



PATOFYZIOLOGIE

Betty + Linda

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 (přírozená) a specifická (získaná) imunita organismu – poruchy, regulace a funkce. Imunitní deficit (imunodeficience). 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⁺, K⁺, 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, restrikční 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, obstipace, ileus – typy, příčiny, následky. Zánětová onemocnění tlustého střeva – ulcerosní 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 přerušení 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 SEKRECIÍ

64. Hierarchie endokrinního systému a její význam v patogenezi. Negativní zpětná vazba a endokrinní poruchy.
65. Poruchy hypotalamu, diabetes insipidus. Patofyziologie hypofyzárního systému – hypopituitarismy, hyperpituitarismy, 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.

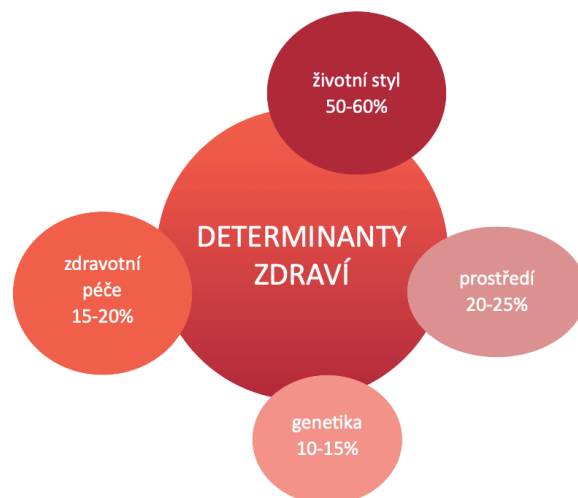
1. DEFINICE NEMOCI A ZDRAVÍ – ETIOLOGIE, PATOGENEZE, SYMPTOMY, SYNDROMY, PRŮBĚH A ZAKONČENÍ NEMOCI. DEFINICE NORMALITY. METODY OBJEKTIVNÍHO HODNOCENÍ PRŮBĚHU PŘÍZNAKŮ NEMOCI.

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
- etiopatoogeneze
- 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



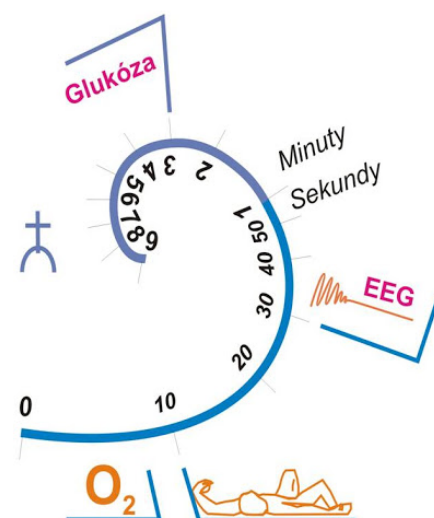
NEMOC = stav organismu vznikající vlivem účinku zevních či vnitřních okolností, které narušují jeho správné fungování a rovnováhu

- vede k poruchám funkce nebo struktury orgánů, narušení rovnováhy a schopnosti dokonalé 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 hypotermii 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
 - u člověka se uplatňují i vlivy **psychosociální a psychosomatické**
 - **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)
 - hypomorfnní (↓ funkce)
 - amorfnní (ztráta funkce)
 - hypermorfnní (↑ funkce)
 - neomorfnní 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 neúplně 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: ***Duchanova 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. aspetické 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 ($\uparrow$ neutrofilů), virových ($\uparrow$ lymfocytů), alergických ($\uparrow$ 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^+ , K^+ , 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 tvořena 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**
 - neutrofilů – 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: endothelin** – 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

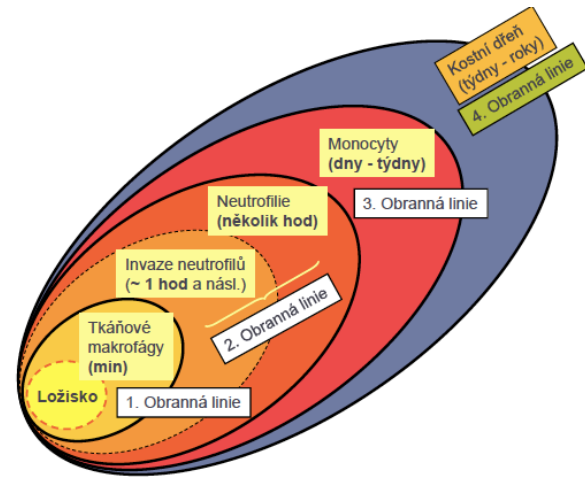
- **BUNĚČNÝ EXUDÁT:**

• **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/žádným 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
- heterogennost 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 parakinně na okolní bb – odolné proti virovým infekcím
- **interleukiny**
 - prozánětlivé: IL1, IL6, IFN- γ , TNF α
 - 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 O₂, změna plasmatických hladin stopových prvků, inzulínová 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, pyelonefritida, 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 $P_a \text{ CO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$;
 - 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 sepsa → 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 sepsa) 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, hemorragický 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 sepse 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
 - hypoperfúze 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 **perfúze** 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 α , IL-1, IL-6 a IFN γ** .
 - **Horečka** vzniká působením IL-1 na hypothalamus. Výhody horečky – zpomaluje růst agens, potencuje tvorbu Ig, rychlost makrofágů a tvorbu růstových faktorů pro neutrofilů.
- **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 β , IL-12 a IFN- γ .
 - 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 α
- Zjednodušeně klasický příklad:
lokální zánět → rozšíří se do celého systému => → **SIRS** → přidá se infekce → **SEPSIS** → těžká sepsis → selže jeden orgán → selže víc orgánů = **MODS**

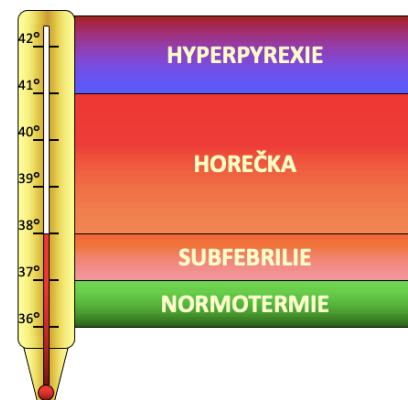
Pozn.: Sepsis (SIRS z infekční příčiny) – pomnožení bakterií v krvi

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 oběhových 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 PGE₂ 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 výkonech 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:

① • **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...) *interleukiny 1,6*
- pyrogeny jsou zaneseny krevní cestou do cirkumventrikulárních orgánů mozku (nemají HEB) a prostřednictvím **prostaglandinů PGE₂** vyvolávají **horečnatou reakci** (zde také zasahují léky snižující horečku)

② • **STADIUM INCREMENTI** (vzestupu)

- aktivace **sympatiku** – **vasokonstrikce** v periférii, třes, ↑ tepová frekvence

③ • **STADIUM ACME ET FASTIGII** (vyvrcholení)

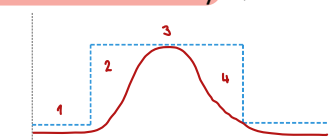
- aktivace **PASY**, mizí pocit chladu a svalový třes, pocení, teplá kůže
- hyperkinetická cirkulace, pokles TK

④ • **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, **seps**)
 - **febris septica**
- **febris intermittens** – střídáno obdobím s normální teplotou (zhoubné nádory)
- **febris reccurens** – několikadenní interval normální teploty (rozvinutá malárie)
 - **febris tertiana** (třetí den horečka)



"život ohrožující orgánová disfunkce způsobená odpovědí organismu na infekci"

nepřiměřená rce organismu na infekci (nejčastěji **bakteriální**)

- *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 CO₂ 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, plísně, 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**
- **netvoří 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)
- poločas 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-16 a TNFα**

b) **DENDRITICKÉ BUŇKY**

- odlišení 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
- poločas v krvi za normálních podmínek **4-10h**; diapedézou do tkání → přežití 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 **časného 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-α, 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 dřene působením ionizujícího záření, při nedostatku kyseliny listové a vitamínu B₁₂...)
 - 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 Inout 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 **LYZOMŮ I FAGOLYZOMŮ**
 - 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* – podnítil tvorbu protilátek i bez pomoci T-bb)

DEFEKTY SPECIFICKÉ IMUNITY

Imunodeficiency

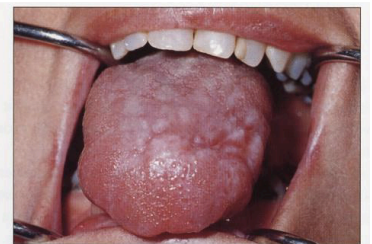
- *imunodeficiency* – nedostatečná činnost imunitního systému
 - primární imunodeficiency - vrozený defekt
 - *sekundární imunodeficiency* - získaný defekt, důsledek poškození některé složky imunitního systému jiným patologickým pochodem
- postižena oblast přirozené imunity nebo specifické získané imunity
- **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 vyzrání v plazmocyty
 - častá autoimunní onemocnění, revmatoidní artritida, perniciózní anemie, hemolytická anemie
- **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 thymu)**
 - 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 iatrogenní
 - 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 choulstivý 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 prvoky (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 kůže, ale je možná i samostatná manifestace v DÚ
 - PROJEVY: intraepidermální **vezikula až bula**, kůže nesvědčí, 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_H – lymfocytům → aktivace T_H → aktivace B-lymfocytů → přeměna v plazmocytů → **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**: časná symptomy a akutní zánět provázený **edémem, vazodilatací**, ↑ permeability kapilár, kontrakce některých hladkých svalových vláken, **↑ krevní srážlivosti**
 - **pozdní fáze – za 3-8 hodin**, chemotaxi 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 dřeně (tkáňové makrofágy mají receptory pro Fc-fragment protilátek) → odstranění z cirkulace
- **PŘÍKLADY: hemolytická anemie** (transfuze inkompatibilní krve, hemolytická nemoc novorozenců), trombocytopenie
- **blokuující nebo stimulační protilátky** – protilátky přímo neničí cílovou strukturu, ale působí na její funkci
 - **stimulační** – proti receptoru TSH při **Graves- Basedowově chorobě**
 - **blokuující** – 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 (*Mycobakterium 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, „ anafylaktická “ reakce	Specifické protilátky IgE , uvolnění vazoaktivních aminů z bazofilních granulocytů a žírných buněk,	Anafylaktický šok, senná rýma, některé typy astma bronchiale, urticaria
II. typ, cytotoxická reakce	Protilátky IgG a IgM – vazba na antigeny na buněčném povrchu	Autoimunitní hemolytické anemie,
III. typ, reakce vyvolaná imunokomplexy	Reakce cirkulujících specifických protilátek s volnými antigeny	Některé druhy akutní glomerulonefritidy, lupus erythematosus
IV. typ, „ opožděná “, buňkami zprostředkovaná	Cytotoxické působení senzibilizovaných lymfocytů T	Atopický ekzém, odhojení transplantátu alo- nebo xeno, TBC
V. typ, antireceptorová	Vazba autoprotiátek na receptory	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 autoprotiátek 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** – autoprotiátky 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*
 - postížena řada tkání a orgánů (=systémový)
 - vznik širokého spektra autoantilát, včetně antilát proti DNA
 - ukládání imunokomplexů ve tkáních a orgánech (glomerulonefritida, vaskulitida, poškození kůže, kloubů...) = imunopatologická reakce III. typu
 - vazba antilát 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** – mezidruhovú 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 reakce*
 - opětovný štěp od téhož dárce stejnému příjemci odhojen mechanismem tzv. *sekundární reakce* 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 antilátky proti štěpu (př. krevní transfuze, těhotenství nebo reakce 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 imunosuprimovány a nejsou schopny 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)
 - **kondukcce** – kontaktem s teplejšími nebo chladnějšími 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 (siriasis)**
- **úžeh (insolace)**
 - působením přímého slunečního záření na nepokrytou hlavu a šíji
 - výrazně postižena činnost CNS, bolesti hlavy, zvracení
 - bezvědomí, hyperreflexie s tonicko-klonickými křečemi

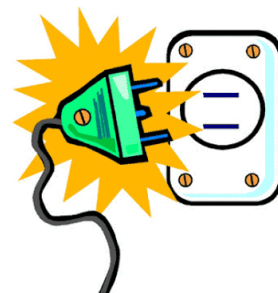
- na začátku – **vazodilatace**, výrazné pocení, zvýšení hematokritu, tachykardie, tachypnoe, ↓ TK, převládá katabolismus, až fibrilace srdečních komor
- **lokální** účinek vysokých teplot na povrch těla – **popáleniny**:
 - 1. stupeň – hyperémie se slabou zánětlivou reakcí
 - 2. stupeň – exsudativní 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 pO₂ → hypoxie
- kompenzace – **hyperventilace**, dlouhodobě – **zvýšení počtu erytrocytů**
- **vzestup**: zvýšení pO₂ – plicní edém, vazokonstrikce v mozku
- **Nízký tlak**:
 - **Horská nemoc**- rychlý vzestup nad 3000-4000 mnm → pokles pO₂ 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 dřeň, 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 dřeň 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
 - **dusičnany** (nitráty) a **dusitany** (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, dál 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 prochladnutí
- **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 odbourávají 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, průjemy, varixy, hepatopatie,**
- **endokrinní systém:** pseudocushing, poškození **pankreatu, avitaminózy,** poruchy krvetvorby, impotence

- ZMĚNY PSYCHIKY

- v rámci abstinčního 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.**

KOURENÍ:

- nejvýznamnější a **nejdostupnější droga**
- CIGARETOVÝ KOUŘ - více než 4000 plynných i pevných látek (43 prokázaných karcinogenů (dibenzantracen, benzyren, dimetylnitrosamin, dietylnitrosamin, vinylchlorid, hydrazin, arsen aj.), 60 kokarcinogenů, promotorů nebo suspektních karcinogenů, mutageny, alergeny, 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 O₂ = 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** (zvlášť 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, poškozují 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
 - vasokonstrikce = nikotin — snížená citlivost zánětlivé odpovědi (zánět ano, krvácení ne)
 - **kuřácká melanóza:**
 - hnědavé až černohnědé zbarvení (vestibulum, bukální)
 - 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

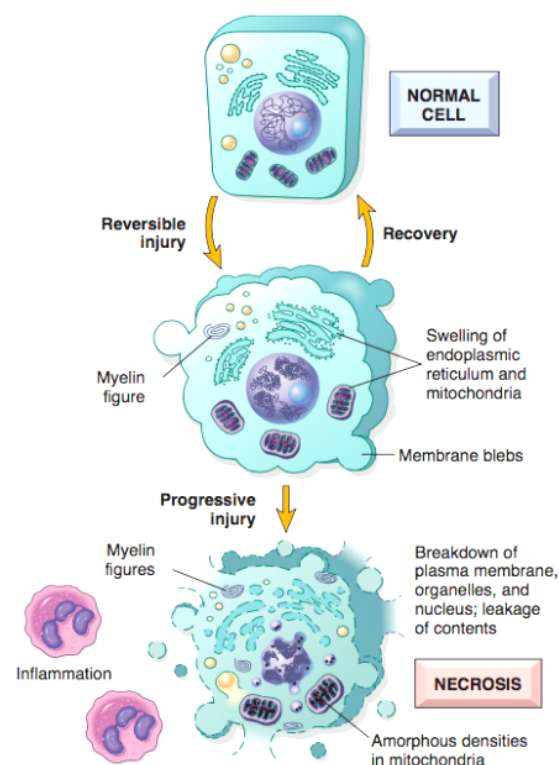
- poškození se v konečné fázi vyznačuje zánikem funkčních buněk procesem **apoptózou** či **nekrózou**

- zánik může být:

- **akutní** - př. počáteční stádium virové hepatitidy nebo otrava hepatotoxickým jedem po požití hub
- **chronický** - imunitními reakcemi nebo poruchami buněčného metabolismu

NEKRÓZA

- **intravitální odumření tkáně**
- patologický proces, nevyžaduje energii
- **PATOGENEZE**:
 - Na⁺ 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



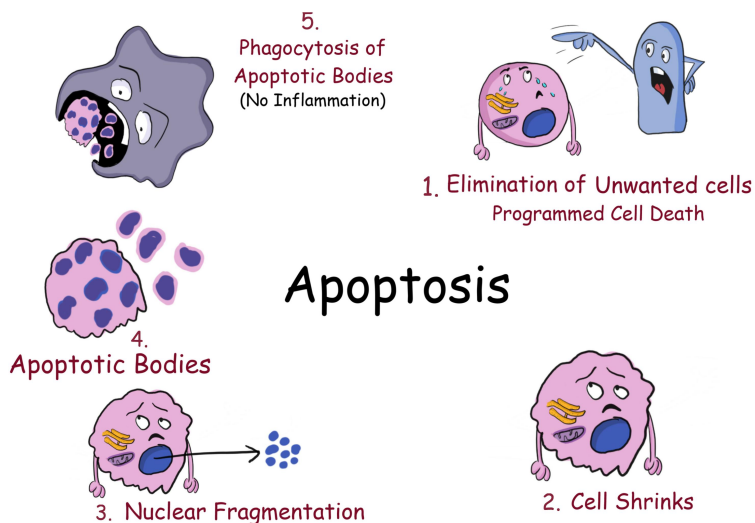
- jader, přítomnost leukocytárního infiltrátu, ztráta basofilie (poklesem proteosyntézy), ↑ eosinofilie
- **TYPY:**
 - **Nekróza prostá**
 - makroskopicky nemění podstatněji vzhled tkáně - patrná pouze mikroskopicky
 - postihuje kůži a svaly
 - **Nekróza koagulační**
 - makroskopicky se vyznačuje tuhou konsistencí nekrotické tkáně, barva nažloutlá, tkáň je suchá (připomíná povařené 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: **postmalatická 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 protéz **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
Zevní: - TNF (tumor necrosis factor), Fas-ligand - ↓ růstových/aktivačních faktorů (u žen po menopauze) - chemické toxiny - hormony, NO	- růstové faktory – IGF - produkty protiapoptických genů – Bcl-2 (B buněčná leukemie = mutace Bcl-2 genu), Bcl-xL - některé cytokiny – IL2, 4, 7, 15 - hormony – androgeny, estrogeny - léky – fenobarbital
Vnitřní: - poškození buněčných struktur (DNA, Mi, membrána) – ionizující záření, radikály, toxiny, viry, hypoxie - produkty proapoptických genů – Bax, Bad	ZÁLEŽÍ NA TOM, JESTLI PŘEVAŽUJÍ PRO- NEBO PROTIAPOPTOTICKÉ FAKTORY

Apoptózu b. může způsobit:

- narušení vnitřního metabolismu
- neopravitelné poškození DNA
- nedostatek růstových faktorů
- aktivace receptoru Fas
- virová infekce
- ozařování ionizujícím zářením
- hypoxie

↑
zvýšená exprese
genu bcl-2
zvýšuje odolnost
buňky proti smrti
apoptózou

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 TKÁŇĚ reaguje organismus REGENERACÍ, nebo REPARACÍ

REGENERACE (*resistutio ad intergum*)

= obnovení, uvedení do původního, zcela plnohodnotného stavu

- nahrazení ztracené nebo poškozené tkáňe 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 tkáňe 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 KREVŇÍ 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**- **TXA2**, 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, fibronectin.. → 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 → benzo(a)pyren, dále aflatoxin...), **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

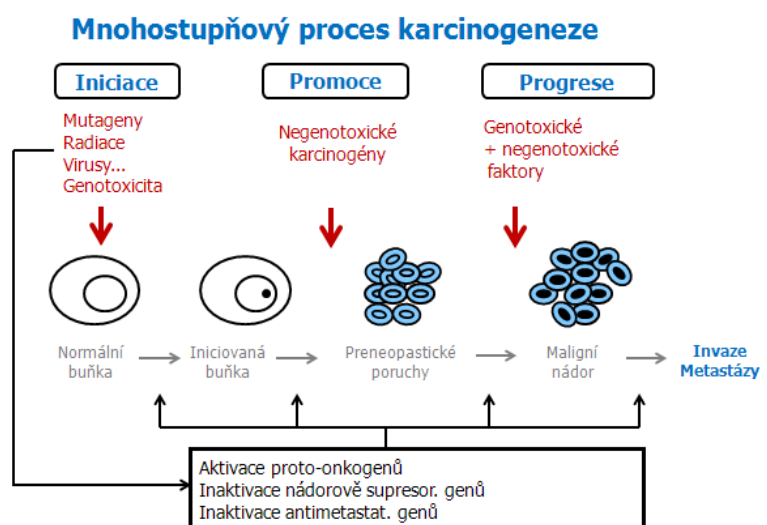
- geny, jejichž produkty regulují (brzdí) buněčné dělení
- na rozdíl od protoonkogenů mají mutace supresorových genů recesivní charakter, tj. k fenotypovému projevu je **nutné vyřadit OBE alely určitého supresorového genu**
- příklady tumor-supresorových genů a nádorových onemocnění vznikajících jejich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

Gatekeepers = vrátný (působí přímo → reguluje růst nádoru)	p53 – 50% lidských nádorů Rb – retinoblastom, osteosarkom, nádor prostaty, prsu APC – tlusté střevo (žaludek)
Caretakers = strážce (nepřímo → opravuje poškozené DNA)	BRCA 1 – nádor prsu, ovaria 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 dorůst - *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, Fanconiho anémie
- **ZÍSKANÉ STAVY**
 - z chronických zánětů – ↑ proliferace při hojivých procesech (hepatitis, alkoholismus, kouření,...)
 - metaplasie/dysplazie – nepřirozená 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 (oxidacími 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)
 - **tuky v potravě** – karcinomy tlustého střeva, mléčné žlázy a prostaty
 - **uzeniny v potravě** – karcinom jícnu a žaludku
 - **dusitany** (ve vodě) a **dusičnany** (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 papilloma 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 Epstein-Baarové)**
 - infekční mononukleóza → Burkittův lymfom a nasofaryngeální 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 ve tkáni, 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⁺**, **Mg²⁺**, **fosfáty**)
 - **mimobuněčná voda** (ECT: 20%, lze rozdělit na krevní plazmu (25%) a tkáňový mok (75%) + transcelulární tekutinu (1%) v tělních dutinách; hlavní iont= **Na⁺**)
- 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 ± 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⁺** + 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⁺**, společně s vodou)
 - **RAAS** (↑ resorpce **Na⁺** 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⁺!*)
- ↑ aldosteron, přesto nejsou ztráty K⁺! (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
- ↑ADH (SIADH) ... ↑resorpce H₂O...ředím vnitřní prostředí

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) ↑ objem ECT
 - přesun tekutiny z intravazálního prostoru (selhání srdce, jaterní cirhóza)
 - poruchy ledvin

2. HYPEROSMOLÁRNÍ HYPERHYDRATACE:

- **větší zadržování solutů než vody** ~ ztrácíme vodu
 - porucha balance v ECT – **pití mořské vody**
 - **nadbytek mineralokortikoidů** ... ↓ADH (antidiuretický hormon) = zpětná resorpce vody (aquaporinů)
 - poruchy ledvin
 - přesun vody z intracelulárního prostoru
- "žíznivka" → ↓ vody → ztrácím vodu*

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⁺, K⁺, 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⁺** a anionty jsou **bikarbonáty a chloridy**, hlavním **intracelulárním** kationtem je **K⁺** 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 ⁺	10	140± 5
K ⁺	140-160	4-5
Ca ²⁺	0,0001	2,25-2,75
Cl ⁻	2-4	103
HCO ₃ ⁻	10	27
proteiny	155	0

1. DEPLECE Na

• ↓ Příjem

- vzhledem k obsahu soli ve střeoevropské 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 stádia primární a sekundární GN
- **HyperALDS** – primární, sekundární

- Hyponatrémie vs. Hypernatrémie

• S-Na < 135 mmol/l

- deficit Na⁺ a H₂O, ale deficit Na⁺ je větší
- čistý nadbytek H₂O
- nadbytek Na⁺ a H₂O, ale nadbytek H₂O je větší

• S-Na > 145 mmol/l

- deficit Na⁺ a H₂O, ale deficit H₂O je větší
- čistý deficit H₂O
- nadbytek Na⁺
- **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

- balance 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⁺/K⁺ pumpy = ↑ K uvnitř buněk
 - při ↑ K v ECT
- působení: inzulínu, adrenalinu, aldosteronu
- ↑ osmolarity
- acidémie → výměna H⁺ za K a Na
- K v buňkách vázán na bílkoviny a glykogen → při katabolismu se ↓ K v buňkách

koncentrace (mmol/l)	IC	EC
K ⁺	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 balance 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), hyporeninovým hypoaldosteronismu (poškození ledvin), diuretika šetřící K

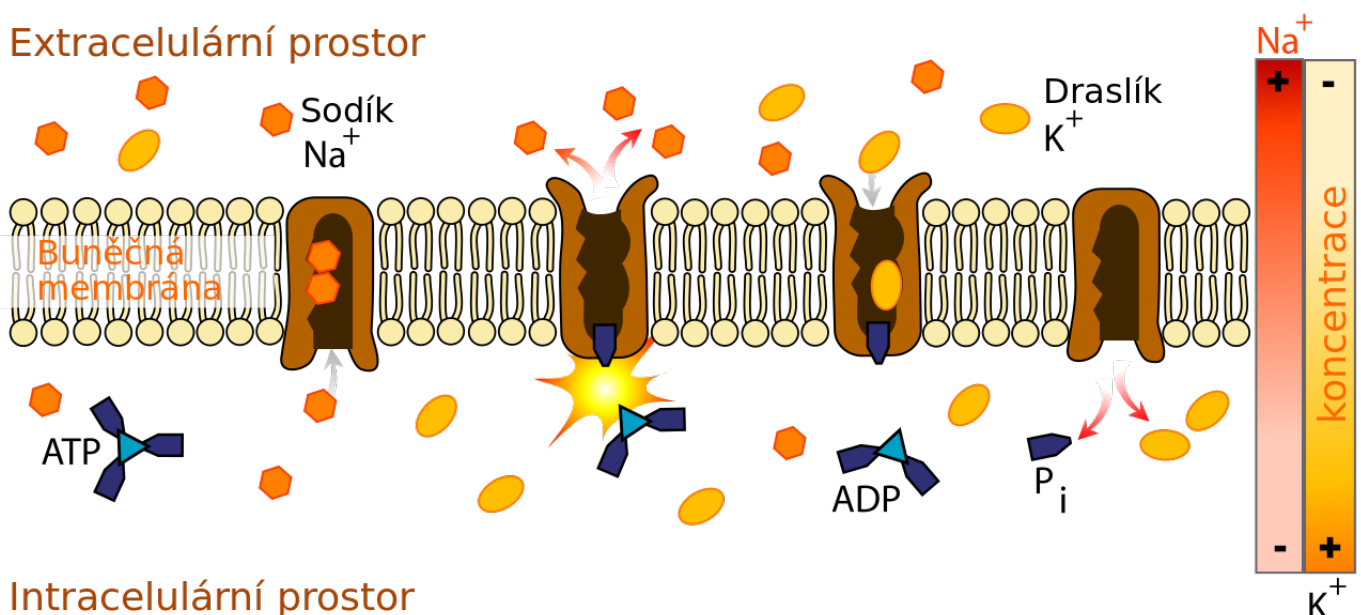
Hypokalémie

- 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 inzulínu..
- **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



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

FYZIOLOGIE:

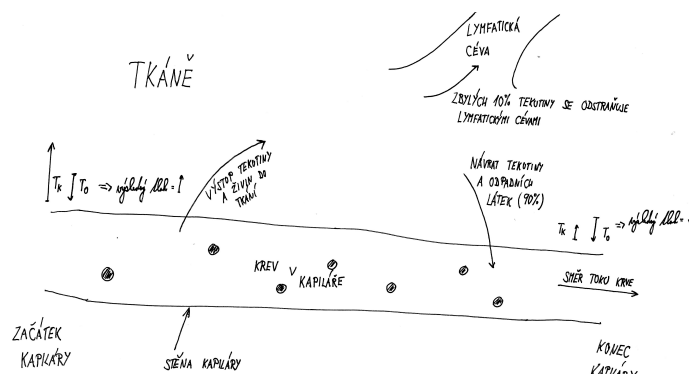
- na **arteriálním** konci kapilár převažuje gradient **hydrostatických tlaků** (tj. hydrostatický tlak uvnitř kapiláry - hydrostatický protitlak v intersticiu) nad gradientem onkotických tlaků → filtrace vody do intersticiální tekutiny
- na **venózním** konci kapiláry převažuje **onkotický gradient** 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 arterioli** (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
 - ↓ nitrohruďního 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 H₂O** → stoupá ECV → **což objem krve zvyšuje, ale ZHORŠUJE otoky!**

17. PORUCHY ACIDOBÁZICKÉ 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/výchylky)
 - **$7,4 \pm 0,04$ (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 výchylky**
 - 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
 - výchylka bází, ukazuje změnu metabolické složky
 - **pCO₂** = **5,3 kPa** $\pm 0,5$ kPa
 - informuje o respirační složce
 - příklad: pH = 7,37; BE = - 4 mmol/l; pCO₂ = 5,3 kPa
 - → fyziologické pH, udržuje homeostázu
 - v těle nadbytek kyselin → tělo kompenzuje → proto takové hodnoty BE
- **SID** = rozdíl silných iontů
 - SID = silné kationty – silné anionty
 - $SID \approx (Na^+ + K^+) - Cl^- = (137 + 5) - 100 = 42$ mmol/l
 - 1,4:1

H_2CO_3	HCO_3^-
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_2 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 CO_2
- H_2CO_3 je ve venózní tkáni rozkládána karboanhydrázou na CO_2 a vodu → plyn je vydycháván
- při transportu CO_2 krví z tkání do plic se uplatňuje vazba na Hb a plazmatické bílkoviny (aby byla snížena jeho acidita) – přesto vzestup pCO_2 dráždí neurony dýchacího centra → zvýšení ventilace → vydýchání

- **LEDVINY**

- do glomerulárního filtrátu se filtrují HCO_3^- ve stejné koncentraci, jako je koncentrace v plasmě - ledviny zajišťují jejich vstřebávání
- ve sběrných kanálcích: za každý do moči vyloučený H^+ přechází do krve HCO_3^-
- exkrece H^+ vázaných na fosfáty (titrovatelná acidita) a amoniak (amonné ionty)
- při chronické acidóze je stimulována aktivita H^+ pumpy a exkrece H^+ se zvyšuje – větší nabídka amoniaku, který ve sběrných kanálcích vychytává H^+

- **redistribuce H^+ a iontů** na buněčné membráně

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

PORUCHY ABR

1. METABOLICKÁ ACIDÓZA

- stav, kdy metabolický tok **H^+ do ECT převýší 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 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 HCO_3^- je nahrazován chloridy)

Normochloremická metabolická acidóza

- pokud se v organismu začnou hromadit silné kyseliny → 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 NH_4Cl
 - **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 HCO_3^-**
 - **neadekvátní podávání bikarbonátů infúzí** – projeví se při selhávajících ledvinách
- snížení přísunu H^+ do ECT
 - **zvracení** → hypochloremická alkalóza
- hyperaldosteronismus – deplece K^+ v bb. metabolická acidóza + alkalóza v ECT
- hypoalbuminémie při jaterním selhání → snížení onkotického tlaku → snížení objemu ECT → RAA → aldosteron → zvýšená resorpce Na^+ , exkrece K^+ = **hypernatremická alkalóza**

3. RESPIRAČNÍ ACIDÓZA

- **nerovnováha mezi produkcí 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 CO_2

4. RESPIRAČNÍ ALKALÓZA

- **zvýšené vylučování CO_2 plicemi**
- **příčiny:**
 - **hyperventilace** pacienta při umělé plicní ventilaci
 - **dráždění dechového centra**
 - psychogenní nervové vlivy – hysterie + tetanie (pokles Ca^{2+})
 - farmaka
 - trauma
 - **hypoxémie – pokles 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)
- nekompenzovaný stav nastane tehdy, dokud se ještě nerozvinula žádná kompenzační reakce, a není tedy přítomen žádný kompenzační efekt (změna BE, p_aCO_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 HCO_3^- Vylučování fosfátů s NH_4^+	Vylučování HCO_3^- (spolu s K^+)	Reabsorpce HCO_3^- Vylučování fosfátů s NH_4^+	Vylučování HCO_3^- (spolu s 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
Korekce	<u>Ledviny:</u> Resorpce a syntéza hydrokarbonátů. Vylučování fosforečnanů a amonného aniontu. Maximální rozvoj asi za 4 dny	<u>Ledviny:</u> Vylučování hydrokarbonátů spolu s K^+ Maximální rozvoj trvá několik dnů	<u>Plíce:</u> Prohloubení ventilace. Většinou znemožněno podstatou poruchy	<u>Plíce:</u> Snížení ventilace. 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 inzulínem a hydrokarbonáty a vypočítané $BE = 0$
 - po nástupu účinku inzulínu 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 amfolyty, 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 (↓ srdečního výdeje, kardioinhibiční, což je ale částečně kompenzováno katecholaminy)
 - stimulace vyplavení katecholaminů → ↑ pohotovosti myokardu k arytmiím
 - **Kapacitní cévy**
 - **VAZOKONSTRIKCE** → omezení kapacity systému → důsledek pro terapii- podání infuzí → ↑ objevu intravazální tekutiny → volumové přetížení → levé srdeční selhání → vznik plicního edému
 - **Artérie**
 - **VAZODILATACE** (včetně CNS)
 - **Pohyby iontů**
 - **K^+**
 - před acidózou vysoký podíl K^+ intracelulárně
 - při acidóze ↑ H^+ v plazmě → tlačí se do buněk a z buněk vytěsňují K^+ → K^+ jde do plazmy (což hlídá aldosteron a nehrozí 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^{2+}**
 - 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 ↓ 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 známe, ↑ produkce testosteronu a estrogeneru, 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, T₃ a T₄, 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 hypotalamu 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 estrogeneru až zástava
- v důsledku poklesu sekrece estrogeneru 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 zvyšování 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 O₂
 - mentální choroby – apatie, deprese, demence, Alzheimer, Parkinson...
 - změny spánku
 - redukce krátkodobé paměti
 - **Smysly:** zhoršení vidění a rozsah zrakového pole, zhoršuje se adaptace na tmu, ↓ 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:

3 stupně závažnosti:

- 1 - lehká
- 2 - středně těžká
- 3 - těžká

	Ženy ♀	Muži ♂
Hemoglobin	120-160 g/l	135-175 g/l
Erytrocyty (ERY)	3,5-5,2 · 10 ¹² /l	4,2-5,8 · 10 ¹² /l
Hematokrit (objem červených krvinek ku celkovému objemu krve) = podíl ERY na celk. množství krve	0,35-0,45	0,4-0,54
Střední objem erytrocytů	87±7	87±7 fl

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

- soubor symptomů provázejících anemii:

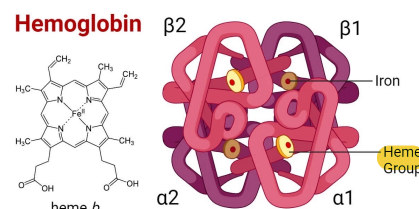
- bledost kůže a sliznic;
- únava, pokles tělesné výkonnosti;
- zadýchávání se při námaze;
- tachykardie, oběhová insuficience (z hypoxie myokardu).

→ 2α a 2β řetězce

4 podjednotky: HEM a GLOBIN → polypeptid. řetězce

transport O₂ a CO₂ v krvi

Fe ve středu



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 ↑ erythropoetin, nové ERY se vytvoří za týden
- terapie: zastavit krvácení, doplnění chybějícího objemu krve náhradkou 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 – **kompensovaná anémie**
 - počet erytrocytů je velmi citlivý na útlum jejich produkce (např. běžným infekčním onemocněním) – může dojít k tzv. **aplastické krizi**

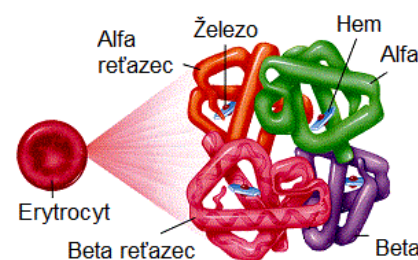
• TYPY hemolytických anémií:

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 → nedostatečná tvorba
 - 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**



- **snížená deformabilita erytrocytů** → zánik ERY → nezralá forma ERY (kostní dřeň)
- KO: z důvodu kompenzace anémie: mírná **splenomegalie**, ↑ **retikulocytů v krvi**, **hemolytický ikterus**...
↳ zvýšená tvorba ERY
- **PAROXYZMÁLNÍ NOČNÍ HEMOGLOBINURIE** – získané onemocnění – tvorba patologických klonů buněk (erytrocytů, trombocytů a granulocytů) se specifickým membránovým defektem
 - **abnormální kmenová buňka** (mutace genu PIG-A 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** → ↓ pH **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 pCO₂ aktivuje komplement) – u 25% nemocných
 - výrazná hemosideróza ledvin – s **hemosiderinurií**

2. Enzymopatie → porucha metabolismu ERY → X-vázané dědičné onemocnění

- defekty enzymů pentózového cyklu (deficit **glukózo-6-fosfát dehydrogenázy** - DEFICIT G6PD (neboli **fabismus, favismus**))
- nedostatek pyruvát-kinázy, hexokinázy,...
- příkaz → **Heinzova tělíska** "okousané bb"



3. Hemoglobinopatie

- **SRPKOVITÁ ANEMIE** = porucha STRUKTURY řetězce H6B → **záměna kys. GLUTAM. za VALIN**
- 8% černošské populace → rezistentní vůči MALÁRII

neprochází fenestrami
↓
fagocytovány makrofágy
↓
splenomegalie

genetické poruchy HEMOGLOBINU

změna tvaru ERY

při

trvalá HYPOXIE

- AR onemocnění, způsobena záměnou AMK v polypeptidu v β -globinovém řetězci - na šesté pozici je zařazen **valin místo kys. glutamové - HbS** = hemoglobinopatie S
- srpkovité erythrocyty 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 + poruchy MIKROCIRKULACE
- smrt: náhlá příhoda břišní, infekce, hemolytická krize
- **TALASEMIE** = porucha SYNTÉZY řetězce HbB $\rightarrow \alpha/\beta$
 - Monogenní dědičně onemocnění (AR) - **poruchy syntézy řetězce α/β** $\rightarrow$ u homozygotů těžká hemolýza, heterozygoti thalasemie jsou odolnější vůči malárii
 - transfuze $\rightarrow$ riziko přetížení Fe

EXTRAKORPUSKULÁRNÍ

1. **autoimunitní** - častěji ve vyšším věku, průkaz Coombsův test

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

IgG

IgM

2. **poškození erythrocytů protilátkami proti erythrocytovým 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 erythroblastóza** - Rh inkompatibilita (Rh- matka, Rh+ plod)

hypotenze
tachykardie
bolest na hrudi
 $\uparrow$ teploty

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 - α -metyldopa - léčba hypertenze (měsíce)

SCHISTOCYTY
= fragmenty ERY při

4. **chemická a fyzikální příčiny** + TOXINY + PARAZITI + MECHANICKÉ poškození

- olovo, vliv čistého kyslíku, hadí exotoxin, aspirace vody, popáleniny, dlouhé pochody (poškození v mikrocirkulaci chodidel) atd. + bakteriální toxiny - E.coli, Haemophilus influenzae B, streptokok, stafylokok...
- + **měď** - Wilsonova choroba

ANEMIE ZE SNÍŽENÉ TVORBY ERYTHROCYTŮ

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

a) NEDOSTATEK ERYTHROPOETINU

- erythropoetin je esenciální faktor pro vznik ery - postiženy jsou CFU-E bb. kostní dřeně
- v krvi je **málo retikulocytů**
- anémie je **normocytární, normochromní** $\rightarrow$ normální velikost ERY $\rightarrow$ normální hladina HbB
- **PŘÍČINY**: při **chronickém ON ledvin**, proteinová malnutrice - **nedostatek bílkovin**, **snížená funkce štítné žlázy** $\rightarrow$ tvorba EPO

b) poškození kmenové krvetvorné buňky - APLASTICKÁ ANÉMIE

- po ozáření, po toxickém poškození buněk kostní dřeně, při infekcích (hepatitidy, EB virus) + genetické vlivy
- **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 $\rightarrow$ 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** (recyklaci 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

Fe – ŽELEZO – součástí HEM

- resorpce lumen tenkého střeva
↳ nutná přítomnost HCl a vit. C
- přestup do krve → vazba na TRANSFERIN

Fe-dependent
enzymy
v každé
buňce

• STADIA SIDEROPENIE: = nedostatek Fe

↓ feritin

↓ Fe

↓ HGB

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 sklery + zedivění vlasů + ploché nehty

MAKROcytové
MEGALOblastové
anémie

d) NEDOSTATEK VITAMINU B₁₂

- vit B₁₂ nezbytný pro zajištění funkce **kyseliny listové** → nutná pro SYNTÉZU DNA
- 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 dřev, sliznice GIT, degenerace myelinu** → spinální ataxie
- ↓ B₁₂:
 - 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

přeměna
HOMOCYSTEINU
na
METHIONIN

e) NEDOSTATEK KYSELINY LISTOVÉ - VITAMIN B₉

- 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. B₁₂

PERNICIÓZNÍ ANEMIE

- autoimunitní choroba, vrozená nebo získaná – **protilátky proti parietálním bb a vnitřnímu faktoru** (důvod atrofické gastritidy)
- malabsorpce B₁₂ při nedostatku vnitřního faktoru
- makrocytární → zajišťuje správnou fci vit. B₉ (kys. listová) → nutná pro syntézu DNA
- **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 glositis**
- **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 změni citlivost erytroidních progenitorů k účinku EPO
 - např. hemoglobinopatie → hypoxie → ↑ počet Ery → zvýšení afinity krve ke kyslíku

nedostatek
LEUKOCYTŮ

nadbytek
LEUKOCYTŮ

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

Leukocyty - představují mobilní jednotky obranného systému

Celkem $4-9 \times 10^9 / l$ krve (nejsou zde pohlavní rozdíly)

LEUKOPENIE

- pokles počtu leukocytů v periferní krvi pod fyziologickou mez (tj. přibližně $4 \cdot 10^9 / l$)

- **GRANULOCYTOPENIE** ↓ počtu → **IMUNODEFICIENCE**

- **neutropenie** – pokles neutrofilů v krvi na méně než $2,5 \cdot 10^9 / l$

- **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 + TBC + Kostmanův syndrom

- **zvýšená periferní utilizace** – imunologické příčiny (po opakovaných transfuzích), tvorba protilátek ~ **ZÁNĚT**

- **pseudoneutropenie** – zvětšení **marginálního poolu** (pozn. kromě cirkulujících neutrofilů (tzv. **intravazální pohotovost**) je velká populace mimo krevní proud ve formě neutrofilů adherujících 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

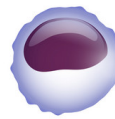
- **MONOCYTOPENIE** – vzácná, například při kortikoterapii

- **LYMFOPENIE**

- **Wiskott- Aldrichův syndrom** → X-vázaná choroba, trombocytopenie (zvýšené krvácení), ekzémy (už od narození), lymfocytopenie (náclhynlost k infekčním chorobám) → prognóza není dobrá
- terminální fáze **karcinomů**, pokročilý morbus Hodgkin
- po **radio- a chemoterapii**, po **léčbě glukokortikoidy**
- AIDS, TBC, sarkoidóza, selhání ledvin

$4-9 \cdot 10^9 / l$ krve
LEUKOCYTES

AGRANULAR



Lymphocyte

20-40%



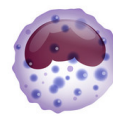
Monocyte

3-10%



Eosinophil

1-4%



Basophil

<1%



Neutrophil

50-70%

→ **anémie (ERY) + infekce (LEU) + krvácení (TRO)**

Příčiny HYPERSPLENISMU:

- infekce + nádory + autoimunitní onemocnění
- onemocnění KVS – portální hypertenze
- hemolýza + ↑ odbourávání ERY

LEUKOCYTÓZA

- zvýšený počet leukocytů ~ často i nezralé formy = tyčky

- může být způsobená reaktivní (sekundární) nebo maligní příčinou

- **GRANULOCYTÓZA** – zvýšení počtu granulocytů

- **neutrofilie** – za patologických stavů hodnoty až $40 \cdot 10^9 / l$

- **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
- vyprázdnění 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)

etiologie
nádorová × nenádorová
↓
leukemoidní reakce

- **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 ABO 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 ledničce
 - 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 **krvetvorných** 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 **protinádorovou** 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 uhnízdění buněk v kostní dřeni
 - soutěžení krvetvorných buněk dárce a příjemce o specifická místa v krvetvorné 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
 - **Podpurná 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 přihojených **lymfocytů** proti tkáním příjemce → tkáňové poškození (reakce T lymfocytů a NK bb 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** – postižení cév s trombózou
 - **chronická** – fibrotizace orgánu, urychlení aterosklerózy v jeho tepnách a ztráta funkce

22. KRVÁCIVÉ 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
- komprese lze krvácení zastavit
- a) **VASKULOPATIE** – onemocnění cévní stěny
 - **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 amorfni složky mezibuněčné hmoty), nemocní se dožívají v průměru 30 let
 - charakteristická arachnodaktylie (dlouhé tenké prsty), disekující aneurysma aorty..
 - **Ehlers-Danloův 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 cévní stěny (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 150-300.10⁹/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 poškozují 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 zacelit 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
 - **přirozené 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** (dysfibrinogénémie)
 - **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, sepe, 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** (žily 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 KREVŇÍHO TLAKU – ARTERIÁLNÍ HYPOTENZE A HYPERTENZE. PATOGENEZE, PRŮBĚH, PŘESTAVBA SRDCE A CÍRKULAČNÍHO SYSTÉMU, KLINICKÁ KLASIFIKACE.

FYZIOLOGIE

- **TLAK KRVE** = 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 (preferenčně 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⁺ 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 difuzní postižení drobných cév
- **smíšená**
 - omezeně sůl-senzitivní
 - jedna ledvina ischemická → hodnota reninu zvýšená
 - druhá ledvina HYPERperfundovaná → nikdy nedojde k dorovnání tlaku v ischemické ledvině, poškozování 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, protizáněťové léky)
 - f) DM, koarktace aorty (zúžení aorty = zvýšení TK v horní části těla), polycytémia 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 ji říká „tehotenská toxikóza“ nebo „EPH gestóza“ podle prvních písmen tří nejdůležitějších příznaků: edémy, proteinurie a hypertenze (vysoký krevní tlak maminky).

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

AKUTNÍ SELHÁNÍ CIRKULACE:

- 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

- **PRESYNKOPÁLNÍ 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 KOMPENZAČNÍCH 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 ($\uparrow$ afterload):
 - levé srdce – arteriální hypertenze, stenóza a koarktace aorty;
 - pravé srdce – plicní hypertenze, stenóza plicnice
 - objemové (**náhlé $\uparrow$ preloadu**): mitrální, aortální insuficience, A-V zkraty, hyperkinetická cirkulace
- **SNÍŽENÍ LUZITROPIE**- $\uparrow$ tuhost či $\downarrow$ 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 blokáдах vyšších stupňů

NÁSLEDKY SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

- **selhání směrem dopředu**
 - snížení systolického tlaku a tím i **minutového objemu** $\downarrow$ MSV
 - zhoršení zásobování periferních orgánů krví - **HYPOPERFUZE orgánů** $\rightarrow$ 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 $\rightarrow$ rozvoj MAC
- **selhání směrem dozadu**
 - na konci diastoly zůstává v postižené komoře větší množství krve $\rightarrow$ 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 $\rightarrow$ dušnost,
 - u selhání pravého srdce ve velkém oběhu $\rightarrow$ 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= 2,2 μ m)
 - 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, stehen
 - 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 kontrakility → DIGOXIN
- Ovlivnění preloadu → DIURETINA, VENODILATANCIA
- Ovlivnění afterloadu → ARTERIODILATANCIA
- Ovlivnění RAAS → ACEI, blokátory AT1 receptů

KOMPENZAČNÍ MECHANIZMY

- Aktivace sympato-adrenálního systému (↑ TF, vasokonstrikce, ↑ kontrakility myokardu).
- Aktivace osy renin-angiotensin-aldosteron (retence Na⁺ a vody, vazokonstrikce, ↑ kontrakility 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⁺ 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, PGI₂/PGE₂
- 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 O₂
 - 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 O₂ ve tkáních

FAKTORY ZHORŠUJÍCÍ SRDEČNÍ NEDOSTATEČNOST

- zvýšená intenzita tělesného metabolismu – zvýšení srdečního výdej
- 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 kontraktility myokardu
- intoxikace etanolem
- myokarditida
- snížení účinku katecholaminu po příjmu léků, které blokují beta₁ adrenergní receptory
- výrazné změny srdeční frekvence a rytmu

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

CIRKULAČNÍ 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, střevo (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 nevytléká 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 zasypání 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⁺ 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 z pocená
- 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 mozgovém 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, též 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 → $\uparrow$ 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** → **centralizuje se oběh**, krev usměrňována k srdci a k mozku
- kůže, podkoží, splanchnická oblast a ledviny jsou méně zásobeny krví → trpí hypoperfúzí

RAAS

- ledviny – snížený průtok → macula densa → uvolnění reninu → **angiotenzin II** → vazokonstrikce periferních arteriol, 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 zpcená 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 zpcená kůže (může mít až šedou barvu nebo cyanotická)
 - oligurie, anurie
- dochází k **vazodilataci v hypoperfundovaných tkáních**, hypoperfuzi v méně významných tkáních vede k jejich hypoxickému poškození, klesá tenze O₂ a pH, zvyšuje se tenze CO₂ → to vede k relaxaci hladké svaloviny cév a vazodilataci 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 arteriol trpí hypoxií a lokálními toxickými vlivy
 - na periférii anaerobní metabolismus → hromadí se laktát, selhávají iontové pumpy (málo ATP), zanikají iontové gradienty (K⁺ z buněk do intersticia, do buněk Ca²⁺, H⁺ → 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**ndrome)
 - 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 = hypohdratace)
 - 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 chlopni 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 arterii, 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 chlopenní insuficience
 - může být ve formě **kompenzované** (svalová pumpa se zvládne vypořádat s objemovým přetížením) **dekompenzované** (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, střeva 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 granulomatoza*: 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 zaváděním 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 vybijejí 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 odchylných 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

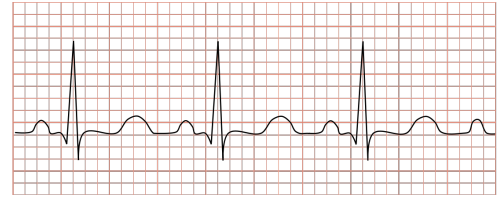
NEJVÝZNAMNĚJŠÍ TYPY:

- 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 O₂ v myokardu** a **zkracuje diastolu** a tím i dobu, kdy se srdce prokrvuje

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

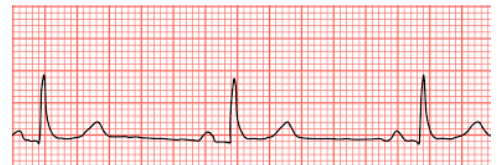
- TYPY:

- 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)

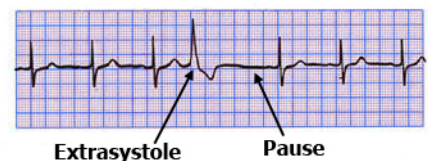
- vedou k ní i nitrolební hypertenze, vlivy léků a toxických látek
- stav, kdy srdce tepe pomalejší stimulací ze sinusového uzlu = **sinusová bradykardie**
- jako bradykardie se mohou projevovat i další poruchy rytmu:
 - stavy s **poruchou převodu ze síní na komoru**
 - náhradní pomalejší rytmy (neuplatňuje-li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



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

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

Ventricular Extrasystole

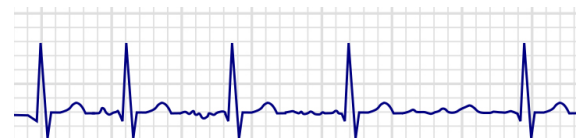


D. **FIBRILACE A FLUTTER** – závažné arytmie

- 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

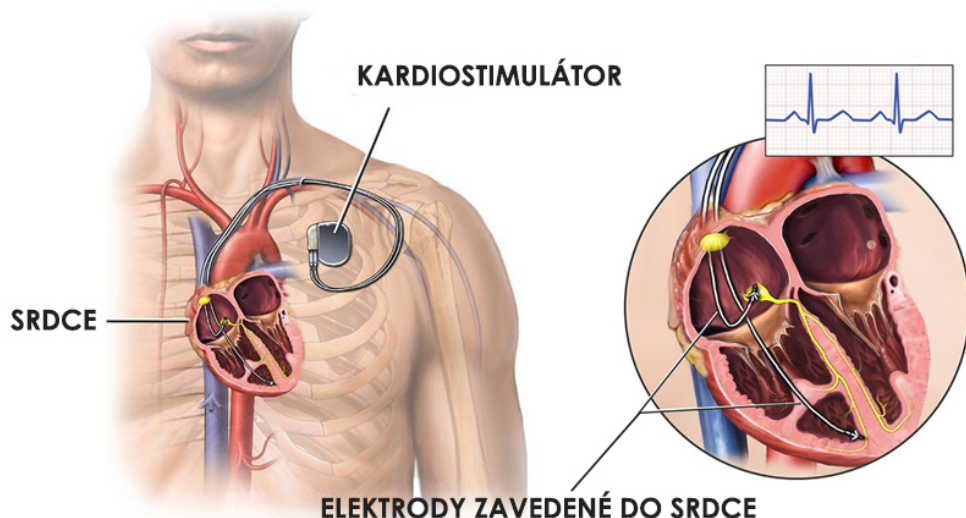
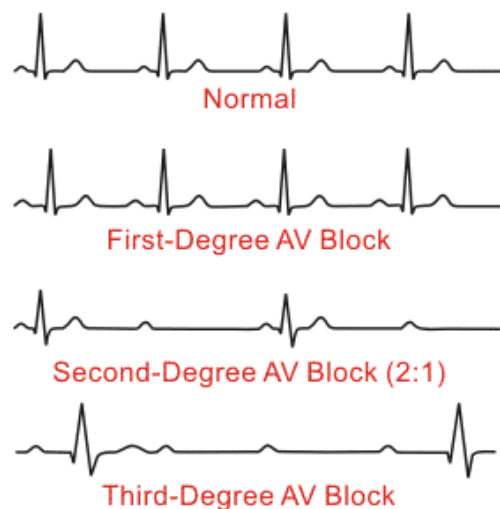
- **srdeční výdej roven téměř nule**, není hmatný puls, **bez EKG jej není možné odlišit od zástavy**
- vznik často při akutním IM v důsledku silné elektrické nestability srdce provázené ↑ aktivitou SY
- jiná příčina: konečné stavy srdečního ON, úraz elektrickým proudem
- **defibrilace**: jediná možnost 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**



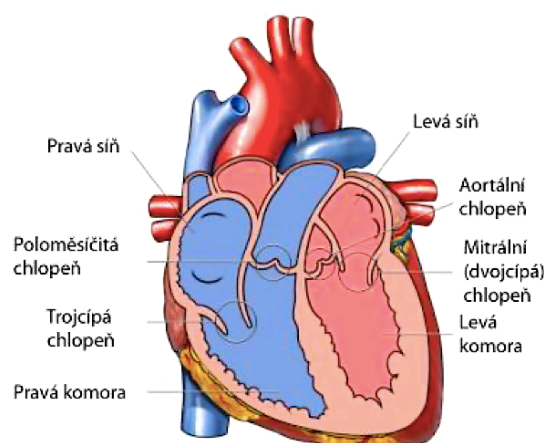
28. PORUCHA PRŮTOKU KRVE SRDEČNÍMI ODDÍLY – CHLOPENNÍ VADY.

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 závažného 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 vypuzené krve se může projevit na srdci samotném → zhoršené prokrvení myokardu → bolest za hrudní kosti (*stenokardie*) nebo poruchy prokrvení a funkce mozku (krátké bezvědomí)
- **NEJČASTĚJŠÍ SMRTÍCÍ 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 sdruženy 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

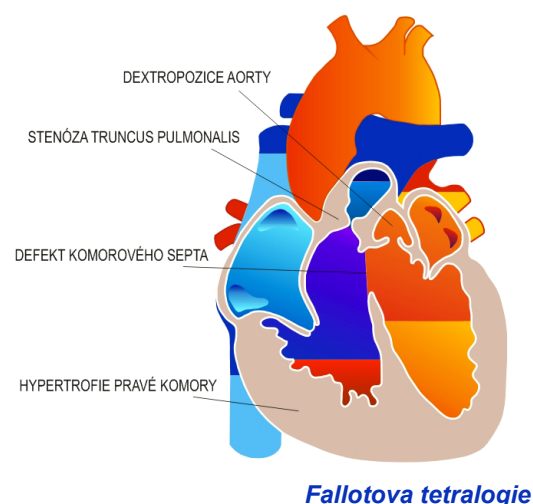
- anomální komunikace mezi L a P částí srdce – krev si při svém toku zkracuje cestu
- zkrat může být v srdci nebo cévách z něj přímo vycházejících

- **PRAVOLEVÉ ZKRATY**

- část krve protéká ještě **před okysličením** v plicích do velkého oběhu
- v tepenné krvi se ↓ obsah O₂ (*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 ↓ O₂ v krvi arteriální, **ale přetěžuje se plicní oběh** → vznik **plicní hypertenze** (hyperkinetické) → může způsobit otočení toku krve a zkrat se tak druhotně stává pravolevým 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. – *Botallovovy dučeje* po narození



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 větvičkami (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 O₂ v srdci se zvyšuje zejména při jeho zrychlené činnosti (tachykardii), zvýšené kontraktilitě (stimulovaná SY), zvýšeném napětí a vysokém tlak
- zvýšenou spotřebu O₂ 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 beta₂-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 Ca²⁺ 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 **PGI₂** (PROSTACYKLINU)
 - lokální porucha endotelu v místě poškození může **snižovat účinek vazodilatátorů**
 - spotřeba je vyšší v LK a v její subendokrardiální 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, PGI₂), 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 O₂ – 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 O₂
 - 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 uzávěru dané tepny)
 - ischemie postihuje **transmurální část srdce**
 - EKG: **elevace 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 O₂ 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 **CHICHS**

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 uzávěru nebo progresu extrémního zúžení věnčitě 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 věnčitě 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 kritická se považuje ↑ intracelulární koncentrace Ca^{2+})

- 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)

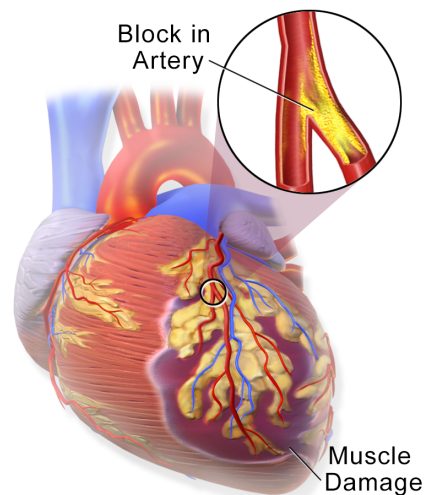
- v prvních min (hod) může Pardeeho vlnu předcházet vysoká špičatá pozitivní vlna T

- **b) subakutní transmurální IM**: oproti nálezů při akutní ischemii jsou změny na úseku ST a vlně T

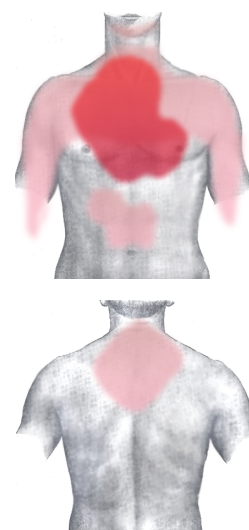
- Q-kmit zůstává a prohlubuje se

- úsek ST se začíná vracet k izoelektrické linii (**postupně mizí elevace ST**)

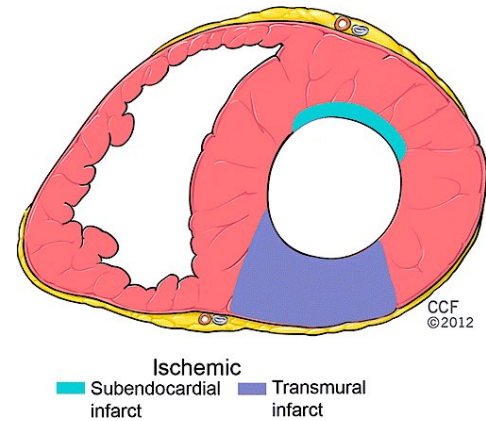
- T vlna: s vymizením (či ↓) elevace ST dochází ke vzniku terminální negativity T vlny, která přechází až v symetricky negativní, tzv. **koronární T** (inverze T vlny)



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)

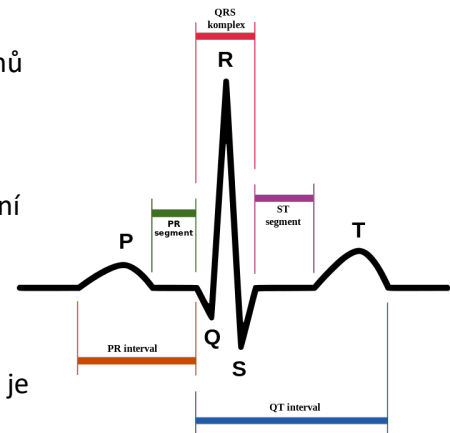
- nepostihuje celou stěnu srdeční, nekróza se vyvíjí jen v oblasti subendokardu → **nevede ke vzniku patologického kmitu Q**
- bývá častý v přední a laterální oblasti
- Změny postihují:
 - ST úsek s eventuelní **depresí**
 - T vlnu s plochým nebo preterminálně negat. T, popř. již zcela jasným koronárním 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 ploše 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 O₂ 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 svalu 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
 - dyskineza – paradoxní systolické vyklenování v postižené části myokardu
 - hyperkineza – kompenzační zesílení kontrakcí svaloviny v okolí postižené části myokardu
 - hlavním následkem časné 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 svalech), 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

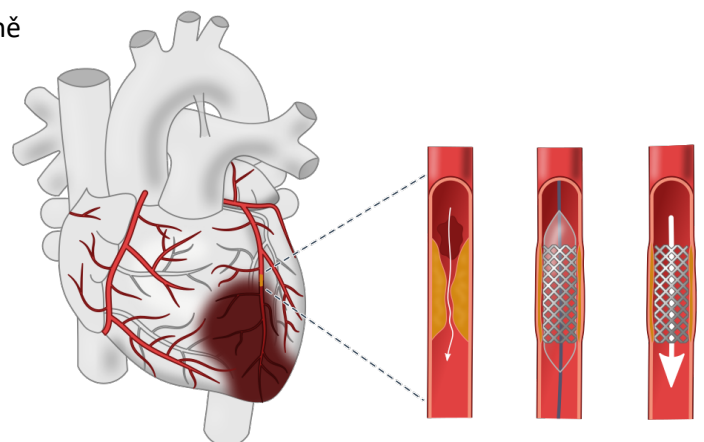
- nekróza se hojí **jizvou**
- remodelace komory po prodělaném infarktu má kompenzovat výpadek zjizvené tkáně
- podstatou remodelace je hypertrofie buněk, která vzniká v důsledku metabolických změn kardiomyocytů
- remodelace je však vždy nedokonalá, zvyšuje práci zachovaných oblastí srdeční svaloviny 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 svalu)
 - 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 O₂ → 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 mikroatelektáza
 - 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 O₂
 - 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:** hypoxémie, 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 porodě
- **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 **nemalobuněčné** karcinomy = toto dělení má význam pro léčbu (malobuněčný = chemoterapie, nemalobuněčné = 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 pleteň** – 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 plové 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:**
 - **vasodilatace** - 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
- **vasodilatace** 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. CIRKULAČNÍ/ 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

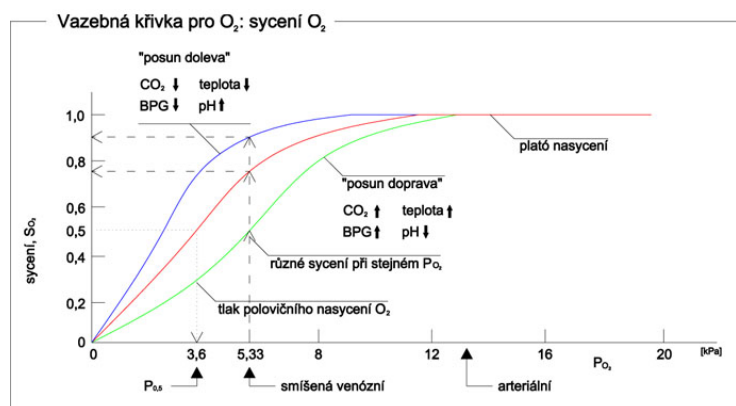
4 základní typy hypoxií:	
1. hypoxická	• ↓ pO_2 v krvi
2. anemická	• ↓ hemoglobin
3. ischemická = stagnační	• ↑ A-V difference
4. histotoxická	• ↓ Až 0 A-V difference

PORUCHY TRANSPORTU O_2

- O_2 je transportovaný 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 nabízejí 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 snížena, 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 difuzní 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
 - balónkovitá 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 schopen 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 →
 - $\downarrow pO_2$ – hypoxémie -- $p_aO_2 < 8 \text{ kPa}$
 - $\uparrow pCO_2$ – hyperkapnie - $\downarrow p_aO_2$ 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 vystřídaná *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 kardiovaskulárního 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 O₂ do tkání a adekvátní eliminace CO₂
- **PŘÍČINA:**
 - Intersticiální plicní procesy – **fibrózy**
 - **CHOPN**
- možno rozlišit 2 fenomény
 - selhání oxygenace
 - selhání ventilace
- **PATOGENEZE:**
 - selhávání ⇒ snížení pO₂ a ↑ pCO₂ ⇒ 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 **narůstem dechové práce**
 - kompenzace postiženými plícemi (tachypnoe) je málo účinná
 - rozvoj renální kompenzační regulace - ↑ vylučování Cl⁻ a retence Na⁺
 - 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 pO₂ v arteriální krvi** (např. u ztlustění AK membr. - CO₂ 20x rozpustnější než O₂ - problém pouze pro O₂)
- pCO₂ 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 pCO₂ – 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 CO₂ 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 pCO₂ a také v množství CO₂ v krvi (x O₂) → 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 CO₂ působí snížení alv. tenze O₂)

HYPOKAPNIE

- důsledek zvýšeného ventil. úsilí vyvolané nízkým paO₂
 - 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 transportovaný
- 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 dýchacím 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 levostranném 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 O₂ (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 mozковém 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, myastenie, 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 plícemi
- 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
- **záklonkový:** 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:

- $\downarrow$ O₂ – 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 O₂ 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 pO₂ 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 $\downarrow$ pO₂ pod 2,7 kPa

NÁHLÝ POKLES ATMOSFÉRICKÉHO TLAKU:

- hypoxie, př. při porušení těsnosti kabiny letadla ve velké výšce, pokles pO₂ hypoxémie, edém plic
- dochází k obrácení gradientu tlaků O₂ 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 O₂, jehož koeficient difuze je 20x menší než pro CO₂
 - 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 či 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 PATOFYZIOLOGICKÉ 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 vpadává 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 – PATOFYZIOLOGICKÉ 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 O₂** (= 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 plícemi)
- 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 **nocí 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 volémií = ↓ 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 CO_2 a menší množství 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 $\uparrow \text{paCO}_2$ a $\uparrow \text{H}^+$)
 - **periferní chemoreceptory**: aorta a karotická tělíška (citlivé na $\downarrow \text{paO}_2$ a $\uparrow \text{paCO}_2 + \text{pH}$)

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ SPRÁVNOU VENTILACI

- **elasticita** 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 O_2 v klidu je 250ml/min, při námaze je až 20x větší)
- způsobuje: **hyperkapnii**, spojená s **hypoxémií**
- $\uparrow$ konc. CO_2 , $\downarrow$ konc. O_2 : parc. tlak $\text{CO}_2 > 45\text{mmHg}$, parc. tlak $\text{O}_2 < 75\text{ mmHg}$
- $\uparrow$ hladina H_2CO_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: $\downarrow \text{paCO}_2$, $\downarrow \text{H}_2\text{CO}_3$, $\downarrow$ konc H^+ → RAL

- **PŘÍČINY:**
 - **podněty z CNS** (meningitidy, trauma, encefalitidy, nádory)
 - **horečka, fyzická námaha**, hyperparathyreóza
 - 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, vyčerpanost a schvácenost)
 - **terapie:** uklidnění pacienta, psychoterapie, zácvik abdominálního dýchání
 - léky (benzodiazepiny, beta-blokátory a antidepresiva)

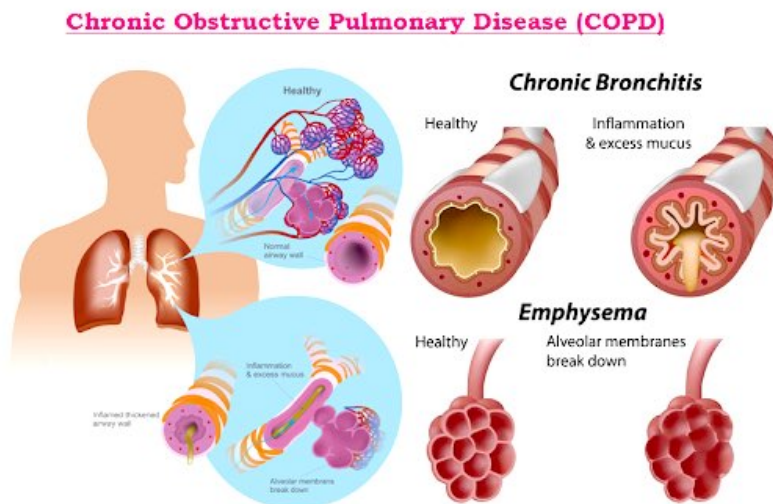
RESTRIKČNÍ CHOROBY – zmenšení plochy pro výměnu plynů v plicích

- 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 difuze → **hypoxémie**
 - ztráta parenchymu → snížená elasticita → **dyspnoe**
 - snížený průřez cév → zvýšený cévní odpor → **plicní hypertenze**

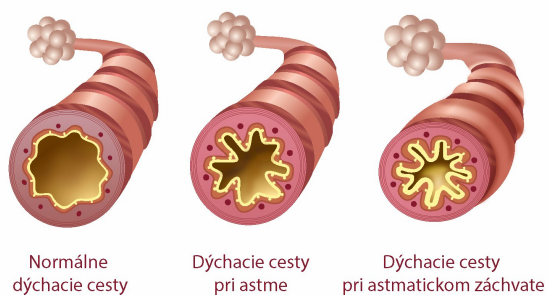
OBSTRUKČNÍ CHOROBY

- vznikají při obstrukci bronchiolů → **↑ odpor dýchacích cest proudícímu vzduchu**
- na obstrukci se podílí **bronchokonstrikce, edém sliznice, zvýšená sekrece hlenu**
 - **CHOPN, astma, záněty**
 - ztížené exspirium, 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 α -1-antitrypsinu** (antiproteáza, která zabraňuje štěpení proteinů)
- **TYPY:** centrilobulární, panlobulární, distolobulární, bulózní, intersticiální



- **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% + vitamíny 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, žlučníková, 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 OXIGENNÍ LÁTKY	CENTRUM SYTOSTI ANOREXIGENNÍ LÁTKY
Ghrelín	Cholecystokinín (CCK)
Neuropeptid Y (NPY)	Glukagon podobný peptid (GIT)
Orexin A/orexin B	Peptid YY (GIT)
Endokanabinoidní 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)
- **PŘIMÁRNÍ** — 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* - hypogenitalizmus, obezita
 - *Syndrom Alströömův* – 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 změny 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, posttranskripční 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**, sepse, 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, H₂O
- 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 gastroscopií 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, sepse,...

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 průjmy 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 plastických 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 přívodu 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 využít 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 zchovalá 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** - hypotalamus
 - 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 inzulinu 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⁺**, Cl⁻ - 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/m² (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. **DYSLIPIDOPROTEINÉMIE= 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 atherogenně
 - **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.dekadě)
 - 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
 - pretrávající chylomikronémie
6. **SEKUNDÁRNÍ HYPERLIPIDOPROTEINEMIE**
 - 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 ABETALIPIDOPROTEINEMIE**
 - 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 atrofií 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 → vážně NEUROnální postižení, smrtelné, projeví se do roku života
 - JUVENTILNÍ → 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: třesňovo-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
- **KRABBÉHO LEUKODYSTROFIE** = deficit aktivity galaktocerebrosid b-galaktosidázy

STEATÓZA

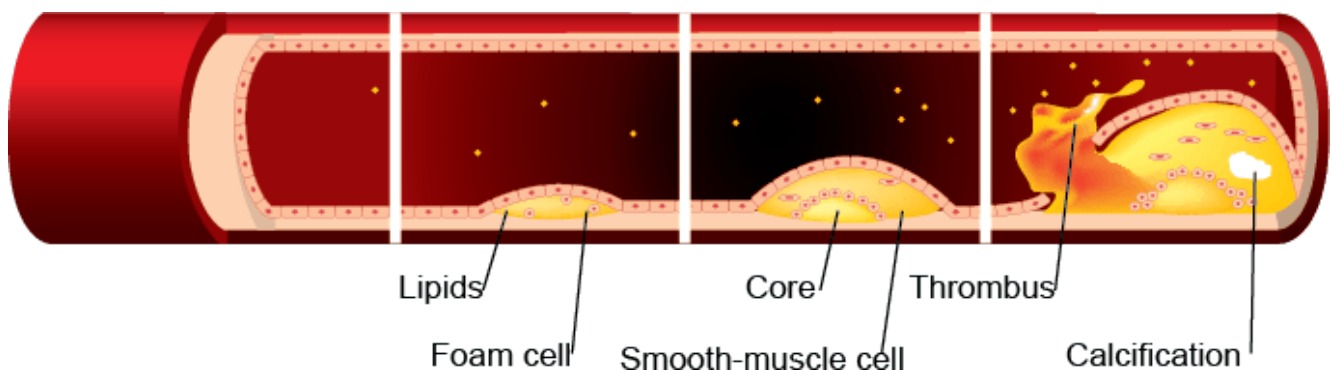
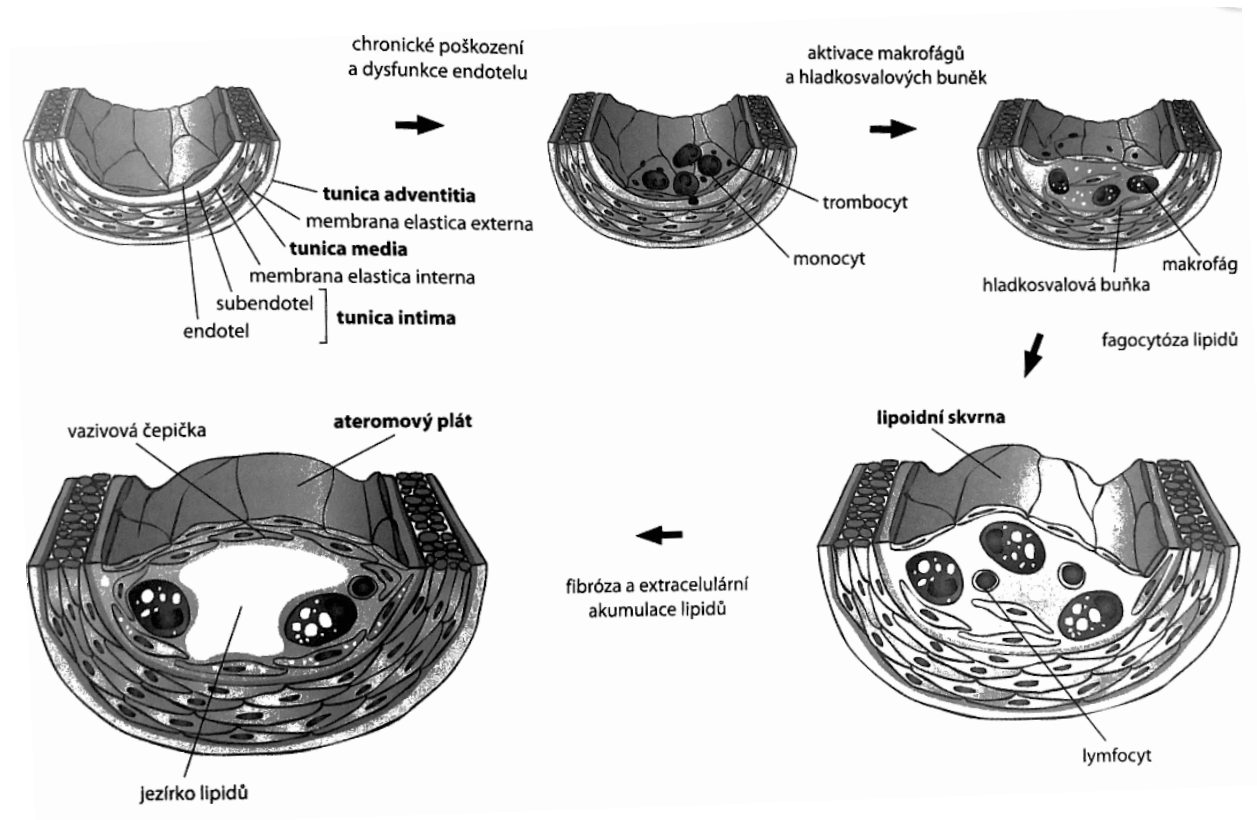
- = **zmnožení tuků v cytoplazmě buněk**, makroskopicky: žlutavé zbarvení orgánů
- **PŘÍČINY:**
 - nadměrný **přísun tuků** – saginativní (↑ přísun tuku do jater) x
 - nadměrná **resorpce** (místní – např. při encefalomalacii pohlcují zrněčkové buňky tuky z rozpadlé mozkové tkáně)
 - z **poruchy metabolismu** – 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 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 NH_3 při jaterním selhání** (jaterní encefalopatie) – zvýšení NH_3 , slabá ionizace – při narušení hematoencefalické bariéry (NO , toxiny)
 - akutní jaterní selhání
 - chronické jaterní onemocnění (např. při jaterní cirhóze) → vzniká **jaterní encefalopatie** (porucha detoxikační funkce jater) - v krvi se hromadí 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 toxicky 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 vážně 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 tyrosin
- 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 **tyrosinázy** na počátku syntézy melaninu (vychází z AMK tyrosinu)
- důsledek: ↑ citlivost k UV, ↑ karcinomů kůže, světloplachost, ↓ kvality zraku

- **HOMOCYSTINURIE**

- porucha metabolismu **cysteinu a methioninu** (obsahují síru)
- **typu I – defekt cystathioninsyntázy** – kofaktor B₆ – 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 B₁₂)

***Homocystein**: metabolit methioninu, rizikový faktor **aterosklerózy**, zvýšen u řady osob, pro jeho metabolismus jsou významné vit. B₆ 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 → nejvíce → 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 dnová 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 dnový 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** – dnové 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 hematomalignit
 - 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 exogenně
- **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 = B₁₂ – 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 B₁ – thiamin

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

vitamín B₂ – riboflavin

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

vitamín B₆ – pyridoxin

- kofaktor mnoha enzymů
- **hypovitaminóza**: při dlouhodobém užívání některých léků (TBC), alkoholici
- změny kůže, jazyka, nervů, rohovky (podobné B₂)

vitamín B₁₂ – kobalamin

- pro vstřebání B₁₂ 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 anemie, 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 anemie, změny na jazyku, ústní koutky, GIT potížení – obdobné jako u B₁₂, 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 Fe³⁺, HCl brání tvorbě nerozpustných komplexů
- transferin – transport Fe³⁺ v plazmě
- denní ztráty malé 0,5 – 1 mg (deskvamaci buněk), **!ženy** 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 B₁₂, 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 ferritinu 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 μmol/l, muži 8,95 – 28,64 μmol/l

2. HOŘČÍK

- Mg²⁺ **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 (aminoxidáza, tyrosináza,..)
- nedostatek ceruloplazminu → nedostatek mědi v krvi a **akumulace mědi ve tkáních** (mozek, játra) → **WILSONOVA CHOROBA**
 - Cu²⁺ 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 průjemy, 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 jejích hormonů, obsažen v mořských rybách, přidáván do soli
- u nás endemický nedostatek – nutná suplementace, hlavně v těhotenství, kojenci (denní potřeba 150 – 250 μg, příjem často nedosahuje ani 100 μg)
- **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 erythropoetinu, **stimuluje erythropézu**

- 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..)
- **kandidóza** – 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 opouzdrnění)

- 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, stálé 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 **nepravých** parodontálních chobotů
- podnětová krvácivost
- ulcerace (na vrcholu interdentálních 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 E₂)

- může postihnout celou gingivu nebo jen interdentální papily, reverzibilní, neléčená může přejít v parodontitidu
- terapie: hygiena!
- **těhotenská gingivitis:**
 - obvykle ve druhé polovině těhotenství, v sulkulární 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 odchlpuje, 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⁻, K⁺, Cl⁻, Na⁺, Ca²⁺..*)
 - slinná amyláza štěpí škrob na disacharidy (maltózu) která je dále štěpěna maltázou na dvě glukózy
 - při zvýšeném metabolickém obrátu 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: autoproti látky 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**
 - imunosenilodentidy - **SJÖGRENŮV SYNDROM**
 - infekční – bakteriální, virové, specifické (TBC, syfilis, aktinomykóza)
 - **PAROTITIS EPIDEMICA** – příušnice
 - **virové onemocnění** přenášené kapénkovou infekcí
 - postihuje oboustranně parotis: zvětšení žlázy, edématozní 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 vypadávání 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 vitaminů 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 sulkární 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)

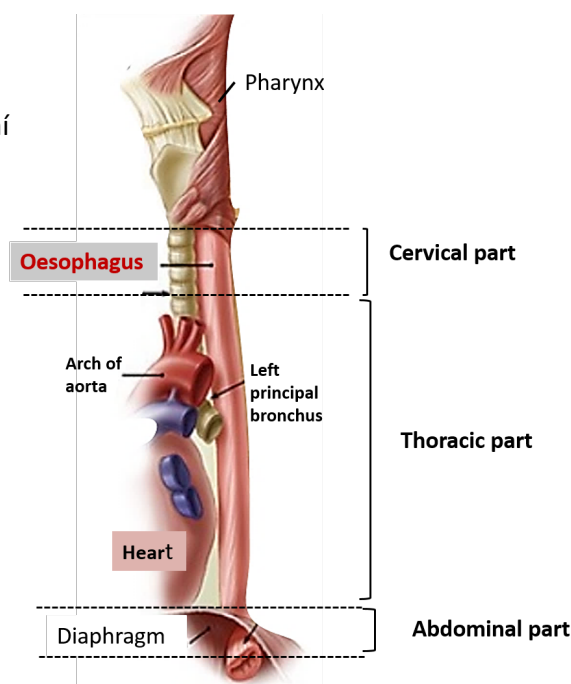
45. PATOFYZIOLOGIE JÍCNU – PORUCHY MOTILITY JÍCNU, HIÁTOVÁ HERNIE, GASTROEZOFAGEÁLNÍ REFLUX, ZÁNĚTY JÍCNU, JÍCNOVÉ VARIXY. DYSFÁGIE.

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 štěrbina) 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 nitrobršíšní 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 nervovosvalové 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, difuzní 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 nervovosvalové 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 hydrogenuhličnatu), 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;

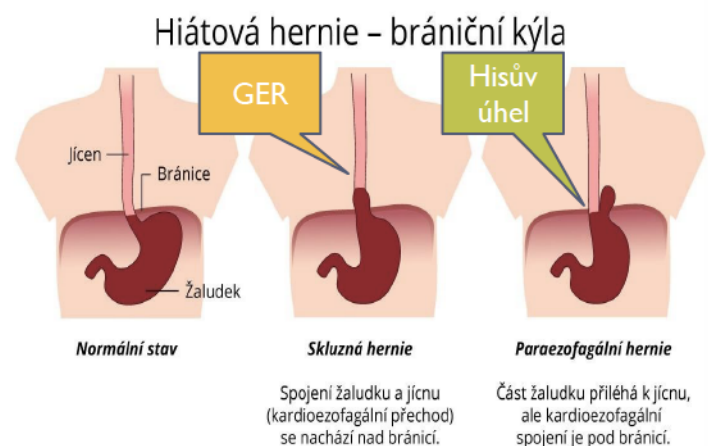
- **PATOGENEZE:** zvýšený nitrobrší tlak, chronická zácpa, ascites nebo gravidita
- **KOMPLIKACE:** akutní uskrtnutí části žaludku v bráničním otvoru, návrat potravy – aspirace – pneumonie
- **PROJEV:** pálení žáhy
- **ROZDĚLUJEME:**

• **SKLUZNÁ HIÁTOVÁ HERNIE**

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

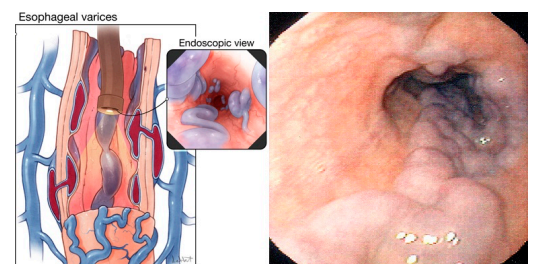
• **PARAEZOFAGEÁLNÍ HERNIE**

- 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)



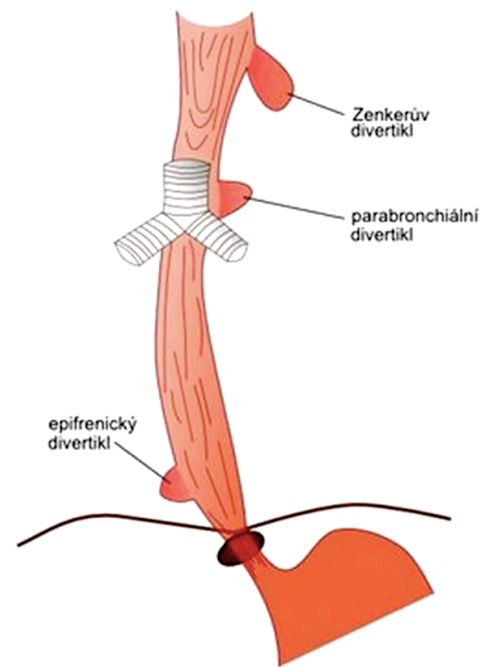
DIVERTIKLY

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

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

- **PŘÍKLADY:**

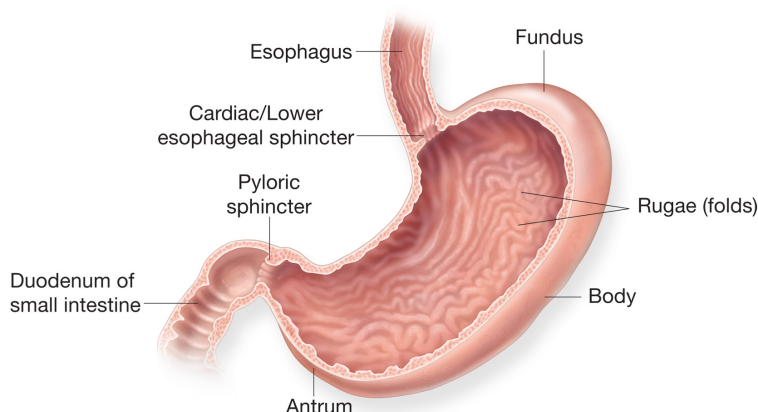
- **ZENKERŮV DIVERTIKL**- pravý, pulzní, porucha motoriky *m. cricopharyngeus*, VZNIK: při krční achalázií (zvýšený tonus horního jícnového svěrače)
 - PROJEVY: hromadění potravy- foetor ex ore, REGURGITACE, ASPIRACE- rozvoj bronchitidy, pneumonie
- **PARABRONCHIÁLNÍ** - trakční, pravý, za bifurkace 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- VAGOVAGÁLNÍ 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, hypokalémie, endokrinní poruchy (DM, hypotyreóza), po podání anticholinergních látek (parasympatolytika) 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 bolesti)
 - 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

NAUZEÁ

= 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)
 - ozáření, 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)

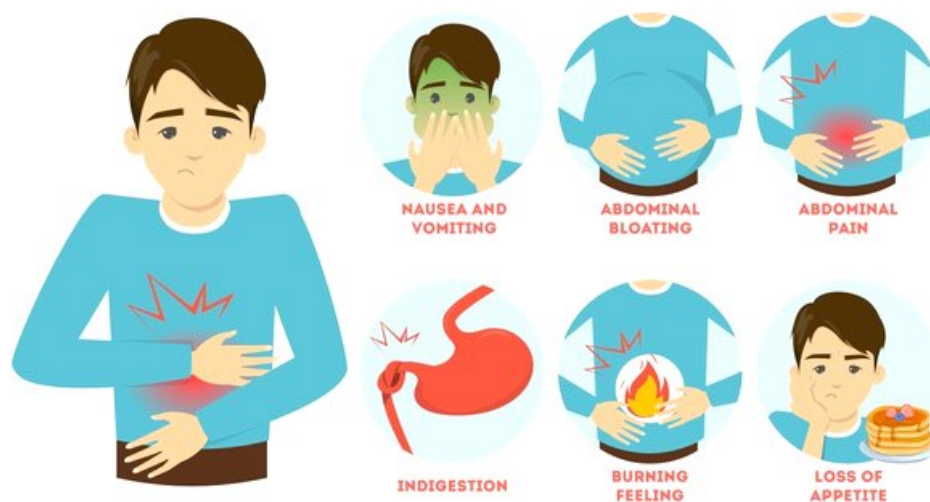
- **ETIOLOGIE:** NSAID, alkohol, kouření, louhy, kyseliny, cytostatika, infekce, produkty závadného jídla, šok
- **KO:**
 - bolesti břicha, nauzea,
 - zvracení (riziko dehydratace, hypovolémie → šok)
 - hematemeza, meléna (akutní erozivní gastritis může vyvolat masivní, život ohrožující krvácení),
 - 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 metaplasie – 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. B₁₂
 - postihuje **tělo žaludku** (zde jsou hlavní 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 metaplasie → 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 → CO₂ + NH₃, resp. HCO₃⁻ + NH₄⁺ → neutralizují H⁺ 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⁺ + přísun HCO₃⁻

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 křivatuře** (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, pyróza, 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 resekcí 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. B₁₂ bakteriemi
 - průjem 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 resekcí 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*

ROZDELĚNÍ:

A. primární poruchy – vzácné

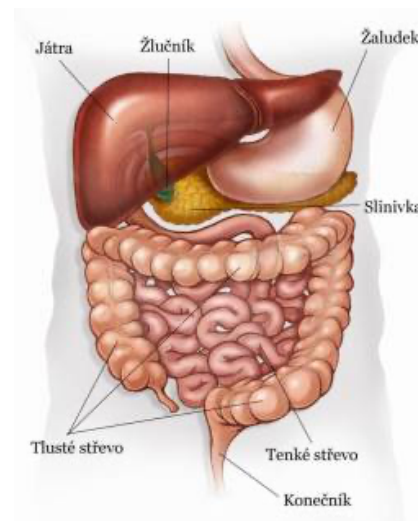
- vrozené poruchy hladké svaloviny a nervových pletení střevní stěny
- onemocnění se projevuje jako idiopatická střevní pseudoobstrukce

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⁺ → arytmie srdce
 - ztráta Na⁺, Cl⁻, Mg²⁺ → iontová dysbalance
 - ztráta HCO₃⁻ 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⁺, K⁺ a jejich průvodních anionů

- **PŘÍČNY:**
 - 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 enterocyту → následována Na⁺ 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 dyssynergii 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, akaridie – 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 → spazmus 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 nálezní příznak)
- dráždivý tračník spojený se zácpou – porucha **vagové inervace**
- dráždivý tračník spojený s průjmami – 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, Auerbachii*)
 - 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** – narozdíl 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, vitamínu 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 ²⁺
Anémie - megaloblastická	Makrocytóza, snížení sérového B ₁₂ a folátu	B ₁₂ a folát
Parestézie, tetanie	Snížení sérového Mg ⁺ , Ca ⁺ , K ⁺	Mg, Ca, K, vit. D
Bolesti kostí, patologické fraktury, deformity skeletu	Osteoporóza, osteopenie, osteomalácie, RTG fraktury	Ca ²⁺ , 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 α → poškození sliznice tenkého střeva
 - hereditární autoimunitní onemocnění
 - multifaktoriální nemoc:
 - zevní prostředí – požitím potravy obsahující lepek, infekce lidských adenovirem (má homologií 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 → **záněť 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 **kubilin v ileu** → vstřebává 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, průjem
 - 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 známa)
 - střevní sliznice je přeplněna makrofágy, které obsahují bakterie
 - bolesti břicha, průjem se steatoreou, úbytek na váze, bolesti a poškození 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, průjem (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

- **Hemateméza** – 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:

- JÍČNOVÉ 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 hemateméza, 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

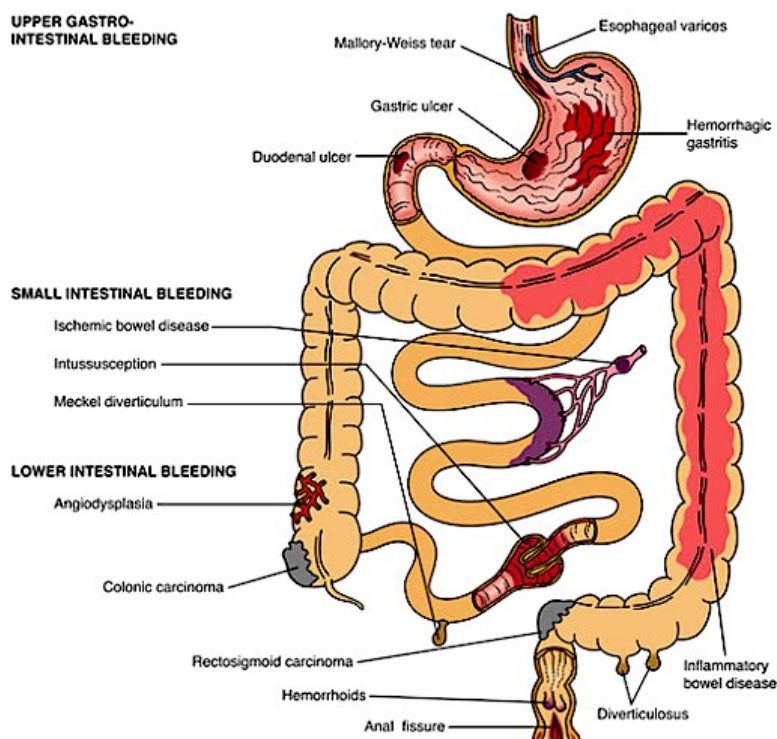
- HEMOBILIE = KRVÁCENÍ ZE ŽLUČOVÝCH CEST

- u jaterního poranění, ruptura aneurysmatu jaterní tepny, někdy nádor, absces v játrech
- iatrogení poškození – u biopsie, zavedení 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 enteroragíí
- **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 průjemovité 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** = usmrcení 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 **nejsou** 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 O₂ ze šoku, hypovolémie**
- neurčité 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 stěhováním 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, poločas 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 inzulinu 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⁺ = **hypokalemie**

6. **Porucha metabolismu VODY A ELEKTROLYTŮ:**

- retence tekutin: **otoky, ascites** (↑ADH, ↑mineralokortikoidy, ↓albumin, ↑vazodilatans v cirkulaci)
- hyponatremie při **selhání Na⁺/K⁺ ATP pumpy**

7. **Porucha ABR:**

- **hypokalémie** = **extracelulární alkalóza** (H⁺ uniká z buněk) a intracelulární acidóza (do buněk vstupuje H⁺)
 - 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 B₁₂ 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 B₁₂ 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. B₁₂
 - 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 inhibici** 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 městná krev a začínají se tvořit zkraty, kudy může krev játra obtékat
- důsledky:
 - rozšíření portokaválních anastomóz → jícnové varixy (ohrožují masivním krvácením), hemoroidy
 - ascites
 - městnání krve ve slezině splenomegalie a zvýšené vychytávání erytrocytů a destiček => anémie

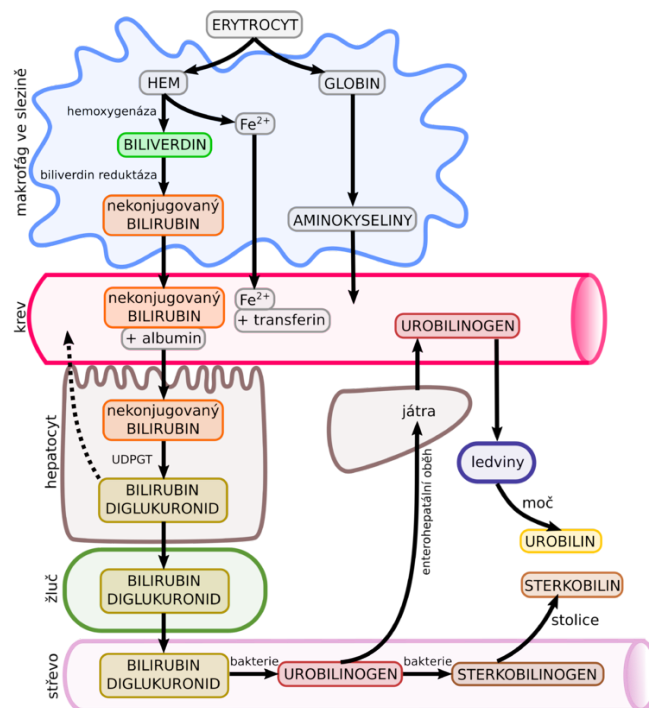
51. SUBIKTERUS, IKTERUS, PSEUDOIKTERUS. VÝZNAMNÉ KLINICKÉ A LABORATORNÍ NÁLEZY PŘI RŮZNÝCH TYPECH ŽLOUTENEK. ZÁNĚTY JATER - HEPATITIDY. KLASIFIKACE, LABORATORNÍ A KLIN. NÁLEZY, NÁSLEDKY.

CHARAKTERISTIKA:

- **Ikterus** = žluté zbarvení 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 ster kobilinogenu (který na vzduchu tmavne za vzniku ster kobiline – **hypercholická stolice**)
- **flavinový typ žloutenky** – slámově žlutý

PŘÍČINY:

- hemolýza: **hemolytická anémie**, **transfúze inkompatibilní krve**, pooperační ikterus
- **neefektivní erythropoéza** (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 erythroblastóza (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
- **LABOŘATOŘ**: zvýšený konjugovaný bilirubin ale může být i nekonjugovaný + zvýšené markery poškození hepatocytů — ALT, AST, i GGT (marker při cholestáze)
- **PŘÍČINY**:
 - porucha **vychytávání** bilirubinu hepatocyty
 - hypoxie, acidóza, hypotyreóza
 - Gilbertův syndrom
 - porucha **transportu** bilirubinu v hepatocytech
 - Gilbertův syndrom
 - steroidní hormony
 - poruch **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 vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E, K)
- **konjugovaný** bilirubinu se ale může vylučovat močí = **tmavé zabarvení moči** (ale není přítomen urobilinogen)
- **verdinový typ žloutenky** - zelenavý
- ukládání žlučových kyselin do tkání → **pruritus** (svědění)
- **LABORATOŘ**: zvýšení zejména **GGT** (gama 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 únava, 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 žlučovodů

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:**

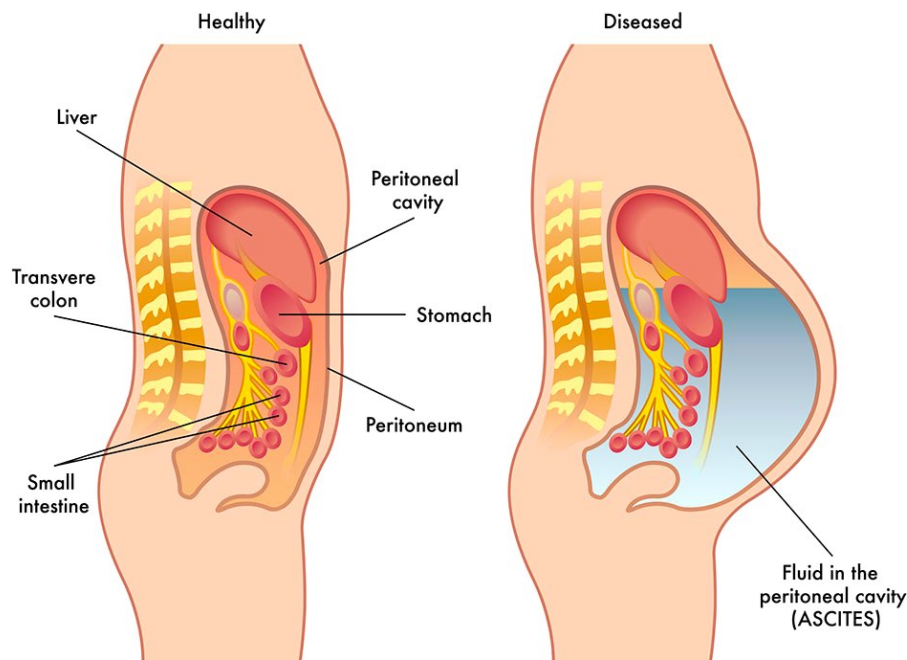
- **portální hypertenze** – přetlak = únik tekutiny mimo řečiště
 - při portální hypertenzi se zvyšuje tlak v jaterních sinusoidách → albumin uniká do extravaskulárního prostoru (sinusoidy jsou pro něj propustné) + je zvýšený únik tekutin do jaterního intersticia (za normálních podmínek drenáž lymfatickými 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 = **snížená 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)

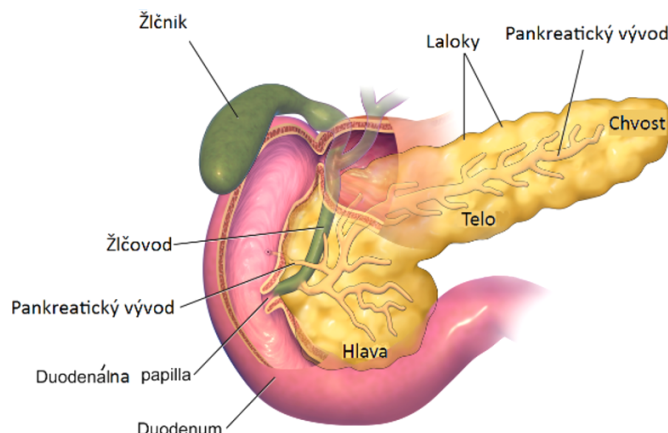
- obsahuje především HCO_3^- (dále Na^+ , Cl^- , K^+), pro neutralizaci chymy ze žaludku bohatého na HCl, při max. sekreci až 150 mmol/l (v plazmě 24 mmol/l), může dosáhnout až pH=8,3

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, ↓ HCO_3^-
 - žaludeční šťáva, peptidy AMK → **sekretin** → ↑objem šťávy s ↑vody a HCO_3^- , málo enzymů
- postprandiální (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 peridukulárního 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 → natrávení 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 pankrease pseudocysty a zmnožuje 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 žlázy 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 snižena sekrece 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 duktů, periduktální fibróza, dilatace hlavních duktů
- **hereditární** – AD, vzácná, mutace genu pro trypsinogen → trypsin vzniká už v acinárních buňkách – malé množství inhibováno α_1 -antitrypsinem
- **hyperkalcemická** – např. při hyperparatyreóze
 - hyperkalcémie → ↓ produkce HCO_3^- a ↑ produkce proteinů
- **senilní** – změny epitelu duktů → 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 včasné 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, průjmy → úbytek váhy
 - **↓vit. rozpustných v tucích**
 - **DM**
 - v místě nekrotizace – **pseudocysty**
 - **dilatací vývodů** – pravé cysty (s vlastní epitelální výstelkou)
 - **hypokalcémie** (sniženou resorpcí vit.D, dále se Ca váže na neresorbované MK – tvoří mýdla) → hyperreflexie až tetanie, osteomalacie
 - **deficit vit. B₁₂** – 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 projevuje produkcí vysoce slaného potu (blokace chloridů při vstupu do buněk) = „slané děti“
- **ZMĚNY V DÝCHACÍCH 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*, *Haemophilus 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 vývodních 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:

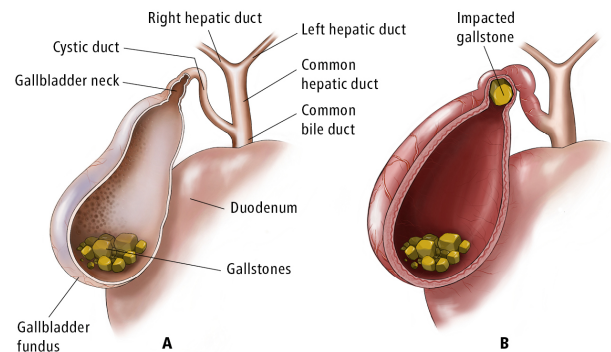
a) dle lokalizace:

- 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 potravinou – 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, lysolecitin – pronukleační faktory
- stagnace žluči, snížené vyprazdňování žlučníku (zánět žlučníku, vagotomie, hladovění, ↓ cholecystokin, somatostatin)

3) růst

- **zvětšování konkrementů** až do makroskopické velikosti

PIGMENTOVÉ KAMENY

- častější v Asii
- spojovány s cirhózou, infekcí žlučových cest a zvýšenou hemolýzou
- obezita a pohlaví nehrají roli

PROJEVY A KOMPLIKACE:

- většina klinicky nemá

- 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 vícerých 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 **cholecystolitiáza**
- 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 **cholecystolitiázy**
- považuje se za následek opakovaných akutních cholecystitid nebo za následek permanentního mechanického dráždění stěny žlučníku
- žlučník je sraštělý, 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

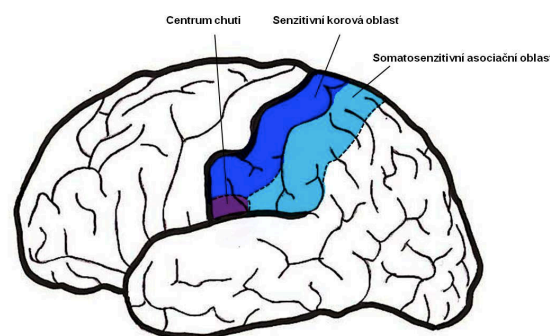
- zprostředkovaná **aférentním nervovým systémem** a **mozkovou kůrou**
- má **ochrannou** funkci
- nejedná se pouze o nocicepci – je spojena s dalšími složkami: složka **centrální, emocionální** (strach, hysterie), **vegetativní** (zejména výrazná při svalové bolesti: ↑TK, dýchání, pocení), **motorická** (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:
 - Sensoricko- 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
- **Hyperalgie** = zvýšená odpověď na podnět, který normálně bolest nevyvolá
- **Hypolagezie** = snížená odpověď na podnět, který normálně bolest vyvolá
- **Analgie** = 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⁺, 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, Merckelovy disky a Meissnerova tělíska*
 - **Aδ vlákna** - slabě myelinizovaná
 - *vlákna Aα- propriocepcce, 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⁺** - zdroj: poškozené bb
 - **H⁺** - 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⁺), které depolarizují nervová zakončení a vedou ke vzniku AP
- * kalciovka (injekce) při bolesti – ke snížení dráždění

Látka	Zdroj	Účinek
Bradykinin	poškozené bb	aktivace
Serotonin	trombocyty	aktivace
K⁺	poškozené bb	aktivace
H⁺	zánět, hypoxie	aktivace
Histamin	žírné bb	senzibilizace
Prostaglandiny	poškoz.bb, leu	senzibilizace
Leukotrieny	leu, poškoz.bb	senzibilizace
Substance P	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** – nemyelinizovaná – 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**)

- **TRANSMISE** – neurotransmitery (substance P, glutamát) **přenesou impuls z prvního neuronu na druhý** v zadních rožích míšních, axony druhých neuronů se ve spinální míši **kříží** a přechází **do thalamu**
 - **z thalamu do korové oblasti mozku** (bolest z pravé oblasti těla se přenáší do levé oblasti mozku a naopak!)
- **PERCEPCE** – uvědomění si bolesti
- **MODULACE** – vrátková teorie:
 - impulzy vedené periferními nervovými vlákny do spinální míchy mohou být modifikované už na úrovni míchy – ještě před vniknutím do mozku (příčinou jsou synapse v zadních rožích míšních *Substantia gelatinosa Rolandi*, které působí jako vrátka: když do míchy přichází velké množství impulzů, vrátka se uzavírají – osoba pociťuje bolest pouze při otevřených vrátkách)

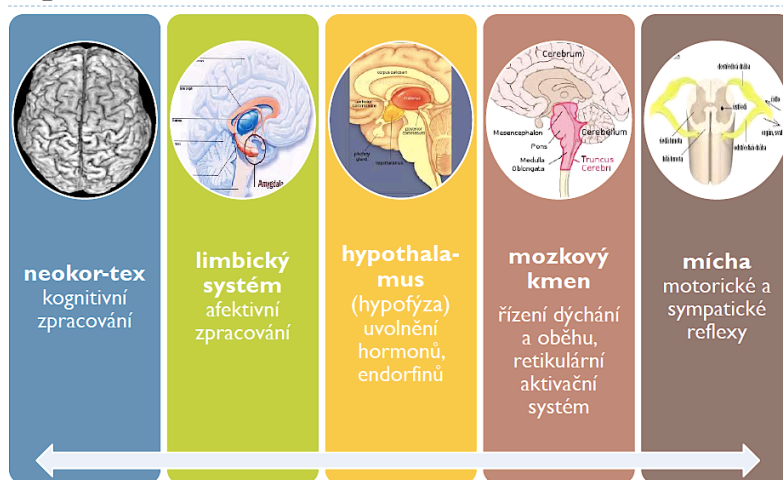
TYPY BOLESTI

- **akutní** – trvá sekundy až týdny (maximálně do 3 měsíců)
- **chronická** – trvá déle než 3 měsíce
 - bez fyziologického prospěchu
- dle ETIOLOGIE:
 - **viscerální** – receptory obzvláště citlivé na roztažení
 - nepřesně lokalizovaná, nepříjemná bolest spojená s nauzeou a vegetativními příznaky
 - může vyzařovat nebo být přenášena do jiných oblastí („Haedovy zóny“ – přenesení bolesti z vnitřních orgánů do specifické oblasti kůže – př. IM: levá paže)
 - **nádorová** – patogeneze nejednotná, chronický charakter
 - kromě nádorového onemocnění přispívá ke vzniku bolesti často léčebný postup
 - **fantomová** – bolest v amputovaných částech orgánů či těla

INHIBICE BOLESTI

- **INHIBIČNÍ SYSTÉM:**
 - hradlové mechanismy:
 - 1. **SUBSTANTIA GELATINOSA ROLANDI**- interneurony, Rexedova zóna II, III
 - 2. **DESCENDENTNÍ INHIBIČNÍ SYSTÉM - TR. RETICULOSPINALIS**
 - **OPOIDNÍ SYSTÉM**— z kůry, thalamu, limbicko-hypothalamických struktur, PERIAKVEDUKTÁLNÍ ŠEDI a RETIKULÁRNÍ FORMACE
 - **ADRENERGNI SYSTÉM** — z locus coeruleus
 - **SEROTONINERGNÍ SYSTÉM**— z jader mozkového kmene (NUCLEUS RAPHAEL)
- **CENTRÁLNÍ KONTROLA BOLESTI**
 - **přímá stimulace mozku**, potlačení nocicepce
 - specifické receptory pro MORFIN a peptidy podobné morfinu
 - **endogenní opiáty** – váží se na opiátové receptory (hlavně v zadních rožích míšních) – **tlumí tvorbu neurotransmiterů**, které přenášejí impulzy bolesti a ovlivňují jejich vnímání
 - silný analgetický účinek, tlumí viscerální bolesti, potlačují psychickou složku
 - **enkefaliny, dynorfiny**– brání vyplavování substance P, v neuronech mozku a míchy
 - **endorfiny**– β-endorfiny jsou účinnější než enkefaliny, v hypothalamu a míši
 - fyziologicky se tvoří při FYZICKÉ ZÁTĚŽI, SEXU, BOLESTI, PLÁČI

Zpracování bolestivé informace



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:** meningy, 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
- **SPOUŠTĚCÍ FAKTORY:** hormonální vlivy, jídlo, stres, nedostatek spánku

CLUSTEROVÉ BOLESTI

- “opakovaná, záchvatovitá bolest” s epizódou
- 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:** **enoftalmus** (“zapadení” oka, opakem je exoftalmus), **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 pocity 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** (blokujeme tvorbu prostaglandinů)

55. PORUCHY AFERENTNÍHO SYSTÉMU – PERIFERNÍ A CENTRÁLNÍ, SYNDROMY MÍŠNÍCH PROVAZCŮ.

PORUCHY CENTRÁLNÍHO A PERIFERNÍHO MOTONEURONU - CENTRÁLNÍ A PERIFERNÍ OBRNA.

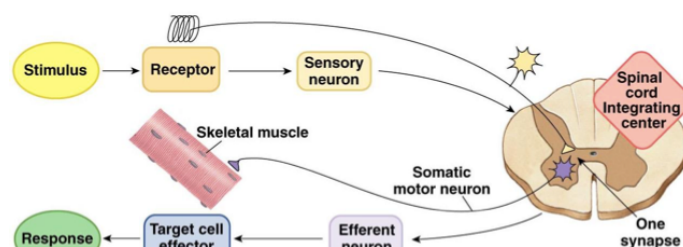
ÚPLNÉ PŘERUŠENÍ MÍCHY, SPINÁLNÍ ŠOK. SYNDROM MÍŠNÍ HEMISEKCE.

REFLEXNÍ OBLOUK:

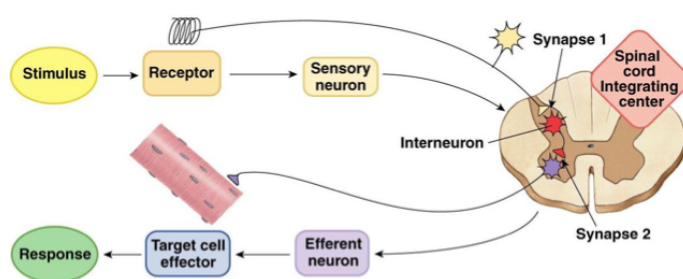
- RECEPTOR- přijímá podněty
- AFERENTNÍ (DOSTŘEDIVÁ) DRÁHA - vede podněty do CNS
- CENTRÁLNÍ NERVOVÁ SOUSTAVA - podnět zpracuje
- EFERENTNÍ (ODSTŘEDIVÁ) DRÁHA - vede podnět podle charakteru buď do svalu nebo žlázy
- EFEKTOR - sval/žláza vykonávající činnost

AFERENTNÍ SYSTÉM:

- **PODNĚTY:** dotyk, bolest, vibrace, propriocepce = svalové a kloubní čítí, chlad a teplo
- **RECEPTORY:** k detekci slouží **specializované receptory** → z nich jde podnět **do zadních míšních kořenů** periferního nervu
 - **exteroreceptory**
 - vedení lehkého tlaku, tepla a chladu
 - volná nervová zakončení – vedení bolesti
 - **proprioceptory** – nemýelinové axony, přenos podráždění ze svalů, fascií, kloubů
 - **interoreceptory** – podráždění z vnitřních orgánů



monosynaptický reflex



polysynaptický reflex

DRUHY PORUCH ČITÍ:

- **anestezie** – ztráta určitého druhu čítí; existuje na dotyk, tepelné podněty
- **analgesie** – ztráta čítí **bolesti**
- **hypoestezie** – neúplná ztráta čítí, ↓ citlivost
- **hyperestezie** - ↑ citlivost
- **disociace čítí** – izolovaná změna jednoho druhu čítí
- **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 kterékoliv jiné oblasti
- **parestezie** – nenormální pocity vnímány 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. **spinothalamicus lateralis**
 - postranní provazec – anterolaterálně, zkřížená dráha
2. dráha taktilního čítí tzv. **protopatického** – tr. **spino-reticulo-thalamicus**
 - postranní provazec – anterolaterálně, zkřížená dráha
3. dráha taktilního čítí tzv. **epikritického** – tr. **spino-bulbo-thalamicus**
 - zadní provazec – nezkřížená (*fasciculus Goli a Burdachi*)

DRÁHY PROPRIOCEPTIVNÍ CITLIVOSTI

→ hluboké čítí (*polohocit, vibrace, čítí 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

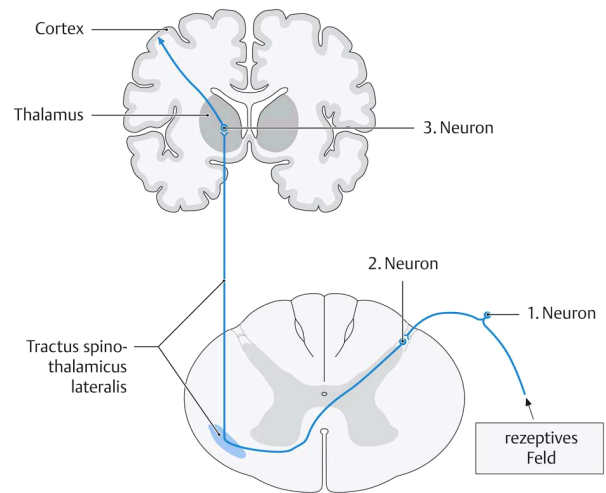
A. PERIFERNÍ PORUCHY

- **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 přerušeni míchy** (transverzální míšní léze) viz.níž
- **laterální míšní hemisekce** (Brownův-Séquardův syndrom, částečné přerušeni 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 B₁₂ → neuránemický 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 neuránemický syndrom
 - neurodegenerativní onemocnění

C. POSTIŽENÍ KOROVÉ ČÁSTI AFERENTNÍHO NEURONU

- postižení **gyrus postcentralis**: monohypestezie horní nebo dolní končetiny
- podráždění **g. postcentralis**: může vyvolat záchvaty senzitivní *Jacksonovy* epilepsie – objevují se druhostranné parestezie

PORUCHY CENTRÁLNÍHO A PERIFERNÍHO MOTONEURONU - CENTRÁLNÍ A PERIFERNÍ OBRNA.

REFLEXNÍ OBLOUK:

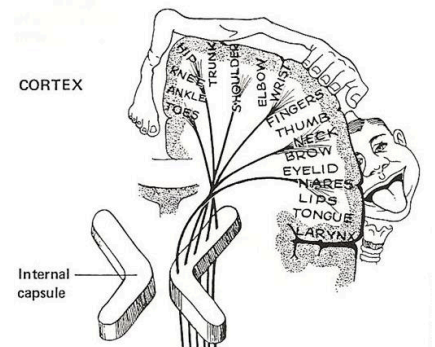
- RECEPTOR- přijímá podněty
- AFERENTNÍ (DOSTŘEDIVÁ) DRÁHA - vede podněty do CNS
- CENTRÁLNÍ NERVOVÁ SOUSTAVA - podnět zpracuje
- EFERENTNÍ (ODSTŘEDIVÁ) DRÁHA - vede podnět podle charakteru buď do svalu nebo žlázy
- EFEKTOR - sval/žláza vykonávající činnost

MOTORICKÝ SYSTÉM - SKLÁDÁ SE Z:

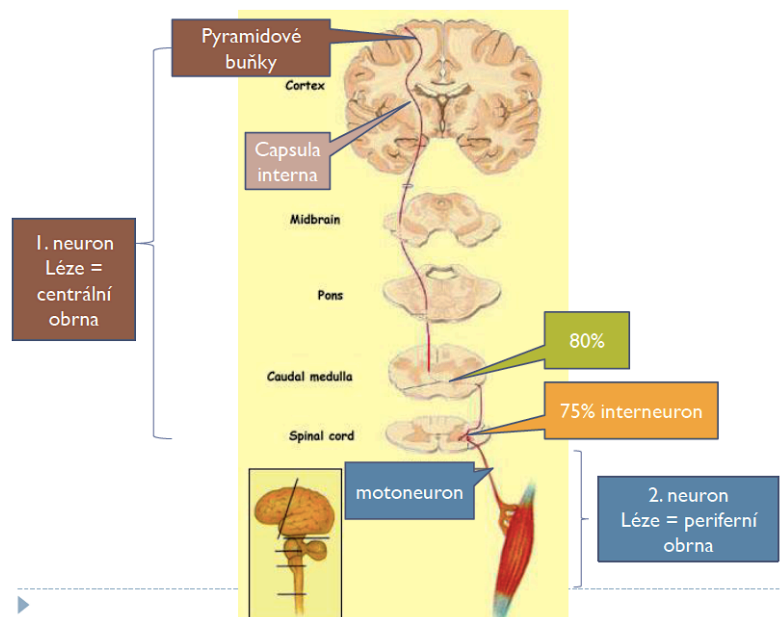
- **centrálního motoneuronu**
 - tvořen pyramidovými bb v **gyrus praecentralis** (motorická kůra) a pyramidovou dráhou (**tr. corticospinalis, corticobulbaris** - řídí **rychlé a přesné** pohyby) vedoucí k perifernímu motoneuronu – pyramidový systém umožňuje volní řízení motoriky, vykonání úmyslného pohybu
- **periferního motoneuronu**
 - těla neuronů v předních rozích 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 →
- **INERUJE:** kraniální nervy, které řídí obličejové a jazykové svalstvo
- při poškození prvního neuronu — **centrální obrna**
- při poškození druhého neuronu — **periferní obrna**

NEJČASTĚJŠÍ PŘÍZNAKY PORUCH HYBNOSTI

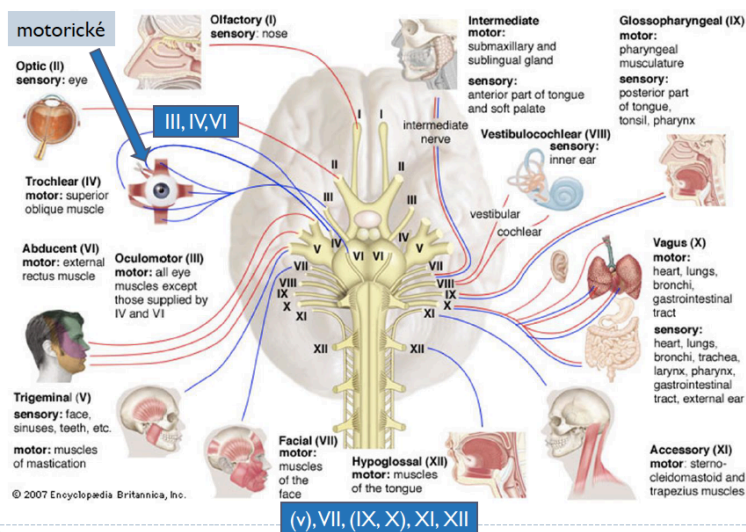
- **paréza** – částečné ochrnutí
- **paralýza, plegie** – úplné ochrnutí
- **hypokinéza** - ↓ aktivní hybnosti
- **hypomimie** - ↓ mimiky
- **hypo-/atonie** - ↓/ztráta svalového tonu
- **hypertonie** - ↑ svalového tonu
- **hyperkinézy** – mimovolní pohyby
- **tremor** - třes (několik typů - *klidový* (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:
 - časně → paréza → imobilizace → kontraktury
 - pozdní → změny míšní aktivity → spasticita → kontraktury
- **NEJČASTĚJŠÍ PŘÍČINY:**
 - cévní: **ischemie, krvácení do mozku**
 - traumatické: **contusio cerebri, subdurální, epidurální hematom**



- nádory, záněty: **encefalitida, meningoencefalitidy, tromboflebitidy mozkových věn**

- **CENTRÁLNÍ OBRNA** podle místa přerušení:

Mozková kůra	Centrální paraplegie	Subkortikální oblast	Kapsulární hemiplegie
• monoplegie HK nebo DK, • faciolinguální • jednotlivé svaly končetin • dominantní hemisféra - motorická afázie a agrafie	• p-paréza – horní část g. precentralis bilaterálně • Motorický rolandický syndrom (area 4)	• hemiparézy, h-plegie • často deviace hlavy a bulbů na stranu ložiska, oslabení rotace hlavy na stranu – h-plegie	• druhostranná centrální h-plegie + centrální obrna n. facialis • na straně h-plegie, poškození thalamu, striata – koma

• 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
• obrna, bez poruchy citlivosti	• alespoň 2 kořeny – segment. obrna	• postižena končetina nebo její větší část • poruchy citlivosti na celé končetině	• periferní obrna v inervované oblasti

ÚPLNÉ PŘERUŠENÍ MÍCHY, SPINÁLNÍ ŠOK. SYNDROM MÍŠNÍ HEMISEKCE.

SYNDROM TRANSVERZÁLNÍ MÍŠNÍ LÉZE

= úplné příčné přerušení míchy

- kaudálně od místa léze se rozvíjí:
 - okamžitá ztráta cití 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** (mezižebních svalů)
 - **léze lumbální intumescence**
 - chabá nebo smíšená parapareza
 - porucha citlivosti dolních končetin podle výše postiženého segmentu
 - **porucha funkce svěračů a sexuálních funkcí**
 - **léze konu a kauda equina**
 - **bez poruchy hybnosti DK**, anestézie perianogenitální krajiny a mediální plochy stehen, sfinkterové potíže, areflexie přetrvává!!

Léze horní C míchy (C ₁ -C ₄):	• úplná kvadruplegie, úplná anestézie, ABSENCE SPONTÁNNÍHO DÝCHÁNÍ
Léze cervikální intumescence (C ₅ -C ₈):	• 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 stehen, 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 cití
 - **Tr. corticospinalis** → svalová slabost, ↑ reflexy
 - **Tr. spinothalamicus** → ztráta vnímání tepla, sladu, bolesti— protopatické cití
- **homolaterálně**
 - pod úrovní léze
 - „spastická“ hemiparéza
 - porucha hlubokého a epikritického cití, vnímání vibrací
 - na úrovni léze (segmentálně)
 - „chabá“ hemiparéza
 - anestézie a analgezie pro všechny typy cití
 - nad úrovní léze (1 - 2 segmenty)
 - parestézie a dysestézie (brnění, mravenčení)
- **Homolaterálně:**
 - Centrální obrna
 - Výpadek propriocepce, hluboké citlivosti, epikritického cití 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 čítí (do vzdálenosti 2-3 segmenty pod lézí)
 - porucha čítí, 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 čítí** (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 KVADRUPLEIE**
 - **ŠLACHOOKOSTICOVÁ I KOŽNÍ AREFLEXIE**
 - **ANESTÉZIE PRO VŠECHNY KVALITY ČÍTÍ**
 - **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 chladový 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 čítí,
 - 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 čítí přetrvává

56. PORUCHY EXTRAPYRAMIDOVÉHO SYSTÉMU – HYPOKINETICKÉ A HYPERKINETICKÉ SYNDROMY. PORUCHY AUTONOMNÍHO (VEGETATIVNÍHO) NERVOVÉHO SYSTÉMU.

EXTRAPYRAMIDOVÝ MOTORICKÝ SYSTÉM

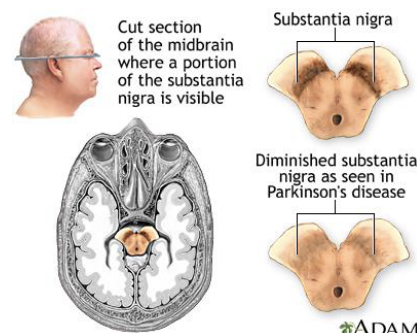
- část CNS, která není součástí pyramidového systému
- TVOŘEN:
 - bazálními ganglii - *striatum*, *pallidum*
 - BAZÁLNÍ GANGLIA:
 - **striatum** – řídí rozsáhlé pohyby, provádí výběr vzorů pro pohybový program, TLUMÍ činnost pallida
 - **pallidum** – řídí svalové napětí, TLUMÍ talamus
 - motorickými jádry v mozkovém 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 heroinu
 - 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 ceruloplasmin**
 - 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: emoce, ↓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:
 - β_1 receptorů — $\uparrow$ bathmotropii (dráždivost srdce), inotropii (stažlivost), chronotropii (frekvenci), dromotropii (vedení akčního potenciálu)
 - α_1 -receptorů — vazokonstrikce cév v kůži, plicích, ledvinách, střevě a pohlavních orgánech
 - β_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 (*kausalgie*)
- **AKTIVACE OBOU:** současná **silná aktivace sympatiku** (vazodilatace ve svalech a v některých částech kůže) a **pasivní** (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 nedokrvinnost mozku, ztrátu vědomí)
- **PROJEVY:** mohou se projevovat generalizovaně, segmentálně nebo místně
- **ZPŮSOBY:** **poškozením gangliových a postgangliových nervů, poškozením na úrovni míchy a mozku nebo mozku**
- **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, dermografismus)
- **DEGENERACÍ** 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)
- **sfinktery jsou reflexně staženy** – léze samotných center vyvolá periferní ochrnutí sfinkterů → inkontinence stolice

PORUCHY ANS NA ÚROVNI MEDULLY OBLONGATY

- v oblongatě uložena **vasomotorická 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 mozku, 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 PŘÍZNAKY**: 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 B₁₂** - může způsobit překrývající se cerebelární a senzickou ataxii
- **periferní neuropatie** - mohou způsobit generalizovanou nebo lokalizovanou senzickou 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, ORIENTOVANÝ** 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, zánět, 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
- asbtinenční projevy
- intoxikace

PŘÍČINY POŠKOZENÍ ARAS:

- **interní:** kardiologické, oběhové, hypoglykemické, uremie
- **intoxikace:** léky, drogy
- **traumatologické,** neurologické (embolie, hemoragie, malácie), 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, obličej)
 - 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 psychogenně 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 pO₂; 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 dojem 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 rozoznávat obličeje

- poškození fusiformního gyru— poškození střední části spodní strany obou okcipitálních a temporálních laloků
- má intelektuální význam

DEMENCE

- **progresivní rozvrat 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**
- uzavěr 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:

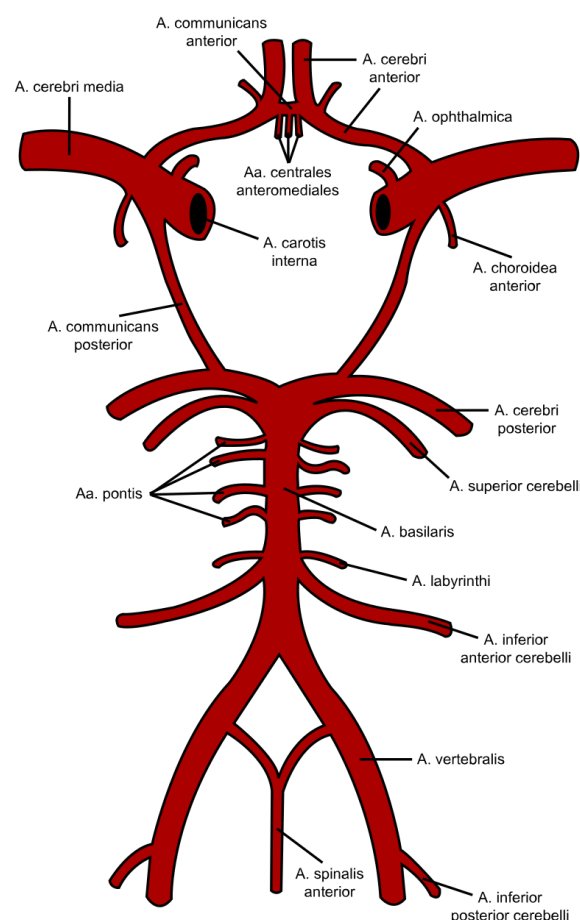
Kompletní ischemie – při somatické smrti

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: Na^+ a Ca^{2+} , EC: K^+ → depolarizace → influx 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. zrnčkové bb) → vzniká pseudocysta
- **ROZSAH A LOKALIZACE** poškození závisí na:
 - oblasti zásobované cévou:
 - **a. cerebri media** – **hemiparézy- výraznější HK** (ochrnutí jedné poloviny těla), hemianestezie, výpadky čítí
 - pokles ústního koutku a porucha polykání (n. VII, XII)
 - afázie- obtíže při řeči, apraxie
 - hemianopsia- 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, prodlouženou 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. ophthalmica*, *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

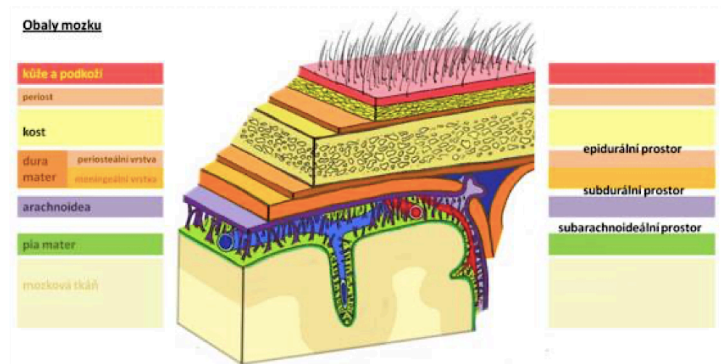
= *abnormální kumulace tekutiny v mozковém parenchymu*

- **intra-** nebo **extracelulárně**, může být difúzní (**generalizovaný**) nebo **ložiskový**
- neměnný prostor dutiny lební omezuje narůstání objemu edému → ↑ intrakraniální tlak → následující stlačení cév vede rychle k masivnímu omezení krevního průtoku mozkem
- **makroskopicky** se jeví jako zvětšení objemu, mozek je těžší, konzistence měkká, 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⁺/K⁺ ATPázy → ↑ IC Na⁺ → následuje depolarizace, vede k vstupu Cl⁻ 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⁺
 - 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
- **hypoosmotický** - při hypoosmolaritě plazmy
 - poruchy minerálového metabolismu (málo Na^+ , 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 H_2O z mozku + vylučování H_2O ledvinami + zvýšení osmolarity plazmy (Manitol)
 - glukokortikoidy – u vazogenních edémů
 - barbituráty - $\downarrow$ potřeby metabolických nároků mozku

HEMORAGICKÉ PŘÍHODY

- **ROZDĚLENÍ:**
 - **intraparenchymové hemoragie** - CMP, postihuje tkáň mozku
 - **subarachnoidální hemoragie**
 - **subdurální**
 - **epidurální**
- **PŘÍČINY:** hypertenze, leukemie, nádory, DIC, antikoagulační terapie
- **PREDISPOZICE:** aneurysma mozgových cév



+ INTRAKRANIÁLNÍ HYPERTENZE

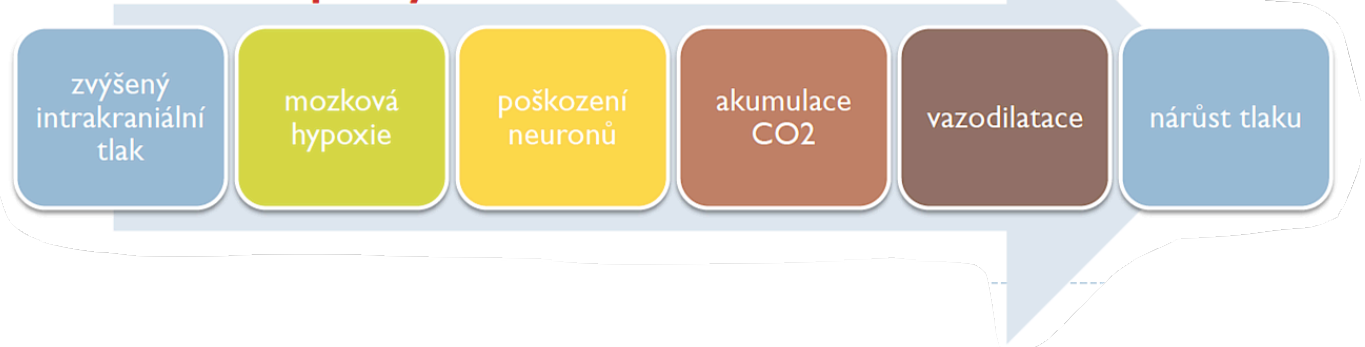
STADIA:

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 záchvatovitě 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

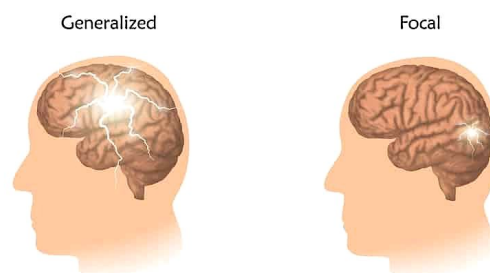
- **náhlá a přechodná porucha mozkové činnosti** charakterizovaná **poruchami vědomí, křečemi, mimovolnými pohyby, vegetativními projevy, poruchou paměti a změnami na EEG**
- příčinou záchvatu je **porucha rovnováhy mezi excitačními a inhibičními mechanismy** určité skupiny neuronů abnormální výboje v CNS
- vyvolávajícím fenoménem je záchvatovitá (paroxysmální) depolarizace
- vyvolána aktivací Ca^{2+} kanálů
- vtékající Ca^{2+} otevírá nescifické 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. K^+ kanálů, malformace mozku)
 - traumata mozku (gliová jizva)
 - nádory, krvácení, abscesy
 - otravy (především alkohol), záněty, horečka, otoky
 - těhotenství
- * **EPILEPTICKÉ OHNISKO** → 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



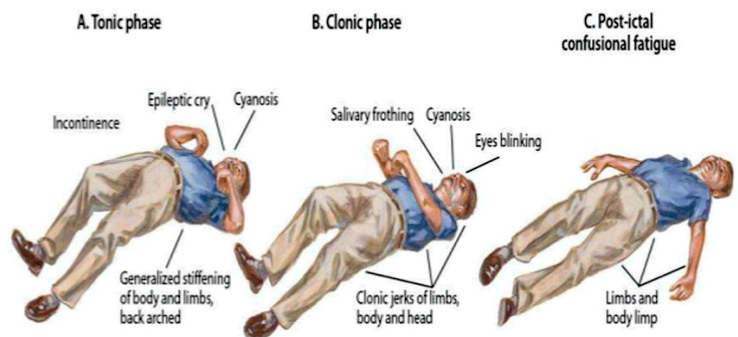
- ABSENCE (**PETIT MAL**) - záraz
- TONICKO- KLONICKÉ (**GRAND MAL**) - klasický epileptický záchvat
- podle zasažení vědomí:
 - **SIMPLEXNÍ** (bez ztráty) x **KOMPLEXNÍ** (se stárnou vědomí)
- podle etiologie
 - **primární** – příčina vzniku záchvatu není známa, idiopatické
 - opakované záchvaty s nástupem 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, senzorké, 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** → senzorký 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 zasaženo 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 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)



* dyskoneční 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) myoklonické záškuby, většinou arytmičné, multifokální, není typický vývoj tonicko – klonických křečí, záškuby se objevují až s odstupem po ztrátě vědomí	Delší průběh bezvědomí (3 – 5min) Typický vývoj tonicko – klonických křečí, rytmické klonické záškuby, křeče jsou v okamžiku ztráty vědomí, často následují bolesti svalů trvající hodiny až dny
Automatismy nebývají	Mohou být automatismy
Není pokousání jazyka	Může být pokousání jazyka
Po návratu vědomí ihned plná orientace, může následovat únava (zejména u	Po návratu vědomí dezorientace, zmatenost
EEG – během synkopy zpomalení nebo oploštění, jinak normální záznam	V EEG může být i mimo vlastní záchvat 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 m²**, 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:

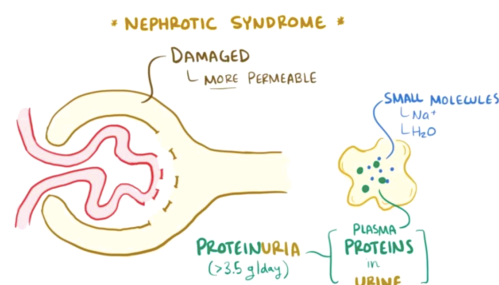
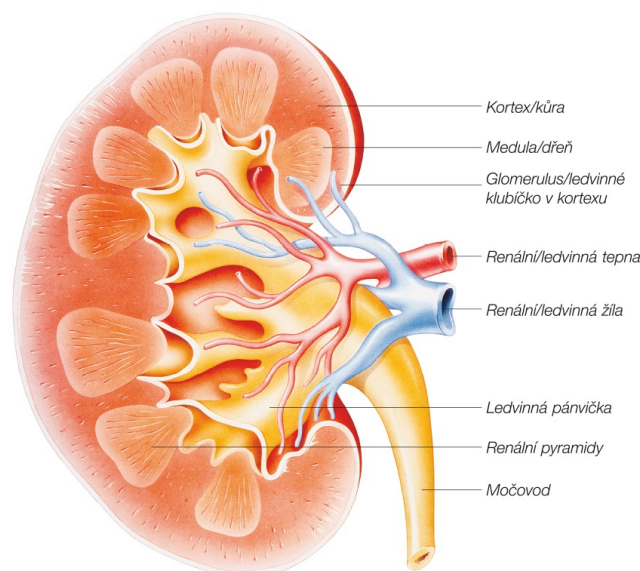
a) **primární** – idiopatický – bez zjevné příčiny

- 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)
 - **difuzní ztlustění** kapilární stěny glomerulů díky depozitám 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 erythematosus, 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*

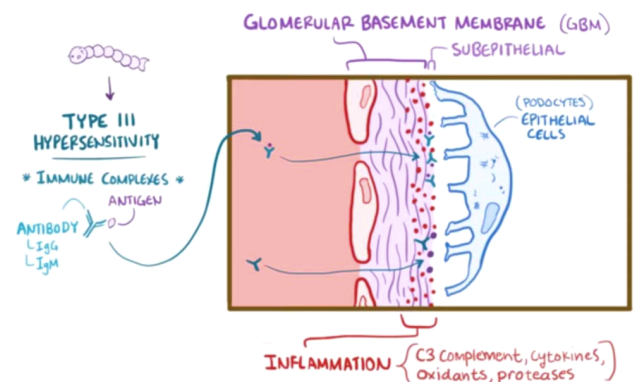
- PROJEVY:

- **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 nebílkovinných 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 poškození ledvin, nežádka vznikají i z extrarenálních příčin

- jsou často spojené s poškozením **GF membrány**

RENÁLNÍ FILTRACE

A. FILTRAČNÍ MEMBRÁNA je 4-vrstevná:

1. vrstva: **fenestované endotelie** kapilárního klubička 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 podocytů** (zachycuje látky, které prošly předchozími etážemi, prošlé proteiny mohou být **endocytovány podocyty**)
4. vrstva = **štěrbinová 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!!)
- NORMOalbuminemie= méně než 0,03g/24h
- MIKROalbuminemie= 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**

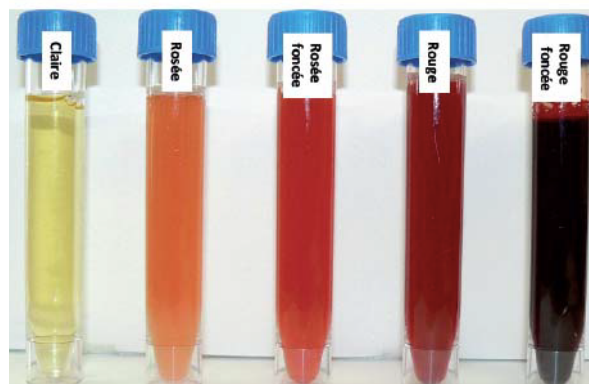
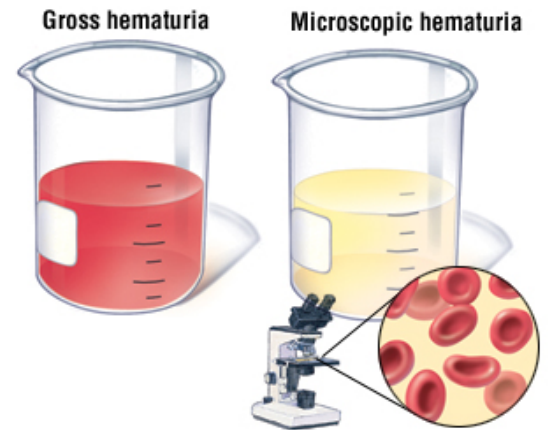
HEMATURIE

= 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 hematurii)
 - **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:

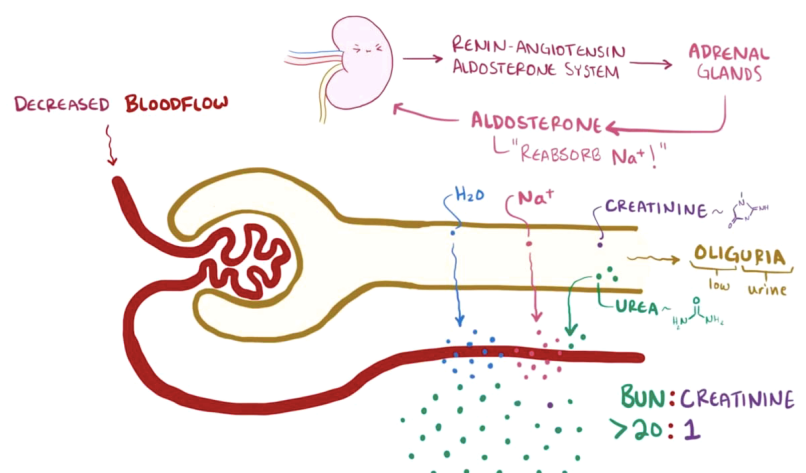
- **prerenální** – způsobeno nedostatečnou perfúzí ledvin (např. při šoku, selhání cirkulace – dehydratace, ztráta krve)
- **renální**
- **postrenální** – blokáda odtoku moče (obstrukce močových cest kameny/nádory)

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^+ a vody s udržením perfúze 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 nefrit** – 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- urolithiaza, hyperplazie prostaty, tumor, hematom..*
- **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⁺, urey, vody → ↑ koncentrace moče, osm > 500 mosmol/l
 - dále → **DESTRUKCE TUBULÁRNÍCH BB** → ↓ reabsorpce Na⁺, 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 anemie, 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⁺ 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

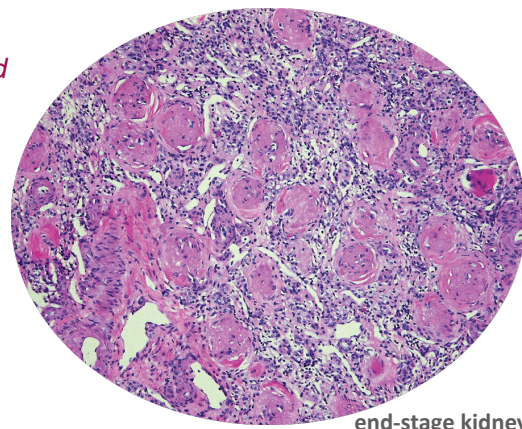
61. PATOFYZIOLOGIE CHRONICKÉHO SELHÁNÍ LEDVIN – PŘÍČINY, PŘÍZNAKY, METABOLICKÉ A KLINICKÉ DŮSLEDKY. UREMICKÝ SYNDROM.

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**

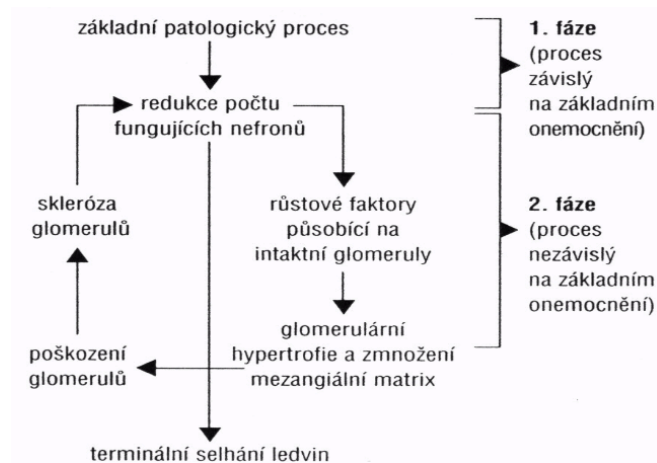
- ↑ hladina parathormonu, insulinu, STH, prolaktinu, LTH, gastrinu, TSH
- naopak ↓ hladina erytropoetinu, 1,25-cholecalciferolu (nedostatek aktivní formy vitaminu D – vážne jeho konečná hydroxylace v ledvinách), somatomedinu

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 průjmy

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, sulfátů, 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

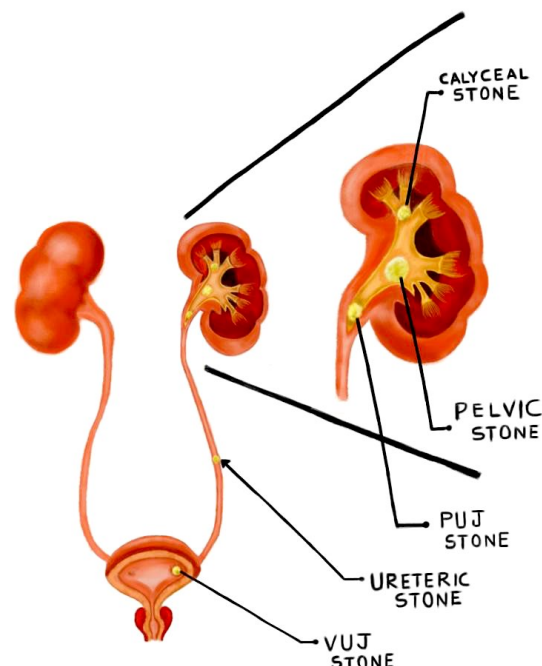
UREMICKÝ SYNDROM

- **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 (vrstvitě 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 **kyselém 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 **hypersaturevaného roztoku** (počáteční krystalizací jádra, pak roste apozicí dalších krystalů a následně aglomerací více paralelně vznikajících krystalů)

• LITHOGENNÍ LÁTKY

- **PRO:** Ca, PO_4^{2-} , oxaláty (šťavelan), kys. močová
- **ANTI:** Mg, citráty, Zn

• RIZIKOVÉ FAKTORY:

a) porucha na straně exkrece odpadních látek

- **hyperkalciurie**
 - Extrarenální příčiny:

- b) porucha konzervace vody a další faktory**

- **hematurie** – **mikro-** nebo **makroskopická** → poranění vývodných cest
- **renální kolika** → BOLESTI V BEDERNÍ OBLASTI
- **obstrukce močových cest** → pyelonefritida, infekce až urosepsy

- 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**

- 85% kamenů se vyloučí spontánně, kameny větší než 6mm vyžadují lékařský zákrok (např. za pomoci zvukových vln, kdy dochází k roztržení 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 **mětnání 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), **plazmocyty** či metastázy v kostech, intoxikaci vit. D., rozsáhlá poranění, transfúze, dieta, sarkoidóza
- **DŮSLEDKY**: hyperkalcémie vede k **zvýšenému vylučování Ca^{2+}** ledvinami → ukládání 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** → **uroliáza**.

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** ($x > 10 \text{ mmol/l}$) – glukóza s sebou bere H_2O 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 – svrašťení 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 dřeň
- 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

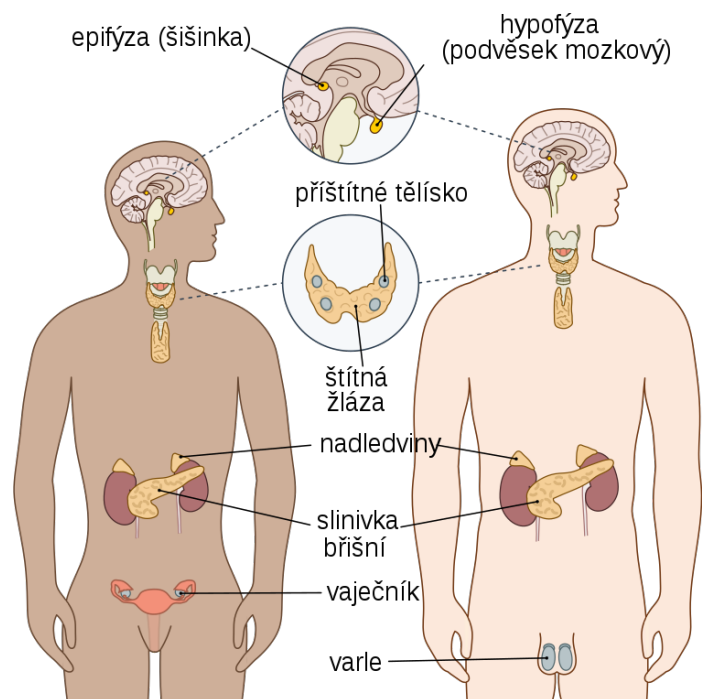
12) Crush syndrom → myoglobinurie (*rhabdomyolýza*) → porucha funkce ledvinových tubulů → GF selhání ledvin

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 zabývající 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 hlavním regulátorem **růstu a reprodukce** jedince
 - řídí **tělesný a psychický vývoj**
- **ROZDÍL** od NERVOVÉ SOUSTAVY:
 - rychlost odezvy na podnět je **pomalejší**
 - i odezvíva 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. **SYNTÉZA 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

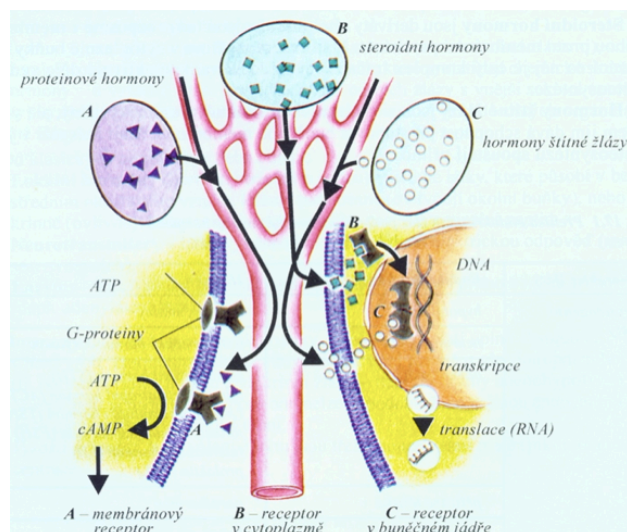
- transport do jádra → aktivace proteosyntézy

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 - IP₃
- diacylglycerol - DAG
- Ca²⁺ ionty



TYPY SEKRECE:

STÁLÁ SEKRECE - hormony štítné žlázy

PULZNÍ SEKRECE- GnRH (gonadoliberin)

Sekrece dodržující **cirkadiální rytmus** - cca 24h — hormony z kůry nadledvin

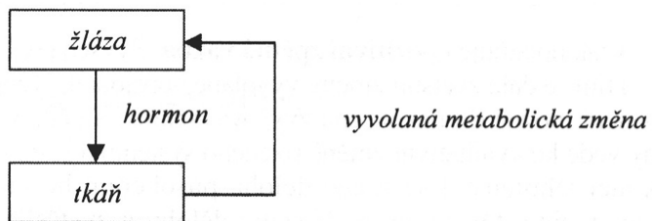
Sekrece **s měsíčním kolísáním**- ženské pohlavní hormony

Sekrece **“on dimand”** — dle potřeby - př. inzulin. regulujících hladinu glu v krvi

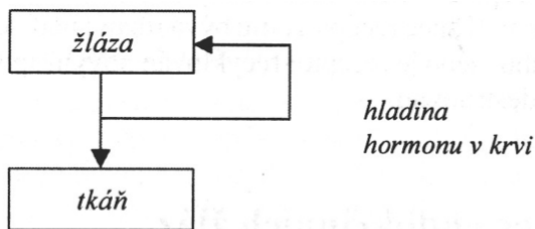
ŘÍZENÍ FUNKCE ENDOKRINNÍCH ŽLÁZ- NEGATIVNÍ ZPĚTNÁ VAZBA

- **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

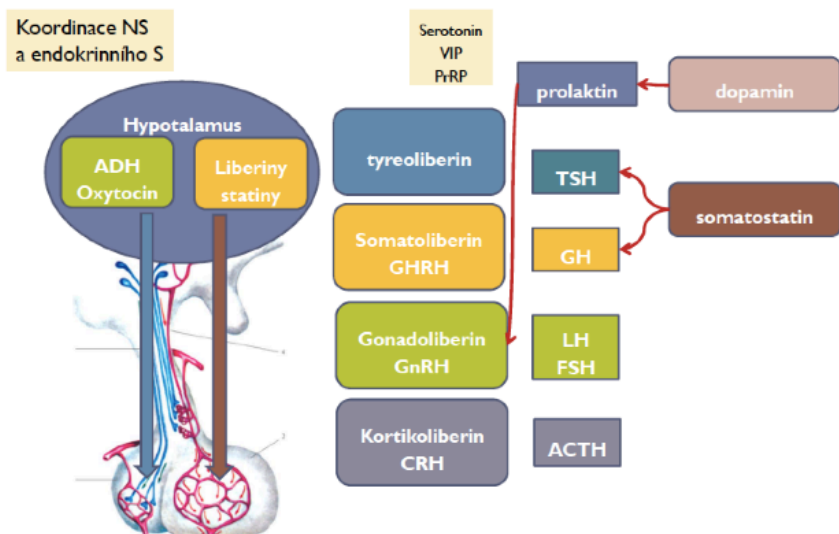
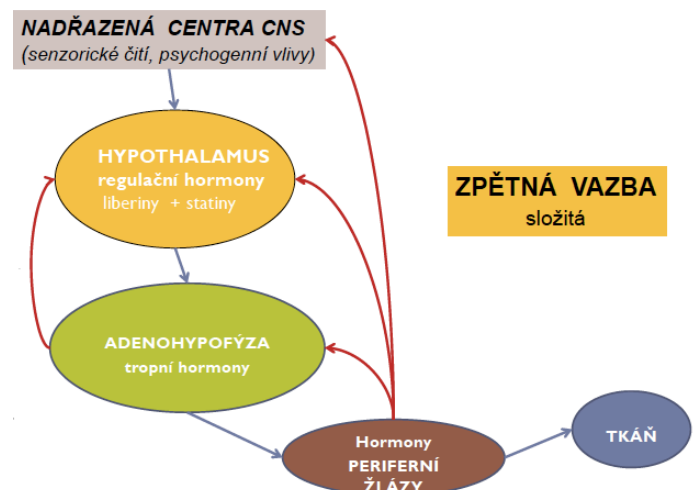
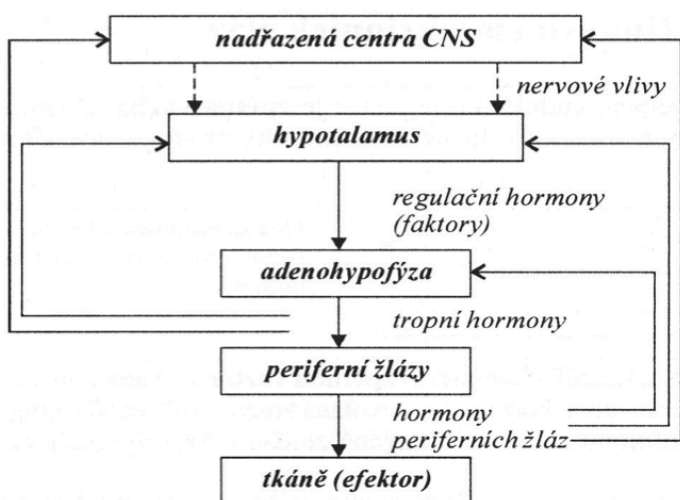
- **JEDNODUCHÁ NEGATIVNÍ ZPĚTNÁ VAZBA:** produkce hormonu je regulována změnou (např. v chemickém složení krve) vyvolanou hormonem



- **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 endokrinná + 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** - adenohipofýza
- 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 hypersekrecí
 - 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 granul 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 (hyponatrémie) hyperhydratace → následně natriuréza pro udržení izovolemie
- **hyponatrémie - letargie a slabost**, zmatenost až **kóma**, myoklonus, asterixis, celkové křeče
- klinicky závisí na stupni a rychlosti vývoje hyponatrémie
 - **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, AKROMEGALIE A GIGANTISMUS, PROLAKTINOM.

HYPOFÝZA (PODVĚSEK MOZKOVÝ)

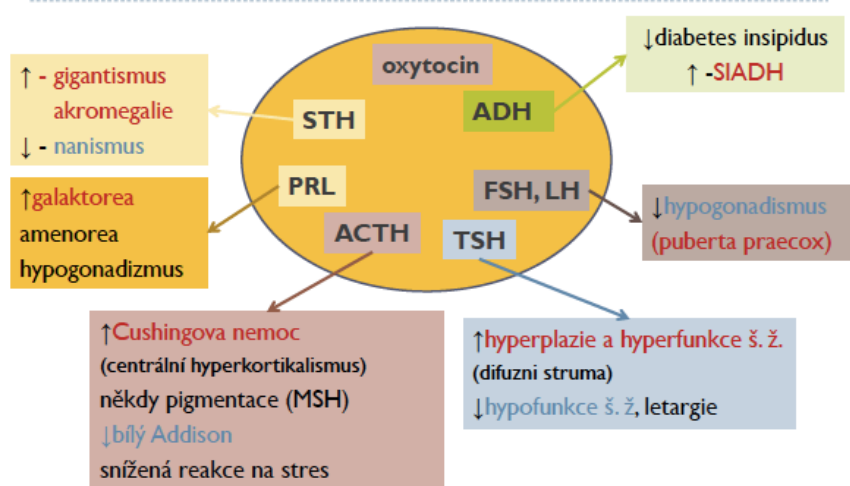
- v tureckém sedle kosti klínové, s hypotalamem spojena stopkou, kterou vedou nervová vlákna a cévy z hypotalamu
- je tvořena dvěma složkami odlišného původu:
 - ventrální **adenohypofýza** (*Rathkeho výchlipka* ektodermálního původu)
 - typický žlazový charakter, spojení s hypotalamem soustavou tzv. **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 hyperkortikalizmus)**
 - příčina:
 - adenom adenohypofýzy 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 adenohypofýzy

- 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 hypoglykemii
 - 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_{1A}, 1B, 2 receptory)
 - uvolnění **oxytocinu** = často nazýván jako **HORMON LÁSKY** (navozuje pečovatelské a ochranářské 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 hypotalamu 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 **dejodáza** – 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 glukosy ze střeva, zvýšená utilizace ve svalech
 - 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 snáší teplo**
 - ↑ degradace lipidů → pokles cholesterolu, LDL, TAG

Hypertyreóza= spojena s hyperfunkcí ŠŽ
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 → průjemy → 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 hypertyreózou, hypothyreózou, nebo eutyreózou
- tyreotoxikóza u ovariální strumy – teratom ovaria produkující tyreoidální hormony

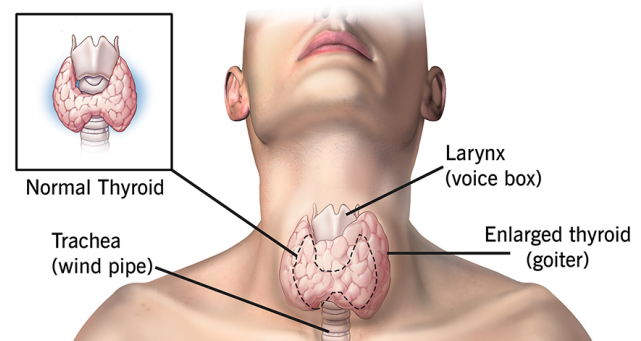
PORUCHY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY – EUFUKČNÍ STRUMA, HYPOTYREÓZA – MANIFESTACE V JEDNOTLIVÝCH SYSTÉMECH.

PORUCHY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

- **Struma simplex** – difusní zvětšení ŠŽ
- **Hypertyreóza** (tyreotoxikóza)
- **Hypothyreóza**
- **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 **hypothyreóza**
 - tlak na tracheu, změna hlasu, dráždění ke kašli



(Polynodózní toxická struma)

- příčina: hypertyreóza, záněty, nádory
- rozvoj na bázi **polynodózní eufunkční 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 hypothyreóza**

- bez strumy
 - při odstranění nebo poškození štítné žlázy (*strumektomie*, nadměrná dávka záření, radiojodu nebo tyreostatik)
 - nedostatečný vývoj parenchymu (hypoplazie, aplazie, ektopie)
- se strumou
 - **Hashimotova tyreoditida**- AI on., protilátky: destrukce žlázy, roky latentně – únava, ↓ aktivity, paměti
 - infiltrace nádorem
 - snížený přívod jodu do organismu

- **Centrální hypothyreóza**

- **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 jódu, 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)
 - Iatrogenní– 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

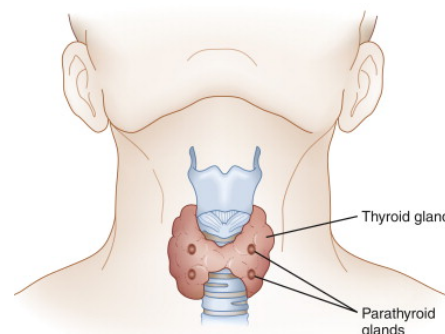
- **hypotermie**
 - snížená kontraktilita myokardu, MV, SV a frekvence srdeční; při chronické formě **bradykardie** → snížený minutový srdeční výdej → snížení prokrvení ledvin → ↓GF → retence vody
 - sklon k **art. hypotenzi**, nebo **pružníkové hypertenzi** (ta kvůli ateroskleróze!)
 - **zpomalená peristaltika, 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, gynecomastie)
- 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)
- **parestezie, 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 => **hyperfosfatémie** → ta snižuje konc. ionizovaného Ca (Ca a P v rovnováze – jestliže ↑P sniží se Ca)
- netvoří se vit.D3 (hydroxylace v ledvinách) → sníž. resorpce ve střevě Ca → PTH → vylučování fosfátů = kompenzace hyperfosfatémie 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. transplantace 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= nejúčinnější 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 HCO_3^- , také ubývá Ca^{2+} v komplexních sloučeninách a **zvyšuje se hladina volného ionizovaného Ca^{2+}**
- **alkalemie** – klesá hladina volného ionizovaného 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 kontrakility 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 kontrakility 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.

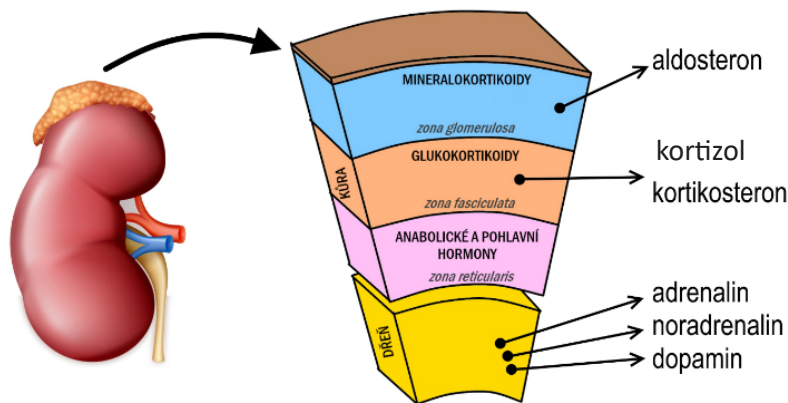
KŮRA NADLEDVIN:

- 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
 - iatrogení 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** (spíše 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 glukosy kvůli vyšší citlivosti na inzulín
 - snížená glukoneogeneze
- deficit aldosteronu:
 - **Hyperkalémie** → arytmie, hypereflexy, sklon k průjmům
 - **Hyponatrémie** → 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 → ↑ proopiomelanokortinu → 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
 - hemokoncentrace 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 nepostižených nádorem
- **iatrogenní:** při dlouhodobé terapii glukokortikoidy

SEKUNDÁRNÍ HYPERKORTIKALISMUS (Cushingova nemoc + ektopická produkce) - (*ACTH dependentní*)

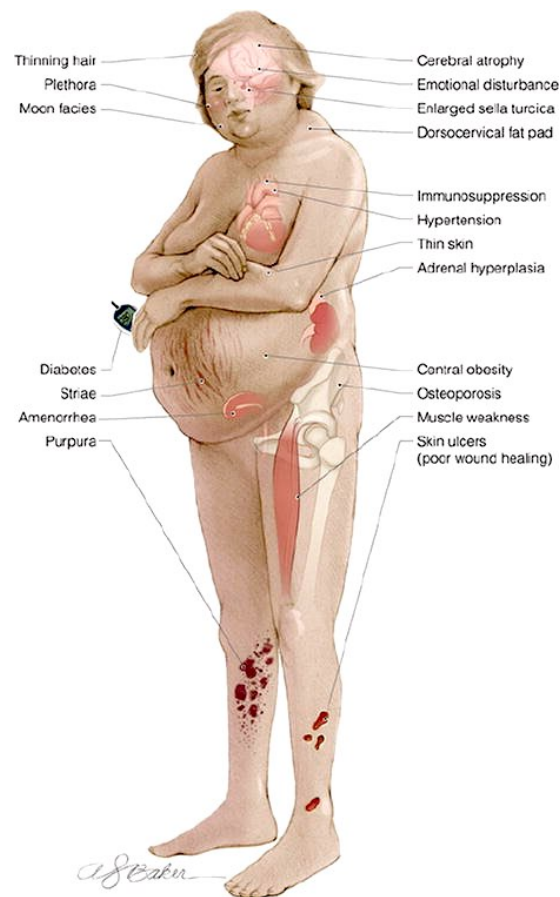
- ↑ACTH v plazmě – buď jako *centrální typ* nebo vlivem *ektopické produkce*
- **Cushingova nemoc** – zvýšená produkce ACTH v adenohypofýze
- příčina:
 - ACTH hyperpituitarismus (adenom z kortikotropních b.)
 - zvýšené uvolňování kortikoliberinu hypothalamem → difuzní hyperplazie kortikotropních b.
 - 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 hypothalamu) → 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 provázáno 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 svalech (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 **sníží 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 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 adenohipofýzy → 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 Na^+** → ↑ EC tekutiny → zvýšená náplň cévního systému snižuje sekreci reninu
- **hypokalémie** → alkalóza, svalová slabost
- přes zvýšenou retenci 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 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, ischémie)
 - 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 ovarií – 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, ovariektomie, 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 stimulaci 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 hypoglykémiami 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 → **necitlivost 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 β -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 jejích 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 *výdejem* cestou **termogeneze**
 - to je umožněno jednak β -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 estrogeny)
 - 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-inzulín dependentní transport**
 - vstup do buněk facilitovanou difuzí (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) **inzulín dependentní transport**
 - zejména postprandiálně, zprostředkován **GLUT 4** → do inzulín-senzitivních tkání – **svalová a tuková tkáň, játra a střeva**

B. ÚČINKY INZULÍNU:

- **stav nalačno**
 - ráno – nízká glykémie, nízká hladina inzulínu
 - 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
- **shrnutí** – 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 inzulínu – DM 1
 - inzulínová rezistence – DM 2
 - zvýšené působení **hyperglykemizujících faktorů** (často rovněž provázené inzulínovou 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**

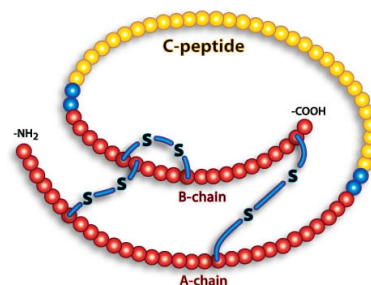
DM II. TYPU

- 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 inzulín
- 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⁺ → **více podporuje ztráty vody** → přispívá k ještě **větší dehydrataci**
 - + samotná acidóza má **vliv na CNS:**
 - toxické poškození neuronů H⁺ ionty: neklid, třes, poruchy reflexů
 - vazodilatace arteriál 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⁺:
 - zvýšení koncentrace H⁺ → intenzivní vstup H⁺ do buněk
 - K⁺ 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 NH₄⁺
 - 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 tkáni 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 KYSÍKOVÝCH 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 **poškození 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 postižením jejich regenerace (symetrická ztráta kožní citlivosti DK)
 - postižení autonomních nervů – klidová tachykardie a ortostatická hypotenze, ztráta potence u mužů, porucha inervace močového měchýře → **inkontinence moči**
 - **parestezie** – mravenčení prstů na končetinách
- **Diabetická noha**
 - na základě neuropatie a postižení 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 ODPOVĚĚ – 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 ADAPTAČNÍ SYNDROM
- **POJMY:**
 - **STRESOR**= cokoliv co vychyluje 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 ODPOVĚĚ**= 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 ADAPTAČNÍ SYNDROM

= **uniformní nervová a humorální** (neurohumorální) **reakce organismu** na stres

vysvětlení:

- **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 níž)
 - **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 dřene 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 **dřene 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 sekrece glukagonu konstrikce sfinkterů	pre-synaptické autoreceptory inhib. NA agregace destiček	pozitivní chronotropní a ionotropní efekt renin	relaxace bronchů vasodilatace inhibice střevní motility
	+ β3 → lipolýza- HTT			

+ účinky katecholaminů

- ↑ srdečního výdeje (kontraktilita, frekvence)
- ↑ krevního tlaku (ADH, RAAS, redistribuce)
- **REDISTRIBUCE** (vasodilatace v koronární řečišti, mozku, svalovině vs. vasokonstrikce v kůži, splanchnické oblasti)
- ↑ srážlivost krve
- ↑ odburávání glykogenu (nabídka GLU, játra, svaly)
- ↑ resorpce glukózy ve střevě
- **Inhibice sekrece inzulinu, 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 glykogenu [+ 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 signifikantně 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, průjmy, ulcerativní kolitida
 - **GENITOURINÁLNÍ SYSTÉM**- impotence, frigidita, 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, útek...)
- 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)
 - protizáněťové 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 zavedení 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)
- **blíže 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 kómatózních 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 dolů (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, sepsis, těžká krvácení

Nadledvinové koma

- příčina: akutní přetížení nadledvin

Hypofyzární koma (lehargia pituitaria)

- vzácné, kombinovaný nedostatek TSH a ACTH – myxedémové koma + nedostatečnost nadledvin

Tyreotoxické koma- hyperthyreóza

- není dnes časté
- tyreotoxická krize s deliriem

Myxedémové koma

- často jde o reakci na sníženou okolní teplotu při výrazné hypofunkci štítné žlázy

Kóma při těžkých chorobách

- infekční choroby – sepsis, 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 O₂

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 erythematosus** - AI onemocnění, **typ III.** hypersenzitivita
 - nadprodukce autoprotilátek proti orgánově nespecifickým nitrobuňčným antigenům (hyperaktivita B-lymfocytů), postižení téměř všech důležitých orgánů zánětem
 - **Kožní** – „motýlia vyrážka“ na tváři (erytém po vystavení slnku), ++ fotosenzitivita, zjazení vyrážek
 - **Mukóza** – ulcerace v ÚD/nosní dutině
 - **Srdeční** – endo/myo/epi/peri/pankarditidy
 - **Krv** – podle druhu napádaných buněk – anémie, leuko/thrombocytopenie
 - **Serózní blány** - Pleuritidy
 - **Ledviny** – *lupus nephritis* – depozice 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** = depozice kolagenu nejprve postihuje kůži (tuhnutí) a pohybový systém, později vnitřní orgány (např. ústa → poruchy otváření až mikrostómia; jícen → dysfagie, regurgitace a pálení žáhy
 - **fibrotizace slinných žláz** → 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 → hyperémie = bílá/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 šošovek z ich normální polohy (ectopia lentis), krátkozrakost (myopia), odlupení sítnice, zelený zákal (glaukóm)
 - srdce a cévy – porucha chlopní srdce, prolaps, aneurysma a život ohrožující disekce aorty
 - plic – spontánní kolaps plic (pneumothorax), reštrikční choroba plic, emfyzém
 - miecha – ektázie Dura mater (rozšíření obalu miechy), zapříčiňuje u cca 60% pacientů bolesti chrbta, hlavy, brucha a nôh
- **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 – presvitajú cievy), skoliózy, fraktúry, poruchy sluchu
 - formy: časná (letální-smrt in utero/do 2 rokov)/pozdí (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 difúzí 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 kavitu
2. osteoblasty vyplňují kavitu
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
- **Inzulin**: 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 (KŘIVICE)** = 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