOJE I CHŮZE** (titubace, ohrožení ztrátou rovnováhy a pádem, námořnická chůze)
  - na postižené straně vzniká **ztráta pocitu polohy** (stapanestézie) a **pohybu** (kinanestézie) - projevuje se hlavně **poruchami chůze** (typicky hrubá, pacient ztěžka došlapuje na patu, může vrávorat), zvýrazní při chůzi ze schodů, při běhu, na neobvyklém terénu
  - **ROMBERGŮV PŘÍZNAK- POZITIVNÍ** → **chůze je typicky zhoršena při zavřených očích** nebo ve špatně osvětlených prostorech apod.
  - dalším znakem je tzv. **ataxická ruka** - pacient není schopen navést ruku k objektu bez pomoci vizuální informace

##### c) vestibulární ataxie

- FUNKCE VESTIB. APARÁTU:
- PŘÍČINY: ataxie způsobená poruchou vestibulárního systému
  - **kinetózy, poškození: nádor, toxické poškození, infekce (herpes simplex), zánět, trauma**
- PROJEVY:

- **PORUCHA STOJE a CHŮZE**- spontánní tonické odchylky na stranu slabšího labyrintu (padá na nemocnou stranu), závisí na poloze hlavy → **ROMBERGŮV PŘÍZNAK- POZITIVNÍ**
- **ZÁVRATĚ** - porucha vnímání rovnováhy a orientace v prostoru, rotační *vertigo*, *nystagmus* (= rytmický konjugovaný kmitavý pohyb očních bulbů)
- **VEGETATIVNÍ PŘÍZANKY**: při akutním jednostranném poškození **závratě, nauzea, zvracení, TK, porucha dýchání, rozšíření zornic**
- při chronickém oboustranném poškození mohou nespecifické příznaky chybět, jediným projevem je **porucha rovnováhy**

## PŘÍČINY VZNIKU

- **léze** - ischemie, nádory, demyelinizace (roztroušená skleróza)
- **exogenní látky** - např. ethanol (může vyvolat reverzibilní cerebelární a vestibulární ataxii)
- **nedostatek vitamínu B<sub>12</sub>** - může způsobit překrývající se cerebelární a senzorickou ataxii
- **periferní neuropatie** - mohou způsobit generalizovanou nebo lokalizovanou senzorickou ataxii
- **dědičné syndromy** - např. Friedreichova ataxie, ataxia teleangiectatica (*viz. otázka 69*)
- **infekce** - Treponema pallidum (syfilis), virus HIV

## CHŮZE

= *složitý, složený dynamický pohybový stereotyp*

- pohyb lokomoční
- využívá pravidelného střídání pohybů na DK - ale zapojen i trup a HK
- skládá se z jednotlivých kroků
- k jejímu optimálnímu průběhu je třeba **koordinace** na všech úrovních řízení motoriky
- **PORUCHY**:

- **DYSBAZIE** = *porucha rovnováhy způsobující potíže udržet se ve stoji nebo v chůzi*

- následek poruchy některého z řídicích okruhů na ose CNS – PNS – svaly

- **TYPY**:

### 1. **SPASTICKÁ** = centrální obrna

- léze v průběhu pyramidové dráhy (porucha kortikospinální dráhy) - „spastická“ obrna
- CMP, dětská mozková obrna
- spastická hemiparéza (obrna ½ těla se zvýšeným svalovým napětím)

### 2. **PARETICKÁ** = periferní obrna

- léze periferního motoneuronu (poliomyelitida, amyotrofická laterální sklerosa, otrava botulotoxinem)
- monoparetická – obrna jedné končetiny: podlamování končetiny v kolenu, tahání končetiny za sebou
- paraparetická – ochrnutí (podlamování) obou DK, chůze bez opory nemožná

### 3. **ATAKTICKÁ**

- léze zadních míšních provazců
- léze mozečkové
- léze vestibulární
- chůze „opilce“ či „námořníka“ - široká báze, nestejná délka kroků, nadměrné vymršťování DKK, tendence k pádům

### 4. **PARKINSONSKÁ**

- hypokinetická porucha extrapyramidového motorického systému – *Parkinsonova nemoc*
- krátké drobné krůčky

- končetiny i tělo v semiflexi (=částečné ohnutí)
- chybění fyziologických souhybů HK
- tendence k pádům dopředu
- přešlapování na místě při zahajování chůze

### 5. **CHOREOATETOTICKÁ**

- hyperkinetická porucha extrapyramidového motorického systému - *Huntingtonova chorea*
- chorea - rychlé, trhavé pohyby aker horních a dolních končetin, připomínající bizarní tanec
- atetóza - pomalejší hadovitě pohyby proximálních svalových skupin končetin

### 6. **MYOPATICKÁ**

- postižení příčně pruhovaného svalstva – myodystrofie Duchennova, Beckerova
- kolébavý, „kachní“ **ráz chůze**, obtížná chůze do schodů

### 7. **ATRALGICKÁ** - protibolestivá

- bolestivé postižení jedné DK či míšního kořene - podvrtnutý kotník, ischialgické syndromy
- ve snaze ulevit bolesti pacient přenáší váhu na nebolestivou DK

### 8. **HYSTERICKÁ**

- účelová simulace poruchy chůze
- bizarní kolísání
- pády směrem k záchraně
- provazolezecká chůze

## 57. PORUCHY VĚDOMÍ A KOGNITIVNÍCH FUNKCÍ. PORUCHY PAMĚTI. PORUCHY ŘEČOVÝCH FUNKCÍ – AFAZIE. DEMENCE. ALZHEIMEROVA CHOROBA.

### VĚDOMÍ

- vědomí a kognitivní funkce **jsou výsledkem činnosti mozkové kůry, mozkového kmene a thalamu**
- mozek získává velké množství informací ze zevního i vnitřního prostředí, jedinec však odpovídá pouze na náležité z nich – na těchto cílených odpovědích se podílí **ascendentní retikulární aktivační systém ARAS**, spolu **thalamem a mozkovou kůrou**
  - systém **ARAS je nezbytný pro udržení normálního vědomí**= **BDĚLOSTÍ SLOŽKA** – poškození nebo výpadek ARAS způsobuje **bezvědomí**
  - v průběhu dne **aktivita neuronů ARAS kolísá** – stejně jako stupeň vědomí = na jeho ovlivňování se podílí právě tento systém
  - **thalamická jádra** – **převádí informace z a do specifických oblastí mozkové kůry**
  - **mozková kůra** – **analyzuje podněty ze všech receptorů a limbického systému a určuje jejich relevanci** = **OBSAHOVÁ SLOŽKA**
- vědomí = **stav plného bdění**, kdy je pacient schopen vnímat a správně interpretovat podněty a adekvátně na ně odpovídat
- vědomí je **uloženo v asociačních korových oblastech mozku**
- klasicky rozlišujeme dvě vědomostní složky:
  - a) bdělostní složka (**ARAS – ascendentní retikulární aktivační systém**)
  - b) obsahová složka (**mozková kůra**)
- pro správnou funkci vědomí je podstatná **nepoškozená ARAS a jeho spojení s mozkovou kůrou**, **thalamus** a jeho dráhy, propojení obou hemisfér a asociačních oblastí
- **TERMINOLOGIE:**
  - **VIGILITA= BDĚLOST** – vědomí zachované po **KVANTITATIVNÍ** stránce, **rozsah** vědomí, ascendentní retikulární aktivační systém (ARAS)
  - **LUCIDITA** – stav plného a jasného vědomí, po stránce kvantitativní tak i **KVALITATIVNÍ, ORIENTO VANÝ** osobou, místem a časem, obsah i rozsah vědomí, propojení mozková kůra, thalamická jádra, mozkový kmen, ARAS

### PORUCHY VĚDOMÍ

#### - **KVANTITATIVNÍ**

- a) **mdloba** - synkopa
  - = krátkodobé bezvědomí,
  - náhlá, reverzibilní, bez následků (hypoxie, arteriální hypotenze)
- b) **somnolence** = stav zvýšené ospalosti, reaguje i slovně, byť neadekvátně
- c) **sopor** = hluboký spánek, není při vědomí, nereaguje, pacienta lze probudit bolestivými podněty
- d) **kóma**
  - pacient není při vědomí, nereaguje na slovní ani bolestivé hmaty,
  - vyhasínají základní reflexy (např. zornicový na osvit), dostavují se poruchy dechu a oběhu
    - lehčí kóma – mydriáza, mírná fotoreakce, reflexy
    - hlubší kóma – mióza
    - nejhlubší kóma – paralytická mydriáza, bez reflexů
- e) **vegetativní stav** (ARAS)
  - apalický syndrom
    - spontánní otevření očí - porušené spojení ARAS s mozkovou kůrou
  - **MOZKOVÁ SMRT**
    - ireverzibilní ztráta všech mozkových funkcí, zástava spontánního dýchání, vyhaslá fotoreakce, reakce na nocicepci, vyhaslé kmenové reflexy, zástava mozkové cirkulace
  - **PŘÍČINY: MOZKOVÁ HYPOXIE**
    - interní— kardiologické, oběhové, hypoglykémie, uremie
    - intoxikace— léky, drogy
    - traumatologické— úraz hlavy, komice, kontuze
    - neurologické — embolie, hemoragie, malarie, záněť, epilepsie
    - emoční — pohled na krev

- **KVALITATIVNÍ** (změnami rozsahu i obsahu vědomí, chybná interpretace)

a) **obnubilace** (**mráкотný stav**, nesmyslné jednání při zachovalé prostorové a časové orientaci, bez poruchy orientace v prostoru)

- Amnézie – náhlá ztráta a náhlý návrat
- Snížená psychomotorická aktivita

b) **delirium** (porucha časové a místní orientace) — časová a prostorová desorientace + **halucinace**

- **příčiny:**
  - hypoglykemie, uremie, hypoxie
  - infekce, seps
  - Iktus, léky, abúzus - alkohol působí stimulací GABA, po vysazení neklid, třes
  - dysbalance mezi dopaminergním a cholinergním systémem
  - pokles Ach — delirium

c) **amence** (iluze a halucinace, dezorientace)

d) **náměsíčnost** (somnambulismus)

- **PŘÍČINY:**

- psychiatrické onemocnění
- metabolická onemocnění
- abstinenční projevy
- intoxikace

**PŘÍČINY POŠKOZENÍ ARAS:**

- **interní:** kardiologické, oběhové, hypoglykemické, uremie
- **intoxikace:** léky, drogy
- **traumatologické**, neurologické (embolie, hemoragie, malárie), emoční (pohled na krev)
- **RIZIKO BEZVĚDOMÍ:** porucha regulace dýchání, průchodnosti dolních cest, riziko aspirace žaludečního obsahu (ARDS, aspirační pneumonie), porucha regulace KVS (pokles tlaku, hypoperfuzi tkání)

**POSOUZENÍ FUNKCE MOZKOVÉHO KMENE**

- **Okulocephalický reflex**
  - Oči vyšetřovaného stále fixují jeden bod při šetrném otáčení hlavou – tedy proti směru pohybu
- **Okulovestibulární reflex**
  - Pacient leží na zádech, hlavu flektovanou o 30st
  - do zevního zvukovodu se pomalu aplikuje 20ml studené vody
  - při intaktní lézi se oči po chvíli deviuji ke straně dráždění
  - pokud není bezvědomí – vyprovokuje se i nystagmus proti straně dráždění
  - při použití teplé vody – nystagmus ve směru dráždění

**KOGNITIVNÍ FUNKCE**

- zahrnují *vnímání okolního světa, sebeuvědomění, myšlení, poznávání nového, učení, paměť, počítání, psaní, čtení*

- **agrafie** – porucha schopnosti psát
- **alexie** – porucha čtení
- poruchy **paměti**
- poruchy **řeči, demence**

**PORUCHY PAMĚTI. PORUCHY ŘEČOVÝCH FUNKCÍ – AFAZIE. DEMENCE. ALZHEIMEROVA CHOROBA.**

**PAMĚŤ**

- *schopnost organismu uchovávat v mysli důležité informace*
- proces ukládání, uchovávání a vybavování si informací podnětů, zkušeností (neuronální paměť + genetická a imunitní)



- základní jednotkou neuronální paměti je **paměťová stopa** (je představována konkrétními synapsemi v CNS zejména v limbickém systému – hippocampus a parahypocampální formace)

## 2 FORMY:

- **DEKLARATIVNÍ** (explicitní)
  - **paměť pro fakta** (kdo, co?) a **události, prožitek** (kdy, kde?)
  - ukládá informace, které musí být **vědomě vyvolávány**
  - např. potřebná pro opětovné poznávání určitých věcí (jablko, zvíře, obličeje)
  - Hypokampus (glutamát)
- **PROCEDURÁLNÍ** (implicitní)
  - **ukládání percepčních a pohybových zručností** (jak?)
  - informace se vybavují **bez vědomého úmyslu** (automaticky)
  - nepotřebuje žádnou vědomou aktivitu pro ukládání a reprodukování

nebo:

- **KRÁTKODOBÁ** (bezprostřední)
  - uchování, **pokud není narušena pozornost** (nové podněty vytlačují staré vjemy, kapacita 6 -10 položek)
- **DLOUHODOBÁ**
  - upěvnění pamětní stopy (opakováním)
  - kapacita je prakticky neomezená, informace jsou řazeny v okruzích podle podobnosti a vzájemných logických vazeb

## PORUCHY PAMĚTI:

- **AMNÉZIE** = částečná nebo úplná ztráta paměti
  - **Anterográdní amnézie** - porucha uchování **nových** skutečností od daného okamžiku – vzniká při **lézích hipokampu** a jeho spojů
  - **Retrográdní amnézie** - porucha **vybavování starších skutečností**, které byly zapamatovány před začátkem postižení – při poruchách v daných **asociačních korových oblastech**
  - **Hypomnézie** – nápadné snížení paměťové výkonnosti
    - nejčastěji při organickém postižení centrální nervové soustavy (úraz, únava, užití hypnotik i n. ATB, alkohol, elektrošoky)
  - **Hypermnézie** – nadměrné a nepřiměřené zapamatování si určitého materiálu
    - postižený si nadměrně a neúčelně zapamatovává obsahy, které souvisí s jeho bludnou produkcí
    - selektivní hypermnézie se může vyskytovat u psychogeně podmíněných onemocnění
    - např. posttraumatická stresová porucha - jedinec má detailní vzpomínky na události netýkající se jeho traumatu
  - **kvalitativní poruchy** (projevují se v konverzaci)
    - **Konfabulace** – doplňování chybějících vzpomínek údaji vymyšlenými
      - výmysly, myšlenky, které mají zaplnit mezery v naší paměti
    - **Paramnézie** – tzv. **chorobné zkreslení** zapamatovaného obsahu
      - vybavená vzpomínka je pak nepřesná, zkreslená, je však **zachován subjektivní pocit**, že reprodukce je přesná, správná
    - **Kryptomnézie** - se může vyskytnout i u psychicky normálních jedinců (zkreslení zapamatovaných obsahů)
      - pacient se domnívá, že nejde o vzpomínku, ale o novou originální myšlenku (možnost neúmyslného plagiátorství)

## PŘÍČINY PORUCH PAMĚTI:

- **Korsakovova psychóza** - chronický alkoholismus → deficit vitamínu skupiny B, zejména B1, retrográdní amnézie
- **účinek léků, drog, poruchy látkové přeměny**
- **posttraumatická amnézie (komoce)** – retrográdní (i léta) nebo anterográdní amnézie
- **infarkt v oblasti a. cerebri posterior** (větev zásobuje hippocampus), léze obvykle bilaterální - amnézie + kortikální slepota
- **mozková hypoxie** např. při srdeční zástavě, poklesu pO<sub>2</sub>; může přetrvávat několik měsíců, postupně úprava

- **psychogenní amnézie** - značná stresová situace, postižený se izoluje od okolí, ovlivněno zapamatování osobních informací
- **funkční amnézie** - u hysterie, deprese

## ŘEČ

- řeč je **kognitivní funkce** řízená velkými oblastmi mozkové kůry
- proces tvorby řeči je komplexní děj, který můžeme rozdělit na mluvenou řeč a psané slovo
- až u 80 % lidí jsou řečové funkce vázány na **levou hemisféru**

**a) proces porozumění mluvené řeči** – sluchový vjem snímán v **primární sluchové kůře**, poté je pochopen v senzorickém **řečovém centru** (*Wernickeova oblast*)

**b) proces porozumění psanému slovu** – vjem snímán **primární a sekundární zrakovou oblastí**, poté je vyhodnocen v **area 39**

**c) proces provedení řečového kódu** – *Brocovo motorické centrum* (area 44)

**Afázie** = porucha řeči

- **příčiny**: traumatické nebo ischemické poškození (*a. cerebri media*)
- **Brocova afázie**
  - ZDE: převod na sekvence pro svaly - hlasivky, larynx, jazyk, rty
  - AFÁZIE:
    - léze **motorického** centra arey 44, 45 a v hraničních areách 9, 46, 47
    - nemocný rozumí, přesně ví, co chce říct ale jeho mluvidla ho „neposlouchají“, není schopen opakovat slyšené a nahlas číst
    - řeč pomalá, trhaná
    - uvědomění si poruchy
    - zpívání někdy normálně- svaly OK
    - psaní a porozumění psanému OK
- **Wernickeova afázie**
  - léze senzorické řečové oblasti
    - zadní části *g. temporalis*,
      - popř. sluchová asociační kůra (area 22),
      - *g. angularis* — area 39 (zrak a sluch)
      - *g. supramarginalis* (40) - senzitivní spoje
  - LÉZE:
    - není si vědom poruchy
    - zrak a dluh normální
    - **porozumění řeči omezeno** – nemocný nerozumí řeči ani jiného ani svojí, která je proto nesrozumitelná
    - čte dobře, ale neví co— porucha rozumění (percepce) mluvené i psané řeči
    - hovoří nesrozumitelnou, ale plynulou spontánní řečí s živou gestikulací (působí dojmem cizince odmítajícího pochopit, že je v cizí zemi, kde mu nikdo nerozumí a navíc hovoří řečí, kterou nerozumí ani on sám)
    - slovní salát, plete si hlásky (tráva – kráva), slabiky (nemocnice – pomocnice)
- **Svodná afázie**
  - přerušení spojení mezi senzorickým a motorickým řečovým centrem (*fasciculus arcuatus*)
  - řeč je plynulá, rozumění řeči dobré
  - schopnost opakovat slova je výrazně omezena
  - neschopnost nahlas předčítat, ačkoliv čtenému rozumějí
- **Globální afázie**
  - porucha senzorických a motorických řečových center – např. při uzávěru **a. cerebri media**
  - nemocný nerozumí ani jednoduchým výzvám, není schopen jakékoliv slovní ani artikulační produkce

## \* PROSOPHENOSIE

- neschopnost roznávat obličej

- poškození fusiformního gyru— poškození střední části spodní strany obou okcipitálních a temporálních laloků
- má intelektuální význam

## DEMENCE

- **progresivní rozvrát intelektu, paměti a osobnosti jedince**
- vždy se jedná o *patologický proces* – vzniká až po ukončení kognitivních funkcí (tj. po druhém roce života), procento nemocných narůstá s věkem
- chronologický průběh: postiženy kognitivní funkce - postiženo chování a emotivita, postiženy aktivity denního života (hygiena)
- **KO**: zapomnětlivost, porucha prostorové orientace, bloudění..
- **HLAVNÍ PŘÍČINY**:
  - **Alzheimerova choroba** (nejčastější příčina demence staršího věku)
  - vzácnější nemoci spojené s degenerací a atrofií mozku – **Parkinsonova nemoc**
  - poruchy prokrvení mozku, zejm. při ateroskleróze – **vaskulární demence**
  - stavy podmíněné **toxickými** látkami (alkohol)
  - pozdější fáze HIV
- **ALZHEIMEROVA CHOROBA**
  - AD nebo sporadický
  - vznik na podkladě **degenerativní atrofie mozkové kůry**, podporována genetickou predispozicí
  - nejvýrazněji se atrofie projevuje v **čelním a spánkovém laloku**, atrofická ložiska jsou však v celé kůře
  - atrofická kůra obsahuje **senilní plaky** – oblasti s chybějícími neurony, deformovanými dendrity a abnormálními axony – v centru uložen **β-amyloid**
  - v oblasti plaku dochází k **neurodegeneraci** s odumíráním neuronů, tvorbě gliového lemu a **sterilnímu zánětu**
  - zánik nervových buněk jde ruku v ruce se **sníženou tvorbou a koncentrací neurotransmiterů v mozku** - **hlavně acetylcholin** (dále také serotonin, noradrenalin, neuropeptid Y..)
  - důsledkem degenerativních změn je progresivní **ztráta mozkových funkcí**
  - onemocnění začíná plíživými výpadky paměti, nedbalostí při oblékání a hygieně, fázemi zmatenosti
  - relativně pozdě dochází k motorickým výpadkům (poruchy řeči, ataxie)

## 58. PORUCHY PROKRVENÍ MOZKU, MOZKOVÁ ISCHÉMIE, MOZKOVÝ EDÉM. EPILEPSIE – TYPY, PŘÍČINY, DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA.

### PORUCHY PROKRVENÍ MOZKU, MOZKOVÁ ISCHEMIE

- ischemické poškození mozku představuje nejčastější typ CMP – **vzniká na podkladě nedostatečného zásobení mozku krví**
- obliterace mozkových cév je nejčastěji způsobená **aterosklerózou**
- úplný výpadek průtoku krve mozkem vyvolá během **15 – 20s ztrátu vědomí** a po **5 minutách ireverzibilní poškození mozku**
- uzávěr jedné cévy vede k výpadku příslušného mozkového regionu (*apoplexie!*)
- normální perfúze mozku je 50–60 ml/100 g tkáně/min
- **ZÁVISÍ NA:**
  - perfúzním tlaku (rozdíl mezi arteriálním a venózním tlakem krve na výstupu ze subarachnoidálního prostoru)
  - cerebrovaskulární rezistenci (dána tonem cév v mozku – vazodilatace x vazokonstrikce)
  - viskozitě ( $\uparrow$  viskozita =  $\downarrow$  perfúzní tlak)
  - autoregulace průtoku (při art. TK 60 - 150 mm Hg)
  - při poklesu pod 20 ml – hypoxická tkáň, tzv. ischemický polostín – reverzibilní
  - pokles pod 10 ml – selhání regulačních mechanismů → **encefalomalacie**

### TYPY ISCHEMICKÉHO POŠKOZENÍ MOZKU:

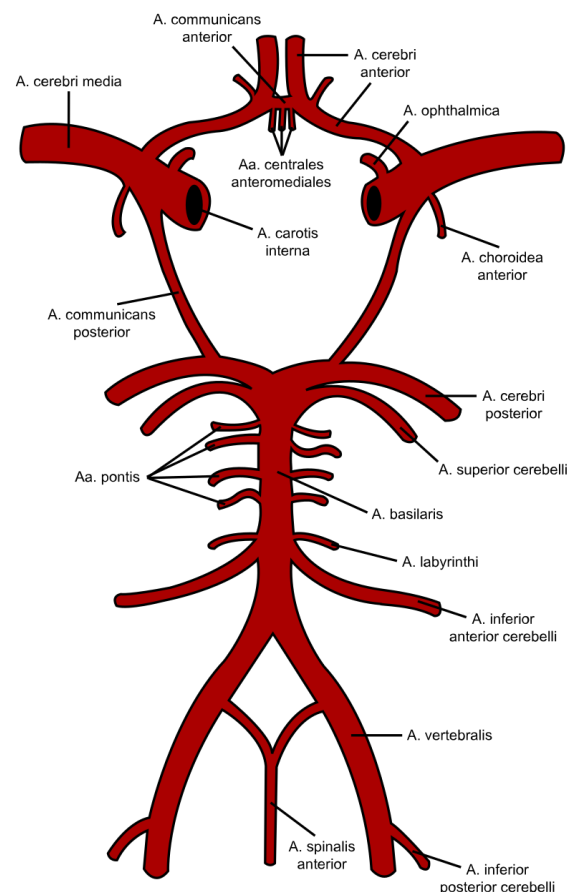
**Kompletní ischemie** – při somatické smrti

#### **Globální ischemie mozku:**

- **ETIOLOGIE:**
  - otrava CO
  - pokles perfúze mozku – *zástava respirace, zástava srdce, hypotenze u cirkulačního šoku*
- **ISCHEMICKÁ ODPOVĚĎ CNS:**
  - aktivována  $\downarrow$  TK < 60 mm Hg
  - dochází ke  $\uparrow$  aktivity vazomotorického centra → všeobecná periferní vazokonstrikce
- **NÁSLEDKY:**
  - stavy amnézie, kortikální slepota, motorické poškození
  - nejtěžším: **mozková smrt** – ischemické poškození je následováno edémem (nedostatek energie v důsledku ischemie způsobuje inhibici Na/K – ATPázy akumulace IC:  $\text{Na}^+$  a  $\text{Ca}^{2+}$ , EC:  $\text{K}^+$  → depolarizace → influx  $\text{Cl}^-$  do buněk → otok a buněčná smrt) – edém způsobí zvýšení intrakraniálního tlaku a tím další omezení průtoku krve

#### **Ložisková ischemie mozku - encefalomalacie**

- **ETIOLOGIE:**
  - ateroskleróza, embolie, trombotický uzávěr.
  - nevratná koagulační nekróza, hojí se postmalatickou pseudocystou (v šedé hmotě má zpravidla hemoragický charakter = červená encefalomalacie)
- **REPARACE:** ohraničení poškození tkáně → kašovitá konzistence → neutrofily a makrofágy fagocytují lipidy rozpadlé mozkové tkáně (tvoří tzv. zrůčkové bb) → vzniká pseudocysta
- **ROZSAH A LOKALIZACE** poškození závisí na:
  - oblasti zásobované cévou:
    - **a. cerebri media** – **hemiparézy- výraznější HK** (ochrnutí jedné poloviny těla), hemianestezie, výpadky cití
      - pokles ústního koutku a porucha polykání (n. VII, XII)
      - afázie- obtíže při řeči, apraxie
      - hemianopsie- poruchy vidění



- hemielect, poruchy prostorového vnímání
- **a. cerebri anterior** – vzácná (myslet spíše na tumor!)
  - kontraletarálně **hemiparézy**, výraznější postižení DK
  - kontralaterální hemianestezie- DK
  - apatie, afázie- porucha řeči, apraxie- neschopnost provést naučený komplexní pohyb
- **a. cerebri posterior**
  - částečný výpadek poloviny zorného pole (**hemianopsie**), při oboustranném uzávěru **oslepnutí**
  - výpadky paměti – **tranzitorní globální amnesie**
- **a. basilaris**
  - zásobuje mozeček, střední mozek, pons varoli, prodlouženú míchu
  - **obrna** všech končetin, očních svalů a kóma, paréza měkkého patra a tachykardie (n. X.), obrna jazyka (n. XII.), svěšení ústního koutku (n. VII.), šilhání (n. III. a VI)
  - infarkty větví **a. basilaris** mohou poškodit mozeček, střední mozek, Varolův most a medulu oblongatu – **NÁSLEDKY**:
    - závrať, nystagmus (kmitání očních bulbů), porucha koordinace pohybů
    - rychlosti vzniku uzávěru – čím rychlejší, tím horší poškození
    - možnostmi vytvoření kolaterálního oběhu – nejčastěji přes **a. ophtalmica**, **Willisův okruh**

#### KLASIFIKACE MOZKOVÝCH ISCHEMICKÝCH PŘÍHOD:

- **TIA – tranzitorní ischemická ataka**
  - = *epizoda ložiskových neurologických příznaků vyvolaných nedostatečným zásobením CNS kyslíkem*
  - náhlý začátek příznaků, jejichž trvání je **kratší než 24 h** – poruchy senzitivní, řeči, ...
  - nezanechává následky
  - většinou na podkladě **mikroembolizace** nebo cévního spazmu
- **RIND – reverzibilní ischemický neurologický deficit**
  - upravuje se déle než 24 h, do 14 dní až 3 týdnů, ale nezanechává nakonec následky
  - náhlý začátek příznaků – někdy bolest hlavy, zvracení
  - výpadky mozkových funkcí, poruchy vědomí (< 10 %)
  - epileptické záchvaty (< 3 %) – ischemické ložisko predisponuje k záchvatům - ↑ excitabilita buněk
- **Progredující cévní mozková příhoda**
  - progredující průběh, ireverzibilní
- **“Dokončena” ischemická příhoda (mozkový infarkt)**
  - vážná, rychle progredující CMP s trvalí dyfunkcí

#### MOZKOVÝ EDÉM

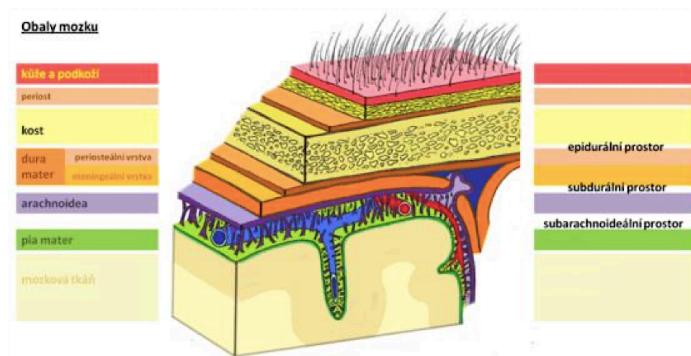
= **abnormální kumulace tekutiny v mozковém parenchymu**

- **intra-** nebo **extracelulárně**, může být difuzní (**generalizovaný**) nebo **ložiskový**
- neměnný prostor dutiny lební omezuje narůstání objemu edému → ↑ intrakraniální tlak → následující stlačení cév vede rychle k masivnímu omezení krevního průtoku mozkom
- **makroskopicky** se jeví jako zvětšení objemu, mozek je těžší, konzistence měkkší, pia mater prosáklá
- při déle trvajícím edému vznikají **otlakové konusy, herniace** (výhřez mozkové tkáně někam, kam nepatří)
- **GENERALIZOVANÝ** → vzniká nejčastěji v důsledku hypoxie mozku, klinicky se projevuje jako syndrom nitrolební hypertenze
- **LOŽISKOVÝ** → vzniká v okolí ložisek kontuze (pohmoždění) a intracerebrálních hematomů – klinicky se projevuje fokálními neurologickými příznaky dle místa poškození
- **KLASIFIKACE**:
  - **CYTOTOXICKÝ** – IC prostor zvětšen v důsledku otoku buněk
    - vznik jako následek **hypoxie** – je doprovázen poruchou membránové rovnováhy:
      - ↓ Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPázy → ↑ IC Na<sup>+</sup> → následuje depolarizace, vede k vtoku Cl<sup>-</sup> a buněčnému otoku
      - voda je především intracelulárně
      - ↓ EC osmolarity (např. hypotonická hyperhydratace)
    - nejčastějším etiologickým činitelem je **úraz**
  - **EXTRACELULÁRNÝ**
    - **intersticiální** - u akutního bloku odtoku mozkomíšního moku - při náhlém ↓ hladiny glukózy, močoviny nebo koncentrace Na<sup>+</sup>
      - vznik při obstrukčním i hyporesorpčním hydrocefalu → mok přestupuje transependymálně

- **vazogenní** – poruchou HEB: běžně pevná spojení endotelu pomocí tight junctions se rozvolňují a tekutina uniká do mezibb. prostoru
  - příčina: nádory a záněty mozku
- **ischemický** - hypertenzní krize
- **hyposmotický** - při hyposmolaritě plazmy
  - poruchy minerálního metabolismu (málo  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , otrava vodou, hypersekrece ADH...)
  - dále u traumat, nádorů, infekcí či po subarachnoidálním krvácení
- **hydrostatický** – následek žilního městnání - při akutní systémové hypertenzi (- z cév uniká voda a malé molekuly (ne bílkoviny))
- **TERAPIE:**
  - osmotická diuretika (*Furosemid, Manitol*) -  $\uparrow$  osmolarita v řečišti  $\rightarrow$  vytahuje  $\text{H}_2\text{O}$  z mozku + vylučování  $\text{H}_2\text{O}$  ledvinami + zvýšení osmolarity plazmy (Manitol)
  - glukokortikoidy – u vazogenních edémů
  - barbituráty -  $\downarrow$  potřeby metabolických nároků mozku

## HEMORAGICKÉ PŘIHODY

- **ROZDĚLENÍ:**
  - **intraparenchymové hemoragie** - CMP, postihuje tkáň mozku
  - **subarachnoidální hemoragie**
  - **subdurální**
  - **epidurální**
- **PŘÍČINY:** hypertenze, leukemie, nádory, DIC, antikoagulační terapie
- **PREDISPOZICE:** aneurysma mozgových cév



## + INTRAKRANIÁLNÍ HYPERTENZE

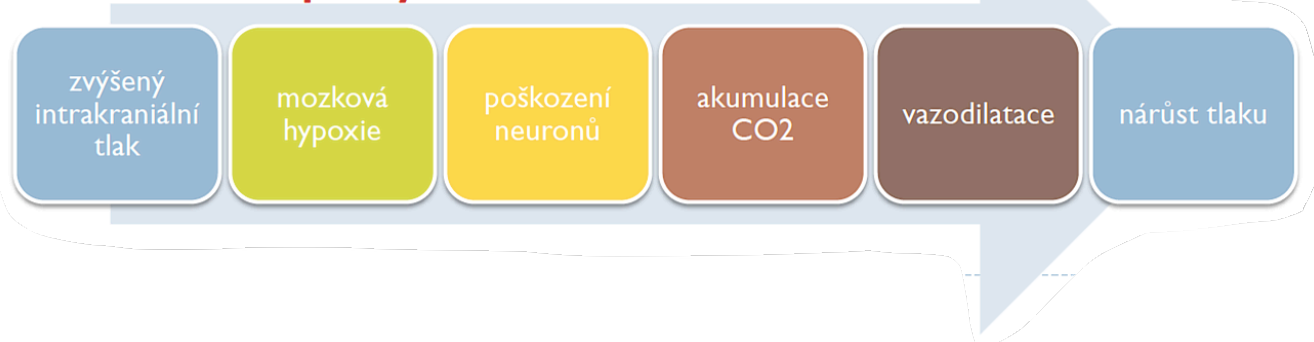
### STADIA:

1. úplné kompenzace — zvýšená resorpce, snížená tvorba
2. částečné kompenzace — vazokonstrikce + zvýšený tlak krve
3. dekompenzace — posun mozkové tkáně – poruchy funkce CNS

### SEKUNDÁRNÍ KOMPLIKACE

- Poškození cév
- Poškození nervů- KONUS
- Obstrukce toku mozkomíšního moku
- Kostní změny lebky

## vazomotorická paralýza





## EPILEPSIE – TYPY, PŘÍČINY, DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA.

### EPILEPSIE

- **epilepsie** je onemocnění projevující se **epileptickým záchvatem**
- příčiny epileptického záchvatu jsou ale značně komplexní a různorodé - **podráždění mozkových struktur nejrůznějšími noxami**
- **EPILEPSIE JAKO CHOROBA** → **opakované záchvatovité stavy stejného charakteru**
- **VÝSKYT**: v populaci je asi 3–10 % (u dětí 0,5–1 %), 75% před 20 rokem života
- **PŘÍČINA**: jde o manifestaci **nadměrného a abnormálního el. výboje** z mozkových buněk šířícího se v mozkové kůře
  - převaha vzrušivosti **glutamát** X snížení inhibice – GABA
  - záchvat vzniká jako důsledek abnormální **hypersynchronizované** elektrické aktivity skupiny mozkových neuronů v jedné, nebo několika oblastech mozkové kůry a další šedé hmoty
  - dochází k depolarizaci více neuronů současně
  - některé oblasti jsou výrazně **epileptogenní** - např. temporální lalok - aktivované oblasti predisponují k projevům

### EPILEPTICKÝ ZÁCHVAT

- **náhlá a přechodná porucha mozkové činnosti** charakterizovaná **poruchami vědomí, křečemi, mimovolnými pohyby, vegetativními projevy, poruchou paměti a změnami na EEG**
- příčinou záchvatu je **porucha rovnováhy mezi excitačními a inhibičními mechanismy** určité skupiny neuronů abnormální výboje v CNS
- vyvolávajícím fenoménem je záchvatovitá (paroxysmální) depolarizace
- vyvolána aktivací  $\text{Ca}^{2+}$  kanálů
- vtékající  $\text{Ca}^{2+}$  otevírá nespecifické kationtové kanály a způsobuje masivní depolarizaci
- k záchvatu dochází, je-li excitováno dostatečné množství sousedních neuronů

### PŘÍČINY A PREDISPOZICE:

- **ETIOLOGIE**:
  - **Idiopatické** — primární
  - **Metabolické** — zánět, alkohol
  - **Mechanické** — poranění, CMP, nádor
- **PŘÍČINY- SPOUŠTĚCÍ FAKTORY**:
  - střídání světlo-tma
  - hypoglykémie, hypoMg, hypoCa, hyperkalémie, hyponatremie, **změny osmolarity**
  - **nedostatek spánku, ischemie** nebo hypoxie a opakované dráždění (blikající světlo, akustické podněty)
  - zánět, horečka, infekce
  - hyperventilace → hypokapnie → cerebrální vasokonstrikce → hypoxie
  - genetické defekty (např.  $\text{K}^+$  kanálů, malformace mozku)
  - traumata mozku (gliová jizva)
  - nádory, krvácení, abscesy
  - otravy (především alkohol), záněty, horečka, otoky
  - těhotenství
- **\* EPILEPTICKÉ OHNÍSKO** → v okolí = patologicky změněné ložisko (jizva) - **PENUMBRA**
  - inaktivní střed + přechodná zóna – **pozměněna aktivita**
  - perzistující částečná depolarizace (**depolarizační posun**)
  - ↓ **práh dráždivosti**

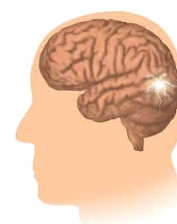
### DĚLENÍ:

- podle topografie
  - **fokální- parciální** – epileptické ložisko je definováno
    - JACKSONOVA EPILEPSIE
    - PSYCHOMOTORICKÝ ZÁCHVAT
  - **difúzní- generalizované** – záchvat vzniká v centrencefalické oblasti mozku, odkud se šíří do mozkové kůry

Generalized



Focal





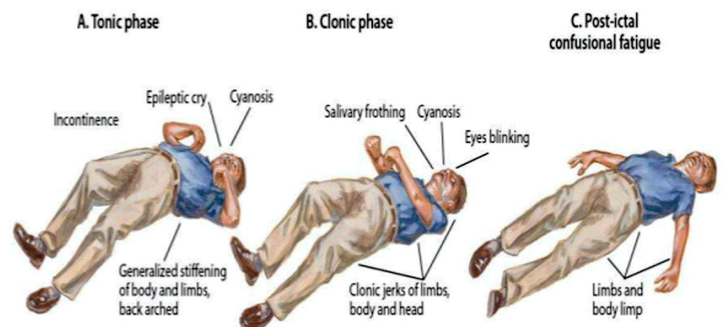
- ABSENCE (**PETIT MAL**) - záraz
- TONICKO- KLONICKÉ (**GRAND MAL**) - klasický epileptický záchvat
- podle zasažení vědomí:
  - **SIMPLEXNÍ** (bez ztráty) x **KOMPLEXNÍ** (se stárnou vědomí)
- podle etiologie
  - **primární** – příčina vzniku záchvatu není známa, idiopatické
    - opakované záchvaty s nástupem v dětském období a v adolescenci
    - existuje genetická predispozice
  - **sekundární** – epileptogenní faktor znám (např. jizvení po traumatu)
    - není prokázána genetická dispozice
    - \* **SEKUNDÁRNÍ EPILEPTOGENEZE**
      - primární ohnisko → zrcadlové ohnisko
      - dlouhodobá stimulace synchronizovanými výboji vede i v **původně zdravé populaci** neuronů → K TRVALE ZVÝŠENÉ EXCITABILITĚ
      - zachvacování, vtahování dalších populací neuronů
      - do geneze EPI VÝBOJŮ
      - na druhé straně - **nemusí dojít k zrcadlovému ohnisku** → ale organismus se přizpůsobí → EPILEPTICKÁ TOLERANCE

### PARCIÁLNÍ ZÁCHVATY - **FOKÁLNÍ, LOŽISKOVÉ**

- motorická, senzitivní, senzorické, autonomní, s psychickými příznaky
- doba trvání: 30s až 2 minuty
- děleny na:
  - jednoduché- **simplexní**
    - **bez poruch vědomí** s jednoduchou symptomatologií (např. motorické svalové záškuby na jedné straně těla)
    - počátek v kterékoliv části mozku a symptomatologie je projevem postiženého okrsku (např. postižení gyrus praecentralis → motorická aktivita na kontralaterální straně)
  - **komplexní**
    - porušené kognitivní (poznávací – př. paměť, pozornost, koncentrace) funkce a komplexní symptomatologie
    - často vzniká ve frontálním nebo temporálním laloku
    - po odeznění jsou časté stavy zmatenosti
- → oba se mohou druhotně generalizovat
- **JACKSONOVA EPILEPSIE**
  - parciální záchvaty s jednoduchými symptomy, šíření v kůře zůstává ohraničené
  - rozšíří-li se výboj na **gyrus praecentralis** → epilepsie se projeví poruchou motoriky
  - **gyrus postcentralis** → senzorický záchvat
  - HOMOLATERÁLNÍ ROZŠÍŘENÍ
  - není zasaženo vědomí
  - "Jackson's march"
- **PSYCHOMOTORICKÝ ZÁCHVAT**
  - epileptické ložisko je v **temporálním laloku, v hipokampu, v ncl. amygdalae**
  - PROPAGACE → výboj se šíří na centrencefalické struktury včetně limbického systému
    - **šíření na limbický systém, do mozkové kůry a také do oblasti mozkového kmene** je základem změn funkce autonomního systému a změn afektů a instinktů
    - \* pokud je zasažen aj mozkový kmen = **KOMPLEXNÍ** (→ ztráta vědomí), bez poruchy vědomí = **SIMPLEXNÍ**
  - symptomatologie
    - začíná těžko definovatelnou „aurou“ v oblasti břicha (bolesti žaludku)
    - vlastní záchvat se projevuje nejrůznějšími automatismy provázenými psychickými projevy
    - doprovázen amnézií
  - na EEG u-vlny o  $f = 4 - 7 \text{ Hz}$

## DIFUZNÍ- GENERALIZOVANÉ ZÁCHVATY

- vždy bilaterální a symetrické, zasahuje i mozkový kmen
- poruchy vědomí, amnézie
- ROZDĚLENÍ:
  - **absence = petit mal**
    - záraz (zakoukání, zblednutí/zčervenání, EEG hrot)
    - náhlá a krátkodobá porucha vědomí, kdy předcházející činnost je přerušena - po obnovení vědomí je pacient schopen v ní pokračovat
    - pacient se v době záchvatu dívá **strnule před sebe a nereaguje**
    - trvá 5-15 s
    - na záchvat (může se dostavit mnohokrát za den) si pacient nepamatuje
    - na EEG – bilaterální a symetrické hrotové kmity s  $f = 3 \text{ Hz}$
  - **tonicko-klonické záchvaty = grand mal**
    - **AURA**: divný pocit v žaludku, výkřik →...  
→ následuje pád → tonická fáze (prohnutí) → tonicko-klonická (třes) → uvolnění (chaos, zvýšená excitabilita nervového proudu, vysoké napětí neuronů i svalů → vyčerpají se → změny iontů) → spánek
    - **tonické a klonické křeče se ztrátou vědomí**
    - často provázeny pokousáním jazyka a inkontinencí moči, popř. stolice
    - trvá 1-5 minut
    - po odeznění pacient vyčerpán a v hlubokém bezvědomí
    - po obnovování vědomí může být pacient zmatený se ztrátou orientace, může být agresivní
    - amnézie
    - na EEG – ostré vlny s vysokou amplitudou o  $f = 100 \text{ Hz}$
    - **PRŮBĚH**: ztráta vědomí, která se obvykle objeví bez jakéhokoliv varování → pád → následuje tonická fáze s trvalým stahem svalů končetin → klonická fáze se symetrickými záškuby končetin, což je výsledkem střídání kontrakce a relaxace
      - během tonické fáze je přítomna rychlá EEG aktivita
      - současně s klonickými záškuby se objevují hroty, po nichž vždy následuje pomalá vlna
      - určitou dobu po záchvatu se v EEG vyskytují pomalé vlny
    - **SHRNUTÍ- FÁZE**:
      - 1. tonická fáze
      - 2. tonicko-klonická fáze
      - 3. uvolnění, ochabnutí- inkontinence
      - 4. spánek
    - vážnou komplikací epilepsie – **status epilepticus** = tonicko-klonické záchvaty se několikrát opakují, aniž by pacient nabyl vědomí
      - **STATUS EPILEPTICUS**= kumulace GM paroxysmů (ohrožení na životě)



\* dyskonekční syndrom- propolení hemisfér

## DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA:

- **stavy spojené s poruchou vědomí**: vazovagální synkopa, srdeční arytmie (Adams - Stokes sy.), migréna, hypokalcémie
- jiná záchvatovitá onemocnění: neuralgie n.V
- někdy nesnadné odlišit **hysterický (psychogenní) záchvat** – nemocný se obvykle při pádu neporaní a svůj pád usměrní, chybí mydriáza s areflexií zornic, chybí vzestup TK a srdeční frekvence, hysterie a EP se často u nemocného prolíná
- diferenciální diagnóza záchvatových onemocnění je poměrně široká a může narážet na četná úskalí
- opožděná diagnostika epilepsie **nevede k ohrožení** pacienta (výjimka – nepoznaný a neléčený **status epilepticus**)
- pozdní diagnostika **kardiální synkopy** – riziko úmrtí pacienta! → nutné vyloučení kardiální etiologie proběhlé synkopy!!!

| Souhrn diferenciální diagnózy                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Synkopa                                                                                                                                                                                                         | Epileptický záchvat                                                                                                                                                                                             |
| Spontánní rychlý návrat k vědomí (do 20s)<br>myoklonické záškuby, většinou arytmiické,<br>multifokální, není typický vývoj tonicko –<br>klonických křečí, záškuby se objevují až<br>s odstupem po ztrátě vědomí | Delší průběh bezvědomí (3 – 5min)<br>Typický vývoj tonicko – klonických křečí,<br>rytmické klonické záškuby, křeče jsou<br>v okamžiku ztráty vědomí, často<br>následují bolesti svalů trvající hodiny až<br>dny |
| Automatismy nebývají                                                                                                                                                                                            | Mohou být automatismy                                                                                                                                                                                           |
| Není pokousání jazyka                                                                                                                                                                                           | Může být pokousání jazyka                                                                                                                                                                                       |
| Po návratu vědomí ihned plná orientace,<br>může následovat únava (zejména u                                                                                                                                     | Po návratu vědomí dezorientace,<br>zmatenost                                                                                                                                                                    |
| EEG – během synkopy zpomalení nebo<br>oploštění, jinak normální záznam                                                                                                                                          | V EEG může být i mimo vlastní záchvat<br>epileptiformní aktivita                                                                                                                                                |

### PRVNÍ POMOC PŘI ZÁCHVATU

- rektální diazepam
- odstranit ostré předměty, které by mohly způsobit poranění
- uvolnit oděv, hlavně kolem krku
- podložit hlavu, chránit před poraněním
- s postiženým nepohybovat, nebránit křečovým pohybům
- nekládat nic mezi zuby!!
- po záchvatu stabilizovaná poloha na boku – zabránění aspirace
- záchvat obvykle brzy pomine, trvá-li déle než 5 minut, zavolat rychlou záchrannou službu (status epilepticus)
- po záchvatu pacient unavený, zmatený; vyčkat jeho plného vědomí, aplikovat **rektální diazepam**, nazální midazolam

## 59. NEFROTICKÝ A NEFRITICKÝ SYNDROM – PATOGENEZE, PROJEVY, NÁSLEDKY. PROTEINURIE A HEMATURIE - TYPY, PŘÍČINY, DG. KRITERIA, PŘÍKLADY, NÁSLEDKY.

### NEFROTICKÝ SYNDROM (NS)

- *nefrotický syndrom představuje závažnou poruchu glomerulární bazální membrány, která vede ke zvýšenému odpadu bílkoviny močí*

#### - CHARAKTERISTIKA:

- **velkou proteinurií** (větší než **3,5g/den/1,73 m<sup>2</sup>**, u dětí nad 1g) s následnou **hypoproteinémií** (albuminů i globulinů – selektivní a neselektivní proteinurie), hypalbuminemie pod 20 g/l)
- **otoky**, jejichž velikost má různý rozsah: víčka, v obličejí, na kotnících a bérkách (↓ koncentrace albuminu = ↓ onkotického tlaku), hrozící dehydratace →
- **aktivace RAAS** → podporuje vznik edému
- **hyperlipidémie** (↑ riziko aterosklerózy) a **lipidurie**
- **sklon k trombózám a tromboembolickým** komplikacím (ztráty proteinů koagulační kaskády – **antitrombin III**), může být mírná hematurie, azotémie i hypertenze

- aby se dal syndrom považovat za nefrotický, musí být splněny **alespoň 2 podmínky uvedené výše**
- přetrvávající zpravidla progreduje až do renální insuficience

#### - PATOGENEZE VZNIKU

- **poškozením kapilární stěny glomerulu** (kterou běžně tvoří endotel s fenestracemi, bazální membrána a podocyty), dochází k jeho zvýšené propustnosti pro bílkoviny → **PROTEINURIE**
- jakmile ztráty převyší proteosyntetickou schopnost jater, dochází k rozvoji hypoproteinémie, hyperlipidemie a OTOKŮ
- při **mírnějším** poškození filtrační bariéry prochází makromolekuly o nižší molekulové hmotnosti (albumin) = **selektivní proteinurie**
- při **rozsáhlejší** poškození pronikají i látky o vyšší molekulové hmotnosti (př. imunoglobuliny) = **neselektivní proteinurie**

#### - DĚLENÍ NS:

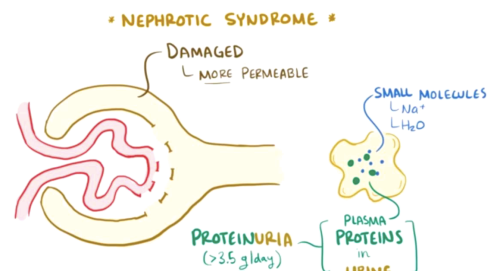
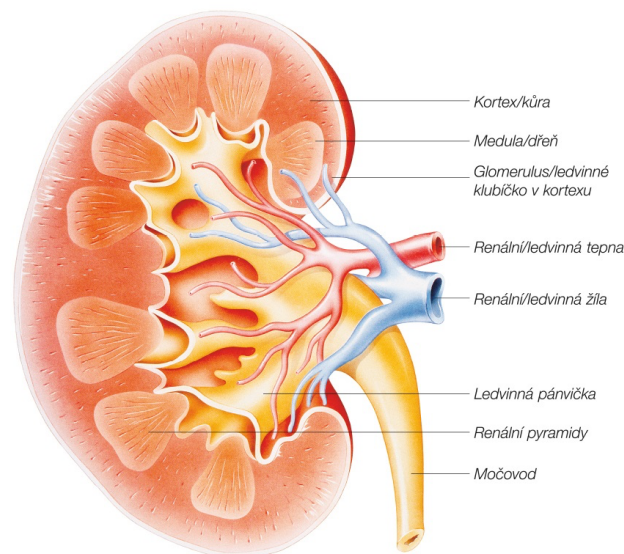
##### a) **primární** – idiopatický – bez zjevné příčiny

- **MCD – nemoc minimálních změn**: nejčastější příčina NS u dětí
  - selektivní proteinurie, **kortikosensitivní** (léčba kortikoidy), těžké změny tubulů bez výraznějších změn v glomerulech
- **FSFS – fokální segmentální glomeruloskleróza** → neselektivní proteinurie, kortikorezistentní, špatná prognóza
- **membranózní glomerulopatie** – nejčastější příčina NS u dospělých
  - může být i sekundárním onemocněním (provázet infekční, nádorová onemocnění, nebo se vyskytnou po užívání některých léků)
  - **difúzní ztlustění** kapilární stěny glomerulů díky depozitům imunokomplexů
- další idiopatické glomerulopatie a glomerulonefritidy

##### b) **kongenitální nefrotický syndrom** → finský nebo francouzský typ

##### c) u řady jiných onemocnění = **sekundární**

- metabolická onemocnění = *diabetes mellitus, amyloidóza*
- imunologická onemocnění = *systémový lupus erythematodes, Henoch–Schönleinova purpura, polyarteritis nodosa, Sjögrenův syndrom, sarkoidóza, sérová choroba, erythema multiforme*



- neoplastická onemocnění = *leukémie, lymfomy, Hodgkinův lymfom, myelom, karcinomy* (plíce, tlusté střevo, žaludek, ledvina, melanom)
- nefrotoxicita = léky, drogy
- alergie = hmyzí jed, hadí toxiny, antitoxiny, jedovaté rostliny
- ostatní (hypertenze) = toxémie těhotných, maligní hypertenze

#### - KOMPLIKACE:

- **infekce** (defektní imunitní odpověď), **trombembolická komplikace**, riziko aterosklerózy (zvýšené hladiny cholesterolu), **anémie** (ztráty transferinu močí → snížena transportní kapacita pro železo), **hypokalcemie**

### NEFRITICKÝ SYNDROM

= *výsledek akutního poškození stěny glomerulů s prudkým začátkem*

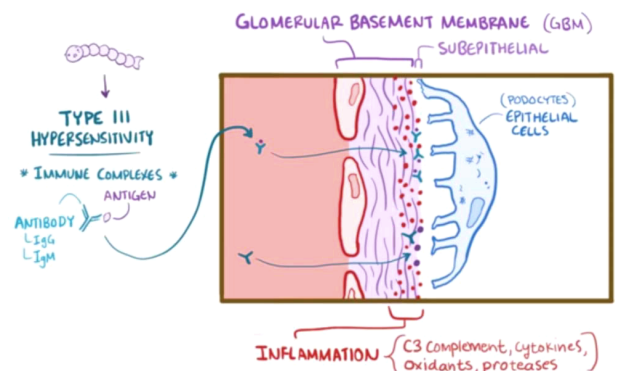
#### - PROJEVY:

- **hematurie** a **proteinurie** glomerulárního původu
  - hematurie je výrazným symptomem, ZATÍMCO proteinurie je < 3,5 g/24hodin
- často bývá **oligurie až anurie** provázená retencí NaCl a vody → může se projevit **edémy, azotémií** - stoupá hladina nebiřkoviných dusíkatých v krvi - urea, kreatinin, AMK; a **minerální dysbalanci**
- může dojít také **hypertenzi** z retence extracelulární tekutiny → ↑objem plazmy
- v glomerulech proliferace bb., leukocytární infiltrát
- reakce vznikající v důsledku zánětu destruuje kapiláry glomerulu a poškozuje glomerulární bazální membránu → ery procházejí do moče a ucpávají glomerulární bazální membránu pro proteiny, proto neprochází tolik bílkovin a ani se netvoří tolik primární moče - **↓ glomerulární filtrace**
- může se vyskytnout sekundárně nebo jako výsledek primárního onemocnění glomerulů

#### - PŘÍČINY:

a) **akutní glomerulonefritida** = akutní nefritický syndrom (imunokomplexová GN)

- typickým prototypem je **poststreptokoková GN** (streptokoková infekce předcházející GN může pocházet z tonzil, nosohltanu, kůže, plic, středního ucha...), **nonstreptokoková, toxoplasmóza, plazmodia**, endotoxiny (pneumokoky)...
- **difúzní zánětlivé změny v glomerulech (zvětšují se), dochází k ukládání depozit imunokomplexů**
- typicky se rozvíjí po krátké latentní době (2 - 4 týdny po infekci) – **může být mikroskopická hematurie**
- asi **ve 40 %** se u dítěte vyvine akutní nefritický syndrom charakterizovaný **OLIGURIÍ** spolu se 3 hlavními znaky → **OTOKY** tváře a víček, zvýšeným krevním tlakem (**HYPERTENZÍ**), makroskopickou **HEMATURIÍ**
- během **4 – 7 dnů** znovu vzestup diurézy, mizí otoky i makroskopická hematurie a normalizuje se krevní tlak, **mikroskopická hematurie přetrvává mnoho měsíců**
- **hypertenze** → je u 80 % nemocných a je způsobena **hypervolémií** (voda + ionty)
- komplikací **hypervolémie** (retence tekutin) může být **PLICNÍ VENOSTÁZA** a **SRDEČNÍ SELHÁNÍ**



b) **rychle progredující GN**

- glomerulonefritidy, které rychle progredují k **fulminantnímu renálnímu selhání** s **PROTEINURIÍ**, **HEMATURIÍ** A **ERYTROCYTÁRNÍMI VÁLCI**
- **DĚLENÍ:**
  - typ I: **antirenální** – s přítomností protilátek proti GBM
  - typ II: **imunokomplexový** – s vysokou koncentrací imunokomplexů
  - typ III: **pauciimunní** – nedá se jednoznačně prokázat aktivace imunitních mechanismů
- charakteristický je **značný únik krevní plazmy do Bowmanova pouzdra** → zde se fibrinogen mění na fibrin → proliferují fibroblasty a produkují do fibrinu pojivo (kolagen) → vznik **charakteristických „srpků“**

- v moči jsou přítomny fragmenty fibrinu, **pojivo vyplní celé pouzdro** → glomerulus jako takový zaniká → nelze očekávat vyhojení
- **PŘÍKLADY:** Goodpastureův syndrom, SLE, Henoch-Schonleinova purpura, kryoglobulinémie,...

c) **chronické GN** – chronický nefritický proteinurický syndrom

- **asymptomatické až několik let** → každá závažnější glomerulopatie může vést k **chronické renální insuficienci** a selhání ledvin
- př. IgA nefropatie (choroba Bergerova) - mezangioproliferativní GN
- porucha imunoregulace se zvýšenou produkcí IgA
- IgA se ukládají v mezangiu a aktivují komplement alternativní cestou
- **je to imunokomplexový typ** → **antigenem** je infekční agens → hlavně **viry**, ale i některé antigenní složky potravy → např. **gluten**
- pro imunokomplexy s IgA je typické, že nemají velkou schopnost aktivovat komplement → proto ani zánětlivá odezva není velká

## PROTEINURIE A HEMATURIE - TYPY, PŘÍČINY, DG. KRITERIA, PŘÍKLADY, NÁSLEDKY.

### PROTEINURIE A HEMATURIE

= klinické příznaky, které mohou poukazovat na postižení ledvin, nezdědka vznikají i z extrarenálních příčin

- jsou často spojené s poškozením **GF membrány**

### RENÁLNÍ FILTRACE

**A. FILTRAČNÍ MEMBRÁNA** je 4-vrstevná:

1. vrstva: **fenestrované endotelie** kapilárního klubíčka glomerulu + **lamina rara interna** (obsahuje molekuly **proteoglykanu a heparansulfátu** (nesou **záporný náboj** - záporný náboj odpuzuje záporně nabitě proteiny krevní plazmy)
2. vrstva: **bazální membrána** (lamina densa), základem je kolagen IV
3. vrstva: **lamina rara externa** → vrstva **heparansulfát a proteoglykan**, na ni **nasedá vrstva z podocyty** (zachycuje látky, které prošly předchozími etážemi, prošlé proteiny mohou být **endocytovány podocyty**)
4. vrstva = **štěrbínová membrána** (**nefrin** – nefrotický syndrom finského typu) → tenké vláknité makromolekuly mezi podocyty, tvoří síto

**B. FILTRACE ZÁVISÍ NA MOLEKULOVÉ HMOTNOSTI:**

- **molekuly do 7 kDa** (kilodalton) – volně procházejí (*B-mikroglobulin*)
- **molekuly mezi 7 – 70 kDa** (*myoglobin, ab dimer hemoglobinu, albumin*) - přestupují omezeně, při selektivní proteinurii
- **molekuly nad 70 kDa** (*fibrinogen, imunoglobuliny G a M*) → nepoškozenou membránou neprocházejí

**C. FILTRACE ZÁVISÍ NA NEGATIVNÍM NÁBOJI** tzv. „**elektrostatické repulsní bariéry**“:

- všechny negativní náboje tvoří tzv. elektrostatickou repulsní bariéru → „odpuzuje negativní proteiny“
- bariéra **narušena zánětem!!!** → membrána začne selektovat proteiny jen na základě velikosti jejich molekul → **selektivní proteinurie**

### PROTEINURIE

= patologický symptom = **zvýšení proteinů v moči nad fyziologickou mez** (nad 0,15 g/24 hodin)

- **Mírná** proteinurie = 0,2— 2 g/24 hod
- **Středně těžká** = do 2 – 3,5 g/24 hod
- **Těžká** proteinurie = nad 3,5 g/24 hod (např. u **nefrotického syndromu!!**)

- **SPECIÁLNÍ diagnostickou jednotkou** = albumin:

- **mikroalbuminurie** = **200 až 300 mg** albuminu/24h, u diabetes mellitus (časná diagnostika poškození ledvin, ve fázi mikroalbuminurie je poškození ledvin při DM ještě reverzibilní!!)
- NORMOalbuminémie= méně než 0,03g/24h
- MIKROalbuminémie= 0,03-0,3g/24g; reverzibilní, DM, AH
- KLINICKY VÝZNAMNÁ = více než 0,3g/24h



- **KLASIFIKACE PROTEINURIÍ:**

**I. PREGLOMERULÁRNÍ (-RENÁLNÍ) PROTEINURIE:**

- preglomerulární proteinurie vzniká jako následek přítomnosti patologických proteinů o malé velikosti a elektroneutrálním pH, které snadno prostupují GF, která tak není poškozena
- **patologické proteiny** → *a, b dimer globinu- hemoglobin* (z rozpadlých erytrocytů), **myoglobin** ze svalů (rhabdomyolýza, např. Crush sy), *degradační produkty fibrinu*, *lehké imunoglobulinové řetězce* k nebo i při plazmocytomu (*Bence-Jonesova bílkovina*), amyloid

**II. RENÁLNÍ:**

**GLOMERULÁRNÍ:**

- podle selektivity:
  - **a) selektivní proteinurie** = poškození glomerulární membrány → **intaktní lamina densa, v moči dominuje albumin**, proteiny s větší molekulou zadrženy (především při ztrátě glykokalyxu z podocytů a poruchy negativního elektrického náboje GM) — ALBUMIN, TRANSFERIN
  - **b) neselektivní proteinurie** = větší strukturní **poškození** GM včetně **lamina densa, poškození podocytů a záchytných (štěrbínovitých) membrán** → **v moči albumin i plazmatické proteiny** a větší molekuly – transferin, imunoglobuliny, **fibrinogen**, erytrocyty
- **Degradační produkty fibrinu (FDP) v moči** jsou výsledkem odbourávání fibrinu vzniklého v Bowmanově pouzdře po předchozím proniknutí fibrinogenu z krevní plazmy, je to příznak rychle progredujících forem GN!!!

**TUBULÁRNÍ PROTEINURIE**

- porucha tubulů, toxické poškození, vrozená porucha
- nález proteinů v moči **při intaktních glomerulech a glomerulární membráně**
- → snížená zpětná resorpce malých plazmatických bílkovin, které se dostávají fyziologicky do glomerulárního filtrátu a jsou normálně zpětně resorbovány
- **PROTEINY NEABSORBOVANÉ Z TUBULŮ** = cystatin C, mikroglobuliny
- **ENZYMY Z TUBUL. BB UVOLNENÉ** = ALP, GGT
- v moči nejvíce zastoupen **b2 mikroglobulin**

**III. POSTRENÁLNÍ PROTEINURIE**

- bílkoviny z intersticia ledvin nebo průnik plazmy
  - Intersticiální nefritida → **POSTGLOMERULÁRNÍ**
  - Hemoglobin, ostatní bílkoviny plazmy → **VYVODNÉ CESTY MOČOVÉ**

**IV. FUNKČNÍ - PŘECHODNÁ PROTEINURIE:**

- **není porucha glomerulární membrány**, většinou způsobena **změnou hemodynamických poměrů** v glomerulu (především zvýšeným hydrostatickým tlakem v kapilárách glomerulu, srdeční selhání, epilepsie,...), je přechodná, neselektivní
- **ortostatická** – u mladých, často vysokých a štíhlých lidí (v souvislosti s hyperlordózou páteře)
- další → **pochodová proteinurie, proteinurie při srdečním selhání, při horečce, při fyzické námaze, u pacientů s arteriální hypertenzí a po jednostranné nefrektomii**
- **při infekci, při zátěži fyzické/psychické**



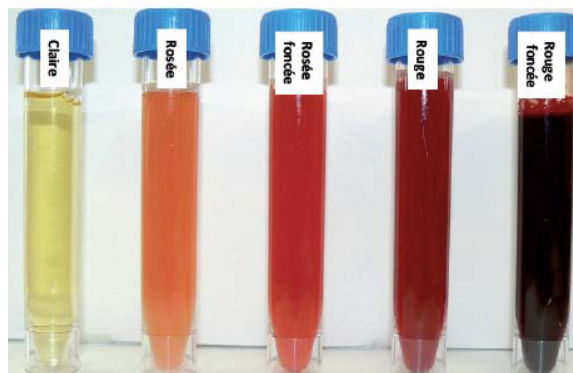
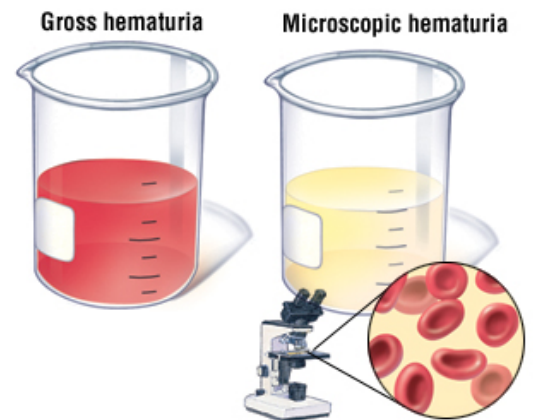
## HEMATURIE

= patologický symptom → vyznačující se **přítomností erytrocytů v moči**

- příčinou buď **krvácení z vývodných cest močových**, nebo **průnik erytrocytů glomerulární membránou**
- denně se fyziologicky vyloučí 2 – 4 mil. ery
- pokud pocházejí ery. z glomerulů, jsou **deformovány při průchodu** → projeví se při vyšetření sedimentu pod mikroskopem za použití fázového kontrastu

### • KLASIFIKACE:

- podle kvantity (intenzity):
  - **mikroskopická** → neviditelná příměs krve v moči (více než 4 erytrocyty na zorné pole v sedimentu pod mikroskopem)
  - **makroskopická** → viditelné červené zbarvení moči, je-li příměs krve alespoň 1ml na litr moči (pozor na vaginální krvácení u žen)
- podle etiologie:
  - **prerenální** → hemoragická diatéza při **trombocytopenii** nebo **koagulopatii**, též způsobená **léky**, hemolytická anémie (hemoglobinurie) !!!
  - **renální** →
    - **1. glomerulové choroby** – glomerulonefritidy, maligní hypertenze, extrémní fyzická zátěž (dlouhý běh) nebo bolest
    - **2. tubulointersticiální choroby** – infekce, intersticiální nefritida, polycystické ledviny, trauma, nádor, nefrolitiáza
      - pro renální původ dále svědčí **současný výskyt proteinurie** (jev proteino-erytrocytární disociace u postrenálních hematurií)
  - **postrenální** → **konkrementy**, **hemoragická cystitida a uretritida**, **tumor** (často první projev u papilomů nebo tumorů měchýře), onemocnění **prostaty**



## 60. PATOFYZIOLOGIE AKUTNÍHO SELHÁNÍ LEDVIN – PŘÍČINY, FÁZE, PŘÍZNAKY, METABOLICKÉ DŮSLEDKY.

### AKUTNÍ RENÁLNÍ SELHÁNÍ

= náhlé snížení schopnosti ledvin vylučovat z organismu zplodiny metabolismu (dusíkaté a kyselé katabolity)

#### A. PŘÍČINA:

- **azotemie** (kumulace dusíkatých látek v organismu) s poruchou vnitřního prostředí (někdy i s uremickým syndromem)

#### B. PODLE PŘÍČINY ROZDĚLUJEME:

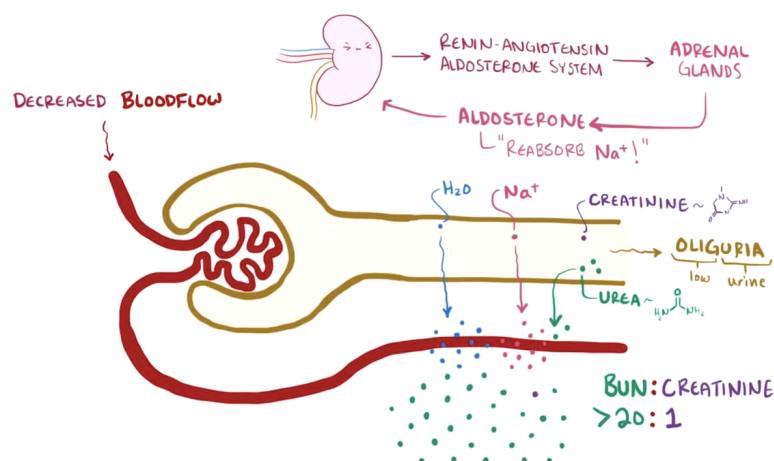
- **prerenální** – způsobeno nedostatečnou perfuzí ledvin (např. při šoku, selhání cirkulace – dehydratace, ztráta krve)
- **renální**
- **postrenální** – blokáda odtoku moče (obstrukce močových cest kameny/nádory)

### AKUTNÍ PRERENÁLNÍ POŠKOZENÍ

- **40 – 80% všech ASL**, náhlé snížení funkce ledvin v důsledku **renální hypoperfúze** – vlivem toho *reverzibilně* dochází k **poklesu GF**
- nutriční oběh ale není porušen, po úpravě průtoku dochází k rychlé normalizaci
- **ETIOPATOGENEZE:**
  - **HYPOVOLEMIE** - snížení intravaskulárního objemu
    - **objemová deplece** → *krvácení, ztráty GIT a močí, pocení, nedostatečná hydratace*
    - **objemová redistribuce** → *přesun tekutin do třetího prostoru* – pankreatitida, peritonitida, popáleniny, nefrotický syndrom, periferní vazodilatace – sepse, hypotenziva, anafylaxe  
→ **aktivace RAAS**, antidiuretického hormonu → retence Na<sup>+</sup> a vody s udržením perfuze životně důležitých orgánů  
+ **angiotenzin II** udržuje kontrakci eferentní arterioly dostatečný tlak v glomerulu a GF
  - **snížený srdeční výdej** - nemoci myokardu, perikardu, plicní embolizace
  - **poruchy intrarenální hemodynamiky**
    - inhibitory syntézy prostaglandinů (NSA, kys. acetylsalicylová)
    - vazodilatátory eferentní arterioly (inhibitory ACE)
    - vazokonstrikční léky (alfa -adrenergní látky, angiotenzin II), cyklosporin, hepatorenální syndrom → silná intrarenální vazokonstrikce
  - **hyperviskózní syndrom** – polycytemie



Obr. 15.11. Příčiny akutní tubulární nekrózy



### AKUTNÍ RENÁLNÍ POŠKOZENÍ

#### - PŘÍČINY:

- **nemoci glomerulů**: akutní nebo rychle progredující **glomerulonefritida**
  - otok → ↓ tlakový gradient = ↓ GF
- **vaskulitidy** - Wegenerova vaskulitida, polyarteritis nodosa
- **tubulointersticiální nefritidy**:

- **akutní tubulární nekróza** – příčina:
  - **ischemická** (ischemické poškození tubulů jako následek hypoperfuzi ledvin) → další ischemie snižuje tvorbu vazodilatačních působků a stimuluje tvorbu vazokonstrikčních → prohloubení ischemie → nekróza tubulárních buněk
    - odloupané tubulární buňky mohou **ucpat lumen tubulů** → ↑ intratubulární tlak a zastaví se GF
  - **toxická** – účinek ATB, těžké kovy, chemoterapeutika, imunosupresiva (cyklosporin – intrarenální konstrikce aferentní arterioly)
- **akutní infekční intersticiální nefritida** – příčiny: **přímý průnik infekčního agens**, imunitní odpověď na systémovou infekci nebo poškození následkem **alergické reakce** na podaná antibiotika (hypersenzitivita I, IV)

### AKUTNÍ POSTRENÁLNÍ POŠKOZENÍ

- **PŘÍČINA:** *konkrementy- urolithiasa, hyperplazie prostaty, tumor, hematoma..*
- **PATOGENEZE:**
  - překážka v močových cestách → zadržování moči a **vzestup hydrostatického tlaku** nad překážkou (jakmile tento tlak vyrovná hodnoty tlaku v tubulárním systému a v glomerulech, ledvina přestává fungovat)
    - SNÍŽENÍ GF
    - ZVÝŠENÁ reabsorpce Na<sup>+</sup>, urey, vody → ↑ koncentrace moče, osm > 500 mosmol/l
    - dále → **DESTRUKCE TUBULÁRNÍCH BB** → ↓ reabsorpce Na<sup>+</sup>, urey, vody → ↓ koncentrace moče, osm < 350 mosmol/l
  - obstrukce **obou** močových, močového měchýře nebo uretry (hypertrofie prostaty) způsobí klinicky **manifestované akutní selhání ledvin**
  - **TERAPIE:** odstranění příčiny obstrukce
  - pokud je postižení jednostranné, může výpadek kompenzovat druhá ledvina

### HUS= HEMOLYTICKO-UREMICKÝ SYNDROM

- **ENDOTOXIN** v krvi → endotel → MIKROTROMBY
- **KLASICKÁ FORMA:**
  - shiga like toxin (90% E.coli) → VEROTOXIN- poškozuje endotel
    - 1. fáze= průjem
    - 2. fáze= horečka, ikterus, mikroangiopatická hemolytická anémie, trombocytopenická purpura, akutní renální selhání = poškození endotelu glomerulu
- **OSTATNÍ FORMY:** kongenitální, léky, HIV, systémový lupus ! NEPŘEDCHÁZÍ PRŮJEM !

### ZMĚNY VNITŘNÍHO PROSTŘEDÍ V PRŮBĚHU ASL:

- v plazmě → **hyperkalémie, retence vody, zvýšená koncentrace urey, kreatininu a kys. močové, ↑ aminokyselin a metabolická acidóza** (snížené vylučování H<sup>+</sup> iontů, zdrojem jsou anorganické i organické kyseliny vznikající v metabolismu)
  - **hyperkalémie** > 7 mmol/l → **arytmie**
  - retence vody způsobí zvýšení intravaskulárního objemu → **objemové přetížení srdce** → hypertenze → tlakové přetížení → **překrvení až edém plic**
  - další příjem tekutin + metabolická voda → zředění tělesných tekutin, snížení osmolality intracelulárně i extracelulárně → **hyponatrémie**, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení objemu jednotlivých orgánů i mozku → zvýšení intrakraniálního tlaku, **mozková ischemie a hypoxie** → bolesti hlavy, nauzea, zvracení, různé stupně poruch vědomí

### FÁZE ASL:

1. **iniciální:** pokles diurézy během dnů (nebo i hodin)
2. **oligurická:** první 1-3 dny, při nefrotoxickém poškození trvá 10-14 dní, **hyperhydratace, hyperkalemie, ↑ kreatinin v plazmě**
3. **polyurická:** pozvolné ↑ GF – diuréza až 5-6l/den, ztráty solí ledvinami, **dehydratace, hypokalemie**
4. **zotavení:** pozvolná úprava renálních funkcí

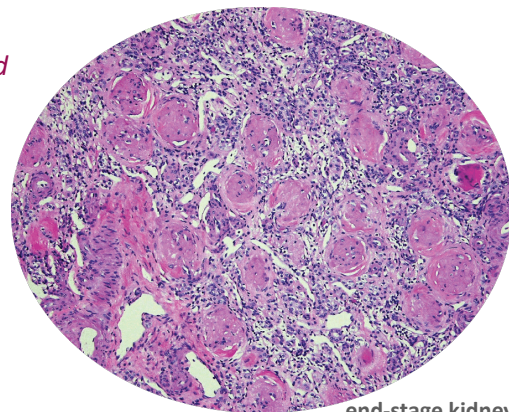
## 61. PATOFYZIOLOGIE CHRONICKÉHO SELHÁNÍ LEDVIN – PŘÍČINY, PŘÍZNAKY, METABOLICKÉ A KLINICKÉ DŮSLEDKY. UREMICKÝ SYNDROM.

### CHRONICKÉ SELHÁNÍ LEDVIN

= stav ireverzibilního a progredujícího porušení ledvin s postupným zánikem glomerulů a nefronů a všech renálních funkcí (nevratné selhání ledvin = „end stage kidney“)

#### - PŘÍZNAKY:

- GF obvykle dlouhodobě nižší než 25ml/min
- retence **dusíkatých látek**
- neschopnost regulovat metabolismus **vody a elektrolytů**
- **PORUCHA ENDOKRINNÍCH FUNKCÍ LEDVIN** (↓ EPO, D3, ↑ inzulin, parathormon, glukagon, leptán)
- bez léčby se rozvíjí soubor klinických příznaků v důsledku hromadění dusíkatých látek v organismu zvaných jako **uremický syndrom**



end-stage kidney

#### - PŘÍČINY:

- chronické **záněty** (atrofie kůry, intersticiální zánět), tvorba cysty
- chronická **hyperperfuze** a hyperfiltrace při systémové hypertenzi nebo DM I. typu
- bakteriální infekce „**pyelonefritida**“
- **léky** indukované alergické a **toxické** reakce
- intratubulární **obstrukce**

### METABOLICKÉ ZMĚNY CHRI/CHSL:

- chronické onemocnění ledvin přechází v chronickou renální insuficienci a ta pak přechází plynule (individuálně různě rychle) do CHSL → metabolické změny

#### a) **kreatinin, močovina a kys. močová**

- **koncentrace** kreatininu v séru i při dietním omezení a vyrovnaném metabolickém stavu organismu postupně **stoupá**, výrazné **při snížení GF** na 25 – 20%
- kyselina močová → se podílí na rozvoji CHRI tubulointersticiálním poškozením

#### b) **dyslipidémie a hyperlipidémie** (u pacientů bez nefrotického syndromu)

- ↑ **tvorba** a nedostatečné odbourávání **TAG + VLDL** + částečně IDL, ↓ **HDL** a poměru HDL/cholesterol, celkový cholesterol normální nebo ↑

#### c) **kardiovaskulární komplikace**

- arteriální hypertenze (hypervolémie, případně zvýšená sekrece reninu), hyperlipoproteinémie, DM, → **akcelerace arteriosklerózy + zvýšený výskyt KVS chorob**

#### d) **endokrinní změny při CHRI/CHSL**

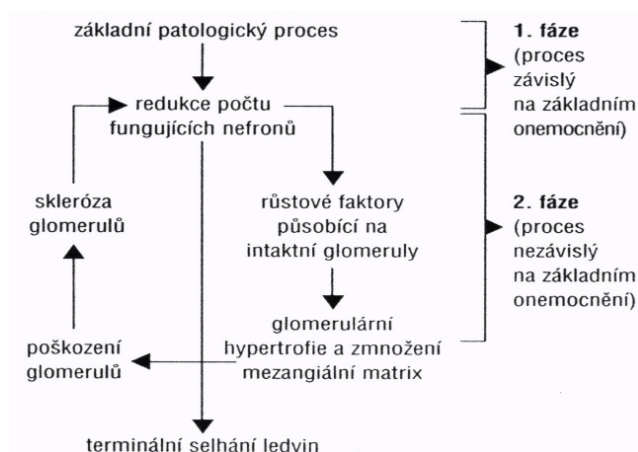
- ↑ hladina parathormonu, insulinu, STH, prolaktinu, LTH, gastrinu, TSH
- naopak ↓ hladina erythropoetinu, 1,25-cholecalciferolu (nedostatek aktivní formy vitamínu D – vážne jeho konečná hydroxylace v ledvinách), somatomedinu

#### e) **změny GIT traktu**

- vlivem zvýšené produkce gastrinu (navozené parathormonem) dochází k výraznému okyselení žaludku – riziko erozivní gastritidy až peptického vředu
- přítomnost urey ve slinách mj. působí nechutenství – anorexie
- hemoragické průjemy

#### f) **voda a ionty sodíku a draslíku**

- jeden z prvních projevů **renální insuficience** je ztráta koncentrační schopnosti ledvin → dochází k vylučování velkého množství moči = **polyurii** → tento stav = **diabetes insipidus renalis** (oproti hypotalamické formě jsou ztráty tekutin menší)
- naopak **retence tekutin** – projev **pokročilé poruchy** ledvin
- může se vyvinout **depleční hyponatrémie** při omezení soli v dietě a při terapii diuretiky



- u dialyzovaných se naopak může vyvinout **hypernatrémie** a hypervolémie s hypertenzí.
- hodnoty draslíku kolísají, nemocní s polyurií mají *hypokalémii*, naopak při nadměrném příjmu draslíku → *hyperkalémie*
- obecně CHRI/CHSL = **hyperkalémie**

#### g) **ABR**

- ztráta acidifikační schopnosti ledvin (narušení schopnosti vylučovat  $H^+$ ) vede k rozvoji **metabolické acidózy** → snižuje se pH krve,  $HCO_3^-$  a  $pCO_2$
- těžká acidóza způsobí až dechové obtíže → acidotické **Kussmaulovo dýchání**
- příčiny acidózy: ↓ exkrece aniontů (fosfátů, sulfátu, urátu), ↓ tubulární resorpce  $HCO_3^-$  + porucha v sekreci vodíkových iontů

#### h) **porucha kalcia a fosfátů**

- ↓ **koncentrace kalcia**, ale nejsou přítomny tetanie, jelikož díky ↓ pH (acidóze) dojde k vzestupu podílu ionizovaného kalcia
- pokles střevní resorpce Ca
- **zvýšení** plazmatické hladiny **fosfátů** (↓ vylučování fosfátů) → stimulace ke **zvýšenému vylučování PTH** → zvýšená mobilizace Ca z kostí
- dochází k tvorbě komplexů  $Ca^{2+}$  s fosfáty (= špatně rozpustný kalciumfosfát), což způsobí pokles koncentrace  $Ca^{2+}$  = **hypokalcémii** – ta stimuluje výdej PTH (*sekundární hyperparathyreóza*) => bere vápník z kostí – **vzniká renální osteoporóza**

#### i) **hematologické poruchy**

- anémie → nedostatek EPO

### UREMICKÝ SYNDROM

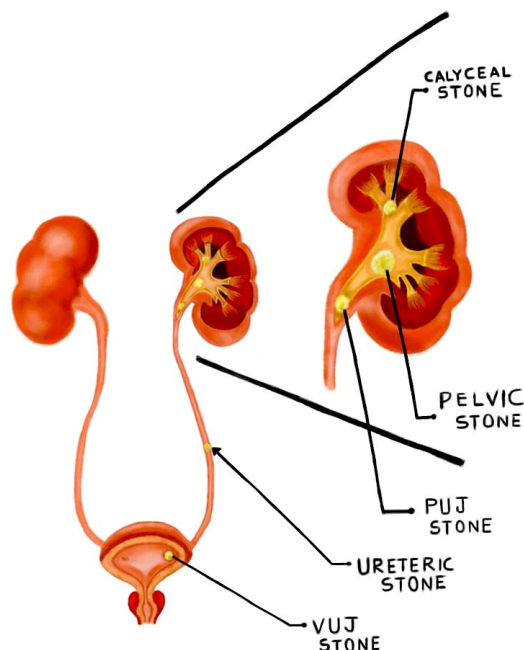
- **uremický syndrom** vzniká důsledkem hromadění dusíkatých látek v organismu a poruch vodní a elektrolytové rovnováhy při akutním či chronickém selhání ledvin
- důsledky CHRI/CHRS → řada změn a symptomů dotýkajících se vnitřního prostředí a fce orgánových systémů → označují se jako **UREMICKÝ SYNDROM**
- **PROJEVY:**
  - **postižení GIT** → krvácení, stresový vřed, erozivní gastritida, uremický GIT syndrom, nauzea, zvracení, anorexie
  - **kardiovaskulární systém** → uremická perikarditida, arteriální hypertenze, myokardiální dysfunkce (kardiomyopatie), arytmie, rychlý rozvoj aterosklerózy
  - **dýchací systém** → plicní edém, pleuritida
  - **hematologické komplikace** → normochromní, normocytární anemie (hemodiluce, hemolýza, krvácení), poruchy hemokoagulace mohou být způsobeny trombocytopenií, trombocytopatií i poruchou koagulačních faktorů (seps, léky, toxiny, DIC apod.), dysfunkce leukocytů
  - **neurologické poruchy** → insomnie, letargie, somnolence nebo naopak zvýšená dráždivost, zmatenost, křeče, anorexie (↑ leptin), senzorická periferní neuropatie, impotence u mužů
  - **kosterní a svalový systém** → osteomalacie, osteitis fibrosa, osteoporóza („renální osteodystrofie“), svalová slabost, dna
  - **kůže** → svědění, žlutá pigmentace
  - **ABR** → metabolická acidóza se zvýšenou aniontovou mezerou
  - **endokrinní systém** → sekundární hyperparathyreóza, nedostatek EPO, zvýšená rezistence na inzulin, amenorea
  - **hlavní změny koncentrace elektrolytů** → hyperkalémie, hyperfosfatémie, hyponatrémie, hypokalcémie, hypermagnezémie, snížení koncentrace bikarbonátu, retence tekutin, hyperlipidémie, hyperurikémie, zvýšení koncentrace močoviny, kreatininu a AMNK
  - **foetor azoticus** → vylučování močoviny slinami → rozklad za vzniku amoniaku → zápach z úst
- **TERAPIA:** dieta, medikamenty, hemodialýza, peritoneální dialýza, transplantace ledviny



## 62. UROLITIÁZA – PATOGENEZE, TYPY KAMENŮ, KOMPLIKACE.

= **tvorba a přítomnost** močových konkrementů, která může probíhat v různých částech močových cest:

- **nefrolitiáza** (v dutém systému ledvin)
  - **ureterolitiáza** (v močovodu)
  - **cystolitiáza** (v močovém měchýři)
  - **uretrolitiáza** (v močové trubici)
- časté onemocnění, postihuje až 5-10% populace, častěji u mužů, obvykle mezi 2.- 3. dekadou
  - **SLOŽENÍ** kamenů je variabilní - nejběžnější (75%) = ze solí **kalcia** (fosfátové či oxalátové)
  - **TVAR** kamenů je variabilní:
    - **močový písek** (krupice)
    - **solidní kameny nepravidelného tvaru** – rostou apozicí (vrstevnaté ukládání)
    - **odlitkové kameny** – rostou až vyplní příslušný prostor - vznikají v pánvičce, kalichu (! nebezpeční → chirurgicky jsou neřešitelné, nelze je odstranit ultrazvukovou vlnou, způsobují hypofunkci ledviny, takto postiženou ledvinu je nutné chirurgicky odstranit)
    - **velké kameny** - v močovém měchýři



**SLOŽENÍ:** ledvinové kameny jsou tvořeny krystalickým jádrem s organickou matrix

**TYPY KAMENŮ** (pořadí podle četnosti)

- **oxalátové konkrementy** (60% kamenů)
  - ze **šťavelanu vápenatého**, vznik v **kyselé i zásadité** koncentrované moči, při *dehydrataci*, při nedostatečném příjmu vody, stáza moči, ojediněle jako důsledek vylučování oxalátu při oxalurii (šťavelany v moči)
  - malé ostnité, tvrdé a tmavé
- **urátové konkrementy**
  - vznik při přesycení moči uráty, kyselina močová se v **kyselém prostředí** rozpouští špatně → snadněji precipituje, vyskytují se při **hyperurikemickém** syndromu, konzumaci stravy s ↑ obsahem purinů, často je etiologie idiopatická, často u léčby nádorových onemocnění a polycytémií cytostatiky
  - rezavě hnědé, kulaté, různý stupeň tvrdosti
- **fosfátové konkrementy**
  - fosforečnan amonno-hořečnatý, u **infekcí mikroby**, kteří produkují ureázu → štěpí močovinu → amoniak → **↑ pH moči** → precipitace fosfátů
  - solitární, šedobílé měkké
- **xantinové konkrementy**
- **cystinové konkrementy**

**VZNIK:**

- vzniká **narušením funkční rovnováhy** mezi vylučováním *odpadních látek* a konzervací *vody* v organismu
- člověk denně vyloučí v rozpuštěné formě až **60-70 g odpadních pevných látek** (40% látek anorganických)
- konkrement vzniká z **hypersaturovaného roztoku** (počáteční krystalizací jádra, pak roste apozicí dalších krystalů a následně aglomerací více paralelně vznikajících krystalů)

### • LITHOGENNÍ LÁTKY

- **PRO:** Ca,  $\text{PO}_4^{2-}$ , oxaláty (šťavelan), kys. močová
- **ANTI:** Mg, citráty, Zn

### • RIZIKOVÉ FAKTORY:

a) **porucha na straně exkrece odpadních látek**

- **hyperkalciurie**
  - Extrarenální příčiny:



- primární hyperparathyreóza, hypervitaminóza D, imobilizace, kostní metastázy, diuretika, sarkoidóza, RTAc
  - Intrarenální příčiny:
    - ↓ resorpce Ca<sup>2+</sup> v tubulech při poškození Henleovy kličky, či distálního tubulu
  - **hyperoxalurie**
    - vzácná – při CF – insuficienci pankreatu
    - malabsorpční syndromy → přednostní vazba Ca<sup>2+</sup> na jiné než oxalátové anionty (např. na MK, fosfáty) → ↑ vstřebávání oxalátů
  - **hyperurikosurie** – dna – zvýšená hladina kyseliny močové
  - **hypercystinurie** – vrozená metabolická proucha
- b) porucha konzervace vody a další faktory**
- **dehydratace** - ↓ příjem tekutin, ↑ výdej tekutin → hyperosmolarita moči
  - **změna pH moči** -   ↓ pH – precipitace kyseliny močové, cystinu  
                               ↑ pH – precipitace Ca, fosfátů
  - **stáza moči** - obstrukce
  - **infekce močových cest** - změna pH moči (ureázová aktivita: *Proteus*, *Pseudomonas*, *Ureaplasma*, *Klebsiella*)
  - **pohlaví** - muži 2-3 krát častěji

### PROJEVY A DŮSLEDKY UROLITIÁZY:

- **hematurie** – **mikro-** nebo **makroskopická** → poranění vývodných cest
- **renální kolika** → BOLESTI V BEDERNÍ OBLASTI
- **obstrukce močových cest** → pyelonefritida, infekce až urosepsy

### KOMPLIKACE:

- obstrukce močových cest → stagnace moče → vzniká **HYDRONEFRÓZA** (tj. tlaková atrofie parenchymu ledviny a patologické rozšíření pánvičky a kalichů – může vést k ASL, ↑ riziko ascendentní infekce)
- při dlouhodobé obstrukci vzniká hnisavá **pyelonefritida** (ascendentní infekce), která může skončit **urosepsí**

**LÉČBA:**

- 85% kamenů se vyloučí spontánně, kameny větší než 6mm vyžadují lékařský zákrok (např. za pomoci zvukových vln, kdy dochází k roztržštění kamenů, příp. užití laseru, ultrazvuku apod.)

## 63. PATOGENEZE LEDVINNÝCH ONEMOCNĚNÍ Z EXTRARENÁLNÍCH PŘÍČIN.

### EXTRARENÁLNÍ PŘÍČINY LEDVINNÝCH ONEMOCNĚNÍ

#### 1) Hepatorenální syndrom

- je **funkční selhání ledvin** při jaterním onemocnění s portální hypertenzí (typicky po jaterní cirhóze), stav se lepší po transplantaci jater
- při hypertenzi portálního systému → vylučování **vazodilatačních látek**, ale **ledvina** reaguje vylučováním **vazokonstrikčních látek**
- při cirhóze v důsledku zúžení cévního řečiště v játrech dochází k **městnání krve** v portálním oběhu, v kapilárách stoupá hydrostatický tlak a do břišní dutiny se filtruje ↑ tekutiny (**ascites**)
- jaterní sinusy mají vysokou propustnost pro bílkoviny → do ECT pronikají plazmatické proteiny (mj. poškozený jaterní parenchym produkuje ↓ bílkovin) – vzniká hypoproteinemie, jejímž důsledkem je zvýšená filtrace plazmatické vody a tím rozvoj periferních edémů – **hypovolemie**
- v krevním oběhu dochází k **periferní vazodilataci**: ve střevě se tvoří vazodilatační látky (látka P), bakterie uvolňují endotoxiny → normálně tyto látky detoxikovány v játrech, ale nyní jdou do cirkulace
- hrozí pokles TK, což vede k masivní **aktivaci SY** → vyvolá snížený průtok krve ledvinami = pokles GF → to podnítl uvolnění reninu s tvorbou angiotenzinu II, sekreci ADH a aldosteronu → zvyšují tubulární resorpci vody a NaCl (což způsobí ztráty K!) a ledviny vylučují malé objemy vysoce koncentrované moči (oligurie)
- za normálních okolností stimuluje renální ischemie uvolňování prostaglandinů = zabrání dalšímu omezování průtoku krve ledvinami – avšak je nedostatečná tvorba prostaglandinů
- **DŮSLEDKY: selhání ledvin** s ↓GF (snížený průtok krve ledvinami), oligurie, anurie, hyponatrémie v důsledku retence vody

#### 2) Hemolyticko-uremický syndrom

- syndrom sdružující **akutní renální insuficienci**, trombocytopenii a hemolytickou anémii
- podkladem je poškození ledvinných glomerulů ale i cév jiných orgánů verotoxinem, při infekci *E. Coli* (EHEC)
- **PROJEVY**: spočívají v poškození postižených orgánů – **selhání ledvin s oligurií, anurií**, trombotická mikroangiopatie vedoucí k hemolýze erytrocytů, poškození orgánů z důvodu hypoxie, krvácivé projevy

#### 3) Hyperkalcémie

- **PŘÍČINY**: chronická **hyperparatyreóza** (primární, sekundární), **plazmocytom** či metastázy v kostech, intoxikaci vit. D., rozsáhlá poranění, transfúze, dieta, sarkoidóza
- **DŮSLEDKY**: hyperkalcémie vede k **zvýšenému vylučování  $\text{Ca}^{2+}$**  ledvinami → ukládání  $\text{Ca}^{2+}$  v ledvinách → **tubulointersticiálnímu poškození** (nejprve porucha Henleovy kličky, distálních tubulů a sběracích kanálků poté zánět přestupuje do interstitia) → **nefrokalcinóza** → ledvinové selhání, dlouhodobá **hyperkalciurie** → urolitiáza.

#### 4) Chronický deficit draslíku (hypokalémie) – kaliopenická nefropatie

- **PŘÍČINY**: hyperaldosteronismus,...
- **DŮSLEDKY**: v tubulech se objevují **nekrotické změny** (glomeruly neporušené), ↓ **koncentrační schopnosti ledvin** → polyurie, polydypsie, nykturie → dlouhodobá deplece K

#### 5) DM

- **Hyperglykémie** → osmotická diuréza – **glykosurie** ( $>10 \text{ mmol/l}$ ) – glukóza s sebou bere  $\text{H}_2\text{O}$  a nastává hypovolémie, kompenzována polydipsií, nicméně hrozí „**hyperosmolární dehydratace**“, hypotenze
- **Diabetická glomerulonefroskleróza** = (*Kimmel-Wilsonův syndrom*) = mikroangiopatie – ztlustění bazálních membrán glomerulárních kapilár a zvětšení glomerulů

#### 6) Poškození ledvin arteriální hypertenzí (maligní!! nad 180 torr)

- hyperperfúze glomerulů – hyperfiltrace – poškození glomerulů a stimulace mezangia k produkci extracelulární matrix – sklerotizace glomerulů – poškození tubulů – atrofie tubulů a celých nefronů – fibrotizace interstitia – sraštění ledviny – insuficience – selhání

### 7) Dna – nefropatie (primární a sekundární hyperurikémie!!), porucha metabolismu purinů

- **Urolitiáza** – konkrementy kys. močové, 10-25 % nemocných
  - přesycení moči uráty, nízké pH, malá diuréza, většinou idiopatické urátové konkrementy bez ↑ c kyseliny močové
- **Intersticiální dnová nefritida** – způsobená ukládáním natriumurátu, lymfocytární infiltrace → fibróza v oblasti papil a dřeni
- zhoršuje se koncentrační schopnost ledvin (albuminurie - 20-40% nemocných dnou, renální hypertenze – mírná!!)

### 8) Renální sarkoidóza

- renální poškození je poměrně vzácným projevem sarkoidózy, **probíhá jako granulomatózní zánět** parenchymu ledvin a jen výjimečně se manifestuje jako *granulomatózní ischemická nefritida*, či *poškození glomerulů!!!*

### 9) Renální amyloidóza

- amyloidóza je systémové onemocnění spočívající v **ukládání konkrementů patologické bílkoviny** – amyloidu v orgánech
- amyloidóza může být *primární* (doprovází nádorová onemocnění) = myelom, lymfom,..., či *sekundární* (doprovází chronické zánětlivé onemocnění) = revmatická artritida,...

### 10) Nefropatie při neoplastických onemocněních

- lymfomy, leukémie, adenokarcinomy plic, tlustého střeva, žaludku, prsa mohou vést k vývoji **idiopatické membránové glomerulopatie**, histologicky dominuje fokální, nebo segmentální **proliferativní glomerulonefritida**, nebo amyloidóza
- klinicky se projevuje **NEFROTICKÝM SYNDROMEM**
- dochází k ukládání cirkulujících imunokomplexů, **složených z nádorových antigenů a protilátek**

### 11) Srdeční insuficience

- ↓ průtok krve ledvinami → ↓GF → sekundární hyperaldosteronismus → retence sodíku, vylučování draslíku → kaliová deplece

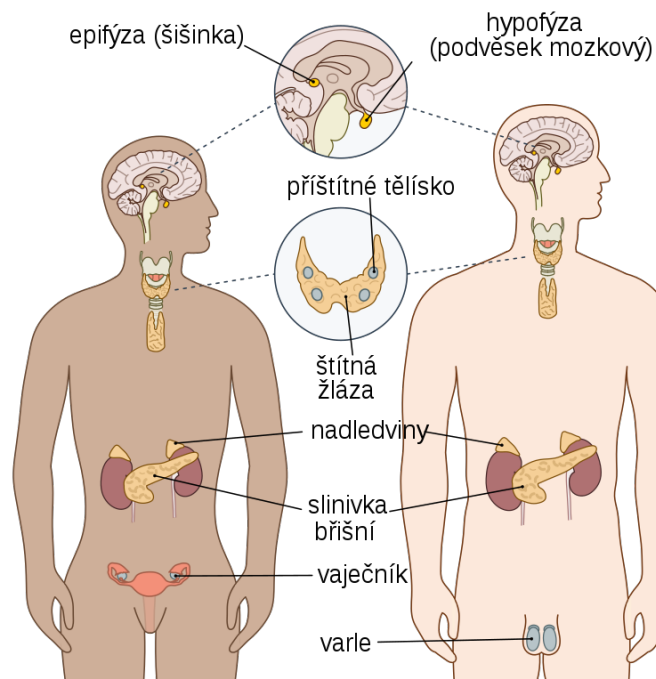
### 12) Crush syndrom → myoglobinurie (*rhabdomyolýza*) → porucha funkce ledvinových tubulů → GF selhání ledvin

## 64. HIERARCHIE ENDOKRINNÍHO SYSTÉMU A JEJÍ VÝZNAM V PATOGENEZI. NEGATIVNÍ ZPĚTNÁ VAZBA A ENDOKRINNÍ PORUCHY.

### ENDOKRINNÍ SYSTÉM

= **kontrolní systém endokrinních žláz**

- vylučují chemické "posly" — **hormony**, které cirkulují v těle v krevním oběhu → ovlivňují vzdálené orgány
- oblast medicíny zabírající se poruchami endokrinních žláz je **endokrinologie**, odvětví **interní medicíny**
- **SYSTÉM** řídí a koordinuje spolu s nervovou soustavou činnost organismu
- **PODÍLÍ** se na
  - udržení **homeostázy**,
  - **iontové a vodní** hospodářství,
  - reguluje metabolismus,
  - odezvě organismu na **stres** a
  - je hlavní regulátorem **růstu a reprodukce** jedince
  - řídí **tělesný a psychický vývoj**
- **ROZDÍL** od NERVOVÉ SOUSTAVY:
  - rychlost odezvy na podnět je **pomalejší**
  - i odeznívá pomaleji
  - má dlouhodobý charakter
- **VYUŽÍVÁ** chemické sloučeniny- **HORMONY**:
  - **steroidní**- pohlavní hormony, hormony kůry nadledvin
  - **AMK**- adrenalin, noradrenalin
  - **peptidové povahy** - oxytocin, vasopresin, i ostatní



### ŽLÁZY S VNITŘNÍ SEKRECIÍ – MECHANIZMUS:

1. **SYNTEZA HORMONŮ** (preprohormony → prohormony → hormony)
2. **UVOLNĚNÍ DO KRVĚ** (některé **volné**- biologicky účinné, jiné **vázané** na vazební proteiny)
3. **VAZBA NA RECEPTOR**

#### A. MEMBRANOVÝ RECEPTOR

- aktivace adenylcyklázy → cAMP
- série fosforylačních reakcí → ...
- ... → aktivace buněčné funkce (změna aktivity enzymů)

#### B. CYTOSOLOVÝ/JADERNÝ RECEPTOR

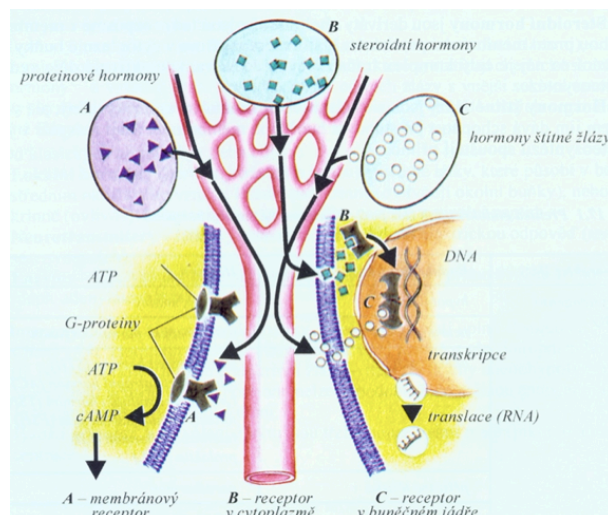
- transport do jádra → aktivace proteosyntézy

4. účinek na >> PERIFERNÍ TKÁŇĚ (SVALY, KOSTI, TUKOVÁ TKÁŇ)
5. účinek na >> tkáň jiných endokrinních žláz → hormony TROPNÍ

**! Hormon – jako první posel informace, po navázání na receptor dochází k aktivaci tzv. „druhých poslů“**

\* **SYSTÉM DRUHÝCH POSLŮ:**

- Cyklický adenosinmonofosfát - cAMP
- Cyklický guanosinmonofosfát – cGMP
- Inozitoltrifosfát - IP<sub>3</sub>
- diacylglycerol - DAG
- Ca<sup>2+</sup> ionty



### TYPY SEKRECE:

**STÁLÁ** SEKRECE - hormony štítné žlázy

**PULZNÍ** SEKRECE- GnRH (gonadoliberin)

Sekrece dodržující **cirkadiální rytmus** - cca 24h — hormony z kůry nadledvin

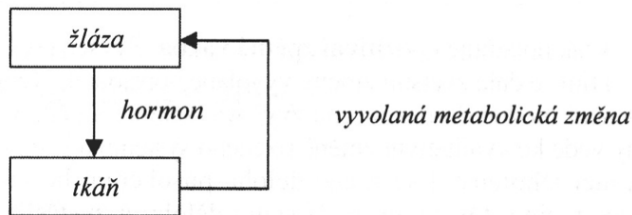
Sekrece **s měsíčním kolísáním**- ženské pohlavní hormony

Sekrece **“on dimand”** — dle potřeby - př. inzulin. regulující hladinu glu v krvi

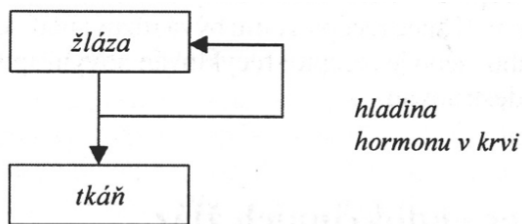
## ŘÍZENÍ FUNKCE ENDOKRINNÍCH ŽLÁZ- NEGATIVNÍ ZPĚTNÁ VAZBA

- **ZPĚTNÁ VAZBA** = hladina hormonu v krvi nebo změna, kterou vyvolal, mění intenzitu jeho další sekrece
- **NEGATIVNÍ ZPĚTNÁ VAZBA** = zvýšené množství produktu nad danou hranici vede k utlumení činnosti NEBO snížené množství produktu vede k povzbuzení činnosti
- EXISTUJE I POZITIVNÍ ZPĚTNÁ VAZBA: produkt ovlivňuje činnost pouze pozitivně
  - ve smyslu zvyšování hladiny hormonu a tím i vystupňování jeho účinku
  - tato cesta vede k nestálosti systému až k jeho destrukci
  - JE PODKLADEM VZNIKU NEMOCI
  - VÝJIMKA= POROD

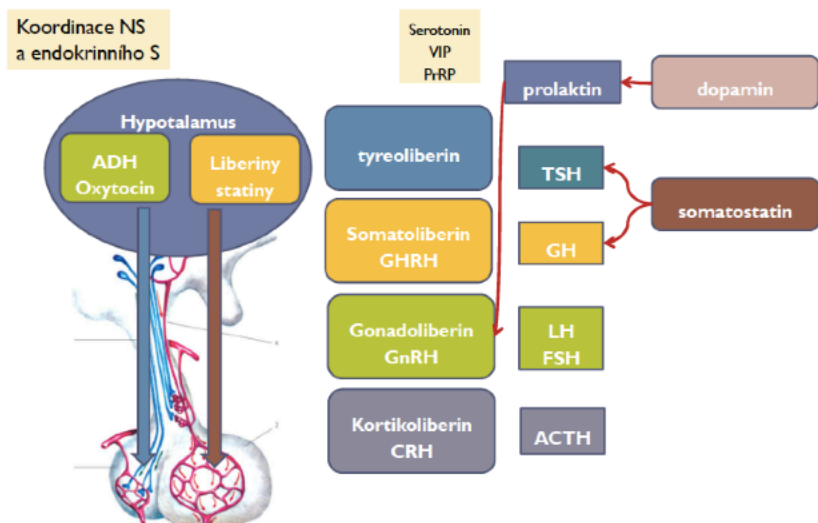
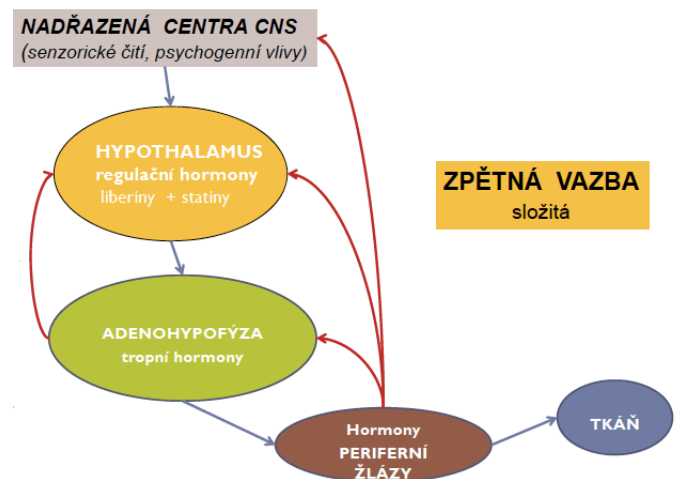
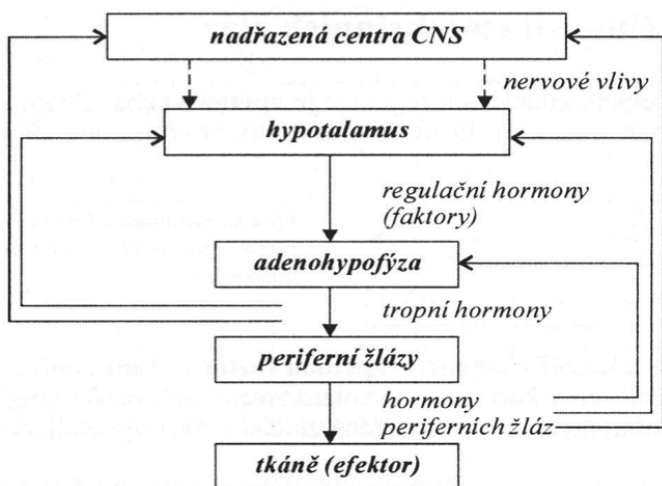
- **JEDNODUCHÁ NEGATIVNÍ ZPĚTNÁ VAZBA:** produkce hormonu je regulována změnou (např. v chemickém složení krve) vyvolanou hormonem



- **SLOŽITÁ NEGATIVNÍ ZPĚTNÁ VAZBA:** produkce hormonu je regulována koncentrací hormonu v periferní krvi.
  - uplatňuje se u hormonů, které jsou ovlivňovány nadřazenou endokrinní žlázou



- **KOMPLEXNÍ ZPĚTNÁ VAZBA** - celá endokrinní + nervová soustava fungují na tomto principu



## HYPOTALAMUS - sekrece hormonů

- **TRH** – thyreotropin releasing hormone
- **CRH** – corticotropin releasing hormone
- **GHRH** – growth hormone releasing hormone
- **GHIH** – growth hormone inhibitory hormone (somatostatin)
- **GnRH** – gonadotropin releasing hormon
- **PRH** – prolactin releasing hormon
- **PIH** – prolactin inhibitory factor

(poznámka: releasing = uvolňující hormon)

## PŘEDNÍ LALOK HYPOFÝZY- sekrece:

- **TSH** – thyreostimulační hormon
- **ACTH** – adrenokortikotropní hormon
- **STH** – růstový (somatotropní) hormon
- **FSH** – folikuly stimulující hormon
- **LH** – luteinizační hormon
- **PRL** – prolaktin

## ZADNÍ LALOK HYPOFÝZY

- **ADH** – antidiuretický hormon (*vazopresin*)
- **Oxytocin**

*ovlivňují sekreci*

*ovlivňují žlázy a tkáně na periferii*

- štítna žláza
- příštítné tělísko
- nadledviny
- endokrinní část pankreatu
- pohlavní orgány

ENDOKRINNÍ ČINNOST NE-endokrinních orgánů

SRDCE= atriální natriumuretický peptid

ŽALUDEK a STŘEVA = gastrin, sekretin, cholecystokinin, somatostatin, neuropeptid Y, ghrelin

JÁTRA= somatomedin, angiotenzin, trombopoetin

LEDVINA= renin, erythropoetin, kalcitriol

KŮŽE= kalciferol D3

TUKOVÁ TKÁŇ= leptin

## ENDOKRINNÍ PORUCHY - ENDOKRINOPATIE

### A. PORUCHY ENDOKRINNÍCH ŽLÁZ

- periferní - **primární** – periferní endokrinní žlázy
- centrální - **sekundární** – adenohypofýza
- centrální - **terciální** – hypothalamus

### B. PORUCHY TKÁŇOVÉ

- porucha konverze na aktivní metabolit hormonu
- porucha či absence tkáňových receptorů = **pseudoendokrinopatie**

Dif. dg.: stanovení hormonu periferní žlázy a hladiny příslušného tropinu

### - SYNDROMY:

- **hyperfunkční** – primární, sekundární, (terciální)
- **hypofunkční** – primární, sekundární, terciální

### - ROZDELNENÍ:

#### A. získané

##### 1. nádory

- hlavně adenomy (většinou hyperfunkční sy.)
- nádory neendokrinních tkání s ektopickou hypersekreací
  - ca. plic, hepatomy

##### 2. záněty

- infekční, autoimunitní

##### 3. poruchy výživy

- podvýživa, nedostatek ...

##### 4. iatrogenní – léky, ozáření, operace

##### 5. primární hyperplazie

##### 6. ostatní – ischemie, úrazy

#### B. vrozené

genetické poruchy, enzymatické defekty, hypoplazie



## 65. PORUCHY HYPOTALAMU, DIABETES INSIPIDUS. PATOFYZIOLOGIE HYPOFYZÁRNÍHO SYSTÉMU – HYPOPITUITARISMY, HYPERPITUITARISMY, AKROMEGALIE A GIGANTISMUS, PROLAKTINOM.

### HYPOTHALAMUS

- uložen pod úroveň thalamu, utváří spodinu III. komory mozkové
- zespodu na něj přes vybíhající *infundibulum* nasedá **podvěsek mozkový (hypofýza)**, s kterým se podílí na řízení periferních endokrinních žláz
- **hypotalamo-hypofyzární systém** (dvě kapilární řečiště za sebou) – významná součást CNS, která zasahuje do řízení mnoha funkcí
- neuroendokrinní regulační osa = **hypothalamus – hypofýza – periferní endokrinní žlázy – cílové tkáně**
- nervové buňky uvolňují hormony neurokrinním způsobem, hormony jsou tvořeny v ER těla neuronu, předány do GK, začleněny do granúl a axonálním tokem transportovány do nervových zakončení v neurohypofýze a z ní uvolněny do kapilár → krví pak vedeny k cílovým tkáním
- osa zahrnuje zpětnovazební regulace (**negativní zpětná vazba**)

### FYZIOLOGICKÉ FUNKCE HYPOTALAMU

- produkce **regulačních hormonů (liberiny, statiny)**:
  - tyreotropin regulující hormon TRH (tyreoliberin)
  - gonadotropin regulující hormon GnRH
  - kortikotropin regulující hormon CRH
  - somatotropin **inhibující** hormon = somatostatin
  - prolaktin stimulující hormon PRH
  - prolaktin **inhibující** hormon = dopamin PIH
- + produkce **ADH** (*ncl. supraopticus*), **oxytocin** (*ncl. paraventricularis*)
- **podílí se na řízení termoregulace, příjmu potravy a vody, pohlavní aktivity a sexuálního chování, reakcích strachu a útoku**

### PORUCHY HYPOTHALAMU

- **PŘÍČINY**: nádory (germinom, kraniofaryngeom,...), metastázy nádorů, cysty, hemoragie, ischemie,..
- **Symptomový komplex**:
  - 1. poruchy v příjmu potravy
  - 2. poruchy termoregulace
  - 3. poruchy sexuálního chování
  - 4. poruchy spánku – spavost, patologická ospalost, narkolepsie (záchvaty spánku)
  - 5. horečka, apatie, nechutenství – provázejí infekční onemocnění, záněty
  - 6. změny v **sekreci hormonů periferních endokrinních žláz** řízených adenohypofýzou

**PORUCHY FCE** (endokrinních i neendokrinních) hypotalamu – součástí vzácných vrozených syndromů:

- **Frolichův syndrom** – obezita + hypogonadismus
- **Praderův- Williho syndrom** - genetická porucha 15. chromozomu – nezvladatelná chuť k jídlu (obezita) + nízký vzrůst + hypogonadismus + mentální retardace
- **syndrom hypotalamické hypodipsie** (nedostatečný pocit žízně při zvýšení osmolarity) - porucha příjmu tekutin
- **Laurencův- Moonův- Biedlův SY** - DI, retinitida
- **Kallmanův SY** + anosmie

### A. HYPOFUNKCE HYPOTHALAMU:

#### 1. **Hypotalamický hypopituitarismus**

- vrozený nebo získaný, porucha sekrece **jednoho nebo několika liberinů**
- porucha sekrece jednoho – nejčastěji gonadoliberinu (GnRH) → hypogonadismus, STH-RH → nanismus
- vrozený:

- **Kallmannův syndrom** – olfakto-genitální dysplazie – nedostatek GnRH → mužský hypogonadotropní hypogonadismus + porucha čichu
- **Hypotalamický hyposomatotropismus** - nanismus, snížený GHRH
- **získaný** – poškození hypothalamu, nadměrný stres, nadměrná fyzická zátěž, nedostatečná výživa!
- porušeny opět hlavně funkce rozmnožovací – oligomenorea, snížené libido, sterilita, impotence, a dále růst (u dětí)

## 2. Nedostatek ADH - *Centrální DIABETES INSIPIDUS*

### Diabetes insipidus

#### 1. centrální

- nedostatek **ADH** – poškozením hypothalamických jader, poruchou neurohypofýzy či transportu ADH do krevního oběhu
- klesá koncentrační schopnost ledvin → **polyurie** - diuréza až 20l denně, v organismu hyperosmolární hypovolémie → šok + dehydratace
- dodání ADH vede k úpravě stavu

#### 2. periferní (nefrogenní) – neschopnost ledviny reagovat na ADH, hladina ADH v plazmě zvýšená

- **vrozený**
  - mutace genu pro receptor V2
- **získaný**
  - mnohočetný myelom, renální insuficience, hypokalémie, amyloidóza
  - KO: **polydypsie, polyurie, psychické poruchy z nedostatku spánku**
  - laboratoř: snížená osmolalita moči – velké ztráty vody → pokud nejsou doplňovány příjmem vody → hyperosmolarita plazmy → vyvolá pocit žízně
  - kompenzace příjmem vody - ale zase narušen spánek – **nykturie** (probuzení ze spánku z nutnosti na močení)
  - pokud není kompenzováno → dehydratace, šok, až koma
  - **hypernatrémie** → osmoticky odsávána voda z buněk – zmenší se → zmenší se objem mozku → narušení cév → intrakraniální krvácení, porucha funkcí CNS → snížená reakce na slovní, fyzické podněty, křeče, někdy až koma

### 3. *Hypogonadotropní hypogonadismus*- snížený GHRH

## B. HYPERFUNKCE HYPOTHALAMU

### 1. *Nadměrná produkce ADH - Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu- SIADH = Schwartzův-Bartterův syndrom* (x neplést čistě s Bartterovým syndromem!!)

- syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu
- nadměrná sekrece ADH (bez vztahu k osmolalitě plasmy)

#### PŘÍČINY:

- Nádory hypothalamo-hypofyzární oblasti, trauma hlavy
- Farmaka
- ektopická produkce ADH
- idiopatická forma

#### PROJEVY A DOPADY:

- nadměrná retence vody v ledvinách (↓ vyluč. moči → urolitiáza)
- hypotonická (hyponatremie) hyperhydratace → následně natriuréza pro udržení izovolemie
- **hyponatremie - letargie a slabost**, zmatenost až **kóma**, myoklonus, asterixis, celkové křeče
- klinicky závisí na stupni a rychlosti vývoje hyponatremie
  - **hypotonická hyperhydratace** → edém mozku s intrakraniální hypertenzí → bolesti hlavy, nauzea, zvracení somnolence až koma

### 2. *Pubertas praecox*

- předčasná pulsní sekrece gonadoliberinu → předčasná puberta (dívky před 8. rokem, chlapci před 9. rokem)
- urychlený nástup vývoje sekundárních pohlavních znaků (zvětšení prsou, růst ochlupení, změny hlasu, nárůst svaloviny, vousů, a změny v uložení tělesného tuku)
- příčina – nádor, zánět

- NA ROZDÍL OD PSEUDOPUBERTA PRAECOX > při PRAVÉ PUBERTA PAECOX je iniciována PULZNÍ SEKRECI GONADOLIBERINU (LHRH) z hypotalamu

### 3. Neendokrinní hyperfunkce

- hypotalamická obezita
- hypertermie (horečka)
- nadměrná sexuální aktivita

## PATOFYZIOLOGIE HYPOFYZÁRNÍHO SYSTÉMU – HYPOPITUITARISMY, HYPERPITUITARISMY, AKROMEALIE A GIGANTISMUS, PROLAKTINOM.

### HYPOFÝZA (PODVĚSEK MOZKOVÝ)

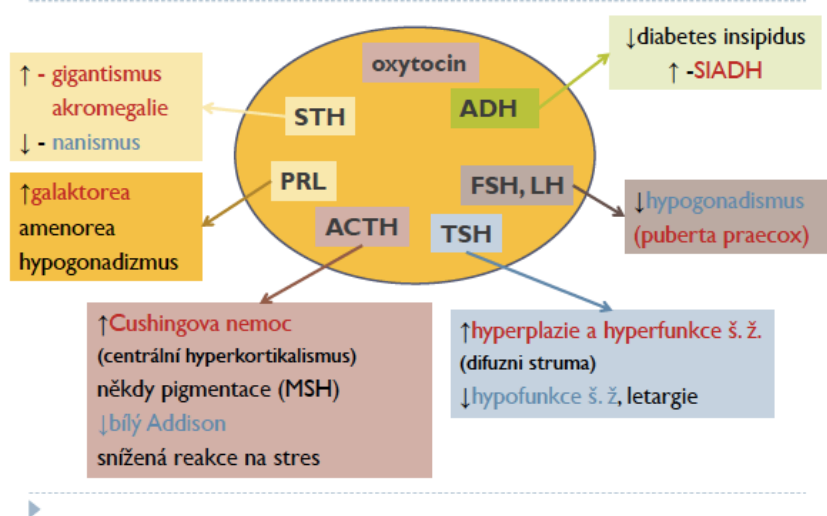
- v tureckém sedle kosti klínové, s hypotalamem spojena stopkou, kterou vedou nervová vlákna a cévy z hypotalamu
- je tvořena dvěma složkami odlišného původu:
  - ventrální **adenohypofýza** (*Rathkeho výchlípek* ektodermálního původu)
    - typický žlazový charakter, spojení s hypotalamem soustavou **tzv. portálních cév** (portální hypofyzární řečiště)
  - dorsální **neurohypofýza** (*neuroektoderm*)
    - je to nervová tkáň (ne endokrinní žláza)
    - vazopresin (ADH) a oxytocin → tvorba v hypotalamu!
    - spojení s hypotalamem **nervové** - axony

### ADENOHYPOFÝZA:

- produkce 6 hormonů z 5 různých typů buněk pod vlivem hypotalamických působků (liberinů, statinu a dopaminu).
  - **somatotropin** (somatotropní b.)
  - **prolaktin** (b. secernující prolaktin)
  - LH, FSH (gonadotropní b.)
  - TSH (tyreotropin b.)
  - ACTH, melanocyty stimulující hormon (kortikotropní b.)
- **REGULACE:**
  - složitou negativní zpětnou vazbou
  - reflexně
- **Hyperfunkce či hypofunkce adenohypofýzy** z různých příčin má jednak přímý dopad na organismus (somatotropin, prolaktin) a jednak způsobuje sekundární syndromy ovlivněním sekrece periferních žláz (ostatní)

### HYPOFÝZA

klinické projevy poruch



### - PORUCHY ADENOHYPOFÝZY:

#### I. Hyperpituitarismy (hyperfunkce hypofýzy)

- převažují parciální, nadbytek 1 hormonu
- **PŘÍČINY:** funkční **nádory** (adenom, adenokarcinom), **záněty** (TBC,...), zvýšená produkce liberinů v hypotalamu (*hypotalamický hyperpituitarismus*)
- Klinický obraz:
  - nadprodukce **hormonu**
  - **potlačení sekrece ostatních hormonů** adenohypofýzy

- **tlakové příznaky** z růstu nádoru (bolesti hlavy, poruchy zraku, rhinorea, centrální diabetes insipidus, porucha okohybných svalů – nejčastější syndrom **oboustranná (bitemporální) hemianopie – tunelové vidění**)
- **PROLAKTINOVÝ HYPERPITUITARISMUS**
  - sekrece je fyziologicky stimulována TRH, serotoninem, VIP; inhibována DOPAMINEM
  - **PŘÍČINA:**
    - adenom (**prolaktinom**)
    - stimulačně působí ↑ produkce tyreoliberinu
    - tricyklická antidepresiva – tlumí produkci dopaminu, stres
    - přerušení hypothalamo-hypofyzárního spojení (**pseudoprolaktinom**)
  - **PROJEVY:**
    - u žen
      - amenorhea (vynechání menstruace), galaktorea (produkce mléka mimo období kojení)
      - ↓ účinek estrogeneru → hypogonadismus + osteoporóza
    - u mužů - ztráta libida, impotence, hypogonadismus, gynekomastie, i galaktorea
- **SOMATOTROPINOVÝ HYPERPITUITARISMUS**
  - **PŘÍČINA:** adenom hypofýzy (produkující STH kontinuálně)
  - **V závislosti na době**, kdy se syndrom rozvine:
    - **1. GIGANTISMUS** – pokud ↑ sekrece v dětství - před uzavřením epifyzárních štěrbin → stimulace **prechondrocytů v chondrocyty → zdroj IGF-1 → růst dlouhých kostí**
    - **2. AKROMEGALIE** – po uzavření štěrbin
      - zvětšení akrálních částí obličeje, zvětšení rukou a nohou, zvětšené mezery mezi zuby
      - zvětšení mandibuly → předkus, rozestupy mezi dolními zuby, změny polohy zubů
      - svalová slabost, únava
      - makroglosie, zhrubnutí hlasu, zvětšení tělesné hmotnosti
      - pocení, nadměrný zápach, mastná kůže
      - hypertrichóza (ochlupení)
      - hyperkalcémie, urolithiaza
      - růst některých tkání → kardiomyopatie → srdeční selhání
      - poruchy metabolismu cukrů, tuků a minerálů (DM)
  - nadprodukce STH – 2 fáze onemocnění
  - zvýšená produkce i ostatních hormonů
  - příznaky z nadprodukce STH, nedostatku ostatních hormonů a růstu nádoru
    - → komprese chiasma opticum → výpadky zorného pole
    - výpadek gonadotropinu → amenorea, ztráta libida a potence
- **ACTH HYPERPITUITARISMUS** (*Cushingova nemoc, centrální hyperkortikalismus*)
  - příčina:
    - adenom adenohipofýzy produkující ACTH
    - chronický alkoholismus – alkohol zvyšuje produkci kortikoliberinu → pseudocushingův syndrom indukovaný alkoholem
- **TSH HYPERPITUITARISMUS**
  - příčina: adenom produkující TSH
    - hyperplazie tyreoidy (struma) a sekundární hypertyroideismus
- **GONADOTROPNÍ HYPERPITUITARISMUS**
  - adenomy jsou velmi zřídka aktivní, zpravidla jsou tiché, projeví se tlakovými projevy
  - kontinuální produkce

## II. Hypopituitarismy – převažují **panhypopituitarismy** (postihuje všechny typy buněk)

- **PŘÍČINY:**
  - úraz, ischemie či nekróza
  - **nefunkční** adenom či jiný typ nádoru, který utlačuje okolní struktury – projeví se až při zničení více než 90% tkáně adenohipofýzy

- přerušení hypotalamo-hypofyzárního spojení (neplatí pro prolaktin)
- ↓ produkce některého liberinu hypotalamu (**útlum sekrece jen konkrétního hormonu**)
- Klinické projevy: život ohrožující (zejména pokles ACTH)!!
  - porucha periferní sekrece endokrinních žláz, porucha růstu,...
- **SIMMONDSOVA NEMOC** (kachexie)
  - ↓ produkce gonadotropinů (FSH, LH)
  - hypotyreóza, ↓ produkce hormonů kůry nadledvin
  - chybění STH → sklon k hypoglykémii
  - celková kachexie
- **SHEEHANŮV SYNDROM** (poporodní nekróza hypofýzy)
  - **PŘÍČINA:** ↓ TK po těžkém porodu s krvácením → ↓ průtoku krve portálním oběhem hypofýzy → poškození až nekróza → nekróza 90% funkční tkáně = **Sheehanův syndrom**
  - **PŘÍZNAKY:**
    - ↓ prolaktinu → porucha laktace
    - ↓ FSH, LH → amenorea po šestinedělí, ztráta ochlupení
    - ↓ TSH → hypotyreóza (zimomřivost, somnolence, apatie)
    - ↓ ACTH → hypofunkce kůry nadledvin → ↑ unavitelnost, hypotenze, ↓ odolnost na zátěž

### NEUROHYPOFÝZA:

- fyziologické funkce:
  - uvolnění **ADH** (V<sub>1A</sub>, 1B, 2 receptory)
  - uvolnění **oxytocinu** = často nazýván jako **HORMON LÁSKY** (navozuje pečovatelské a ochránářské chování)
    - kontrakce děložní svaloviny a mlékovodů
- nedostatečná produkce ADH – **diabetes insipidus**
- nadměrná produkce ADH (**SIADH, Schwartzův-Bartterův syndrom**)

### DIABETES INSIPIDUS (3 typy dle příčiny „na úrovni neurohypofýzy“):

- **Centrální (primární)** - porucha hypothalamu nebo **sekundární** - hypofýzy
  - a) idiopatický – 30-40 %, autoimunitní
  - b) hereditární – 1-5 %, mutace genu vazopresinového prekursoru
  - c) sekundární – tumory, úrazy hlavy, operace
- **Periferní (nefrogenní)** – neschopnost ledvin reagovat na ADH
- **a) vrozený** – (X-gon.recesivně dědičný) – mutace genu pro vazopresinový receptor V2
- **b) získaný**
  - hypokalcémie, nefrokalcinóza při hyperkalcémii, amyloidóza
  - mnohočetný myelom (Bence-Johnson. bílkovina)
  - chronická renální insuficience

### Klinický nález při DI:

- **polyurie** (u neléčeného i nad 20l)
- enormní žízeň (**polydypsie**)
- psychické poruchy z nedostatku spánku
- hypotenze (**hypovolémie**)
- vazokonstrikce a centralizace oběhu

**Laboratorní nález:** osmolalita moči **<200mOsm/L** (hypotonická moč)

**Dopad na organismus** (bez léčby): hyperosmolarita plasmy, dehydratace, hypernatremie (snížení slovní interakce, klonické křeče,...)

### SCHWARTZŮV BARTTERŮV SYNDROM = SIADH

- nadměrná sekrece ADH (bez vztahu k osmolalitě plasmy)
- **PŘÍČINY:**
  - nádory hypotalamo-hypofyzární oblasti, trauma hlavy

- farmaka
- ektopická produkce AD
- idiopatická forma
- **PROJEVY A DOPADY:**
  - nadměrná retence vody v ledvinách (↓ vyluč. moči → urolitiáza)
  - hypotonická (hyponatremie) hyperhydratace → následně natriuréza pro udržení izovolemie
  - **hyponatremie - letargie a slabost**, zmatenost až **kóma**, myoklonus, asterixis, celkové křeče
- Klinicky závisí na stupni a rychlosti vývoje hyponatremie
  - hypotonická hyperhydratace → edém mozku s intrakraniální hypertenzí → bolesti hlavy, nauzea, zvracen  
somnolence až koma



## 66. PORUCHY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY - EUFUNKČNÍ STRUMA, HYPOTYREÓZA – MANIFESTACE V JEDNOTLIVÝCH SYSTÉMECH. HYPERTYREÓZA – PROJEVY V JEDNOTLIVÝCH SYSTÉMECH.

### ŠTÍTNÁ ŽLÁZA:

- 15 – 20g žláza tvořená dvěma laloky spojené *isthmem*, uložená na přední straně štítné chrupavky
- základní stavba: folikuly tvořené jednou vrstvou **folikulárních buněk**, které obklopují dutinu vyplněnou koloidem
- koloid je tvořen z **thyreoglobulinu** (látkou produkovanou folikulárními bb. – k její syntéze je nezbytná AMK **tyrosin**)
- mezi folikulárními bb jsou **parafolikulární bb** – produkují **kalcitonin**
- syntéza hormonů závislá na dodávce **jodu** - v GIT přeměněn na jodid – jodid prochází folikulárními buňkami k apikální membráně → transportován do lumen, oxidován na jód (thyreoperoxidázou) a vázán na tyrosinové zbytky thyreoglobulinu za vzniku monojodtyroninu a diiodtyroninu molekuly se spojí = **trijodtyronin a tetrajodtyronin** (stále jsou ale součástí **thyreoglobulinu**)

### HORMONY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY:

- regulace: **TSH, TRH**
- hormony:
  - **TETRAJODTYRONIN** (T4, tyroxin), **TRIJODTYRONIN** (T3) - vázány v cirkulaci na plazmatické bílkoviny (70% globulin TGB, z 15-20% na albumin a transthyretin)
  - jen uvolněné z vazby jsou účinné => tlumí TSH (volný T3 negativně zpětovazebně ovlivňuje produkci TSH a TRH)
  - **biologicky aktivnější je T3** – tvoří pouze 9% - v cílových buňkách je **deiodáza** – přeměna T4 na účinnější T3
  - **KALCITONIN** - snižuje hladinu  $Ca^{2+}$  v krvi
- **základní účinky:**
  - **1. Metabolické**
  - **2. Kalorigenní**
  - **3. Diferenční a růstové**- prenatálně růst kostí a skeletu, normální vývoj nerv. tkán
- **METABOLICKÉ ÚČINKY HORMONŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY:**
  - zvyšují **metabolickou** aktivitu buněk – zvýšená spotřeba **kyslíku** a produkce **tepla**
  - zvýšená resorpce glukózy ze střeva, zvýšená utilizace ve svalcích
  - degradace lipidů → ↓ cholesterolu, HDL (hypotyreóza zpomalení lipolýzy → zvýšení LDL a VLDL => rychlejší rozvoj aterosklerózy)
  - zvyšují počet receptorů pro **katecholaminy** na srdci → zvyšuje sílu srdečního stahu a srdeční frekvenci (prostřednictvím noradrenalinu)
  - stimulace **ERYTROPOETINU**- krvetvorba, přeměna karotenu na vit.A, potenciuje účinky jiných hormonů (KORTIZOLU)

### HYPERTYREÓZA

- velmi častá endokrinopatie – 2-5 % populace
- **PŘÍČINY:**
  1. hypertyreóza jako **autoimunitní onemocnění** (**Gravesova-Basedowova choroba**) – až 90%
  2. toxický adenom a toxická multinodulární struma – malé %
  3. ostatní hypertyreózy

- **GRAVES BASEDOWOVA CHOROBA**

- difúzní parenchymatózní (převládá folikulární epitel žlázy) **struma**
- autoimunitní onemocnění - **protilátky proti receptorům TSH** → vážou se na receptory pro TSH → stimulace → neregulovaná hyperfunkce
- tyreotoxikóza → **PŘÍZNAKY:**
- vystupňování účinků hormonů, průběh cyklický – **zhoršení v létě, zlepšení v zimě**
- **Metabolické příznaky**
  - aktivovány oxidační procesy → katabolismus → **↑ bazální metabolismus**
  - katabolismus bílkovin → negativní dusíková bilance, mají chuť k jídlu, ale hubnou
  - kalorigenní účinek → **subfebrilie, vazodilatace, špatně snášejí teplo**
  - ↑ degradace lipidů → pokles cholesterolu, LDL, TAG

**Hypertyreóza**= spojena s hyperfunkcí ŠZ  
x **tyreotoxikóza** = nadměrné uvolnění hormonů ze žlázy, která není hyperfunkční  
důsledky jsou nakonec stejné

- zvýšená glukoneogeneze v játrech, zvýšená resorpce glukosy ze střeva, stimulace degradace inzulinu → manifestace latentního diabetu, nebo zhoršení jeho průběhu
- proteolýza + lipolýza → úbytek hmotnosti
- **KVS příznaky** – nejčastější, nejvýraznější
  - **hyperkinetická cirkulace**
  - ↑ bazální metabolismus → tkáně potřebují více kyslíku → hypoxie → vazodilatace na periférii → ↓ žilní návrat → ↓ srdeční výdej → ↓ perfúze ledvin → retence tekutin → ↑ ŽN → ↑ SV
  - hormony štítné žlázy zvyšují expresi pro receptory katecholaminů → potencují účinek katecholaminů → tachykardie (90-120) – v klidu i ve spánku
  - **sklon k arytmiím, fibrilace, palpitace**
  - vazodilatace → ↓ periferní odpor → ↓ diastolický (!) tlak
  - systolický tlak zvýšený (↑ systolický objem, i minutový objem je zvýšený – kvůli tachykardii a zvýšenému systolickému objemu)
  - ↑ systolický. a ↓ diastolický tlak → zvýšená amplituda TK
- **Oči**
  - protruze očních bulbů (**exoftalmus**)
  - příznaky ze zvýšené aktivity sympatiku
  - retrakce horních víček, trhavé pohyby víček
  - zvýšený lesk očí, upřený pohled
- **Kůže**
  - vazodilatace → načervenalá; jemná a hladká
  - palmární erytém
  - rychle vypadávají vlasy – jemné, lomivé nehty
- **Psychické a nervové příznaky** – ve smyslu excitace
  - střídání nálad, neklid (i motorický)
  - nespavost, pocit úzkosti
  - zvýšené šlachové reflexy, třes, hyperkinetické pohyby
- **GIT**
  - zvýšená motilita → průjmy → hubnutí
  - negativní bilance Ca → osteoporóza (stimulace osteoklastů)
- **Poruchy menstruačního cyklu**
  - oligo až amenorea, snížená fertilita mužů i žen, impotence mužů
- **Změny na kostech**
  - děti – zrychlený růst
  - dospělí – zvýšený obrát kostní tkáně → osteoporóza, hyperkalcémie, hyperkalciurie
- **Ledviny**
  - zvýšená GF, zvýšený renální průtok

**AKUTNÍ KOMPLIKACE TYREOTOXIKOZY** = TYREOTOXICKÁ KRIZE → náhlé vystupňování metabolismu

- teplota až 41°C
- tachykardie, tachyfibrilace → **srdeční selhání**
- průjem, profúzní pocení → dehydratace → **hypovolemický šok**

**PŘÍČINA:** náhlé vyplavení hormonů: operace, infekce, trauma, porod, podání jodovaných kontrastních látek

### TOXICKÝ ADENOM ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

- nejčastěji odvozen z **folikulárních bb.**, benigní
- „**chlodné uzly**“ - asi 60%, vychytávají radioaktivní jód méně než normální tkáň ŠŽ asi v 10% z nich vznikají karcinomy
- „**horké uzly**“ - jod aktivně vychytávají → většinou z nich karcinomy nevznikají
- ↑ T3,T4 z adenomu (autonomní) → ↓ TRH, TSH
- KO: spíše ve vyšším věku, hypercirkulace a kardiální příznaky, nebývá oftalmopatie

### OSTATNÍ PŘÍČINY hypertyreózy

- **tyreoiditidy**
- **adenom hypofýzy** → **zvýšená produkce TSH**

- syndrom nepřiměřené produkce TSH → receptory pro tyreoidální hormony jsou necitlivé → zvýšená hladina tyreoidálních hormonů s klinickou hypertyreozou, hypotyreozou, nebo eutyreozou
- tyreotoxikóza u ovariální strumy – teratom ovaria produkující tyreoidální hormony

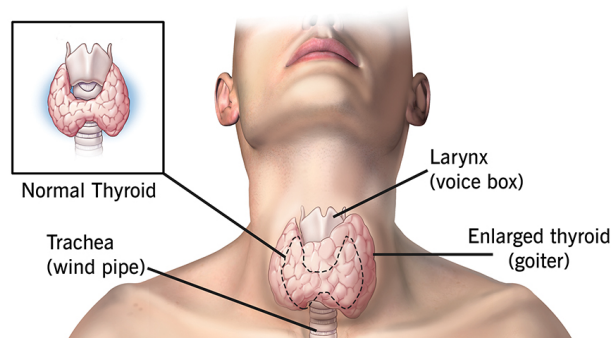
## PORUCHY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY – EUFUKČNÍ STRUMA, HYPOTYREÓZA – MANIFESTACE V JEDNOTLIVÝCH SYSTÉMECH.

### PORUCHY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

- **Struma simplex** – difusní zvětšení ŠŽ
- **Hypertyreóza** (tyreotoxikóza)
- **Hypotyreóza**
- **Uzly ŠŽ** – ložiskové zvětšení (působení nádor. procesu)

### STRUMA SIMPLEX

- zvětšení štítné žlázy, není spojeno s projevy hyper- nebo hypofunkce
- **ETIOLOGIE:** multifaktoriální
  - **deficit jodu** v potravě (optimálně 150-200 µg, minimálně 100 µg) → kompenzační hypertrofie ŠŽ
  - hereditární faktory - familiární výskyt, mírný stupeň enzymopatie
  - zvýšený přívod **strumigenů** (látky působící vznik strumy, interferuje s vychytáváním jódu a tím pádem s tvorbou tyroxinu) – např. v zelí, květáku, syntetické (dusičnany, sulfonamidy)
  - zvýšená hladina **estrogenů v krvi - zvýšení tyreoglobulinu**
  - **imunoglobuliny**
  - **zvýšení TSH**
- **PŘÍČINY:**
  - aktivace osy hypothalamus - hypofýza - štítná žláza - úbytek koloidu
  - patologická stimulace TSH receptoru → proliferace žlázy
- **Eufunkční struma**- organismus trpí **nedostatkem jodu**, ale v důsledku hyperplazie produkuje dostatek hormonů → může se objevit v pubertě, graviditě (zvýšené nároky na metabolismus)
  - **KO:** počátek – bez příznaků poruchy fce, později **hypotyreóza**
    - tlak na tracheu, změna hlasu, dráždění ke kašli



### (Polynodózní toxická struma)

- příčina: hypertyreóza, záněty, nádory
- rozvoj na bázi **polynodózní eufukční strumy** → hyperfunkce v jednotlivých uzlech (autonomní)
- obvykle po náhlém zvýšeném přísunu jodu u preexistující strumy

### HYPOTYREÓZA

1. Periferní (primární) – asi 95% případů

2. Centrální – asi 5% případů

#### - Periferní hypotyreóza

- bez strumy
  - při odstranění nebo poškození štítné žlázy (*strumektomie*, nadměrná dávka záření, radiojodu nebo tyreostatik)
  - nedostatečný vývoj parenchymu (hypoplazie, aplazie, ektopie)
- se strumou
  - **Hashimotova tyreoiditida**- AI on., protilátky: destrukce žlázy, roky latentně— únava, ↓ aktivity, paměti
  - infiltrace nádorem
  - snížený přívod jodu do organismu

#### - Centrální hypotyreóza

- **Adenohypofyzová**, sekundární, ↓ TSH
- **Hypotalamická**, terciární, nedostatek TRH (tyreoliberinu)

- nejčastěji jde o součást panhypopituitarismu

#### Rozdělení podle věku:

1. novorozenci– kretenismus
2. juvenilní
3. dospělí - myxedem

#### 1. Hypotyreóza NOVOROZENCŮ:

##### a) *přechodná*:

- **nedostatečný přívod jódu** v posledním trimestru gravidity → **kompensační struma** novorozenců
- značně zvýšený přívod jódu v těhotenství → u novorozence značně **velká struma** → hrozí asfyxie až smrt
- transplacentární přechod antityreoidálních protilátek matky → intrauterinní vznik poruchy CNS

##### b) *trvalá*:

- hypoplazie, aplazie ŠŽ
- funkční poruchy biosyntézy hormonů

##### - Neléčená hypotyreóza novorozenců:

- a) **ireverzibilní poruchy CNS** (poruchy myelinizace, snížené šlachové reflexy, parestézie, mozkomíšní mok obsahuje velké množství proteinů)
- b) **osifikace kostí a poruchy růstu organismu** (zpomalen růst kostí, zpomalen uzávěr epifyzárních štěrbin, snížená produkce STH), **kretenismus**
- c) **makroglosie** – problém se sacím reflexem (i díky poškození mozku)

##### - **Kretenismus**:

- a) **endemický** - v oblastech s nedostatkem jodu, postižené děti se rodily matkám s hypotyreózou u novorozence struma
- b) **sporadický**
  - mentální retardace, porucha CNS, porucha vývoje kostí a porucha růstu
  - bez strumy– hypoplazie nebo aplazie štítné žlázy
  - se strumou– hereditární enzymopatie

#### 2. JUVENILNÍ hypotyreóza:

- deficit hormonů po druhém roce života do uzavření epifyzárních štěrbin
- *Příčiny*: nejčastěji autoimunitní lymfoidní tyreoiditida
- Klinický obraz:
  - snížení psychické aktivity a mentálních schopností
  - zaostávání v kostním věku
  - zpomalený sexuální vývoj - infantilní vzhled

#### 3. Hypotyreóza DOSPĚLÝCH:

- deficit hormonů štítné žlázy **po ukončení růstu**
- výskyt: asi 1% dospělé populace, častěji ženy
- **PŘÍČINY**:
  - a) **Periferní** hypotyreóza- asi 95%
    - Spontánní(65%) – autoimunitní tyreoiditida – **Hashimotova**
      - AI – protilátky proti **tyreoglobulinu**
      - v počáteční fázi – hypertyreóza – přechodná (kvůli rozpadu folikulů → uvolnění hormonů)
    - latrogenní– pooperační (rozsáhlá strumektomie), po ozáření
  - b) **Centrální** (sekundární a terciární) asi 5%
    - ojediněle izolovaný deficit TSH
    - obvykle součást panhypopituitarismu

##### - Plně rozvinutý klinický obraz:

- **myxedém** = soubor projevů nedostatku hormonů štítné žlázy
- snížený bazální metabolismus => **váhový přírůstek**, i když chuť k jídlu je snížena

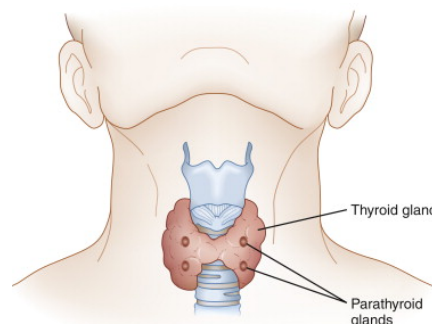
- **hypotermie**
  - snížená kontraktilita myokardu, MV, SV a frekvence srdeční; při chronické formě **bradykardie** → snížený minutový srdeční výdej → snížení prokrvení ledvin → ↓GF → retence vody
  - sklon k **art. hypotenzi**, nebo **pružníkové hypertenzi** (ta kvůli ateroskleróze!)
  - **zpomalená peristaltika, chronická zácpa**
  - zvýšený LDL, pokles HDL → ateroskleróza
  - omezená lipolýza → nadváha
  - **anémie** (snížená erytropoeza – normochromní normocytární nebo snížená resorpce B12 – megaloblastová)
  - **snížení fertility** (ženy - galaktorea, amenorea, muži - infertilita, gynekomastie)
- Akutní stav = **MYXEDÉMOVÉ KOMA**:
- **typicky po prochlazení, vzácně při nepoznaných a neléčených hypotyreózách**
  - postihuje spíše staré osoby, vystupňované příznaky:
    - **hypotermie** (až pod 30°C)
    - **bradykardie**
    - **hypotenze**
    - **bradypnoe**
  - mortalita 50-70%

## 67. PORUCHY PŘÍŠTÍTNÝCH TĚLÍSEK – HYPER A HYPOPARATYREÓZA. PORUCHY BILANCE KALCIA A FOSFORU – KLINICKY VÝZNAMNÉ PŘÍKLADY.

**PŘÍŠTÍTNÁ TĚLÍSKA** – 4, při horním a dolním pólu štítné žlázy (na dorsální straně), produkce PARATHORMONU

### PARATHORMON

- podnětem pro produkci parathormonu je **↓ hladiny Ca (hypokalcémie)** – detekovaná receptory pro extracelulární vápník na membráně hlavních buněk příštítných tělísek, **hyperfosfatémie**, **beta-adrenergní** receptoty
- při dlouhodobém stimulu → během několika dnů až týdnů může dojít **k hyperplazii tělísek** (zvýš. sekrece)
- **sekreci tlumí: vit. D** a jeho metabolity
- **ÚČINKY:**
  1. **kost**
    - aktivace osteoblastů → ty aktivují osteoklasty → resorpce kosti → **uvolňování Ca a fosfátů** z kostí (rychlé) → krev obohacena o Ca + fosfáty → do ledvin
  2. **ledviny**
    - **resorpce Ca** v distálním tubulu → Ca do krve
    - snížená resorpce fosfátů v proximálním tubulu → **vylučování fosfátů**
    - **+ tvorba vit. D3** (nepřímo tak zvyšuje resorpci Ca ve střevě)
  3. **GIT**
    - díky vit D3 – **absorpce Ca a fosfátu** z tenkého střeva do krve → vit. D pak tlumí sekreci PTH (zpětná vazba)
- Patofyziologické syndromy:
  - vyšetření sekrece:
    - stanovení konc. celkového nebo ionizovaného Ca
    - kalciurie, fosfaturie
    - manifestace PTH na kostní tkáň- zvýš. aktivita ALP, zvýš. vyluč. hydroxyprolinu a cAMP močí



### HYPOPARATYREÓZA – SNÍŽENÁ FCE TĚLÍSEK - ↓PTH:

- **hypokalcémie** (následně hypokalciurie)
- **parestzie, tetanie, generalizované křeče, zvýšená nervosvalová dráždivost**
- trofické změny na oční čočce (katarakta), v kůži, nehtech, vlasech, zubech
- psychické změny – **apatie, úzkost**
- **hyperfosfatémie**
- **PRIMÁRNÍ**
  - nejčastěji: poškození při chirurgických výkonech – nechtěné odstranění tělísek
  - poškození ionizujícím zářením (používaného k léčbě hyperfunkční ŠŽ)
  - autoimunita
  - vrozený defekt příští. těl.
  - **DiGeorgův syndrom** – hypoplazie thymu a příštítných tělísek, mutace 22. chromozomu
- **SEKUNDÁRNÍ**
  - chronická deplece Mg
  - **Wilsonova nemoc, hemochromatóza** → poškození akumulací Fe, CU
  - zvýšená sekrece parathormonu příbuzného peptidu – ektopická sekrece - stejné účinky jako PTH=> vysoká hyperkalcémie, **ale sníž. hladina PTH**
  - **zvýšená produkce vit. D → tlumí příštítná tělíska**

Pozn:

při nádorovém onemocnění, které způsobuje resorpci kosti → hyperkalcémie → inhibuje příštítná tělíska → ↓PTH - příznaky však odpovídají hyperparatyreóze



### **PSEUDOHYPOPARATYREÓZA** (poruchy v reaktivitě cílových tkání na účinek PTH):

- mutace pro receptor typu 1 pro PTH → je porušená reaktivita cílových tkání na PTH
- např:
  - **typ 1a= Albrightova hereditární osteodystrofie**- abnormality skeletu, nízká postava, hypokalcemie, **zvýšená hladina PTH!**

### **HYPERPARATYREÓZA – zvýšená funkce tělísek → ↑PTH**

#### - **PRIMÁRNÍ:**

- adenom, primární hyperplazie všech 4 tělísek, karcinom příšt. těl.
- zvýšená hladina PTH a **hyperkalcémie** (hyperkalciurie)
- Zvýšený obrát Ca v kostech
  - **hyperkalcémie**
    - CNS - apatie, deprese, dezorientace
    - SVAL - zvýšená únava a svalová slabost
    - GIT – sklon k akutní pankreatitidě, vředu a zácpě
    - KVS – poruchy srdečního rytmu až zástava v systole, arteriální hypertenze
- úbytek kostní hmoty (osteopenie, osteoporóza) → zvýš. riziko fraktur = **hyperparathyreózní osteodystrofie**
- hyperkalciurie => nefrolitiáza, kalcifikace jiných orgánů (srdce)

#### - **SEKUNDÁRNÍ** - reakce na nízkou hladinu ionizovaného Ca

- rozdíl od primární: snížený Ca, ↑PTH
- *příčina*: nějaká porucha, která snižuje konc. Ca v plazmě a v tkáňovém moku
- při dlouhodobé poruše - hyperplazie příšt. těl. => hypersekrece

#### • **Hypovitaminóza D**

- snížená resorpce Ca ve střevě → **hypokalcémie** → ↑PTH

#### • **Chronické selhání ledvin („uremická hyperpar.“)**

- nedostatečně se vylučují fosfáty přijímané potravou a vznikající při katabolismu NK => **hyperfosfatemie** → ta snižuje konc. ionizovaného Ca (Ca a P v rovnováze – jestliže ↑P sníží se Ca)
- netvoří se vit.D3 (hydroxylace v ledvinách) → sníž. resorpce ve střevě Ca → PTH → vylučování fosfátů = kompenzace hyperfosfatemie i hypokalcémie (pokud ale nefungují ledviny, tak se to stejně nevyloučí ;-)
- = **sekundární uremická hyperparatyreóza**

#### - **TERCIÁRNÍ**

= porucha, která se vyvine ze sekundární hyperparathyreózy tehdy, jestliže stimulace k sekreci parathormonu trvala delší čas a došlo **k vývoji autonomního adenomu**, který zvýšeně secernuje PTH bez ohledu na kalcemii, tzn. hyperparathyreóza přetrvává i po odstranění příčiny chronické stimulace (např. transplatnace ledviny u pacienta v chronickém renálním selhání).

+ další kalcitropní hormony:

**KALCITONIN**- snižuje hladinu Ca v krvi- snižuje kalcemii

- inhibice osteoklastů + zvýšené ukládání Ca v kostech
- Zvýšení vylučování ledvinami

**KALCITRIOL**= najúčinnější metabolit vit.D

- Ledviny
- Zvyšují kalcemii
- Indukce mRNA ve střevě pro transportní protein pro Ca
- Zvyšují zpětnou resorpci v distálním tubulu
- Tlumí vyplavování PTH

## PORUCHY BILANCE KALCIA A FOSFORU – KLINICKY VÝZNAMNÉ PŘÍKLADY.

### VÁPŇÍK (2,25-2,75 mmol/l)

- tvoří 2% tělesné hmotnosti → 99% vázáno v hydroxyapatitu v kostech a zubech, zbytek v ICT a ECT
- **nezbytný pro krevní srážlivost, kontrakci svalových i nesvalových bílkovin, udržování normální nervosvalové dráždivosti**
- hladina vápníku v krvi patří k homeostatickým faktorům, regulována zpětnou vazbou
- v séru 2,5 mmol/l:
  - **nedifuzibilní** – vázán na plazmatické bílkoviny (40%)
  - **difuzibilní** – ve formě sloučenin (10%)
  - difuzibilní ve formě volně **ionizovaných iontů** (1,1-1,5 mmol/l)
- **acidemie** – klesá množství Ca vázaných na bílkoviny a snížení  $\text{HCO}_3^-$ , také ubývá  $\text{Ca}^{2+}$  v komplexních sloučeninách a **zvyšuje se hladina volného ionizovaného  $\text{Ca}^{2+}$**
- **alkalemie** – klesá hladina volného ionizovaného  $\text{Ca}^{2+}$
- vitamin D – podporuje vstřebávání Ca
- vylučování: močí, potem – do GF vstupuje pouze ionizovaná část Ca → 98% se zpětně vstřebá (60% prox. tubulus, 30% vzestupné raménko HK, 8% dist. tubulus)
- **zvýšené nároky na příjem během těhotenství**

### HYPERKALCÉMIE > 2,75 mmol/l

- **PŘÍČINY:**
  - **primární hyperparathyreoidismus** (↑ PTH)
  - při hyperplasii příštítných tělísek, adenomu, karcinomu
  - sekundární hyperparathyreoidismus – zvýšená sekrece PTH při hypokalcemii
  - paraneoplastický syndrom
  - toxické dávky vit. D
- **PROJEVY:**
  - CNS - apatie, deprese, dezorientace (nad 3,5 mmol/l kóma), snížená nervosvalová dráždivost
  - SVAL - zvýšená únava a svalová slabost
  - GIT – sklon k akutní pankreatitidě, vředu a zácpě
  - KVS – poruchy srdečního rytmu až zástava v systole, arteriální hypertenze, zvýšení kontraktility myokardu
  - LEDVINY – pokles koncentrační schopnosti ledvin – polyurie, dehydratace, ↓ GF až selhání, dlouhodobá kalcémie má za následek kalcifikaci

### HYPOKALCÉMIE < 2,25 mmol/l

- **PŘÍČINY:**
  - nedostatečná tvorba PTH – př. po odstranění příštítných tělísek
  - pseudohypoparathyreoidismus – dědičné ON s nedostatečnou citlivostí receptorů v kostech a ledvinách
  - osteomalacie a rachitida (důsledek ↓ vit D)
  - malabsorbční SY – porucha resorbce Ca i vit. D
  - akutní pankreatitida – zvýšení mastných kyselin ve střevě – s Ca tvoří nevstřebatelná mýdla - hypokalcemie
  - insuficience ledvin – vede ke ↓ GF – nedostatečná filtrace P → zvýšení P a snížení Ca
- **PROJEVY:**
  - CNS – vzestup nervosvalové dráždivosti, křeče (hypokalcemická tetanie), snížení přenosu vzruchů na nervosvalové ploténce
  - SVAL – snížená svalová kontraktilita
  - KVS – snížení kontraktility myokardu

### HORMONÁLNÍ REGULACE

- hladinu vápníku **zvyšuje**: PTH, kalcitriol, vit.D
- hladinu vápníku **snižuje**: kalcitonin – ukládá jej do kostí

## FOSFOR (0,8-1,6 mmol/l)

- stavební součást kostí (85% fosforu) a zubů, součást NK, nese význam při fosforylačních reakcích
- metabolismus úzce souvisí s metabolismem vápníku, není však tolik přísně řízen
- v GIT vstřebáno 60-90% fosfátů přijatých v potravě – hlavně v tenkém střevě aktivním i pasivním transportem (pokud se sníží vstřebávání Ca, sníží se i vstřebávání fosfátů)
- v ledvinách je 70% profiltrovaných fosfátů zpětně vstřebáno v proximálním tubulu a 15% v distálním tubulu  
→ v moči 15%

## HYPERFOSFATÉMIE

### - PŘÍČINY:

- hypervitaminóza D
- ↓ PTH
- selhání ledvin
- ↑ STH
- **projevy:** zvýšený anorganický fosfát v plazmě vede k hypokalcémii a dále k tetanii, tvorba komplexů s vápníkem (rozvoj kalcifikací měkkých tkání)

## HYPOFOSFATÉMIE

### - PŘÍČINY:

- avitaminóza D
- ↑ PTH
- malabsorpční syndrom
- tubulární porucha zpětné resorpce fosfátů

### - projevy:

- svalová slabost, křeče

## HORMONÁLNÍ REGULACE:

- hladinu fosforu **zvyšuje:** kalcitriol, vit.D
- hladinu vápníku **snižuje:** PTH, kalcitonin

## 68. AKUTNÍ A CHRONICKÁ INSUFICIENCE KŮRY NADLEDVIN. CUSHINGOVA NEMOC A SYNDROM. PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ HYPERALDOSTERONISMUS.

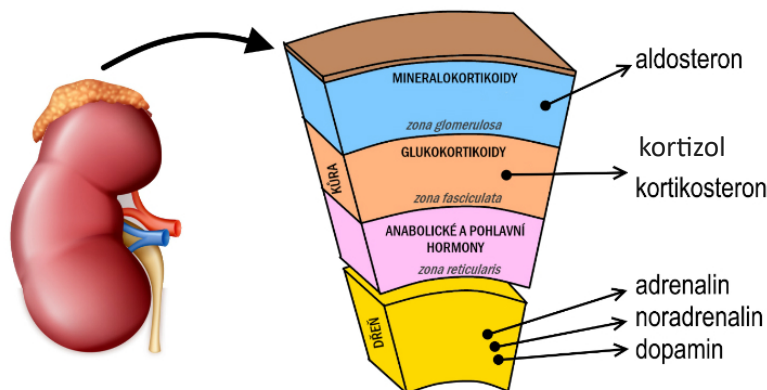
### KŮRA NADLEDVIN:

- kůra nadledvin produkuje steroidní hormony
  - Zona **glomerulosa** → mineralokortikoidy: **aldosteron** ← angiotenzin II
  - Zona **fasciculata** → glukokortikoidy (**kortizol**) + **androgeny** ← ACTH ← CRH (kortikoliberin)
  - Zona **reticularis** → **androgeny** + kortizol
- výchozí látkou pro tvorbu steroidních hormonů: **cholesterol**
- sekrece androgenů a glukokortikoidů je řízena ACTH (pulzní, diurnální), aldosteronu vlivem ANG II
- v krvi vázány na **albumin** a na **transkortin CBG**
- regulace – hypothalamus, hypofýza

### - HYPOFUNKCE kůry nadledvin

(hypokortikalismus) dělíme dle příčiny na **primární, sekundární a terciální**:

- **PRIMÁRNÍ** (oboustranná porucha fce nadledvin)
  - autoimunitní poškození
  - **ischémie** a nekróza (při hypovolémii)
  - ateroskleróza přívodných cév
  - **infekce** (TBC,...)
  - vrozený defekt (hypoplazie, enzymové defekty)
  - necitlivost k ACTH
  - iatrogenní poškození
- **SEKUNDÁRNÍ** (ACTH hypopituitarismus)
- **TERCIÁLNÍ** (↓ kortikoliberinu z hypothalamu)



### - SEKUNDÁRNÍ a TERCIÁLNÍ hypokortikalismus:

- **PŘÍČINA:** (pan)hypopituitarismus, porucha sekrece kortikoliberinu
- **podstatou je pak nedostatečná stimulace** kůry nadledvin ACTH a celkový nedostatek ACTH
- **PROJEVY:**
  - hypokortikalismus, ↓ androgenů → ↑ teplota, zvýšená únava, anorexie, nauzea, zvracení, ztráta pubického ochlupení u žen, tendence k hypoglykémii
  - dostatečná produkce aldosteronu, **není závislý na ACTH** (spíš na RAA)
  - není přítomna ↑ pigmentace kůže ani adnex → zpětnovazebná reakce na ↓ kortizol není možná (hypofýza je poškozena)

## CHRONICKÁ HYPOFUNKCE

### 1. primární chronická - **ADDISONOVA CHOROBA**

- projevy až při destrukci 90 % kůry (obdobné u Parkinsona, pankreatu,... ;-))
- idiopatická atrofie (70%) – autoimunitní proces
- 30% destrukce kůry - destrukce TBC, metastázami, amyloidóza, zánětlivá nekróza
- probíhá plíživě, ale zátěžové situace (infekce, chirurgický zákrok) mohou vyvolat **Addisonskou krizi**
- KO: deficit všech 3 hormonů + příznaky kompenzační hypersekrece ACTH (pigmentace)
- deficit kortizolu:
  - **Hypoglykémie** – zvýraznění při delším hladovění
    - zvýšená utilizace glukózy kvůli vyšší citlivosti na inzulin
    - snížená glukoneogeneze
- deficit aldosteronu:
  - **Hyperkalémie** → arytmie, hypereflexie, sklon k průjmům
  - **Hyponatémie** → hypovolémie → arteriální hypotenze
- deficit androgenů:

- projevy jen u žen (nadledvinové androgeny rozhodující zdroj) → úbytek axilárního a kubického ochlupení, ztráta libida
- **Hyperpigmentace**
  - na periférii nízký kortizol → ↑ propiomelanokortinu → MSH – melanocyt stimulující hormon (+ ACTH) → generalizovaná hyperpigmentace:
    - bukání, vaginální, rektální sliznice → **grafitové skvrny** (modrofialové, hnědé) → **HNĚDÝ ADDISON** = periferní typ
    - rýhy na dlaních a prstech
  - **BÍLÝ ADDISON** = centrální typ – chybí sekrece MSH (snížena tvorba hlavně glukokortikoidů a androgenů, mineralokortikoidy na ACTH tolik nezávisí)
- další příznaky:
  - leukopenie, mírná lymfocytóza, eosinofilie, normocytární normochromní anémie
  - hemokoncepce z dehydratace → může překrýt anémii

## 2. HYPOALDOSTERONIZMUS:

### PRIMÁRNÍ HYPOALDOSTERONISMUS

#### a) vrozený

- porucha biosyntézy aldosteronu – projevy již v dětství
- **hyponatrémie, hypochloremická metabolická acidóza** (zvýšené ztráty Na a Cl močí), **hyperkalémie**, dehydratace, zaostávání růstu
- ↑ **renin**

#### b) získaný

- **porucha tvorby aldosteronu** – následkem dlouhodobé léčby **heparinem**, nejčastěji u nemocných s diabetickou nefropatií
- stejné důsledky

### SEKUNDÁRNÍ HYPOALDOSTERONISMUS

- přítomnost jiného onemocnění: DM, SLE, mnohočetný myelom, renální amyloidóza
- porucha tvorby nebo sekrece reninu – **snížená** bazální sekrece **reninu**, nezvýší se ani při omezení příjmu sodíku → **HYPORENINOVÝ HYPOALDOSTERONISMUS**

## 3. PSEUDOHYPOALDOSTERONISMUS

- rezistence receptorů tubulů ledvin na aldosteron
- ↑ aldosteron v krvi
- klinické příznaky jako při nedostatku aldosteronu → dehydratace, hyperkalémie,...

## 4. CHRONICKÁ INSUFICIENCE KŮRY NADLEDVIN, když je sekrece mineralokortikoidů normální

- snížená schopnost glukoneogeneze (↓ kortizol) → hypoglykémie
- příčina většinou nedostatek ACTH kvůli poškození adenohipofýzy nebo hypothalamu (tedy sekundární hypofunkce)
- dostatečná sekrece aldosteronu – protože není závislý na ACTH!

## AKUTNÍ INSUFICIENCE = ADDISONSKÁ KRIZE

- život ohrožující stav – vývoj v několika dnech, hodinách
- může vzniknout u pacientů:
  - nejčastěji u chronické primární při **zátěži**
  - náhlou destrukcí – hemoragie, ischemie, mikroembolie
  - náhlé ukončení terapie kortikoidy!!
- KO:
  - **hypovolemie, hypotenze** → může vést k cirkulačnímu šoku a akutnímu selhání ledvin
  - hyponatrémie, hyperkalémie

## CUSHINGOVA NEMOC A SYNDROM.

### CUSHINGOVA NEMOC A SYNDROM

- řadí se mezi podtypy **hyperkortikalismu** – hyperfunkce kůry nadledvin
- vzniká dlouhodobým nadměrným působením vysokých hladin **kortizolu** v organismu
- podle toho, zda-li je vázaný na vysoké nebo nízké hladiny ACTH rozlišujeme:
  - *ACTH dependentní/independentní*

### PRIMÁRNÍ HYPERKORTIKALISMUS – Cushingův syndrom (*ACTH independentní*)

- **periferní:** primární příčina v kůře nadledvin – adenom, adenokarcinom kůry = autonomní zdroj glukokortikoidů (GK) – secernovány nepravidelně a **bez závislosti na ACTH**
- **↑GK** → ACTH potlačeno (zpětná vazba) → ACTH v plazmě sníženo
  - proto také dochází k atrofii kůry nadledvin nepostížených nádorem
- **iatrogenní:** při dlouhodobé terapii glukokortikoidy

### SEKUNDÁRNÍ HYPERKORTIKALISMUS (Cushingova nemoc + ektopická produkce) - (*ACTH dependentní*)

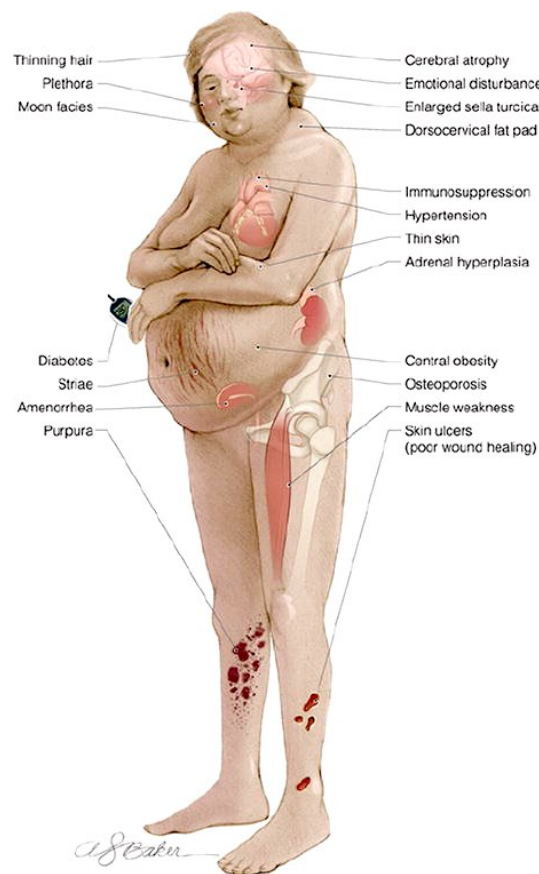
- ↑ACTH v plazmě – buď jako *centrální typ* nebo vlivem *ektopické produkce*
- **Cushingova nemoc** – zvýšená produkce ACTH v adenohypofýze
- příčina:
  - ACTH hyperpituitarismus (adenom z kortikotropních b.)
  - zvýšené uvolňování kortikoliberinu hypotalamem → difúzní hyperplazie kortikotropních b.
  - dlouhodobá sekrece ACTH ztrácí normální rytmus, ale zachovává si pulzní charakter
  - normální rytmus: Nejvíce ráno (po probuzení), nejméně večer
  - sekrece ACTH je autonomní (není řízena CRH z hypotalamu) → proto ani adekvátně nereaguje (zvýšením) na stres
  - může být snížena také produkce dalších hormonů (TSH, LH, FSH, STH)
  - hyperpigmentace málo (více u ektopické)

### EKTOPICKÁ PRODUKCE GLUKOKORTIKOIDŮ

- **PŘÍČINY:**
  - ektopická produkce ACTH karcinomem - **malobuněčný plicní nádor** (=paraneoplastická produkce)
  - sekrece je pulsní a není zpětnovazebně tlumena kortizolem
  - sekrece ACTH je výrazně vyšší než u Cushingovy nemoci → potlačena sekrece ACTH z adenohypofýzy

### PŘÍZNAKY:

- **1. centrální obezita** (obézní trup, krk, obličej, tenké končetiny)
  - měsíčkovitý obličej
  - zvýšení hmotnosti nemusí být výrazné (hromadění tuku je provázeno úbytkem svalové tkáně a později i osteoporózou)
- **2. hyperglykémie** (rozvíjí se inzulinorezistence až DM II. typu)
  - **glukoneogeneze** v játrech → v játrech zvýšen obsah glykogenu → do organismu uvolňováno více glukosy → hyperglykémie
  - snížená utilizace glukosy hlavně v kosterních svaích (díky inzulinové rezistenci)
  - hyperinzulinémie
  - nejčastěji postprandiální hyperglykémie (nalačno málo), glykosurie, sekundární hyperinzulinémie
- **3. atrofie svalů** (tenké končetiny) – „steroidní myopatie“





- **proteokatabolismus** → zdroj aminokyselin → glukoneogeneze v játrech
- svalová slabost
- **4. atrofie kůže a podkoží**
  - glukokortikoidy **snižují tvorbu kolagenu** fibroblasty a fibrocyty v pojivových tkáních → atrofie kůže v oblasti dermis → zeslabení a snížení odolnosti:
  - tvorba **strií** na břichu a hýždích (následek ruptur tkáně v místě zeslabení, kůže je zde roztažena kvůli obezitě)
  - zvýšená tvorba kožních hematomů
  - náchylnost k infekcím
- **5. imunosuprese** (terapeuticky) a zpomalené hojení ran
  - důsledek protizánětlivých účinků glukokortikoidů
  - jizvy menší odolnost (protože je ↓ kolagenu)
- **6. osteopenie → osteoporóza** (redukce kostní hmoty) → zlomeniny na RTG (žebra, obratle)
  - GK snižují proliferaci osteoblastů a tvorbu osteoidu (tj. snižuje sekreci kolagenu, hyaluronové kyseliny) + zvyšují aktivitu osteoklastů
  - snižují vstřebávání  $\text{Ca}^{2+}$  ze střeva → hypokalcémie → PTH
  - převaha resorpce kosti → hyperkalcémie → hyperkalciurie (nefrolithiáza)
  - snižují zpětnou reabsorpci fosfátů v ledvinách (účinek jako PTH) → fosfaturie (→ hypofosfatemie)
- **7. androgenní změny** (u žen) – zvýšená produkce androgenů
  - zvýšené ochlupení
  - poruchy menstruace, neplodnost, akné
  - u mužů – pokles testosteronu (↑ kortizol → inhibice LH z adenohypofýzy → snížená tvorba testosteronu z testes)
  - snížené libido u obou pohlaví
- **8. sekundární arteriální hypertenze** (↓ GF)
  - aktivace mineralokortikoidních receptorů
- **9. psychické změny** – steroidní encefalopatie – deprese, porucha paměti, spánku, zvýšená chuť k jídlu

## PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ HYPERALDOSTERONISMUS.

### PRIMÁRNÍ HYPERALDOSTERONISMUS = Connův syndrom

- způsoben **zvýšenou neregulovanou sekrecí aldosteronu** z kůry nadledvin, jejíž příčinou je obvykle **adenom** kůry nadledvin, někdy oboustranná hyperplazie vycházející ze zona glomerulosa
- ↑ aldosteron + ↓ renin
- dlouhodobé zvýšení aldosteronu působí **retenci  $\text{Na}^+$**  → ↑ EC tekutiny → zvýšená náplň cévního systému snižuje sekreci reninu
- **hypokalémie** → alkalóza, svalová slabost
- přes zvýšenou retenci  $\text{Na}^+$  a určitou expanzi ECT, která způsobuje, že nebývá přítomna hypernatrémie, **nebývají u Connova syndromu velké edémy**
  - to je **vysvětlováno účinkem atriálního natriuretického peptidu** (ANP), který je zvýšeně vytvářen v důsledku zvýšeného napětí v srdečních síních
  - ANP způsobí vyrovnání příjmu a vylučování  $\text{Na}^+$ , avšak nezabrání vzniku hypokalémie a ztrátám vodíkových iontů
  - ESCAPE FENOMÉN (FENOMÉN ÚNIKU) = **stimulována tlaková diuréza a natriuréza** (natrium uniká i přes sekreci aldosteronu)
  - nevznikají pak otoky
- **hypokalémie**
  - alkalóza, svalová slabost
  - zácpa, až atonický ileus
  - dlouhotrvající deplece – hypokalemická neuropatie → projev snížené koncentrační schopnosti ledvin → nykturie
  - arytmie
  - sekundárně arteriální hypotenze

## SEKUNDÁRNÍ HYPERALDOSTERONISMUS

- je způsoben **↑ sekrecí reninu v juxtaglomerulárním aparátu ledviny**
- **↑renin** a ANG II → **↑aldosteron**
- **PŘÍČINA** zvýšení sekrece:
  - **stenóza a. renalis**
  - **hypovolémie**
    - ascites (př. při jaterní cirhóze) – snížený perfúzní tlak v ledvinách → zvýší objem, ale hypoproteinémie → zvětšování ascitu = bludný kruh
    - nefrotický syndrom – proteinurie
    - redistribuce krve - ↑katecholaminy (kontrakce vas afferens) → ↓průtok ledvinami
  - **Barterův syndrom** - ↓resorpce NaCl v proximálním tubulu → osmotická diuréza → pokles tekutin → renin → aldosteron
  - **ektopická produkce nádorem – reninom**
  - **maligní hypertenze**

## PSEUDOHYPERALDOSTERONISMUS

- skupina stavů, které klinicky připomínají primární hyperaldosteronismus, ale mají normální nebo snížené hladiny aldosteronu
- **KLINICKY**: volumová hypertenze, hypokalémie, metabolická alkalóza
- nejsou edémy – díky fenoménu úniku
- příčinou může být např. *glycyrrhizovou kyselinu* obsažená např. v lékořici způsobující **blokádu přeměny kortisolu na kortison**
- kortisol stimuluje mineralokortikoidní receptory, vzniká proto volumová hypertenze, hypokalémie, metabolická alkalóza

## 69. MECHANISMUS ZPĚTNÉ VAZBY V MENSTRUÁČNÍM CYKLU, AMENOREA, GALAKTOREA.

### SEKRECE ŽENSKÝCH POHLAVNÍCH HORMONŮ

- gonadotropní hormony **FSH a LH jsou vylučovány z adenohipofýzy v pulzech** (1 minutu trvající pulz každých 60-90 minut) po pulzní stimulaci gonadoliberinem GnRH z hypothalamu o stejné frekvenci
- **FSH a LH jsou nutné pro zrání folikulů** a pro časově koordinovanou sekreci ženských pohlavních hormonů
- **FSH** se krevními cévami dostává do ovaria a **stimuluje růst primordiálních folikulů až do stádia Graafova folikulu – folikuly následně během růstu produkují estrogeny**
- během prvních cca 14 dnů: **estrogeny** (obzvláště estradiol, ale i estron a estriol) nejdříve stimulují sekreci **gonadotropinů (pozitivní zpětná vazba)** až do dozrání folikulu, ovulaci a vytvoření **corpus luteum**
  - současně ale negativní zpětnou vazbou **inhibují sekreci LH** v adenohipofýze → proto je v krvi i přes rostoucí GnRH hladina LH nízká
  - vzestup estrogenů mimo jiné vyvolá pokles FSH
- po 10 dnech: zvýšená hladina estrogenů má výrazně pozitivní vliv na sekreci LH – zodpovědný za ovulaci a uvolnění oocyty
- po 14 dnech: **corpus luteum** produkuje **gestageny** (progesteron a jeho analoga), **estrogeny** a **inhibin** (inhibuje sekreci FSH – již nepotřebujeme folikuly!)
  - progesteron inhibuje GnRH – což současně ovlivňuje sekreci LH a FSH
- pokud nedojde k oplození **corpus luteum** zaniká a vzniká **corpus albicans**
  - po degradaci corpus luteum opět klesá hladina hormonů jím produkovaných
  - pokles progesteronu = ztráta schopnosti inhibovat GnRH => ↑ GnRH → **nový cyklus**
- cyklus obvykle trvá 28 dní, ačkoliv interval mezi menstruací a ovulací velmi kolísá

### PORUCHY SEKRECE HORMONŮ

- **nadbytek** obvykle vyvolán vnějším přívodem (antikoncepce)
  - **nádory, záněty mozku, stimulace receptoru pro FSH nadbytkem TSH**
  - ↑ estrogenů při jaterním poškození (= zpomalené odbourávání)
- **nedostatek**
  - pokles GnRH při **psychickém/fyzickém stresu** (př. podvýživa, selhání ledvin), účinkem **neurotransmiterů** (noradrenalin, dopamin, endorfiny)
  - pokles uvolňování GnRH při trvale vysoké koncentraci GnRH nebo jeho analogů („down regulace“ GnRH receptorů)
  - **poškození hypofýzy** (krvácení, zánět, ischemie)
  - sekrece gonadotropinů je inhibována **nadměrnou sekrecí prolaktinu**
  - při **nadbytku androgenů** je zastavena sekrece FSH, zrání folikulů je přerušeno a vznikají **polycystická ovaria**
    - nedostatek FSH vyvolá hromadění androgenů a gestagenů, u obézních mohou být androgeny přeměněny na estrogeny
  - nedostatečnost vaječníků (abnormální vývoj, zničení) – narušena tvorba estrogenů a gestagenů narušeno zrání folikulů nebo přeměna corpus luteum
  - syndrom rezistentních ovaríí – vaječníky nereagují na gonadotropiny => nedostatek estrogenů, ačkoliv sekrece gonadotropinů je zvýšená

### PORUCHY MENSTRUÁČNÍHO CYKLU

- **Oligomenorea** - menstruační krvácení přichází v intervalech delších než 31 dní, krvácení může být naznačeno nebo jen velmi slabé
- **Amenorea** - menstruační cyklus **není vůbec přítomen**
  - příčina je většinou v chybění ovariálního cyklu
  - **Fyziologická amenorea** - chybění menstruačního cyklu v prepubertálním období a v období menopauzy po proběhlém klimakteriu; během laktace a během těhotenství (prolaktin tlumí sekreci gonadoliberinu)
  - **Patologická amenorea**
    - primární – v období očekávané puberty a pohlavního dospívání nedošlo k menstruaci
    - sekundární – menstruační cyklus zcela ustane (ale příčinou není menopauza, těhotenství, laktace)
    - příčiny:

- hypothalamus, hypopituitarismus – nedostatečná výživa, nadměrná zátěž
  - ovária – ageneze, syndrom polycystických ovarií, ovariectomie, nádory, ozáření
  - děloha – odstranění dělohy, poruchy vývoje, nádory
- **Menoragie** - intenzivní a prodloužené menstruační krvácení
    - příčina: hormonální dysregulace, porucha ve srážlivosti krve
  - **Metroragie** - krvácení z ženského pohl. orgánu, které není menstruační
    - příčina: hormonální dysregulace, nádor dělohy
  - **Dysmenorea** – vystupňované obtíže (bolest až křeče v podbřišku + celkové obtíže), které se vyskytují během menstruačního krvácení
    - **primární** – ↑ produkce prostaglandinů (PGF) – kontrakce děložního svalů → ischemie dělohy → dráždění nervových zakončení (laktát)
    - **sekundární**
      - endometrióza (ektopická děložní sliznice v břišní dutině – stejné cyklické změny → odloučení sliznice → zánět → dysmenorea)
      - premenstruační syndrom – změny nálady, podrážděnost, bolest hlavy, otoky končetin (zadržování vody před menstruací), napětí v prsou

## GALAKTOREA

= vylučování mléka prsní žlázou mimo období **kojení nebo u mužů**

- **PŘÍČINY:**
  - většinou způsobeno adenomem hypofýzy secernující prolaktin = **prolaktinom**
  - **léky** - estrogen obsažený v perorálních kontraceptivech – potlačuje sekreci inhibičního faktoru pro prolaktin v hypothalamu a přímou stimulací hypofyzárních laktotrofních buněk
  - galaktorea může vzniknout také po vysazení estrogenu v důsledku chybění inhibičního vlivu na účinek prolaktinu v prsech
  - vzniká v důsledku zvýšené sekrece prolaktinu, který snižuje sekreci gonadoliberinu v hypothalamu → tím jsou ↓ FSH a LH
  - na periférii inhibuje účinky estrogenů → výsledkem deficitu je hypogonadismus

## 70. OBEZITA - ETIOLOGIE, TYPY, TĚLESNÁ HMOTNOST A JEJÍ HODNOCENÍ, INZULINOVÁ REZISTENCE A DALŠÍ ENDOKRINNĚ METABOLICKÉ ZMĚNY. METABOLICKÝ SYNDROM.

### OBEZITA

- syndrom charakterizovaný nadměrnou kumulací energetických zásob ve formě **tělesného tuku**
- je projevem **dlouhodobě pozitivní energetické bilance** = nepoměr mezi příjmem energie potravou a spotřebou (výdejem) E
- kromě estetického hlediska znamená obezita takový nadbytek tukové tkáně, který **zvyšuje zdravotní riziko** a zkracuje očekávanou dobu života
- norma: u mužů do 15-20% TT; u žen do 25% TT

### ETIOLOGIE:

- je multifaktoriální
- dělíme ji na primární a sekundární
  - **PRIMÁRNÍ OBEZITA**
    - neprovází žádná jiná onemocnění
    - při vzniku se **kombinují predispozice genetické = dědičné** (cca 1/3 podíl) a **faktory získané** (vč. vlivů sociálních a psychických)
    - predispozičním faktorem může být i způsob výživy v raném dětství
    - v tomto období se **stabilizuje počet adipocytů** → nárůst tukové masy v dalších obdobích probíhá převážně zvětšováním tukových bb (mohou se však diferencovat z fibroblastů kdykoliv pokud nestačí jejich aktuální kapacita pro ukládání)
    - naopak redukce hmotnosti u obézních lidí vede především k zmenšování adipocytů → ty si zachovávají sklon k opětovnému naplnění tukem
  - **SEKUNDÁRNÍ OBEZITA** (2-3%)
    - **doprovází některé endokrinopatie** a **hypotalamické poruchy**, které zasahují do lipidového a energetického metabolismu a do centrální regulace příjmu potravy
      - **Hypotyreóza** – obezita souvisí se sníženou energetickou spotřebou
      - **Cushingův syndrom** – **hyperkortizolismus** (nadměrná produkce hormonů kůry nadledvin – glukokortikoidů) se projevuje typickým **centripetálním typem obezity**; měsícovitý obličej, ukládání tuku na krku a supraklavikulárně („bílí šíje“)
      - **Inzulinom** – hyperinzulinémie rekurentními hypoglykemiemi stimuluje příjem potravy
      - **Syndrom polycystických ovárií** (Steinův-Leventhalův syndrom) – je gynekologické onemocnění, které je způsobeno nadbytečnou produkcí mužských pohlavních hormonů
        - folikuly se nikdy z vaječníku neuvolní, rostou pod povrchem vaječníku a jsou vytvářeny stále znovu, protože hypofýza nesignalizuje zastavení jejich produkce, oba vaječníky se naplní malými cystami a vaječníky se mohou zvětšit
    - **Hypotalamické poruchy**
      - **Bardetův-Biedlův syndrom** (obezita, hypogonadismus, mentální a růstová retardace, nefropatie, polydaktylie, retinitida)
      - **Alströmův syndrom** (obezita, hluchota, katarakta, nefropatie)
      - **Praderův-Williho syndrom** (obezita, hypogonadismus, hypotonie, mentální a růstová retardace, strabismus, lymfedém)

### TYPY OBEZITY:

- **Obezita mužského typu (androidní)** – tuk je soustředěn především v oblasti břicha = „**typ jablko**“ (zejména tuk viscerální), bývá spojena s inzulínovou rezistencí, metabolickým Reavenovým syndromem, a představuje zvýšené riziko vzniku metabolických a srdečně cévních komplikací (ateroskleróza)
- **Ženský typ (gynoidní obezita)** – tuk je uložen v oblasti boků = „**typ hruška**“ v podkoží

### METABOLICKÉ ZMĚNY

- **OBEZITA A SYNDROM INZULINOREZISTENCE = REAVENŮV SYNDROM (SYNDROM X, METABOLICKÝ SY)**
  - obezita s DM 2. typu, hypertenzí a hyperlipoproteinémií je součástí metabolického syndromu = Reavenova syndromu/syndromu inzulínorezistence
  - **Inzulínorezistence (IR)**

- IR jaterních a svalových bb → **nečitlivost cílových buněk na inzulin** (především na úrovni postreceptorové) = tzn., že množství inzulinových receptorů na periférii je normální → inzulin se váže na receptory, ale některé **postreceptorové děje jsou blokovány**
- obezita i IR jsou **polygenně podmíněné** a k jejich manifestaci je třeba **zevních faktorů**
- IR je spojovacím článkem mezi obezitou (androidního typu) a jejími metabolickými důsledky a komplikacemi
- glukóza je kvůli IR nedostatečně vychytávána → to vede k **hyperglykémii**, která stimuluje další uvolňování inzulinu, proto IR je sekundárně spojena s **hyperinzulinémií**
- v okamžiku, kdy  $\beta$ -bb Langerhansových ostrůvků nedokáží reagovat na IR dostatečnou hyperinzulinémií, která by normalizovala glykémii → rozvíjí se **DM 2. typu**
- ovšem postreceptorová rezistence postihuje pouze část efektů inzulinu, naopak část je kvůli kompenzační hyperinzulinémii umocněna → část změn při Reavenově sy je tak dána nedostatečným působením inzulinu a jiná část zase jeho nadměrným působením
- **Hypertriacylglycerolémie** – u obezity je z části navozena hyperinzulinémií → inzulin stimuluje tvorbu VLDL částic v hepatocytech + se na vzniku hyperTAG podílí zvýšený obrát VMK (volných MK) – ty jsou v játrech prekurzorem TAG
- součástí Reavenova sy je **arteriální hypertenze** – hyperinzulinémie predisponuje k arteriální hypertenzi na několika úrovních → ↑ retence natria v ledvinách, stimulace tvorby endotelinu a centrální zvýšení tonu sympatického nervstva
- Další změny u Reavenova sy:
  - hyperinzulinémie vede ke **snížení hladiny testosteronu**
  - stoupají plazmatické hladiny inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1)
  - Reavenův sy znamená především kumulaci rizikových faktorů předčasného rozvoje **aterosklerózy** a jejich komplikací včetně **ICHS**
  - k Reavenově sy má vztah pouze množství viscerálního tuku a nikoliv množství podkožního tuku
- **DALŠÍ ENDOKRINNĚ-METABOLICKÉ ZMĚNY U OBEZITY:**
  - endokrinně-metabolické změny představují do určité míry adaptaci organismu na excesivní energetický příjem
  - Na ↑ E *příjem* se organismus adaptuje ↑ E *výdej* cestou **termogeneze**
    - to je umožněno jednak  $\beta$ -adrenergní stimulací a ↑ konverzí tyroxinu (T4) na mnohem aktivnější trijodtyronin (T3) hlavně v játrech + utlumení konverze na afunkční reverzní T3 (rT3)
  - naopak při hladovění dochází k poklesu tvorby T3 a ↑ tvorby rT3
  - postprandiální termogeneze je ↓ při inzulinorezistenci (která obezitu doprovází)
  - tuková tkáň je (vedle ovárií) významným místem vzniku **estrogenů** (enzym aromatáza = androgeny estrogy)
  - obezita u žen může způsobovat menstruační poruchy
  - u mužů impotenci
  - u obou pohlaví – negativní ovlivnění reprodukční fce
  - tyto poruchy mají reverzní charakter (ustupují po zhubnutí)
  - ↑ tvorba IGF-1 (insulin-like growth factor 1) v játrech negativní zpětnou vazbou ↓ konc. **růstového hormonu** i odpověď STH na stimulační podněty
  - odrazem **jaterní steatózy** u obézních pacientů je ↑ plazmatické aktivity aminotransferáz a GMT (gamma-glutamyltransferázy)
  - mj. nově vyplývá, že konc. **leptinu** v mozkomíšním moku vzhledem ke koncentracím plazmatickým jsou u obézních lidí nižší než u neobézních, a že u obézních je snížená citlivost receptorů pro leptin

#### PICKWICKŮV SYNDROM, OSTATNÍ KOMPLIKACE OBEZITY

- vedle metabolických komplikací obezity (viz. Reavenův syndrom - uplatnění pouze androidního typu obezity) představuje obezita i **mechanickou zátěž**
- častější výskyt chorob pohybového aparátu (rychlý rozvoj **gonartrózy** = artróza kolena a koxartrózy = artróza kyčle, pedes plani)



- **Pickwickův syndrom** = **obezita** – **hypoventilace** → se uplatňuje jak chronická hypoventilace při extrémně obézním habitu, tak i **syndrom spánkové apnoe** = intermitentní obstrukce horních cest dýchacích zejména ve spánku v důsledku spánkem navozené relaxace svalů hltanu
- častější jsou u obézních osob i **varixy DK, trombembolická nemoc, kožní infekce** aj...

#### HODNOCENÍ TĚLESNÉ HMOTNOSTI (TH)

- používají se různá **antropometrická** kritéria kvantifikující množství tělesného tuku (TT)
- přímé měření TT je obtížné, nahrazujeme jej měřením TH a dalšími antropometrickými parametry
- TH běžně vyjadřujeme v **kg**
- nejpoužívanější metodou je **výpočet BMI (body mass index)**

$$\text{BMI} = \frac{\text{hmotnost v kg}}{(\text{výška v m})^2}$$
  - 20 – 25 normální rozmezí hodnot
  - nad 25 – nadváha
  - nad 30 – obezita (I. stupeň)
  - nad 35 – obezita (II. stupeň)
  - nad 40 – obezita (III. stupeň)
- parametry, které hodnotí distribuci TT (androidní/gynoidní typ) – lépe vystihují riziko vzniku KVS a metabolických komplikací než TH a BMI. K těmto metodám řadíme:
  - obvod pasu
  - **poměr pas/boky** (androidnímu typu odpovídají hodnoty > 0,85 u žen, >1,0 u mužů)
  - předozadní průměr těla (SAD)
- další metody:
  - měření tloušťky kožní řasy kaliperem
  - přesné metody – bioimpedance (InBody), počítačová tomografie, ultrasonografie, magnetická rezonance → výzkumné využití

## 71. PORUCHY METABOLISMU SACHARIDŮ. HYPERGLYKÉMIE A HYPOGLYKÉMIE – PŘÍČINY, HODNOTY, REGULACE, KLINICKÉ PŘÍZNAKY, KOMPLIKACE.

### GLYKÉMIE

- závisí na rovnováze mezi přísunem a odsunem glukózy z plazmy
- fyziologické rozmezí: **3,6-5,6 mmol/l**
- na regulaci se podílí několik faktorů:
  - **inzulín** – hypoglykemický účinek
  - hyperglykemický účinek: **glukagon, adrenalin, glukokortikoidy (kortizol), somatotropní hormon**
    - nepřímý stimul – **hormony štítné žlázy** – zvyšují citlivost receptorů na katecholaminy
    - na **vzestupu glykémie** se podílí glykogenolýza, glukoneogeneze (dále právě glukagon, růstový hormon, glukokortikoidy, katecholaminy a činnost sympatiku)

### INZULIN

#### A. VSTUP GLU DO BUŇKY

- prostřednictvím **glukózových přenašečů** zvyšuje vstup do buněk
- transport glukózy do buněk: **glukóza je hydrofilní molekula** → vyžaduje transportér (GLUT)
  - a) **non-inzulin dependentní transport**
    - vstup do buněk facilitovanou difúzí (GLUT 1,2,3,5)
      - GLUT 1 – adipocyty, mozek, svaly
      - GLUT 2 – pankreas
      - GLUT 3 – mozek
      - GLUT 5 – resorpce ze střeva
      - GLUT 7 – hepatocyty
  - b) **inzulin dependentní transport**
    - zejména postprandiálně, zprostředkován **GLUT 4** → do inzulin-senzitivních tkání – **svalová a tuková tkáň, játra a střeva**

#### B. ÚČINKY INZULÍNU:

- **stav nalačno**
  - ráno – nízká glykémie, nízká hladina inzulinu
  - glukóza vychytávána v mozku
  - uvolňování glukózy z jater, **glykogenolýza a glukoneogeneze**
- **po jídle** – zvýšená glykémie →
  - potlačení hepatální produkce glukózy
  - stimulace vychytávání glukózy v játrech
  - urychlení vychytávání glukózy v periferních tkáních – zejména svaly
- **shrunutí** – vstup glukózy do buněk, **hypoglykemizující působení**
  - ↑ syntézy glykogenu
  - ↓ glykogenolýza, ↓ glukoneogeneze, ↓ ketogeneze

### HYPERGLYKÉMIE

- zvýšená koncentrace glukózy v krvi **nad 7,0 mmol/l**
- **PŘÍČINY:**
  - **nejčastější**
    - nadměrný přívod sacharidů
    - absolutní nedostatek inzulinu – DM 1
    - inzulinová rezistence – DM 2
    - zvýšené působení **hyperglykemizujících faktorů** (často rovněž provázené inzulinovou rezistencí: sympatoadrenální systém – stres, glukokortikoidy, STH, glukagon)
  - méně časté
    - zvýšenou tvorbou či dodáním glukokortikoidů – steroidní diabetes při Cushingově syndromu nebo terapii kortikoidy
    - adenom hypofýzy, glukagonom – nádor buněk produkujících glukagon, lokalizovaný často v pankreatu
- **KO:**
  - **polyurie, polydypsie**

- různé známky **dehydratace** a iontové poruchy
- poruchy vědomí až kóma
- **KOMPLIKACE** (důsledky)
  - **glykosurie** (renální práh 10 mmol/l) → ztráty energie, ↑ riziko močových infekcí
  - **dehydratace**, poruchy iontové homeostázy
  - hyperosmolarita a rozvrat vnitřního prostředí
  - chronické komplikace diabetu – cévní, neenzymová glykace proteinů, vznik kyslíkových radikálů
  - pro pozdní produkty glykace se užívá termín AGE (*advanced glycation endproducts*) → **glykované proteiny** mohou **navzájem** reagovat svými glykovanými částmi, **vzniká síťování**, které se podílí na **tuhnutí tkání, tepen a na stárnutí tkání obecně**

## HYPOGLYKÉMIE

- snížená koncentrace glukózy v krvi **pod 3,0 mmol/l**
- **NEJČASTĚJŠÍ PŘÍČINY:**
  - postprandiální hypoglykémie, nedostatečná produkce glukózy, nadměrná spotřeba glukózy
  - v praxi vzniká nejčastěji **jako komplikace léčby diabetu, malého příjmu potravy nebo nadměrně zvýšené tělesné aktivity**
  - **postprandiální hypoglykémie**
    - **alimentární hyperinzulinismus**, vzniká u osob s překotným (rychlé) vyprazdňováním žaludku, které stimuluje masivní vyplavení inzulínu
    - **galaktosemie** (je inhibováno uvolňování glukózy z jater), **fruktozová intolerance** (zvýšení fruktóza-1-fosfátu inhibuje některé enzymy glukoneogeneze)
    - idiopatická hypoglykémie
  - **nedostatečná produkce glukózy**
    - **enzymopatie** (např. glykogenóza- vážné štěpení glykogenu či uvolňování glukózy do krve)
    - **endokrinopatie** (hypopituitarismus, hypokortikalismus)
    - těžká **malnutrice** (nedostatek substrátů pro glukoneogenezi)
    - **alkohol a některé léky**
  - **nadměrná spotřeba glukózy**
    - nadměrná spotřeba energie (normoinzulinémie)
    - nadměrné působení inzulínu (hyperinzulinémie)
      - a) endogenního – léčba DM 2 perorálními antidiabetiky (PAD)
        - inzulínom
      - b) exogenního – léčba diabetu 1. i 2. typu inzulínu
- **PŘÍČINY HYPOGLYKÉMIE U NEDIABETIKŮ**
  - nedostatek substrátu – hladovění (marasmus, proteoenergetická malnutrice), malabsorpční syndromy
  - hyperinzulinismus – syndrom poruchy zrání β buněk, inzulínom
  - deficit hormonů zvyšujících glykémii – Addisonova choroba, deficit GH, panhypopituitarismy, chybění α buněk
  - hepatopatie – akutní/chronická hepatitida, cirhóza jater
  - intoxikace látkami snižujícími glukoneogenezi – alkohol, valproát, pentamidin
- **HLAVNÍ PŘÍZNAKY HYPOGLYKÉMIE**
  - metabolické
  - příznaky z aktivace sympatiku
  - nejzávažnějším důsledkem je porucha **činnosti mozku** až hypoglykemické kóma a edém mozku
  - mozek má jen minimální zásobu glykogenu a je odkázán na přísun glukózy krví
  - **pocení, třes, někdy křeče, bledost, palpitace, tachykardie, hlad** → objevují se už při glykémii okolo 3,6 - 3,8 mmol/l
  - slabost, únava, nesoustředěnost, agresivita, zmatenost, poruchy vědomí až kóma → objevují se při glykemiích okolo 2,8 - 3,0 mmol/l
  - léčba spočívá v podání cukru, nejlépe glukózy
- **komplikace:**
  - hypoglykemické **kóma**

## 72. DIABETES MELLITUS – ETIOPATOGENEZE TYPU I, II.

### DIABETES MELLITUS

- chronické onemocnění
- organismus není schopen zpracovávat glukózu jako za fyziologického stavu v **důsledku absolutního nebo relativního nedostatku inzulínu** → **hyperglykemie** → změny v intermediálním metabolismu
- rozhodovací mezí pro diagnózu diabetu je hodnota plazmatické glukózy nalačno  
**rovna nebo větší než: 7,0 mmol/l (norma 3,6-5,6 mmol/l)**
- **chronická hyperglykemie způsobuje poškození všech orgánů a tkání, zejm.:**
  - **cév (makro- a mikroangiopatie)** provázené poruchou drenážních a nutričních funkcí mikrocirkulace)
  - **ledvin (glomeruloskleróza)**
  - **nervového systému (neuropatie)** somatického i autonomního nervstva)
  - **očí (retinopatie, katarakta)**
  - pacienti trpící diabetem mají **2-4x vyšší riziko kardiovaskulárního onemocnění**
- **dlouhodobé následky diabetu:**
  - **dyslipidémie**
  - hypertenze
  - nemoci periodontu
  - psychologické problémy, sociální problémy
- **diabetes provází i těžké až smrtící AKUTNÍ KOMPLIKACE:**
  - hyperglykemické hyperosmolární kóma bez ketoacidózy
  - hyperglykemické hyperosmolární kóma s ketoacidózou
  - laktacidóza, **laktacidotické kóma**
  - hypoglykémie, **hypoglykemické kóma**
- **ETIOPATOGENETICKÉ ZÁKLADY** klasifikace diabetu:
  - diabetes vzniká následkem poruch sekrece inzulínu, působení inzulínu nebo následkem kombinací obou těchto příčin
  - inzulín působí hlavně na 3 cílové tkáně:
    - **jaterní**
    - **svalovou**
    - **tukovou**
  - pro vznik glykemie je rozhodující ztráta účinků inzulínu na játra → játra ztrácí při nedostatku inzulínu inhibiční vliv na glukoneogenezu → **neřízeně produkují velká množství glukózy** do krevního oběhu

### PREDIABETES

- nalačno **5,6 – 6,9 mmol/l**
- stupeň mezi normou a diabetem
- doporučení změny životního stylu, pohybová aktivita (snižuje glykémii v krvi)

### DM TYPU I.

- 10-15% případů DM
- a) idiopatický (Afrika, Asie)
- b) **imunitně podmíněný** – deficit endogenního inzulínu, **s rozvojem ketoacidózy**
  - nejčastěji vzniká kolem 10. roku věku (výjimka: **LADA** – obvykle nad 35 let - manifestace jako u DM 2. typu, ale **pacient má pozitivní protilátky**)
  - absolutní deficit inzulínu **způsobený zánětem** (inzulitidou) → **vyšší rozvoj ketoacidózy** (fyziologicky inzulín potlačuje ketogenezi)
  - **snížený C-peptid**
  - **autoimunitní destrukce β-buněk**
  - náchylnost k dalšímu autoimunitnímu onemocnění: celiakie, hypo – a hypertyreóza, perniciózní anémie
- **PATOGENEZE:**
  - genetická predispozice - HLA antigen DR3 a DR4, také B8, B15
  - zevní vlivy - spouštěcí mechanismus - **pravděpodobně virová infekce** (coxsackieviry skupiny B, CMV, vir spalniček, planých neštovic, zarděnek a EBV)

- **stádia:** genetická vnímavost – spouštěcí mechanismus – inzulitida bez poruchy sekrece inzulinu – zánět postupně destruuje **β-buňky pankreatu** a snižuje sekreci inzulinu – manifestace diabetu – plná závislost na substituci inzulinem
- **DIAGNOSTIKA:**
  - **protilátky proti inzulinu, B-buňkám, protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové**

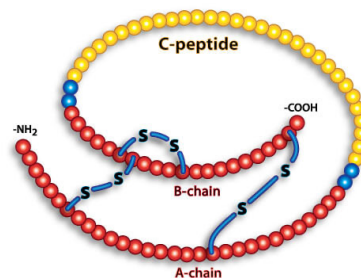
## DM II. TYPU

- 80-90% případů DM
- **rezistence vůči inzulinu, bez autoimunitního procesu**
- kombinace narušené **funkce β-buněk** a/nebo (pouze) **snížené senzitivita tkání** (jater, svalstva, tukové tkáně) na inzulin
- nejčastější forma diabetu – v Evropě 80-90% z celkového počtu diabetiků
- **výskyt po 30. roce života**
- silná genetická predispozice
- **ETIOPATOGENEZE** – genetika (výrazně vyšší než u DM I), inzulinová rezistence, dysfunkce β-buněk, vnější prostředí
- **PATOGENEZE**
  - inzulinová rezistence - hlavním patogenetickým mechanismem DM II
  - IR je kompenzovaná **hyperinzulinémií** – hyperglykémie se rozvíjí po selhání této kompenzace
  - dlouhodobě trvající hyperglykémie vede **k vyčerpání β-buněk** → snížené produkci a sekreci inzulinu  
 >> dysfunkce β-buněk
    - glukotoxicita (přetížení glukózou, nejsou závislé na inzulinu)
    - vyčerpání β-buněk (rezistence v periférii → β-buňky produkují více inzulinu → zničí se)
- **RIZIKOVÉ FAKTORY:**
  - **obezita** - 80% pacientů s DM II - intraabdominální přeměna lipidů způsobuje zvýšený transport MK do jater → vede k rezistenci jaterní tkáně vůči inzulinu
  - **nedostatečná fyzická aktivita**
  - psychoemoční stres, věk (stárnutí signálních drah)
- **TYP MODY** - nástup v mládí, geneticky podmíněná (monogenní), klinická manifestace pozvolná, bez autoimunitního procesu, inzulinové rezistence NĚNÍ, závislost na inzulinu NĚNÍ, není spojená s obezitou

DM1 – **zvýšená glykémie, snížený inzulin, snížený C-peptid**

DM2 – **zvýšený C-peptid!!!** (až časem snížený C-peptid)

- **zpočátku normální glykémie**, protože β-buňky zatím regulují hladinu glukózy v krvi **nadprodukcí inzulinu** se stoupající hmotností **klesá inzulinová senzitivita**, při snížení hmotnosti dojde ke zlepšení



## 73. DIABETES MELLITUS – AKUTNÍ KOMPLIKACE – KOMATA HYPERGLYKEMICKÁ, HYPOGLYKEMICKÉ, PŘÍČINY, VÝVOJ, KLIN. MANIFESTACE, REGULAČNÍ MECHANISMY, DŮSLEDKY.

### AKUTNÍ KOMPLIKACE:

- **hyperglykemické (hyperosmolární) kóma s ketoacidózou**
- **hyperglykemické (hyperosmolární) kóma bez ketoacidózy**
- **laktacidotické kóma**
- **hypoglykemické kóma**

### HYPERGLYKEMICKÉ (HYPEROSMOLÁRNÍ) KÓMA S KETOACIDÓZOU

- zejména u pacientů s **DM 1** (asi u 10%)
- u DM 2 výjimečně: při stresové situaci, infekci, po traumatech
- **PŘÍČINY:**
  - zvýšená sekrece **antagonistů inzulínu** (růstový hormon, glukokortikoidy...- při stresové situaci, úrazu..)
    - zvyšují mobilizaci tukové tkáně
  - **akutní nedostatek inzulínu**
    - nedostatek inzulínu vede:
      - **k hyperglykemii, dehydrataci a hyperosmolalitě na jedné straně** (jakmile je překročena reabsorpční schopnost renálních tubulů, dojde ke *glykosurii*, která indukuje osmotickou diurézu => hyperosmolární dehydratace)
        - hypertonický stav ve většině buněk zesiluje intracelulární zmenšování objemu (vyšší pokles ICT) → a to i v **mozkové tkáni**, což je příčinou různých typů poruch vědomí **vyúsťujících až v kóma**
      - **ke ketoacidóze** s poklesem pH až k 6,8 + **Kussmaulovým** dýcháním a event. foetor acetonaemicus **na straně druhé**
        - **ketoacidóza**: nedostatek inzulínu vede k selhání dodávky glukózy do buněk → tato situace vede k **vystupňování lipolýzy a proteolýzy** ve snaze posílit energetické zdroje => **zvýšení množství ketolátů**
        - snížené pH → podráždění dýchacího centra → acidotické Kussmaulovo dýchání + **zápach acetonu v dechu**
        - toxické působení ketokyselin:
          - nesou negativní náboj – vylučují se spolu s Na<sup>+</sup> → **více podporuje ztráty vody** → přispívá k ještě **větší dehydrataci**
          - + samotná acidóza má **vliv na CNS**:
            - toxické poškození neuronů H<sup>+</sup> ionty: neklid, třes, poruchy reflexů
            - vazodilatace arteriol CNS
          - vliv na KVS:
            - **negativní inotropní i chronotropní účinky na myokard** (↓ srdeční frekvence a síly srdečního stahu), náchylnost k arytmiím
          - vliv na hospodaření s ionty K<sup>+</sup>:
            - zvýšení koncentrace H<sup>+</sup> → intenzivní vstup H<sup>+</sup> do buněk
            - K<sup>+</sup> se přesouvají do EC prostředí = **hyperkalémie**
    - **PŘÍČINA SMRTI: hypovolemický šokový stav**
    - **RESPIRAČNÍ KOMPENZACE:**
      - odpověď dechového centra se rozvíjí v průběhu 12 – 24 hodin
      - vede k přeměně prosté ketoacidózy na smíšenou (kombinovanou)
    - **RENÁLNÍ KOMPENZACE:**
      - zvýšená sekrece NH<sub>4</sub><sup>+</sup>
      - odpověď ledvin v průběhu 5-7 dnů

### HYPERGLYKEMICKÉ (HYPEROSMOLÁRNÍ) KÓMA BEZ KETOACIDÓZY

- je **typickou akutní komplikací DM 2**, kde ještě alespoň minimální bazální sekrece inzulínu **zabráni ketogenezi, nezabráni však hyperglykemii**
- velmi vysoká **hyperosmolarita** (>320 mosmol/l), velmi vysoká **hyperglykemie** (nad 56 mmol/l)
- výrazná **dehydratace**
- stav se rozvíjí pomalu: často i dlouhé dny i týdny (X hypoglykemie v řádu hodin)



- glukóza přechází do glomerulárního filtrátu → při překročení tubulárního reabsorpčního maxima (tubulární práh) **glukóza přechází do definitivní moči → osmotická diuréza → enormní ztráty tekutin z těla**
- pacienti často přicházejí somnolentní či soporózní a někdy i v kómatu
- v pokročilém stavu hrozí cirkulační šok s hypoperfúzí ledvin, splanchniku a mozku!!!
- **PŘÍČINA:** pacient si zapomněl aplikovat inzulín nebo ignoruje léčbu
- **ZÁSADY TERAPIE:** rehydratace, doplnění inzulínu (společně s glukózou), doplnění iontů

### LAKTACIDOTICKÉ KÓMA

- u DM 2. typu **léčených biguanidy** (PAD), (dále velmi zřídka u stavů s výraznou tkáňovou hypoxií → **nedostatečné odstraňování kyseliny mléčné játry a ledvinami** (kardiální a respirační hypoxie, alkoholismus))
- koncentrace kyseliny mléčné v krvi > 6-8 mmol/l (norma 1,6 mmol/l)
- ↓ pH a ↓ koncentrace bikarbonátů v krvi
- **KLINICKÉ PŘÍZNAKY:** únava, slabost, somnolence, letargie, sklon k hypotenzi
- **LÉČBA:** i.v. přístup, u ↑ laktátu hned hemodialýza, přes intenzivní terapii většina těžkých případů končí letálně

### HYPOGLYKEMICKÉ KÓMA

- příznaky při glykémii kolem **2,8 mmol/l**
- akutní život ohrožující komplikace **hlavně při terapii inzulínem**, příp. PAD
- důsledkem **absolutního** (předávkování) nebo **relativního** (nedodržování stravovacích návyků) **nadbytku inzulínu** je hypoglykémie
- vyvolává:
  - velký hlad
  - vede k masivní aktivaci sympatiku a k vyplavení **katecholaminů** → následné autonomními příznaky: **tachykardie, studený pot, třes, porucha koncentrace, zmatenost**
  - omezené energetické zásobení nervové soustavy, odkázané na glukózu, vede mj. k záchvatům křečí a poměrně **rychle ke ztrátě vědomí**
  - nakonec hrozí ireverzibilní poškození mozku

## 74. DIABETES MELLITUS – CHRONICKÉ KOMPLIKACE – METABOLICKÉ PŘÍČINY VZNIKU, PŘÍKLADY, KLIN. MANIFESTACE, DŮSLEDKY.

### CHRONICKÉ KOMPLIKACE

- v patogenezi se uplatňuje:
  - **neenzymová glykosylace**
  - **intracelulární hyperglykémie**
  - **tvorba volných kyslíkových radikálů**

### NEENZYMOVÁ GLYKOSYLACE

- tvorba **glykovaných proteinů**
- vazba aldehydické skupiny glukózy s aminoskupinou proteinů = vazba glycidů na proteiny **za vzniku glykoproteinů**
- tvorba glykoproteinů **díky dlouhodobé nadprůměrné glykémii (kompenzace diabetu)**
- glykovaný albumin a Hb využíváme v diagnostice ke zhodnocení úspěšnosti léčby = udržení normoglykémie
- glykované proteiny jsou deponovány ve stěně cév a tkání a zhoršují jejich funkční vlastnosti
- jejich ukládáním dochází ke **ztlušťování bazální membrány** kapilár = **diabetická mikroangiopatie a ischemii tkání**

### INTRACELULÁRNÍ HYPERGLYKÉMIE

- většina enzymů podílejících se na fosforylaci glukózy je inhibována → alternativní metabolismus glukózy (polyolovou cestou): **glukóza se v buňkách, které obsahují aldózoreduktázu, redukuje na sorbitol + fruktózu**
- sorbitol nedokáže přecházet přes buněčnou membránu, jeho koncentrace stoupá, což **vyvolá osmotický tah vody** a vzniká **edém** (typicky v oční čočce: zakalení čočky = **katarakta**)
- hyperglykémie poškozuje Schwannovy buňky a neurony – narušuje tak nervovou vodivost (**polyneuropatie**)

### TVORBA VOLNÝCH KYSLÍKOVÝCH RADIKÁLŮ

- hyperglykémie vytváří vhodné podmínky pro tvorbu reaktivních kyslíkových radikálů
- **volné radikály** → **oxidační stres**

### ZMĚNY

#### A. CÉVNÍ ZMĚNY

- diabetická **nefropatie** je častější příčinou smrti u diabetu **1. typu**, zatímco **postižení koronárních a periferních cév** je častější příčinou u diabetu **typu 2**
- **MIKROVASKULÁRNÍ ZMĚNY**
  - změny morfologické:
    - **ztluštění bazální membrány**
    - zvýšená **vazba glykovaných proteinů na BM**
    - snížení katabolismu glykovaných proteinů
    - změny funkční
    - zvýšené množství glykovaného Hb (využíváno diagnosticky – fyziologicky do 4% GH, uspokojivá kompenzace 4-6%, pokud jsou hodnoty vyšší → špatná kompenzace)
    - zvýšená afinita glykovaného Hb ke kyslíku → posun disociační křivky doleva → **hypoxie tkání**
    - **zvýšená adhezivita erytrocytů**
    - **zvýšená agregace trombocytů** → **trombózy**
    - **zhoršení průtoku krve a transportu kyslíku**
- **MAKROVASKULÁRNÍ ZMĚNY**
  - urychlený rozvoj **aterosklerózy** zejména v aortě, velkých a středních cévách → souvisí se:
    - zvýšenou hladinou lipidů v krvi a také s poklesem lipidů o vysoké denzitě (HDL)
    - zvýšenou adhezivitou trombocytů k cévní stěně
    - **arteriální hypertenze** (u DM 1 při nefropatii, u **DM 2 dřív**)!!

## B. NÁSLEDKY:

- **Retinopatie**
  - zhoršené vidění až slepota
  - neproliferativní - mikroaneurysmata kapilár, edém makuly
  - preproliferativní – známky krvácení do sítnice, změna struktury
  - proliferativní - tvorba nových, ale **abnormálních cév**, tvorba fibrózní tkáně
- **Diabetická nefropatie**
  - prvním znakem je poškození glomerulárních funkcí a proteinurie
  - histopatologické změny – glomeruloskleróza, strukturní vaskulární změny
  - ztlustělá bazální membrána glomerulů, průsvit kapilár obliterován
  - hyperglykémie a hypertenze urychlují progresi nefropatie až do renálního selhání

## C. DALŠÍ KOMPLIKACE

- **Neuropatie**
  - vzniká na **podkladě mikroangiopatie** a dále přímého působení hyperglykémie na nervy
  - hromadění sorbitolu, kyslíkových radikálů..., energetický deficit → buňky rychleji degradovány
  - polyneuropatie – **demyelinizace periferních nervů** a ztráta nervových vláken s poškozením jejich regenerace (symetrická ztráta kožní citlivosti DK)
  - poškození autonomních nervů – klidová tachykardie a ortostatická hypotenze, ztráta potence u mužů, porucha inervace močového měchýře → **inkontinence moči**
  - **parestzie** – mravenčení prstů na končetinách
- **Diabetická noha**
  - na základě neuropatie a poškození velkých a malých cév
  - otlaky, vředy, flegmóna, nekróza tkáně, **gangréna**
- **GIT změny** – poruchy motility
  - poruchy jícnové motility
  - zpomalené vyprazdňování žaludku, může dojít až k paréze žaludku
  - porucha motility střeva - průjem, zácpa
- **Poruchy imunity**
  - vlivem hyperosmolarity se svrašťují lymfocyty → omezení jejich funkce (např. tvorby superoxidů)
- **Tromboembolické riziko**
  - hyperglykémie podporuje tvorbu plazmatických proteinů obsahujících sacharidy - fibrinogen, haptoglobin, koagulační faktory V a VIII → zvýšena pohotovost ke srážení a viskozita krve

## 75. STRES A STRESOVÁ ODPOVĚĎ – CHARAKTERISTIKA, FÁZE, REGULAČNÍ MECHANISMY, METABOLICKÉ, KARDIOVASKULÁRNÍ A DALŠÍ ZMĚNY PŘI STRESU. EUSTRES. DISTRES.

### STRES

= soubor biologických reakcí na stimuly nebo události, které hodnotíme jako **ohrožující nebo stimulační** (=stresory) s tendencí **porušit homeostázu**

- uniformní nehumorální odpověď (bez ohledu na povahu stresu)
- VŠEOBECNÝ ADAPTAČNÝ SYNDROM
- **POJMY:**
  - **STRESOR**= cokoliv co vyčluje tělesnou fyziologickou rovnováhu
    - stres je vyvolán nepříznivým zevním podnětem – **stresorem**
    - **stresor** – může být jakákoliv pro organismus nepříznivá změna vnějších nebo vnitřních podmínek uplatňují se faktory **fyzikální, chemické, biologické** nebo **psychologické (psychosociální)** povahy (poranění, operace, infekce, intoxikace, bolest, pracovní přetížení, emoce...)
    - **zdroj** – exogenní X endogenní
  - **STRESOVÁ ODPOVĚĎ**= tělesná adaptace k znovuuštění rovnováhy
  - **STRES**= celkový stav stresorů provokujících stresovou odpověď

### FORMY STRESU:

- **EUSTRES** – “pozitivní stres”, stres **vedoucí k vyšším fyzickým**, nebo **psychickým výkonům**
  - stimulující, motivující a mobilizující, budící pozitivní odpověď organismu („dobrý stres“)
  - má **OMEZENÉ TRVÁNÍ** (každodenné zátěžové situace, překonání překážek a dosažení cíle)
  - stimuluje k **VÝKONNOSTI** → následováno **USPOKOJENÍM**
  - \*porucha zúčastněných systémů = patologické - život ohrožující (např. *Addisonova choroba*)
- **DISSTRES** – “negativní stres”, **dlouhodobě trvající, intenzivně prožívaný**, přesahující určitou mez
  - působí na organismus negativně, osobnost jedince **zatěžuje, inhibuje, snižuje náladu, zvyšuje riziko rozvoje nemoci**... („zlý stres“) → vede k rozvoji poruch

### STRESOVÁ REAKCE – VŠEOBECNÝ ADAPTAČNÝ SYNDROM

= **uniformní nervová a humorální** (neurohumorální) **reakce organismu** na stres

vysvetlenie:

- **VŠEOBECNÝ** = není způsoben jediným specifickým činitelem, ale jakýmkoliv inzultem, který má schopnost narušit homeostázu
- **ADAPTAČNÍ** = stimuluje odolnost, rezistenci na poškození
- **SYNDROM** = jednotlivé manifestace jsou koordinovány a značně na sobě navzájem závisí
- **CÍL**: snaží se navodit novou rovnováhu a neefektivněji odstranit stresor, vede k jednání jedince
- **MECHANIZMUS**: rychlé přeladění organismu na změněné podmínky → **přeladění systémové**: sled reakcí na metabolické, KVS, imunitní, neurologické i psychologické úrovni
  - přeladění má zvýšit nespecifickou rezistenci = zvýhodnit jedince vůči okolí (úlek – boj – útěk), připravit organismus na potenciální náročné situace
- **REGULACE**: všeobecný adaptační syndrom zahrnuje 2 hlavní regulační systémy:
  - **autonomní NS (sympatikus) a endokrinní systém**: např.:
    - **útěk** (↑ srdečního výdeje, ↑ E nabídky)
    - **krevní ztráta** (↑ systémového tlaku, hyperkoagulace)
    - **bolest** (endorfiny – poststresová euforie)
    - **infekce** (modulace zánětu kortikoidy)
    - **reparace** poškozené tkáně (expanze AMK hotovosti pro proteosyntézu)...
- !! pokud stresová reakce trvá dlouhodobě → začne člověka poškozovat → mění se na **maladaptaci**

### FÁZE

- základní FÁZE stresové reakce (popis fází — reakce viz níže)
  - **1.FÁZE – POPLACHOVÁ**
    - percepce stresoru „útěk či boj“ (flight of fight)
    - **HLAVNÍ ZMĚNY**:
      - ↑ **katecholaminů** jako rozhodujícího faktoru změn
      - mírný vzestup glukokortikoidů, STH, mineralokortikoidů
      - glykogenolýza, inhibice sekrece inzulínu, lipolýza, zvýšená resorpce glukózy ve střevech

- redistribuce krve (vazodilatace v koronárním řečišti, mozku, svalovině vs. vasokonstrikce v kůži, splanchnické oblasti)
- retence vody a solí, bronchodilatace, zvýšená srážlivost krve
- **2.FÁZE – REZISTENCE (adaptační)**
  - stres trvá → stresová odpověď stoupá
  - ↑ odolnost organismu vůči stresu → adaptace na stres
  - **HLAVNÍ ZMĚNY:**
    - ↑ **glukokortikoidy** jako rozhodující faktor regulace stresové odpovědi
    - glukoneogeneze, proteokatabolismus
    - protizánětlivé účinky
- **3.FÁZE – VYČERPÁNÍ**
  - podlehnutí stresu
  - vyčerpání energetických zásob, kumulace proteokatabolických produktů
- **ZAHRŇUJE 2 HLAVNÍ REGULAČNÍ SYSTÉMY:**
  - **AUTONOMNÍ NERVOVÝ SYSTÉM**- ANS (zejm. sympatikus)
    - především osou **sympatoadrenální** → vyplavení katecholaminů (= 1. fáze poplachová)
  - **ENDOKRINNÍ SYSTÉM** (hypotala-hypofyzární-adrenální (HPA) osa)
    - a osou **hypotalamo-pituito-adrenální** → vyplavení glukokortikoidů (= 2. fáze adaptační)

#### REGULACE STRESOVÉ ODPOVĚDI DLE FÁZÍ:

##### 1) **POPLACHOVÁ REAKCE**

- zahájena **aktivací mozkové kůry** → **hypotalamu** → stoupá hladina ADRENALINU, klesá noradrenalin
- **aktivace SYMPATIKU** → vyplavení katecholaminů z dřeně nadledvin
  - centrální úlohu v neurohumorální odpovědi na stresové podněty hraje **hypotalamus**
  - jako odpověď na stresové podněty stoupá v hypotalamu koncentrace adrenalinu a klesá hladina noradrenalinu
- **STRESOVÁ OSA (HYPOTALAMO-) SYMPATO-ADRENÁLNÍ**
  - impulzy z hypotalamu směřují do → prodloužené míchy → míchy → a dále na periferii
  - dochází ke stimulaci tvorby a vyplavování **katecholaminů** (80% adrenalin, 20% noradrenalin) z **dřeně nadledvin** a z **gangliových neuronů** na periferii
  - neuro- i endokrinní působení je závislé na vazbě na cílové receptory na bb. membráně receptory **α, β a dopaminové receptory** se liší aktivací odlišných intracelulárních procesů i výsledným efektem....:

| mediátor | NORADRENALIN                                                |                                                                | ADRENALIN                                             |                                                                  |
|----------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| receptor | α1                                                          | α2                                                             | β1                                                    | β2                                                               |
| účinek   | stimulující                                                 | inhibující                                                     | stimulující                                           | inhibující                                                       |
|          | vasokonstrikce<br>sekrece glukagonu<br>konstrikce sfinkterů | pre-synaptické<br>autoreceptory inhib. NA<br>agregace destiček | pozitivní chronotropní<br>a ionotropní efekt<br>renin | relaxace bronchů<br>vasodilatace<br>inhibice střevní<br>motility |
|          | + β3 → lipolýza- HTT                                        |                                                                |                                                       |                                                                  |

#### + účinky katecholaminů

- ↑ srdečního výdeje (kontraktilita, frekvence)
- ↑ krevního tlaku (ADH, RAAS, redistribuce)
- **REDISTRIBUCE** (vasodilatace v koronárním řečišti, mozku, svalovině vs. vasokonstrikce v kůži, splanchnické oblasti)
- ↑ srážlivost krve
- ↑ odburávání glykogenu (nabídka GLU, játra, svaly)
- ↑ resorpce glukózy ve střevech
- **Inhibice sekrece inzulínu, inzulinorezistence**
- Stimulace LIPOLÝZY
- Stimulace POTNÍCH ŽLÁZ
- ↓ střevní motilita, ↓ tvorba moči

## 2) ADAPTAČNÍ FÁZA:

### • STRESOVÁ OSA HYPOTALAMO-PITUITO(HYPOFYZO)-ADRENÁLNÍ

- adrenalin je hlavním stimulátorem tvorby **kortikoliberinu** (CRH – *corticotropin releasing hormon*) v hypotalamu
- adrenalin je při stresu ve zvýšené míře uvolňován na synapsích v mediobazální oblasti **hypotalamu** → zde jsou neurony tvořící **kortikoliberin**
- **uvolněný CRH stimuluje v adenohipofýze tvorbu ACTH** (adrenokortikotropního hormonu) a endorfinů a dalších štěpných produktů *proopiomelanokortinu* POMC
- zvýšená sekrece ACTH **stimuluje kůru nadledvin** kde v *zona fascicularis* dochází k vyplavení **glukokortikoidů** (především *kortizolu*)
- **ACTH při stresu stimuluje i vyplavování mineralokortikoidů** (na rozdíl od klidového období, kdy převládá regulace renin-angiotensin)
  - \* klesá tvorba tyreoglobulinu (noradrenalin) → klesá tvorba TSH hormonů štítné žlázy

### + účinky glukokortikoidů

- v plasmě vázán na specifický protein (CBG) 75% a albumin 15%, 10% volný
- sekrece = epizodická, cirkadiální, stresová
- **ÚČINKY NA METABOLIZMUS:**
  - **potenciace účinku glukagonu**, KA (↑ MSV, TK- glomerulární filtraci)
  - játra → **GLUKONEOGENEZE** (tvorba glykogenů [+ inzulín])
  - periferie → ↓ **snížení vychytávání glukózy ve svalech a tuku**, ↑ v mozku (down regulace inu receptorů)
  - tuková tkáň → **lipolýza** (+ inzulín → redistribuce)
  - **Retence tekutin a zvýšení STK**
- **PROTEOKATABOLICKÉ ÚČINKY**
  - pojivová tkáň (sval, kost, podkoží) - mobilizaci  $Ca^{2+}$  z kostí
  - imunitní systém- involuce tkání, ↓ eosinofilů a lymfocytů, ↓ migrace, proliferace leukocytů, ↓ neutrofilů- vyplavený pool
- **PROTIZÁNĚTLIVÉ ÚČINKY**
  - inhibice tvorby *cytokinů*- IL1, TNFα
  - inhibice *fosfolipázy A2*- PGE, PGI, LT

## 3) FÁZE VYČERPÁNÍ

- může vést k:
  - ATEROSKLERÓZE
  - HYPERTENZI
  - HEMOKONCENTRACI
    - => **ICHS, CMP, IM**
  - HYPERGLYKEMII → DM 2. typu
  - HYPERLIPIDÉMII → metabolický syndrom
  - osteoporóza
  - žaludeční vředy
- **Reprodukce** = snížená
- **Chování** = agresivita, deprese až syndrom vyhoření

### CHRONICKÁ ODPOVĚĎ NA STRES, PSYCHOSOMATICKÁ ONEMOCNĚNÍ

- dlouhotrvající (hlavně psychoemotivní) stres vede k poškození arteriálního endotelu a představuje významný faktor **urychleného rozvoje aterosklerózy**
- rizikový faktor **ischemické choroby srdeční, infarktu myokardu a CMP**
- dlouhotrvající aktivace stresové osy s hyperkortizolismem je významně častěji doprovázena **metabolickým (Reavenovým) syndromem** (inzulinorezistence, hyperinzulinémie, hypertenze, hyperlipidémie atd...)
- stres může být také příčinou **vředové choroby**
- může **zvýšit** či **potlačit intenzitu imunitních reakcí** (chronický stres = ↑ vnímavost k infekcím)
- sexuální dysfunkce, deprese, syndrom vyhoření
- **SHRNUTÍ:**
  - **GIT**- peptické ulcerace, dráždivý tračník, průjem, ulcerativní kolitida
  - **GENITOURINÁLNÍ SYSTÉM**- impotence, frigida, inkontinence
  - **KŮŽE**- ekzém, akne, zhoršené hojení
  - **BOLESTI HLAVY A ZAD**- NÚ analgetik (žaludek, játra, ledviny)



- **IMUNITNÍ SYSTÉM**- IMUNOSUPRESE a násled. paradoxní chronické infekce a AUTOIMUNITY (alergie-protilátky)
- **CNS**- únava, letargie, přejídání, deprese, nespavost, úzkost, alkoholismus
- **NS a ODPOVĚĎ na stres**
  - CRH v mozku:
    - → inhibuje chování, které není spojeno se stresem → rozmnožování, jídlo
    - → aktivuje chování spojené se stavem strachu (úzkosti)
      - → ↑ bdlost (pozornost), ↑ behaviorální reaktivita [flight or fight]
      - nebo ↑ “freezing” [freeze of hide]

#### + DOPLNĚK:

#### METABOLICKÉ A KARDIOVASKULÁRNÍ ZMĚNY PŘI STRESU

- tyto změny připravují organismus k řešení nenadálých situací
- odpověď bývá univerzální → umožňující organismu vypořádat se s nejrůznějšími patogenními podněty a stavy (krvácení, bolest, útěk...)
- rozhodující roli v těchto změnách mají **katecholaminy a glukokortikoidy**
- **Úloha katecholaminů při stresu**
  - KVS účinky:
    - **pozitivně chronotropní** (↑ srdeční frekvence), **pozitivně ionotropní** (↑ kontraktility myokardu)
    - ve výsledku ↑ minutového objemu srdečního
    - **↑ krevního tlaku a redistribuce krve** (vazodilatace v koronárním řečišti a vazokonstrikce ve splanchiku)
    - **↑ srážlivost krve** (schopnost zástavy potenciálního krvácení)
    - stimulují **odbourávání glykogenu** v jaterní tkáni ↑ nabídku glukózy (pro energetické potřeby CNS, srdce a svalů)
    - mobilizují také energetické zdroje stimulací **lipolýzy** a uvolňováním MK z tukové tkáně
- **Úloha glukokortikoidů při stresu**
  - **glukoneogeneze** (↑ nabídku E substrátu)
  - mají katabolický účinek na proteinový metabolismus (↑ AK poolu)
  - protizánětlivé účinky – inhibice tvorby cytokinů (IL-1, TNF alfa)
  - **retence tekutin a zvýšení TK** (glukokortikoidy se zde uplatňují stejně jako mineralokortikoidy a vasopresin)
    - příprava organismu na krevní ztrátu
  - lipolýza

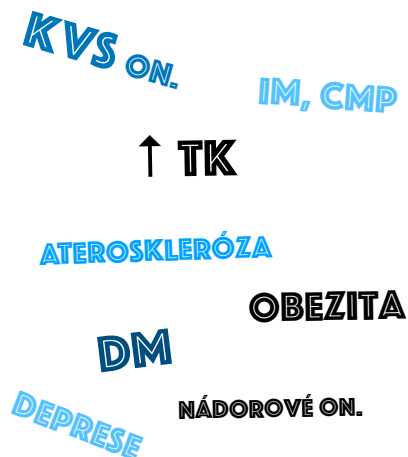
## 76. PŘEHLED CIVILIZAČNÍCH NEMOCÍ – SPOLEČENSKÁ ZÁVAŽNOST, EPIDEMICKÝ ROZSAH, ZÁSADY PREVENCE A TERAPIE. PSYCHOSOMATICKÉ PORUCHY. IATROGENNÍ NEMOCI.

= nemoci, které jsou způsobeny civilizací, technikou... (nadbytkem, blahobytem)

vyskytují se nejčastěji ve vyspělých zemích jako **důsledek moderního městského životního stylu**

### ŘADÍME ZDE:

- KVS onemocnění
- hypertenze
- ateroskleróza
- infarkt myokardu (rizikové skupiny - muži nad 40 let, ženy nad 50 let)
- cévní mozková příhoda (30 tisíc ob./rok, 40% umírá)
- obezita (BMI > 30, 40-60% ČR)
- diabetes mellitus 2. typu (80% nemocných trpí zároveň obezitou)
- nádorová ON
- předčasné porody a potraty
- deprese
- Alzheimerova choroba, demence
- únavový syndrom – 3 fáze:
  1. pocit, že nic nestíhám
  2. pocit, že musím něco dělat, ale nic nezvládám
  3. převládá pocit, že nic nemusí být, vyčerpání
- revmatická ON kloubů
- poruchy imunity – alergie, astma, ekzém



### PŘÍČINY:

- konzumace průmyslově vyráběných a **kaloricky bohatých jídel** (příliš tučná, slaná, přeslazená jídla)
- zvýšená konzumace jídla, **alkoholu, cigaret**
- trvale zvýšená hladina **stresu**
- **málo pohybu**
- změna **životního stylu** – nástup PC, změna stravy, méně pohybu a čerstvého vzduchu

### PREVENCE:

- základem je **zabránění vzniku ON**
- **preventivní laboratorní vyšetření** – celkové nebo se zaměřením na ON, která se vyskytují v rodině
- **dietní doporučení** – více ovoce, zeleniny, ryb, olivový olej + omezit kouření
- **pitný režim**
- **pohyb, cvičení** (pro vyvážení sedavého zaměstnání)
- dostatek **odpočinku, spánku** a **relaxace** + OPTIMISMUS

Epidemický rozsah: ČR má prvenství ve výskytu KVS onemocnění (↑↑ spotřeba živočišných tuků) → 58% všech úmrtí

## PSYCHOSOMATICKÉ PORUCHY. IATROGENNÍ NEMOCI.

**IATROGENNÍ POŠKOZENÍ PACIENTA** = onemocnění způsobená lékařem, jeho zásahem, intervencí

- **mylná diagnóza** a mylné hodnocení stádia choroby
- **poškození v průběhu diagnostického nebo léčebného procesu**
- nozokomiální infekce (často rezistentními kmeny - nemocniční prostředí)
- nežádoucí psychogenní působení - syndrom vyhoření, nedostatečný zájem
- **chybné předepsání léku** (intoxikace) nebo důsledek vedlejších účinků správných léků
- **nevhodné chování lékaře:**
  - nedostatečné vyšetření
  - nejčastěji při chirurgických operacích - nedodržení asepse (nedůslednost personálu), desinfekce, čištění ran, sterilní pracovní pole, riziko sekundární post-operační infekce např.

- **zanesení infekce do otevřené zlomeniny** může mít za následek *osteomyelitis*
- iatrogeně způsobený **pneumothorax** (komplikace zavádění centrálního žilního katetru do v. subclaviae - poškození cupula pleurae)

## PSYCHOSOMATICKÉ PORUCHY

**PSYCHOSOMATIKA** = vychází ze dvou starořeckých slov „psyché“ – duše a „soma“ – tělo

- její úlohou je zkoumat vztahy mezi těmito dvěma slovy a to hlavně co se týče **vlivu psychických funkcí na organismus**
- zdraví je podmíněno nejen tělesně, ale také duševně, sociálně, vlivy a nároky prostředí
- tento „biopsychosociální model“ zavedl do písemné formy George. Engel
- definice zdraví popisuje **zdraví** jako celkový (**tělesný, psychický, sociální a duševní**) stav, umožňující dosahovat optimální kvality života
- psychosomatické poruchy vyplývají ze **špatného duševního stavu** – který tak ovlivňuje celkové zdraví organismu
- psychosomatickým onemocněním zpravidla předchází **chronický stres**: jeho důsledky na organismus vedou k progresi civilizačních chorob
- obecně rozlišujeme 4 hlavní skupiny psychosomatických chorob:
  - **1. poruchy celkového tělesného schématu** (tělesné **symptomy**, nepovažuje se za nemoc), např. **bolesti hlavy, žaludku**
  - **2. funkční poruchy** (poškození tělesných funkcí neorganického původu, již se považuje za nemoc)
    - příčinou je často porucha autonomního nebo volního nervového systému, např. **bušení srdce, potíže s dýcháním, nadměrné pocení, žaludeční či střevní potíže, poruchy pohybové, řečové, zrakové nebo sluchové**
  - **3. psychosomatické poruchy v užším smyslu** (organické choroby vyvolávané nebo posilované psychosociálními faktory)
    - mezi sedm klasických psychosomatických onemocnění patří:
      - *bronchiální astma, revmatoidní artritida, ulcerózní kolitida, esenciální hypertenze, neurodermatitida, tyreotoxikóza a duodenální peptidický vřed*
  - **4. somatopsychické choroby** – organická onemocnění s psychosociálními následky, především chronický charakter nemoci, např. **rakovina, AIDS, koronární srdeční choroby, DM** apod.

## 77. KOMATA - KLASIFIKACE, PŘÍČINY, VÝVOJ, KOMPENZACE, DŮSLEDKY.

### VĚDOMÍ

- vědomí *je stav plného bdění, kdy je pacient schopen vnímat a správně interpretovat podněty a adekvátně na ně odpovídat*
- vědomí je uloženo v **asociačních korových oblastech mozku**
- klasicky rozlišujeme dvě vědomostní složky:
  - a) **bdělostní složka** (ARAS – ascendentní retikulární aktivační systém)
  - b) **obsahová složka** (mozková kůra)
- pro správnou funkci vědomí je podstatná **nepoškozená ARAS a jeho spojení s mozkovou kůrou**, thalamus a jeho dráhy, propojení obou hemisfér a asociačních oblastí

### PORUCHY VĚDOMÍ

- **kvantitativní**
  - a. **mdloba** - synkopa
    - krátkodobé bezvědomí,
    - náhlá, reverzibilní, bez následků (hypoxie, arteriální hypotenze)
  - b. **somnolence**
    - stav zvýšené ospalosti, reaguje i slovně, byť neadekvátně
  - c. **sopor**
    - hluboký spánek, není při vědomí, nereaguje, pacienta lze probudit bolestivými podněty
  - d. **kóma**
    - pacient není při vědomí, nereaguje na slovní ani bolestivé hmaty
    - **vyhasínají základní reflexy** (např. zornicový na osvit), dostavují se poruchy dechu a oběhu
- **kvalitativní** (změnami rozsahu i obsahu vědomí, chybná interpretace)
  - a) **obnubilace (mráкотný stav)**, nesmyslné jednání při zachovalé prostorové a časové orientaci)
  - b) **delirium** (porucha časové a místní orientace)
  - c) **amence** (iluze a halucinace, dezorientace)

### KÓMA

- **PŘÍČINY:**
  - **poškození koncového mozku** – ischemie, hypoxie
    - aterosklerotický uzávěr, embolus
    - respirační selhání
    - krvácení, absces, léze, či zánět → útlak mozkových cév
    - hypoxie při otravě kyanidem, CO
  - **edém mozku**
    - hypoglykémie
    - hyponatrémie (hypoosmolární stavy např. Bartterův syndrom, ↓mineralokortikoidy, nefritida se ztrátou solí,...)
    - jaterní encefalopatie (↑ glutamin → otok)
  - **porucha dráždivosti neuronů mozkové kůry**
    - **hyperglykémie** (→ dehydratace)
    - **hypernatrémie** (→ dehydratace)
    - urémie, metabolická, respirační acidóza (x příčin, výsledek otok buněk)
    - hypertermie (tyreotoxikóza), hypotermie, zánět, neurodegenerativní onemocnění
  - **poškození, či útlum ARAS**
    - farmakologické ovlivnění (alkohol, narkotika, toxiny,...)
    - traumata
  - **kardiovaskulární příčiny**
    - ICHS – kardiogenní šok
    - arytmie, komorová tachykardie

### DIAGNOSTICKÝ PŘÍSTUP

- **diagnóza kómatu**
  - pacient nereaguje na slovní ani bolestivé podněty

- vyhaslý pupilární reflex, zúžené zornice
- vyhaslé obranné reflexy (korneální reflex)
- **bližší diagnostika kómatu z hlediska etiologie**
  - neurologické vyšetření
  - laboratorní vyšetření až po fyzikálním a po získání anamnestických údajů
- **příznaky, které mohou rychle pomoci...**
  - **dilatace zornice** na jedné straně (subdurální hematom, aneurysma)
  - **pach dechu po acetonu** (ukazuje na diabetickou ketoacidózu)
  - kontuze lebky (otřes mozku, krvácení)
  - ztuhnutí šíje (subarachnoidální krvácení, meningitida)
- **abnormální postavení očních bulbů u komatózních pacientů**
  - **abnormality laterálního pohledu:**
    - deviace bulbů k jedné straně např. do pravé strany – zániková léze v pravé mozkové hemisféře, nebo iritační léze v levé hemisféře
  - **abnormality vertikálního pohledu:**
    - deviace bulbů nahoru – mozečkové hemoragie
    - deviace dolů: léze v pretektální oblasti, v zadní komise (subarachnoid. krvácení, encefalopatie, léze talamu)
  - **Hertwigův-Magendieho fenomén:**
    - deviace jednoho bulbu směrem nahoru a druhého bulbu směrem dolu (infarkt v oblasti pontu)
    - fixovaná střední poloha očních bulbů: totální destrukce mozkového kmene, intoxikace barbituráty...

## **PŘEHLEDY KÓMATOZNÍCH STAVŮ:**

### **Hypoglykemické koma**

### **Hyperglykemické koma**

### **Jaterní koma**

- ikterus, encefalopatie
- cirhóza, hepatitis, infekční onemocnění jater, toxické poškození jater

### **Uremické koma**

- dnes není časté, předchází se dialýzou
- postupná ztráta vědomí, vysoký kreatinin, anémie, hyperpnoe
- při akutním nebo chronickém selhání ledvin, glomerulonefritida, pyelonefritida, nefrotický syndrom, těžké popáleniny, septikémie, těžká krvácení

### **Nadledvinové koma**

- příčina: akutní přetížení nadledvin

### **Hypofyzární kóma (legargia pituitaria)**

- vzácné, kombinovaný nedostatek TSH a ACTH – myxedémové kóma + nedostatečnost nadledvin

### **Tyreotoxické kóma- hyperthyreóza**

- není dnes časté
- tyreotoxická krize s delíriem

### **Myxedémové kóma**

- často jde o reakci na sníženou okolní teplotu při výrazné hypofunkci štítné žlázy

### **Kóma při těžkých chorobách**

- infekční choroby – septikémie, nádory

### **Kóma při poruchách vodního a solného hospodářství**

### **Exogenní otravy**

- otrava drogami, sedativy a hypnotiky
- otrava psychofarmaky (antidepresiva)
- otrava analgetiky a antipyretiky
- otrava alkoholem
- otrava oxidem uhelnatým

## 78. PATOFYZIOLOGIE VAZIVA – FIBRÓZY, PORUCHY VAZIVOVÉ TKÁNĚ A KOLAGENU. PATOFYZIOLOGIE KOSTÍ – OSTEOPORÓZA, OSTEOMALACIE A RACHITIDA, OSTEODYSTROFIE.

### FIBRÓZY

= stavy nadměrné tvorby a hromadění vaziva narušující stavbu a funkci parenchymatózních orgánů

- fibrotizace je obvykle reakce na poškození (chemické, fyzikální, zánět)
- fibróza **jater** - mírnější poškození než cirhóza
- fibróza **plic** - závažný stav narušující poddajnost plic a difuzi O<sub>2</sub>

### PORUCHY VAZIVOVÉ TKÁNĚ A KOLAGENU:

- kolagen je základ pojivových tkání a dalších struktur (např. bazální membrána)
- poruchy kolagenu → poruchy pohybového aparátu, cév, chlopní, kůže, růstu

### 1. Difuzní choroby pojivové tkáně (kolagenózy)

- systémová AI onemocnění
- **Revmatoidní artritida**
  - nesouvisí s infekčními agens
  - = **systémové autoimunitní zánětlivé onemocnění** nejasné etiologie
  - polyartritida - postihuje **malé klouby rukou a nohou**, vzácně velké klouby
  - **CHARAKTERISTICKÉ**= persistující symetrická polyartritida
  - **KOMPLIKACE**: svalové kontraktury vyvolané bolestivostí, deformace kloubů, později dochází ke svalovým atrofiím a deformity zůstávají trvalé
- **Systémový lupus erythematoses** - AI onemocnění, **typ III.** hypersenzitivita
  - nadprodukce autoprotilátek proti orgánově nespecifickým nitrobuňčným antigenům (hyperaktivita B-lymfocytů), postižení téměř všech důležitých orgánů zánětem
  - **Kožní** – „motýlíma vyrážka“ na tváři (erytém po vystavení slnku), ++ fotosenzitivita, zjazenie vyrážok
  - **Mukóza** – ulcerácie v ÚD/nosnej dutine
  - **Srdeční** – endo/myo/epi/peri/pankarditidy
  - **Krv** – podľa druhu napádaných buniek – anémia, leuko/thrombocyto-penie
  - **Serózne blany** - Pleuritídy
  - **Ledviny** – *lupus nephritis* – depozícia Ig v glomerule => nefrotický/nefritický sy
  - **CNS** – záchvaty, psychózy
  - **Kloubní a periartikulární** - arthralgie
- **Sklerodermie** - systémové AI onemocnění
  - má chronický progredující charakter, difuzní choroba pojivové tkáně
  - postižení kůže a některých vnitřních orgánů
  - **fibrotická sklerotizace periferních a viscerálních cév** = depozícia kolagenu nejprve postihuje kůži (tuhnutí) a pohybový systém, později vnitřní orgány (např. ústa → poruchy otvárania až mikrostómia; jícen → dysfagia, regurgitace a pálení žáhy
  - **fibrotizácia slinných žliaz** → xerostómia; ledviny → ischemizace při postižení cév, proteinurie) - *etiologie*: neznámá
  - *formy*: lokalizovaná/generalizovaná (systemická)
  - vlivem specifických autoprotilátek dochází k fibrotizaci periferních i viscerálních cév → postižení orgánů; *Raynaudův fenomén* = poruchy prokrvení dlaní → ischemie až ulcerace (vazospazmus → vazodilatace → hyperémia = biela/modrá/červená)
- **Overlap syndrom** - kombinace příznaků progresivní systémové sklerodermie s jiným systémovým onemocněním (jinou kolagenózou)
- **Polymyozitida a dermatomyozitida** - získané zánětlivé onemocnění většího počtu svalů popř. i kůže;  
↑ únavnost, bolest svalů, dysfagie, kardiální obtíže: změny EKG (např. bloky Tawarových ramének)
  - součást systémových onemocnění (napr. paraneoplastického sy) nebo samostatně
  - *patogeneze*: AI postižení svalových cév, lymfocytární infiltrát ve svalech (myoglobin v krvi)
- **Sjögrenův syndrom** - AI zánět a destrukce exokrinních žláz, xerostomie, keratokonjunktivitis sicca, polyarthritis, atrofie sliznic DÚ, zvýšená kazivost chrupu, bolestivé anguli infectiosi
  - a. **primární** - artritida, pneumonie, nefritida
  - b. **sekundární** - jiné AI onemocnění + SLE

- obecně suchost epitelů; příznaková trias: xerostomie + keratokonjunktivitis sicca + polyarthritis progresiva chronica
- **Polyarteritis nodosa** - onemocnění malých a středních arterií (mnohočetná aneurysmata, tromby a infarkty), ukládání **imunokomplexů** do stěny cév, hmatná purpura, ulcerace, kloubní postižení, periferní neuropatie

## 2. Vrozená onemocnění pojivových tkání:

- **Ehlers-Danlosův syndrom** – skupina vrozených, gen. podmíněných och. projevuje se ↑ elasticitou a snadnou zranitelností kůže, nestabilitou kloubů (hypermobilita) porucha chlopní (regurgitace), aneurysmata až ruptury
  - může být hypodondie, mikroondie, poruchy okluze, parodontitis v časném věku;
- **Marfanův syndrom** – AD; porucha **fibrilinu 1** (úzce spojen s elastinem)
  - kostra – vysoká, tenká postava, "kurací"/prepadnutý hrudník, skolióza, dlouhé kosti a prsty, hypermobilita kloubů
  - oči – posunutí šošovky z ich normální polohy (ectopia lentis), krátkozrakost (myopia), odlúpenie sítnice, zelený zákal (glaukóm)
  - srdce a cévy – porucha chlopní srdce, prolaps, aneurysma a život ohrožující disekce aorty
  - plic – spontánní kolaps plic (pneumothorax), restrikční choroba plic, emfyzém
  - miecha – ektázia Dura mater (rozšíření obalu miechy), zapříčiňuje u cca 60% pacientů bolesti chrbta, hlavy, brucha a noh
- **Osteogenesis imperfecta** – AD; snížená endostální a periostální osifikace → zvýšená fragilita
  - snížená funkce osteoblastů → kostní matrix není normálně budována, pevnost kostí snížena
  - poruchy činnosti fibroblastů a nedokonalá tvorba kolagenu (defekt syntézy kolagenu typu I)
  - modré sklery (defekt kolagenu – presvitají cévky), skoliózy, fraktury, poruchy sluchu
  - formy: časná (letální-smrt in utero/do 2rokov)/pozdní(neletální)
  - obvykle neslučitelné se životem → perinatální smrt (o. i. recens)
  - při přežití nápadná lomivost kostí, různé deformace (o. i. tarda)

## 3. Karence vitamínu C

- vitamin C je důležitý pro správné uspořádání vláken kolagenu **kurděje (skorbut)** - podporuje resorpci Fe, podílí se na tvorbě kolagenu (udržuje integritu membrán), vliv na beta-ox. MK
- Důsledkem nedostatku vitamínu C jsou **otoky a krvácení dásní, zhoršené hojení ran, perifokulární hemoragie, únava, slabost, krvácení z nosu a anémie**

## PATOFYZIOLOGIE KOSTÍ – OSTEOPORÓZA, OSTEOMALACIE A RACHITIDA, OSTEODYSTROFIE.

### STRUKTURA A FUNKCE KOSTI:

- **FUNKCE KOSTI:** mechanická opora a ochrana orgánů, hemopoéza, homeostatický orgán – metabolismus minerálů (zejména Ca, P, Mg a Na)
- **TYPY KOSTNÍ TKÁNĚ:**
  - *Kompakta*– 70% - komplex lamel s centrálním kanálkem – Haversův systém, vlastní cévní zásobení
  - *Spongióza*– 30 % - trámčitá kost bez vlastních cév, výživa proniká difuzí z povrchu, metabolicky aktivnější

### KOSTNÍ REMODELACE:

- kost je metabolicky velmi aktivní orgán → celoživotně probíhající přestavba (remodelace) → **kontinuální odbourávání a novotvorba kosti** (osteoblasty a osteoklasty)
- vrcholu kostní hmoty = PBM (peak bone mass) je dosaženo asi v 25 letech
- v dětství a dospívání (do 25 let) převažuje novotvorba nad resorpcí
- do 30 let je proces vyrovnaný – asi 5 let → pak začne ubývat o 0,3-0,5 % ročně → po menopauze je úbytek kosti větší
- **PBM:** Stupeň PBM je individuálně různý, vyšší u mužů
- **Funkce osteoblastů:**
  - novotvorba kosti - sekrece monomérů kolagenu a proteoglykanů základní substance
  - výsledek - vznik osteoidu – zde se funkčně a tvarově změní na osteocyty



- **Funkce osteocytů:**
  - výběžky komunikují mezi sebou a osteoblasty (detekce mechanického zatížení kosti)
  - aktivní účast na přesunu minerálů ve stěně lakuny
  - mohou reaktivovat osteoblasty dle potřeby
- **Funkce osteoklastů:**
  - proteolytickým účinkem a sekrecí kyselin resorbují kost
  - dlouhodobě zvyšují Ca

#### REMODELAČNÍ CYKLUS:

1. **Resorpční fáze** – osteoklasty přilnou k povrchu, pomocí lysozomálních enzymů a kyselin vytvoří na povrchu kavity
2. osteoblasty vyplňují kavity
3. **Mineralizační fáze** (hydroxyapatitové krystaly)

#### VÝZNAM REMODELACE:

- adaptace tvaru a organizace struktury kosti na změny biomechanických sil
- udržování homeostázy vápníku a fosfátů
- udržování strukturní integrity kosti (opravy mikrotraumat)

#### REMODELACE PŘI OSTEOPORÓZE:

- Osteoporóza vede k zeslabování kosti
  - resorpce většího množství tkáně – hlubší dutina (kavita)
  - osteoblasty tvoří méně kostní hmoty než bylo resorbováno
  - převaha resorpce nad novotvorbou → úbytek kostní hmoty, zeslabování kosti, fraktury

#### HORMONÁLNÍ FAKTORY REGULUJÍCÍ REMODELACI:

- **Parathormon** – mobilizuje Ca z kostí
- **Kalcitonin** – podporuje ukládání Ca do kostí + v ledvině ↑ vylučování Ca
  - redukuje aktivitu osteoklastů → brání kostní resorpci
  - vyšší hodnoty nevedou ke snížení hladiny Ca pod normu
  - stimul: dopamin, estrogeny, gastrin, ↑ Ca
- **Inzulín:** stimuluje syntézu kostní hmoty
- **Glukokortikoidy:** ve vysokých koncentracích mají katabolický účinek
  - nadbytek kortizolu:
    - blokáda osteoblastů → snížena výstavba kosti
    - snížená resorpce Ca ze střeva + zvýšené ztráty močí
    - oslabení svalové síly → chybí fyzikální aktivace remodelace kosti
- **Androgeny, progesteron** – anabolický účinek na kost
- **Estrogeny** – podpora novotvorby kosti – zvyšuje počet a funkci osteoblastů
- **Tyroidní hormony**
  - stimulují osteoblasty
  - stimulují syntézu osteoidu a mineralizaci
  - stimulují resorpci kosti zvýšením počtu osteoklastů
  - zvýšení hladiny vede k hyperCa, hyperkalciurii a osteoporóze
- **STH** – stimuluje aktivitu osteoblastů
  - zvýšené vylučování Ca močí + zvýšené vstřebávání Ca ze střeva (výsledná bilance Ca je pozitivní)

#### OSTEOPORÓZA

- progredující systémové onemocnění skeletu
- s patologicky vystupňovaným **úbytkem kostní hmoty** (její **minerální i organické složky**)
- s poruchami kostní mikrostruktury (zejména trámčité kosti)
- se zvýšeným sklonem ke zlomeninám
- **Faktory rozvoje osteoporózy:**
  - **genetické** – abnormality kolagenu, poruchy receptorů
  - **etnická příslušnost** - běloši onemocní častěji
  - **role pohlaví** - častěji onemocnění ženy, u mužů je při vyšším věku silnější kortikalis

- **hormonální změny** - po menopauze – pokles estrogenů
- **Klasifikace osteoporózy** - primární, sekundární:
  - **1. Primární** - vlastní příčina neznámá
    - **postmenopauzální** (Typ I) – úbytek estrogenů (estrogeny zvyšují počet a funkci osteoblastů a tlumí kostní resorpci)
      - nejčastěji 55-65 let, převaha žen (6:1)
      - osteoporotický proces probíhá především v kosti spongiózní (typicky zlomeniny dolního předloktí a obratlů)
      - zvýšená koncentrace Ca v krvi → tlumí sekreci PTH → což dále vede ke snížené tvorbě kalcitriolu, čímž klesá absorpce Ca ze střeva
    - **involuční** – senilní osteoporóza (Typ II) - nejčastěji po 70. roku
      - poměr žen k mužům 2:1
      - osteoporotický proces probíhá jak ve spongiózní, tak kompaktní kosti
      - zvýšení hladiny PTH v séru
      - základním patogenním faktorem je ↓ tvorba kalcitriolu
  - **2. sekundární**
    - a) u **endokrinopatií** – deficit - vit. D, pohlavních hormonů, nadbytek – kortizolu, hypertyreóza, hyperprolaktinémie, hyperparatyreóza (↑PTH)
    - b) **poruchy výživy** – malnutrice – málo Ca, vit. D
    - c) **chronická renální insuficience** → retence fosfátů → hypokalcémie → stimulace příštítných tělísek → sekundární hyperparatyreóza
    - d) **imobilizace** – není aktivace remodelace kosti pohybem
    - e) **záněty** – revmatoidní artritida
    - f) **nádor** – myelom
    - g) **léky** – glukokortikoidy, tyreoidní hormony, cytostatika

## OSTEOMALÁCIE

= tzv. *měknutí kostí* důsledkem nedostatečné mineralizace základní kostní hmoty při nedostatku vit. D v dospělosti

- kosti jsou **měkké**, dochází k jejich **deformaci**, která je při zanedbání nemoci trvalá a může mít závažné důsledky (porušení stavby hrudníku – negativní vliv na oběhový a respirační systém, deformity pánve – nepříznivé pro těhotenství)
- v krvi je ↓ Ca a P a je přítomna svalová slabost
- **RACHITIDA (KŘÍVICE)** = je-li tento nedostatek **v dětství**, výrazné deformity a poruchy růstu

## OSTEODYSTROFIE

- ON kostí vznikající **v souvislosti s jinou chorobou**
- **renální osteodystrofie** – při chronickém selhání ledvin
- na jejím vzniku se podílí odchylky v metabolismu P, Ca a porušená aktivace vit. D v ledvinách
- jeden z příznaků hyperparathyreozy