Lékařská
fakulta

Univerzita Palackého
v Olomouci

# Patologická fyziologie

vypracované otázky

2021

34 — Poruchy motility tenkého a tlustého střeva 204
35 — Poruchy imunitního a hormonálního systému střeva 212
36 — Maldigesce, malabsorpce 216
37 — Patofyziologie ileu 220
38 — Patofyziologie krvácení z GIT 224
39 — Patofyziologie abdominální bolesti 228
40 — Poruchy exokrinní části pankreatu 232

**4. Patofyziologie jater 237**

41 — Patofyziologie selhání jater 238
42 — Ikterus, subikterus, pseudoikterus, porfyrie 242
43 — Hepatitidy 248
44 — Steatóza, cirhóza, ascites 252
45 — Jaterní encefalopatie, hepatorenální syndrom 258
46 — Cholelitiáza, cholecystitidy 262

**5. Patofyziologie krve a krvetvorné tkáně 267**

47 — Anémie ze zvýšených ztrát erytrocytů 268
48 — Anémie ze snížené produkce erytrocytů 274
49 — Polycytemie 278
50 — Leukopenie, leukocytóza 280
51 — Myelo- a lymfoproliferační syndromy 284
52 — Patofyziologie sleziny 292
53 — Patofyziologie krevní transfuze 294
54 — Patofyziologie poruch prim. hemostázy 298
55 — Patofyziologie poruch sek. hemostázy 302
56 — Trombofilie 306
57 — Trombózy, embolie, DIC 308

**6. Patofyziologie nervového systému 315**

58 — Bolest 316
59 — Patofyziologie centrální obrny 322
60 — Patofyziologie periferní obrny 325
61 — Patofyziologie míšních syndromů 328
62 — Patofyziologie poruch extrapyramidového systému 333
63 — Patofyziologie poruch vegetativního a limbického systému 338
64 — Ataxie 346
65 — Kvantitativní a kvalitativní poruchy kognitivních funkcí 350
66 — Patofyziologie poruch prokrvení mozku 356

67 — Patofyziologie epilepsie 364
68 — Patofyziologie poruch vědomí, kóma 368
**7. Patofyziologie oběhového systému 375**
69 — Patofyziologie změn krevního tlaku 382
70 — Primární arteriální hypertenze 395
71 — Sekundární arteriální hypertenze 400
72 — Akutní selhání cirkulace 404
73 — Patofyziologie cirkulačního šoku 410
74 — Patofyziologie hypovolemického šoku 416
75 — Patofyziologie septického šoku, MODS 418
76 — Patofyziologie tkáňové ischemie 422
77 — Venostáza, zvýšený žilní tlak 426
78 — Patofyziologie aterosklerózy 432
79 — Patofyziologie levostranného selhání srdce 436
80 — Patofyziologie pravostranného selhání srdce 439
81 — Patofyziologie srdečních arytmií — poruchy tvorby vzruchů 442
82 — Patofyziologie srdečních arytmií — poruchy vedení vzruchu 448
83 — Hlavní vrozené srdeční vady 458
84 — Hlavní získané srdeční vady 462
85 — Endokarditidy, myokarditidy, kardiomyopatie 466
86 — Ischemie myokardu 472
87 — Patofyziologie ICHS 476
88 — Akutní infarkt myokardu 480
89 — Patofyziologické principy EKG 488
**8. Patofyziologie dýchacího systému 505**
90 — Přehled respiračních onemocnění 506
91 — Hypoxie organismu 514
92 — Patofyziologie respirační insuficience 522
93 — Patofyziologie hypoxemie při onemocnění respiračního traktu 526
94 — Patofyziologie hypo- a hyperventilace 528
95 — Patofyziologie výměny krevních plynů 530
96 — Poruchy alveolokapilární membrány 534
97 — Poruchy perfuze plic 538
98 — Patofyziologie mech. aspektů dýchání 541
99 — Typy dýchání, poruchy dýchání 548
100 — Akutně vzniklé poruchy respirace 550

101 — ARDS, RDS 554
102 — Patofyziologie plicního edému 558
103 — Patofyziologie pneumonie a plicní fibrózy 562
104 — Patofyziologie CHOPN 564
105 — Patofyziologie pleurální dutiny 570
**9. Patofyziologie ledvin 575**
106 — Nefrotický a nefritický syndrom 576
107 — Patofyziologie akutního selhání ledvin 580
108 — Patofyziologie chronického selhání ledvin, renální anemie a hormonálních poruch 584
109 — Proteinurie a hematurie 588
110 — Patofyziologie tubulointerstic. onemocnění 592
111 — Patofyziologie urolitiázy 597
112 — Patofyziologie ledvinných onemocnění z extrarenálních příčin 600
**10. Patofyziologie žláz s vnitřní sekrecí 607**
113 — Patofyziologie hypothalamického systému 608
114 — Patofyziologie hypofyzárního systému 612
115 — Patofyziologie hypertyreoidismu 618
116 — Patofyziologie hypotyreoidismu 621
117 — Poruchy sekrece a působení paratyreoidálního hormonu 624
118 — Akutní a chronická insuficience kůry nadledvin, Cushingova nemoc 628
119 — Prim. a sek. hyperaldosteronismus, pseudohyperaldosteronismus 632
120 — Patofyziologie menstruačního cyklu, puberty, klimakteria, hypogonadismu 634
121 — Obezita, Pickwickův syndom, metabolický syndrom 644
122 — Diabetes mellitus — etiopatogeneze 650
123 — Hyperglykemie a hypoglykemie 656
124 — Diabetes mellitus — akutní komplikace 660
125 — Diabetes mellitus — chronické komplikace 663
126 — Inzulinová rezistence 666
127 — Urgentní stavy vzniklé z endokrinních příčin 670
128 — Patofyziologie osteoporózy 674

# 6. Patofyziologie **nervového systému**

# 58 — Bolest

**PATOGENEZE, VÝZNAM, KLASIFIKACE, PŘÍKLADY VNÍMÁNÍ BOLESTI, MEDIÁTORY BOLESTI, PRINCIPY TERAPEUTICKÉHO OBLIVNĚNÍ BOLESTI. BOLEST A STRES, BOLEST HLAVY.**

# Bolest

**= nepříjemná vjemová nebo emocionální zkušenost spojená se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně**

- **bolestivý podnět** = podnět, jehož intenzita je poškozující nebo případně může poškodit celistvost tkáně
- **nocicepce** = proces detekce a signalizace přítomnosti bolestivého podnětu

## Význam bolesti

- jedná se o nejčastější subjektivní stesk pacientů – **pomáhá v diagnóze**
- u každého pacienta, který udává bolest se musíme doptat na — lokalizaci, typ, propagaci, trvání, periodičnost, úlevová poloha, intenzita, vyvolávající faktory a přidružené symptomy
- je to důležitý **ochranný mechanismus**, protože zabraňuje jedinci pokračovat v tom co dělá a tím zabraňuje ireverzibilnímu tkáňovému poškození
- **POZOR! Ne vždy má bolest účelný charakter** – například u neuralgie n. trigeminus (je prostě zbytečná)

### Komponenty bolesti

- dříve **algognostická** (somatická) a **algotymická** (emoční) složka bolesti

1. **senzoricko-diskriminační** — uvědomění si lokalizace, času, intezity
2. **vegetativní** — aktivace sympatiku či aktivace parasympatiku
3. **motorická** — únikové reflexy, změna svalového tonu, změna mimiky
4. **emoční (afektivní)** — zpracování do nelibých pocitů, pocit utrpení

### Klasifikace bolesti

- neurologická:
    1. nociceptivní — zpravidla vychází z kloubů a jejich pouzder, šlach, vazů, svalů a jejich fascií, cév apod.
    2. periferně neurogenní — neuropatie (poškození myelinu a/nebo axonu), kořenové bolesti, úžinové syndromy
    3. centrální neurogenní — způsobené primární lézí nebo dysfunkcí CNS
    4. s aktivací sympatiku — CRPS (komplexní regionální bolestivý syndrom)
    5. psychogenní — u hypersenzitivních jedinců
- podle lokalizace
    1. somatická
    2. viscerální
    3. kořenová
    4. fantomová
    5. centrální
- podle průběhu:
    a) **akutní** — trvá zřídka déle než jeden měsíc
    b) **chronická** — déle než 3-6 měsíců trvá i po zhojení základního procesu; **nádorová** a **nenádorová**

## Látky stimulující vznik bolesti

1. látky vyvolávající zánět — **mediátory bolesti** (**histamin**, **K+ ionty**, **bradykinin**)
2. látky přímo působící na nocireceptory — hlavně K+ ionty, které se uvolňují na primárních aferentních zakončeních v míše a samy velmi intenzivně vyvolávají bolest
3. látky, které vyvolávají zvýšenou citlivost (**senzibilizátory**), při níž i nižší koncentrace určité látky, nebo nižší podnět, vyvolává bolest

## Typy nociceptorů

- nociceptory mají **povahu mechanoreceptorů, chemoreceptorů či termoreceptorů** (pozor jedná se o specializované receptory, bolest nevzniká po nadlimitním dráždění klasického termoreceptoru, mechanoreceptoru nebo chemoreceptoru)

1. **volná nervová zakončení** — mají na konci ztluštění nesoucí na povrchu skutečné receptory bolesti, zejména Na+ a K+ kanály
   - **depolarizace při — ↑$K^+$ v ECT, serotonin, bradynkinin**
   - **senzibilizátory** (tj. mediátory, které zvyšují citlivost, vytváří hyperalgezii) — **$PGE_1$ a $PGE_2$, leukotrieny, histamin, ↓pH (↑$H^+$, u zánětu), ↓$Ca^{2+}$**
   - **substance P** — látka uvolňovaná z aktivovatných volých nervových zakončení — podporuje vazodilataci, tvorbu otoku a degranulaxi žírných buněk → histamin (senzibil.)
2. **polymodální nociceptory** — vnímají bolest (citlivé k mediátorům bolesti), chlad, teplo a mechanické dráždění
3. **vysokoprahové mechanoreceptory** — reagují na velmi silný mechanický podnět a teplo
4. **tiché (mlčící) nociceptory** — aktivují se až po určitém patologickém podráždění

## Typy vláken

1. **rychlá — Aδ — myelinizovaná** — vedení ostré a lokalizovatelné bolest
2. **pomalá — C — nemyelinizovaná** — vedení hluboké, difuzní bolesti

- poté, co dojde vzruch do zadních rohů míšních, je interneurony předáván na další neurony, a to prostřednictvím neurotransmiterů — mezi tyto neurotransmitery v CNS patří:

\+ **excitační neurotransmitery — kys. glutamová Glu a enkefalin**

– **inhibiční neurotransmiter — glycin Gly**

# Dráha bolesti — 3 neuronová

1. **neuron — pseudounipolární neuron ggl. spinale**
   - dendrit představuje volné nervové zakončení, které se podráždí
   - axon je veden do zadních rohů míšních, kde předá signál na 2. neuron
2. **neuron — neuron zadních rohů míšních**
   - ten vysílá axon, který se v přední komisuře kříží a pokračuje kontralaterálně v anterolaterálním provazci do thalamu
   - existují 4 vzestupné drahy:
     — souvislost s komponenty bolesti
     1. **tr. spino-thalamicus**
     2. tr. spino-reticulo-thalamicus
     3. tr. spino-mesencephalicus
     4. tr. spino-hypothalamicus
3. **neuron — neuron v thalamu**
   - ten vysílá svůj axon do kůry, ale také například do limbického systému

# Patogeneze

- poranění (píchnutí jelou) → z buněk se vyplaví řada mediátorů bolesti ($K^+$, bradykinin, serotonin) + senzibilizátory nervových zakončení (PG, LT, histamin) → **podráždí membránu volných nervových zakončení** (podráždí nociceptor) **— otevřou $Na^+$ kanály pro vznik ATP** (dle intenzity podráždění se vyvolá **příslušná frekvence AP**) → přenos impulzu napříč neurony → vznik komplexního prožitku
- bolest modulují descendentní serotoninergní a noradrenergní neurony + endogenní opioidy

**Vrátková teorie**

- buňkami zadních kořenů míšních (substantia gelatinosa Rolandi) projde jen omezený počet impulzů
- při podráždění silně myelinizovaných vláken Aα/Aβ mechanickými poděnty dojde (pomocí interneuronů) k útlumu přenosu bolesti vlákny Aδ a C

## Nocicepce

- má 4 fáze:
  1. **transdukce** — změna informace na elektrochemickou aktivitu nervového sysétmu
  2. **transmise** — předávání impulzů napříč CNS
  3. **percepce** — uvědomění si bolesti; dynamická a proměnlivá v závislosti na stupni vývoje člověka, jeho prostředí, nemoci a poranění
  4. **modulace** — neurony mozkového kmene vysílají signál do spinální míchy (pomocí serotoninu a noradrenalinu) — ze spinální míchy pak zase transmisí do periferie k efektorům motorické reakce

# Klasifikace podle lokalizace

## 1. Somatická bolest (parietální, povrchová)

- vzniká při dráždění nociceptorů v kůži a pobřišnici → vedena **spinálními nervy** a spinothalamickým svazkem
- **epikritická** — ostrá, ohraničená, jasná lokalizace, většinou nevyzařuje

## 2. Viscerální bolest (útrobní, hluboká)

- vzniká při dráždění receptorů nitrobřišních orgánů → vedena **sympatickými nervy**
- **protopatická** — tupá, nejasné lokalizace
- může se přenášet do kožních oblastí příslušného míšního segmentu (**Headovy zóny**) — **přenesená bolest**
- často provázena vegetativními příznaky — **nauzea**, **pocení**, **tachykardie**

## 3. Kořenová bolest

- vzniká **při podráždění zadních kořenů míšních**
- například při výhřezu ploténky, fraktuře obratlů, herpes zoster
- bolest pociťujeme v celé oblasti, ze které přichází nervová zakončení, která jsou pak vedena danými zadními kořeny míšními
- **ostrá**, **pálivá**, **intermitentní**, oblast kůže (z níž jsou vedeny senzitivní nervy) je citlivá

## 4. Fantomová bolest

- bolest **v amputované části** těla
- vzniká podrážděním zachovalých neuronů, které by normálně přiváděly citlivost například od palce na noze

## 5. Centrální bolest

- vzniká **při lézích thalamu**
- prudká, nesnesitelná bolest

**Pojmy**

- **kauzalgie** — řada stavů poškozujících tkáně (operace) vede k tomu, že se **trvale senzibilizuje neuron v zadních rozích míšních** (k němu přichází vlákna mechanoreceptorů) — pozorujeme stav, kdy normálně nebolsetivé taktilní podněty (dotek šatů, závan větru) **mohou vyvolat prudkou bolest**
- **neuralgie** = bolestivé podněty šířící se podél kraniálních a spinálních nervů; je ostrá a palčivá, vzniká při infekci (například herpes zoster) nebo traumatu (v užším slova smyslu bolest bez morfologického poškození způsobena hyperreaktivitou aferentních neuronů)

## Látky tlumící bolest — z farmy

- **analgetika**
  1. **opioidní analgetika = agonisté opoiodních receptorů v CNS**
     - agonisté opioidních receptorů
       a) silní agonisté — **morfin** (parciální, selektivní, agonista $\mu_1$ — buprenorfin)
       b) slabí agonisté — **kodein**
     - dualisté (agonisté-antagonisté)
     - agonisté na κ, antagonisté na μ
     - prototypová látka nalbufin (dnes velmi omezené použití)
  2. **neopioidní analgetika = inhibitory cyklooxygenázy — COX-1 (konstitutivní), COX-2 (inducibilní) → blokáda tvorby eikosanoidů**
     - místo účinku — různé úrovně CNS, poškozené periferní tkáně, normální periferní tkáň (NÚ)

     **2.1. nesteroidní antiflogistika (NSAID)**

     1. neselektivní — prototypová látka ASA (kys. acetylsalicylová)
        - jedinečný typ inhibice COX na trombocytech (ireverzibilní — acetylace), použití jako antiagregans
     2. preferenční COX-2 — meloxikam, nimesulid
     3. selektivní COX-2 — prototypová látka celecoxib

     **2.2. analgetika – antipyretika**
  3. **adjuvantní látky** — antidepresiva, některá neuroleptika a anxiolytika, kortikosteroidy
  4. **léky vzláštních typů bolesti** — spazmolytika, antimigrenika, antianginózní látky, léky neuralgií a neuropatické bolesti
- **anestetika**
  a) **lokální** — zabraňují vedení vzruchu z nociceptorů (interagují s $Na^+$ kanály, zabraňují stupu $Na^+$ do ICT a zabraňují tak vznik AP
  b) **celková** — navozují dočasné bezvědomí (musí být řízeno anesteziologiem), analgezii a svalovou relaxaci

## Abdominální bolest — viz otázku 39

## Bolest při AIM — viz otázku 88

# Bolest hlavy

- dělíme na

## 1. Primární (funkční)

- **migréna** — opakované záchvaty většinou jednostranné silné bolesti (strany se mohou střídat), záchvatu bolesti předchází tzv. **aura** (záblesky, či naopak zatmění v zorném poli) — **kombinace poruch CNS a vaskulárního systému v lebce**
  - obvykle trvá pár hodin až dnů
  - často nauzea, zvracení, fotofobie, fonofobie
  - častěji u žen
- **clusterová bolest** — cyklická (tzn. ve stejném období roku), vždy unilaterální v oblasti očnice s unilaterální fotofobií na dané straně; trvá jen několik hodin
  - někdy nauzea a zvracení, lakrimace a výtok z nosu (rinorea)
- **tenzní bolest** — tupé nebo svíravé bolesti hlavy většinou bilaterální, mírné až střední intenzity, nejsou doprovázeny vegetativními příznaky

## 2. Sekundární (organická)

- příčiny:
  1. **Intrakraniální příčina**
     pozor — mozek ani cévy v mozku nebolí, nemají nociceptory
     - **meningitida**
     - **nádor v mozku**
     - **intrakraniální krvácení** (po ruptuře aneuryzmatu, traumatu)
     - **toxicky způsobená** — při uremii, otravě Pb nebo Hg, chemikáliemi, CO
  2. **Extrakraniální příčina**
     - **sinusitida**
     - **zánět středoušní dutiny**
     - **podráždění očí** (konjunktivitida), **zubů** (kaz), **svalů** (zánět žvýkacích svalů), **šlach a kostí (resp. periostu) na hlavě**
     - **bolest z tenze** — nejčastější extrakraniální příčina sekund. bolest hlavy — vzniká zřejmě na podkladě psychogenního stresu, který způsobuje nadměrnou tenzi krčních svalů
       - bilaterální, stálá, palčivá, někdy navíc fotofobie a fonofobie
       - nejsou vegetativní příznaky
     - **vertebrogenní bolest** — při postižení krční páteře

# 59 — Patofyziologie centrální obrny

**CHARAKTERISTIKA, PŘÍZNAKY DLE MÍSTA PŘERUŠENÍ, KMENOVÉ SYNDROMY.**

# Centrální (spastická) obrna

- **Obrna (paréza)** — označení pro stav, kdy je značně **snížená funkce** svalů, ale **částečně zachovalá** (stav, při kterém je značně **oslabena volní kontrola svalstva**)
- **Plegie (ochrnutí)** — označení pro stav, kdy **vůbec není zachovalá funkce** svalů – **úplná paralýza svalů (dochází** k **úplné ztrátě volní kontroly)**
- kromě volních pohybů je porušen i svalový tonus:
  a) **trvale snížený tonus — chabá paréze/plegie**
  b) **trvale zvýšený tonus — spastická paréza/plegie**
- **pro centrální obrnu je typické, že je spastická**

## Příčiny centrální obrny

- příčinou je **postižení pyramidové dráhy (centrálního motoneuronu)** v kterékoliv části průběhu— tedy postižení na úrovni **somatomotorické kůry**, **kortkiospinálního traktu** či **kortikobulbárního traktu** (protože motorická dráha je 4 neuronová)

### A) Generalizované postižení centrálního motoneuronu

- změna nitrolebního tlaku
- poruchy cirkulace liquoru
- amyotrofická laterální skleróza

### B) Ložiskové postižení centrálního motoneuronu

- ischemie
- hemoragie
- úraz hlavy
- tumor
- neuroinfekce
- autoimunitní demyelinizační procesy

## Charakteristika centální obrny

1. **svalová hypertonie → flexně-extenzní držení končetin**
2. **hyperreflexie** — periferní motoneurony nejsou postiženy a zachovávají reflexní činnost, ale současně odpadá tlumivý efekt kůry na reflexní okruh periferního motoneuronu
3. **patologické reflexy přítomny** — tzv. **deliberační fenomény**
   - například **Babinského refelx** — po podráždění chodidla dojde k extenzi palce (je fyziologický do 1-2 let věku, pak patologický)
4. **společné příznaky obrn** (parézy / plegie) každého typu (centrální i periferní):
   a) **snížení až ztráta volní (aktivní) hybnosti** — u centrálního typu mohou výt zachovány míšní motorické reflexy
   b) **snížení až ztráta svalové síly**

# Příznaky centrální obrny

- postižení a celkové příznaky se horší, čím blíže jsou centru
  - přerušení kortikospinálního a kortikobulbárního traktu **v oblasti pontu** způsobí **úplnou ztrátu hybnosti při zachovalém vědomí — locked-in syndrom**
  - nejzávažnější je postižení (například ischemické či hemoragické) v oblasti **capsula int.** — tam je pyramidová dráha soustředěna do malého prostoru + tam je mnoho dalších aferentních drah
- tr. cortico-spinalis (80% vláken) se kříží v decusatio pyramidum, takže:
  - pokud dojde k **postižení před** decusatio pyramidum (**před zkřížením**), bude porucha na **kontralaterální straně** těla
  - pokud dojde k **postižení na úrovni postranního provazce** (**po zkřížení**), bude porucha na **ipsilaterální straně** těla
- dle místa postižení:

## 1. postižení kůry mozku

- ložiskové postižení (dle rozsahu postižené korové oblasti)
- **monoplegie HK nebo DK, faciolinguální, jednotlivé svaly končetin**
- je-li postižena dominantní hemisféra — **motorická afázie** (porucha chápání, myšlení a komunikace) a **motorická agrafie** (neschopnost psát)

### 1.A) Centrální paraplegie (paraparéza, „p-paréza“)

- bilaterální postižení horní části gyrus precentralis
- částečné ochrnutí obou končetin (většinou DKK)

### 1.B) Motorický „Rolandický“ syndrom

- poškození motorické korové oblasti (area 4)
- **příznaky** z oblasti gyrus praecentralis a postcentralis — mohou být **iritační** a **zánikové**
- typickým iritačním projevem **Jacksonská epilepsie motorická** (gyrus praecentralis, tonicko-klonické křeče)
- zánikovým projevem **kontralaterální paréza, Broccova motorická** (expresivní, non-fluentní) **afázie** (Brocovo centrum řeči) — porucha řeči

## 2. postižení subkortikální oblasti

- hemiparézy (hemiplegie, „h-plegie“)
- často **deviace hlavy a bulbů na stranu ložiska**, oslabení rotace hlavy na stranu

### 1. Kapsulární hemiplegie — poškození capsula int.

- **kontralaterální centrální h-plegie + homolaterální centrální h-plegie n. VII**
- **koma** ← často spolu s **poškozením talamu, striata**

### 2. Kmenové syndromy — viz dále

#### A) difúzní kmenové léze

- **spastická kvadruparéza**
- **dekortikační a decerebrační rigidita**

#### B) ložiskové léze

- **hemiplegia alternans** — poškození pyramidové dráhy se kombinuje s poškozením jádra hlavového nervu

## 3. postižení míchy — hemiplegia cruciata

# Kmenové syndromy

= **soubory příznaků vznikající po postižení mozkového kmene**

## A) Lokální postižení kmene

### 1. **Hemiplegia alternans** (alternující hemiplegie)

- projevuje se jako **kontralaterální hemiplegie** (kvůli poruše kortikospinální dráhy **před zkřížením**) + **ipsilaterální porucha** některého hlavového nervu
- dělí se podle toho, zda byl postižen mezencefalon, pons nebo oblongata:

**a) Hemiplegia alternans <u>superior</u>** (Weberův syndrom aj.) — postižen mezencephalon

- **postižen n. III** (oculomotorius) → ptóza, divergentní strabismus, mydriáza — vše **ipsilaterálně**

**b) Hemiplegia alternans <u>media</u>** (Millard-Gublerův syndrom aj.)— postižen pons

- ipsilaterální centrální i periferní **obrna n. VII (facialis)** — jádro n. VII má 2 části
  - centrální — zachovalá inervace v horní části, ale postižená inervace dolní části obličeje
  - periferní — povislý ústní koutek, nelze svraštit horní polovinu čela, je postižena celá ½ obličeje

**c) Hemiplegia alternans <u>inferior</u>** (Jacksonův syndrom aj.) — postižena oblongata

- ipsilaterální **obrna n. XII (hypoglossus)** — porucha hybnosti jazyka
  — jazyk se plazí homolaterálně (na postiženou stranu)

### 2. **Hemiplegia cruciata** (zkřížená hemiplegie)

- vzniká při postižení mozkového kmene (oblongaty) **v oblasti decusatio pyramidum** → obrna HK na kontralaterální straně a obrna DK na homolaterální vzácné poruchy
- léze nad dekuzací → paraparéza DK
- léze pod dekuzací → paraparéza HK

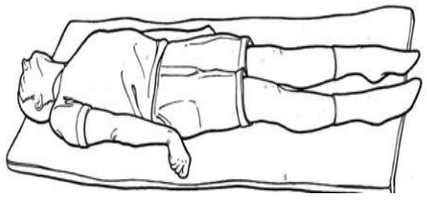
## B) Difuzní postižení kmene

### 1. Difuzní spastická kvadruparéza

### 2. Dekortikační rigidita

- vzniká při postižení nad mezencefalem
- HKK flektovány v loktech i zápěstích + supinace
- DKK extendovány

### 3. Decerebrační rigidita



- vzniká při postižení na úrovni mezencefala
- HKK extendovány + pronace
- DKK extendovány

## Amyotrofická laterální skleróza (ALS)

= degenerace postihující centrální i periferní motoneuron

- patogeneze neznámá
- v pozdějších stádiích je pacient zcela paralyzován
- žádná výživa svalů → svalová atrofie
- trpěl jí Stephen Hawking († 2018 ve věku 76 let)

# 60 — Patofyziologie periferní obrny

**CHARAKTERISTIKA PORUCH FUNKCÍ, PŘÍZNAKY DLE MÍSTA PŘERUŠENÍ.**

## Periferní motoneuron

- **periferní motoneuron** → nervosvalová ploténka → příčně pruhovaný sval (kontrakce)
- tělo periferního motoneuronu — v **předních rozích míšních** nebo v **jádru hlavového nervu**
  - motoneuron **v krční míše — inervace svalů HKK**
  - motoneuron **v hrudní míše — inervace svalů hrudních a břišních**
  - motoneuron **v lumbální míše — inervace svalů DKK**
  - **čistě motorické hlavové nervy —** III, IV, VI, XI,XII
  - **smíšené hlavové nervy —** V, VII, IX, X
  - **čistě senzorické hlavové nervy —** I, II, VIII

# Periferní (chabá) obrna

- **Obrna (paréza)** — označení pro stav, kdy je značně **snížená funkce** svalů, ale **částečně zachovalá** (stav, při kterém je značně **oslabena volní kontrola svalstva**)
- **Plegie (ochrnutí)** — označení pro stav, kdy **vůbec není zachovalá funkce** svalů – **úplná paralýza svalů (dochází** k **úplné ztrátě volní kontroly)**
- kromě volních pohybů je porušen i svalový tonus:
  a) **trvale snížený tonus — chabá paréze/plegie**
  b) **trvale zvýšený tonus — spastická paréza/plegie**
- **pro perifení obrnu je typické, že je chabá**

## Charakteristika periferní (chabé) obrny

1. **svalová hypotonie**
2. **postupná atrofie svalů i trofické změny na kůži** — důvodem je porucha trofické inervace kůže (může být hladká, tenká nebo se olupuje, poruchy ochlupení, lomivost nehtů, bledá nebo cyanotická barva, poruchy sekrece potu; často se tvoří dekubity a vředy následkem narušené integrity)
3. **svalové fascikulace (záškuby)** — jsou způsobeny neřízenou svalovou aktivitou, kdy jsou skupiny svalových buněk kontrahovány, ale přesto nevzniká aktivní pohyb (sval se nezkracuje) — okem viditelné záškuby
4. **svalové fibrilace** — způsobeny spontánní aktivitou nervosvalové ploténky (zjistitelné na EMG)
5. **hyporeflexie až areflexie**
6. **společné příznaky obrn** (parézy / plegie) každého typu (centrální i periferní):
   a) **snížení až ztráta volní (aktivní) hybnosti** — u centrálního typu mohou výt zachovány míšní motorické reflexy, u periferní nejsou ani patologické
   b) **snížení až ztráta svalové síly**

**CAVE** pokud je antagonistou paretického svalu sval s tendencí ke zkracování, může dojít k tomu, že zdravý antagonista se vlivem funkční převahy nad paretetickým svalem začne zkracovat — tím se kloub dostává do nefyziologického postavení a současně dochází i k retrakci jeho vazivové složky → postižení kloubu a bolest

## Příčiny periferní (chabé) obrny

- periferní obrna vzniká při **postižení periferního motoneuronu** (spinálního či kmenového) v kterémkoliv jeho průběhu — tedy od těla neuronu přes celý průběh axonu až po nervosvalovou ploténku

1. **traumatické** — například výhřez ploténky, fraktura obratlů, osteofyty, komoce, kontuze → důsledkem je například postižení předních kořenů míšních či hlavového nervu
2. **infekční záněty** — meningitidy, herpes zoster, borelióza
3. **cévní poruchy** — aterosklerotická polyneuropatie, embolizace, disekce (myelomalacie — míšní ischemie)
4. **nádory** — například komprese předních rohů míšních meningeomem, metastázy nádorů
5. **toxické poškození — endotoxické** (DM) **i exotoxické** (Hg, Pb, alkohol)

# Příznaky podle místa přerušení

## 1. Postižení předních rohů míšních

- periferní chabá obrna, **bez poruchy citlivosti** a bez kořenové bolesti
- **svalová hypotonie, atrofie, areflexie** těch reflexů, které odpovídají danému míšnímu segmentu

## 2. Postižení předních kořenů míšních (radikulopatie)

- segmentální svalová slabost
- **atrofie** a **areflexie** svalů inervovaných z daných kořenů → segmentální obrna
- např. při lézi L5-S1 postihuje dorsální resp. plantární flexi nohy

## 3. Postižení nervového pletence

- je chabá obrna **celé končetiny** nebo **její větší části**
- **porucha citlivosti na celé končetině**

## 4. Postižení periferního nervu

- chabá obrna těch svalů, které jsou daným nervem inervovány

## 5. Postižení nervosvalové ploténky

- přenos vzruchu z ploténky na svalové vlákno je uskutečňován prostřednictvím **ACh** uvolněného z presynaptické části
- příčiny:
  1. **botulismus** — botulin blokuje syntézu a uvolňování ACh do synaptické štěrbiny
     - příznaky — poruchy vidění, řeči a polykání, závratě, **paralýza dýchacích svalů**
  2. **tubokurarin** (šípový jed, myorelaxans a anestetikum) — kompetitivní antagonista na nikotinovém receptoru pro ACh (vytlačí jej z tama)
  3. **myastenia gravis (MG) —** AIO s tvorbou protilátek proti ACh receptoru na nervosvalové ploténce → degradují je, a tím snižují počet převedených vzruchů na sval
     - příznaky — **rychlý vznik únavy**, **svalová slabost**, **paréza** (ptóza víček, diplopie, mimické svaly, mluvidla, svaly HKK, event. dýchací svaly)
     - u 10% lidí současná koexistence thymu a MG (po odstranění thymu zlepšení)
  4. **Lambert-Eatonův syndorm —** porucha uvolňování ACh z nervového zakončení
     - příčina neznámá, asi u 50% je současně **malobuněčný karcinom plic** — proto tento syndrom řadíme mezi **paraneoplastické syndromy**
     - **příznaky — jak motorické a senzitivní** (pálení, parestézie, tj. mravenčení), tak i **vegetativní** (suchost, zácpa, mikce nebo impotence)
  5. **myozitický a polymyozitický syndrom** — postižení svalu — svalová obrna

## Axonální polyneuropatie

= degenerativní postižení axonu kvůli metabolickým a toxických příčinám

- příznaky — svalová slabost, ztráta reflexů, atrofie ale i porucha aferentace

## Demyelinizační polyneuropatie

= **vrozené** i **získané** postižení myelinových pochev nebo Schwannových buněk, které myelin produkují

### Syndrom Guillain-Barré

= **zánětlivá polyneuropatie** — klasické příznaky (hyporeflexie, svalová slabost, parestezie…), **postižení n. VII** (nejčastěji) a **postižení ANS → arytmie**

- u 80% benigní průběh, u zbylých může dojít i k poruše inervace dýchacích svalů → smrt

## Syringomyelie

= **výskyt <u>dutin</u> v míše ohraničených <u>astrocytární gliózou</u>**

- formy:
  - **A) vrozená** — na podkladě embryonální dysplazie
  - **B) získaná** — porucha průtoku liquoru při proudění ze IV. komory → ↑tlak v páteřním kanále → následná perforace ependymu
  - **C) symptomatická** — následek úrazu, traumatu míchy, intra- či extramedulárního nádoru…
- projevy:
  1. **syringomyelická disociace čití —** oboustranná ztráta čití tepla, chladu a hluboké protopatie
  2. **změny trofiky** — popáleniny či omrzliny pro ztrátu tepelného čití
- pozdní projevy:
  3. **amyotrofický syndrom**
  4. **skolióza páteře**
  5. **spastické paraparézy** z postižení pyramidové dráhy
- **Terapie**
  - A) **radioterapie** (ozáření oblasti syringomyelie)
  - B) **neurochirurgická fenestrace**, pokud se dutinky chovají expanzivně

# 61 — Patofyziologie míšních syndromů

**SYNDROM MÍŠNÍHO ŠOKU, TRANSVERZÁLNÍ MÍŠNÍ LÉZE, SYNDROM MÍŠNÍ HEMISEKCE, SYNDROM ZADNÍCH A POSTRANNÍCH MÍŠNÍCH PROVAZCŮ.**

# Syndrom míšního šoku

= **bezprostřední reakce** organismu na **přerušení míchy**, což je představováno **okamžitým vyhasnutím míšní aktivity oběma směry**

- trvalé dopady léze závisí na stupni míšního přerušení (úplné, neúplné) — čím blíže lebce, tím hůře (kvůli inervaci srdce krčním sympatikem je přerušení páteře v úrovni a nad úrovní C7 fatální — viz krční sympatikus)
- nejvýznamnější příznakům:
    1. okamžitá „**chabá**“ obrna, dočasná **ztráta spinálních reflexů a ztráta čití** (úplná) v oblasti pod lézí
    2. obrna sfinkterů — **postižená funkce močového měchýře, střev a rekta** (kumulace stolice a moči, ischuria paradoxa)
    3. obrna sympatiku → převaha parasympatiku — **vazodilatace, bradykardie → ↓odpor a ↓SV → ↓TK, poruchy termoregulace** → vyústěním je **šokový stav**
- stav míšního šoku trvá několik dní až několik týdnů

## Dopadly dle lokalizace

### A) Přerušení v horní části míchy

- **chabá obrna a necitlivost** ve všech končetinách a větší části trupu
- **postižený ANS** — **sympatikus v celém rozsahu**, parasympatikus jen sakrální část — plejáda důsledků:
    1. **porucha periferní vazokonstrikce → porucha termoregulace** + porucha třesové termogeneze → hrozí podchlazení nebo přehřátí organismu
    2. **vazodilatace žil → ↓žilní návrat a zpomalení toku krve v žilách** → riziko žilní **trombózy** a **embolizace** do plic
    3. **retence moči** (kvůli porušení parasympatické inervace močového měchýře) → přeplnění močového měchýře → **inkontinence z přeplnění (tzv. ischuria paradoxa) + ↑riziko infekce + ↑riziko vzniku močových kamenů**
    4. **↓motilita GIT + ztráta defekačního reflexu → hromadění stolice → ileus**
    5. **negativní dusíková bilance** — kvůli převaze katabolismu proteinů (nad anabolismem)
    6. **↓ventilace** — kvůli porušené inervaci mm. intercostales
    7. TK se výrazně nemění (může kolísta) — je to dáno myogenními reflexy v hladké svalovině cév — ale spolu s poruchou termoregulace ústí v šokový stav
    8. **chybí kašlací reflex, erekce i ejakulace** (teoreticky ani porod není možný)

### B) Přerušení v dolní části míchy

- poruchy nejsou tak významné — omezeny na část těla
- není narušena ventilace ani termoregulace
- pokud jsou postiženy sakrální segmenty, neobnoví se reflexní vyprazdňování močového měchýře

## Odeznívání míčního šoku

- po odeznění šoku **obnovování reflexů** — od kaudálních částí těla kraniálním směrem (nejprve **análního svěrač**)
- **obnovení reflexního vyprazdňování močového měchýře** (pokud nebyly přímo poškozeny sakrální segmenty)
- **chabá** (periferní) obrna se mění na **spastickou** (centrální) + současně **hyperreflexie** šlachových motorických reflexů
- porucha čití přetrvává
- chabá obrna přetrvává pouze ve výši poškozeného úseku

# Syndrom transverzální míšní léze

= jedná se o soubor příznaků, které **vznikají po úplném příčném přerušení míchy**

- protože jsou vyšší centra nepoškozena → **zachováno vědomí**
- příznaky se rozvíjí na základě porušení funkce míchy **kaudálně od léze**
- **příznaky:**
  1. **okamžitá ztráta čití a volních pohybů pod místem léze**
  2. **paralýza svalů, mizí reflexy i svalový tonus**
  3. rozvíjí se **obraz míšního šoku —chabá obrna (periferní) → po odeznění míšního šoku obrna spastická (centrální) — chabá zůstává pouze ve výši poškozeného segmentu**
  4. v úrovni léze jsou pociťovány **křečovité bolesti** (kořenová bolest ve výšce léze), svalstvo rekta je ochablé
- dopad léze souvisí od její lokalizace:
  1. **Léze horní C míchy (C1-C4)**
     = přerušení inervace míšních motoneuronů inervující dýchací svaly → **akutní respirační selhání** → většinou **smrt**
     - **úplná kvadruplegie spastická, úplná anestézie**
     - ↓ všechna přerušení níže = zachování funkce bránice
  2. **Léze C intumescence (C5-C8)**
     - **úplná kvadruplegie** (asi spastická), **úplná ztráta citlivosti**
  3. **Léze Th míchy**
     - **spastická paraplegie DKK, ztráta citlivosti distální části trupu a DKK, částečné postižení mezižeberních svalů a oslabení dýchání**
  4. **Léze L intumescence**

Endogenní opioidy — opiopeptidy a jejich prekurzory

| Prekurzor | Lokalizace | Endogenní opioid | Typ receptoru | Štěpící enzym |
|---|---|---|---|---|
| proopio-melanokortin | • adenohypofýza<br>• hypotalamus | **β-endorfin** | μ (mí) | β-endorfináza |
| polyenkefalin-peptid | • dřeň nadledvin<br>• striatum, zadní rohy míšní | **Met-enkefalin**<br>**Leu-enkefalin** | δ (delta) | enkefalináza |
| pro-dynorfin | • spinální mícha | **dynorfin A**<br>**dynorfin B** | κ (kappa) | dynorfináza |

•chabá nebo

smíšená **parapareza**

- **porucha citlivosti DKK** podle výše postiženého segmentu
- **porucha funkce svěračů a sexuálních funkcí**

2. **Léze konu a kauda equina**
   - **bez poruchy hybnosti DKK**, **ztráta citlivosti perianogenitální krajiny** a mediální plochy stehen, sfinkterové potíže, areflexie přetrvává

# Syndrom míšní hemisekce (Brown-Sequardův syndrom)

= soubor příznaků vznikající při **částečném (½) příčném** přerušení míchy

- vzniká po **traumatech**, ale i z **ischemických, nádorových** či jiných příčin
- příznaky:

**A) Ipsilaterální** — tj. na stejné straně jako léze

1. **ve výši léze** — chabá obrna a ztráta citlivosti
2. **pod lézí** — spastická obrna (kvůli postižení tr. cortico-spinalis), ztráta povrchového čití (kvůli postižení tr. spino-thalamicus ant. — nekříží se v míše)

**B) Kontralaterální** — tj. na druhé straně než léze

- **pouze kaudálně (2-3 segmenty)** je porucha termického čití a analgézie (kvůli postižení tr. spino-thalamicus lat. — kříží se v míše)

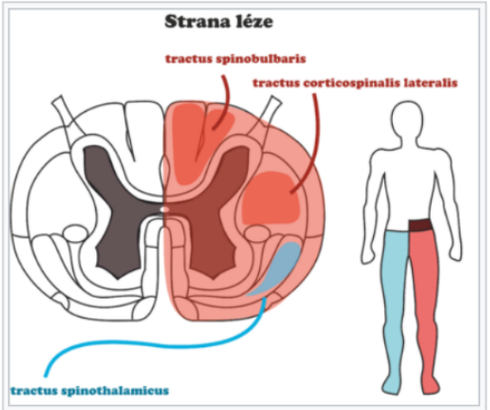


Schéma Brownova-Sequardova syndromu

## Senzitivní dráhy

### A) Dráhy exteroreceptivní citlivosti

1. **Tr. spino-thalamicus lat.** — dráha čití bolesti, tepla a chladu
   - postranní provazec — anterolaterálně
   - zkřížená
2. **Tr. spino-reticulo-thalamicus** — dráha tzv. **protopatického** čití — hrubé taktilní čití
   - postranní provazec — anterolaterálně
   - zkřížená
3. **Tr. spino-bulbaris** — dráha tzv. **epikritického** čití — jemné taktilní čití
   - zadní provazec
   - nezkřížená (fasciculus Golli a Burdachi)

### B) Dráhy proprioceptivní citlivosti

1. **Tr. spino-cerebellaris** — dráha **neuvědomované** hluboké citlivosti (podkorová)
   - postranní provazec
   - zkřížená
2. **Tr. spino-bulbo-thalamicus** — dráha **uvědomované** hluboké citlivosti (korová)
   - zadní provazec
   - nezkřížená (fasciculus Golli a Burdachi)
   - somatosenzitivní kůra (gyrus postcentralis)

# Provazcové syndromy

- jsou disociované, nemají segmentální (pásovou), ale cirkulární (obvodovou) distribuci
- dělení:
    1. **syndrom zadních míšních provazců (syndrom Lichtheimův-Dejerineův)**
    2. **syndrom postranních míšních provazců (syndrom Risienův-Russelův)**
    3. **syndrom zadních a postranních provazců** (kombinace obou výše uvedených syndromů při rozsáhlejším postižení)
    4. syndrom předních provazců není obecně uznáván (paréza)

## 1. Syndrom zadních míšních provazců (**Lichtheim-Dejerineův syndrom**, tabický, pseudotabický)

- v zadních míšních provazcích probíhá **lemniskální dráha**, která přináší info z periferie:
    1. z Meissnerových tělísek (dotyk, diskriminační čití)
    2. z Vater-Paciniho tělísek (vibrace)
    3. ze svalových vřetének a šlachových tělísek (statická část propriocepce — tah, tlak, vnímání váhy, polohy a těla v prostoru)
- příčiny:
    1. **syfilis (tabes dorsalis)**
    2. **perniciózní anémie (nedostatek vitamínu $B_{12}$)**
    3. se syndromem zadních míšních provazců se setkáváme **při onemocněních s poškozením tr. spino-cerebellaris (Friedrichova choroba)**
    4. **maligní nádorové léze**
    5. **DM (neuropatie)**
- **projevy**
    1. tabická disociace čití — **porucha epikritického** (hmat, rozlišení tvaru) **i propriocepčního čití**; protopatické čití (teplo, chlad, bolest) je ale zachováno
        a) **porucha hmatu** (pacient není schopný rozlišit velikost, tvar a povrch drženého předmětu)
        b) **porucha diskriminačního čití** (neschopnost rozlišení vzdálenosti dvou bodů kožního povrchu)
        c) **porucha vibračního čití** (pacient necítí vibrace ladičky na kůži)
        d) zachováno vnímání bolesti a tepla
    2. **spinální ataxie** (chybí informace o svalovém napětí) — porucha koordinace pohybů při chůzi ve tmě a při zavřených očích, zejména DK
    3. parestézie, subjektivní pocity při došlapu - chůze po koberci, po měkkém mechu
    4. při poškození zadních míšních kořenů i radikulární bolestivost
    5. hyporeflexie až areflexe ← ↓proprioceptivních (šlachově-okosticových) reflexů, zatímco exteroceptivní (kožní) reflexy jsou zachovány

## 2. Syndrom postranních míšních provazců (**Risien-Russelův syndrom**, spastický)

- příčiny:
    1. **perniciózní anémie (neuroanemický syndrom)**
    2. **neurodegenerativní onemocnění (centrální i periferní motoneuron)**
    3. **amyotrofická laterální skleróza ALS**
    4. **familiární spastické paraparézy** (například **syndrom Erb–Strumpell–Lorrain**)
- projevy:
    1. „spastická“ paraparéza bez poruchy čití a bez poruchy sfinkterů (**poškození tr. corticospinalis lat**.)
    2. protopatická disociace čití - porucha protopatického čití — termické, algické, tlak (**poškození tr. spinothalamicus lat.**)

## 3. Syndrom zadních a postranních míšních provazců

= neurodegenerativní onemocnění typické pro **neuroanemický syndrom**

### Neuroanemický syndrom

- dále také funikulární myelóza, subakutní kombinovaná degenerace míšní

= chronické degenerativní změny zadních a postranních provazců — ložiska demyelinizace, později zánik axonů

- porucha metabolická — porucha resorpce vitaminu B12 (percinózní anemie)
- příčiny:
    1. perniciózní anemie (porucha tvorby vnitřního faktoru v žaludeční sliznici)
    2. po totální resekci žaludku
    3. při onemocnění tenkého střeva
    4. při hypochromní anémii, leukémii…
    5. přísná vegetariánská nebo veganská dieta, malnutrice…
- klinické příznaky neuroanemického syndromu:
    - parestesie, elektrické výboje do končetin
    - spinální ataxie, poruchy rovnováhy horší potmě a při zavřených očích
    - poruchy hlubokého čití (vibrační — pallhypestesie, pallanestesie, polohocit, pohybocit)
    - encefalopatie (stavy zmatenosti, deprese, demence…)
- dg. — koncentrace B12 v séru, krevní obraz
- léčba — substituce B12 a podle základního onemocnění

# 62 — Patofyziologie poruch extrapyramidového systému

## Extrapyramidový motorický systém (expy)

- je tvořen:
    1. **bazálními ganglii —** (ncl. caudatus + putamen) = striatum a globus pallidus; substantia nigra, ncl. subtalamicus, ncl. ruber, amygdala, ncl. acumbens…
    2. **motorickými jádry v mozkovém kmeni a talamu**
    3. **mozečkem**
    4. **oblast mozkové kůry, 6, 8, frontální lalok**
- **funkce — udržování svalového tonu, postoje a polohy — extrapyramidový motorický systém zajišťuje rychlé provedení pohybů**
    - bazální ganglia — vypracování mimovolných pohybových programů, řídí směr, rychlost a sílu mimovolných a volních pohybů
    - mozeček — opěrná motorika, koordinace cílených pohybů, řídí rychlé naučené pohybové vzorce + informace z proprioreceptorů
- 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
    - **dopaminergní systém** → syndrom hypertonicko – hypokinetický
    - **cholinergní systém** → syndrom hyperkineticko – hypotonický
    - v normě — určitá rovnováha mezi dopaminem a acetylcholinem

# Poruchy expů

### 1. Poruchy svalového tonu (rigidita, dystonie)

A. <u>rigidita</u> **— dlouhodobé zvýšení základního svalového tonu**, sval klade zvýšený odpor jak při aktivním pohybu, tak i při pasivním, pasivní pohyb není plynulý – je trhavý — „**fenomén ozubeného kola**“ (při pasivním změně délky jsou aktivována svalová vřeténka, která vyvolávají reflexní svalovou kontrakci)

- při centrálním (spastickém) typu obrny pozorujeme to, že odpor při pasivním pohybu je kladen pouze na začátku a poté je překonán — „**fenomén zavíracího nože**”

B. <u>dystonie</u> — **přetrvávající svalové stahy**, které působí kroucení postižené části těla, zvýrazňuje se při aktivním pohybu

- podkladem je zvýšená **aktivita spojení mezi striatem a pallidem** způsobená zvýšením cholinergního přenosu (Ach)
- **příčina** — idiopatická, poškození mozku vede k sekundární dystonii, perinatální encefalopatie, mozkové krvácení, úraz, zánět, hypoxie (CO), intoxikace, Wilsonova choroba …

### 2. Poruchy postoje (flexe trupu, šíje, tendence k pádům)

### 3. Snížená pohybová aktivita

a) **bradykineze** — zpomalení průběhu pohybu

b) **hypokineze** — snížení rozsahu (amplitudy) pohybů

c) **akineze** — porucha zahájení volních pohybů

d) **hypomimie**

## 4. Mimovolním patologickým pohybům (hyperkineze)

- typické je, že při poruše extrapyramidového systému se **hyperkineze zhoršuje s emocemi jako úzkost** a že obvykle **mizí ve spánku**

1. **balismus** — rozmáchlé pohyby končetin → vedou ke zraněním
    - poškození **ncl. subthalamicus** — jednostranně při ischemii či krvácení (hemibalismus)
2. **chorea** — rychlé, kroutivé pohyby hlavy, trupu nebo končetin
    - postižení **putamen**, které se projevuje nadměrnou dopaminergní aktivitou — neurodegenerativní onemocnění, poškození hypoxií včetně perinatální encefalopatie, metabolické poruchy (**jaterní encefalopatie**), intoxikace, streptokoková infekce
        - **atetóza** — pomalé kroutivé pohyby hlavy, trupu nebo končetin
        - **torticollis** — pomalé, kroutivé pohyby krku
3. **myoklonus** — prudké až bleskové škubavé kontrakce (fyziologické při usínání nebo škytavce)
    - podkladem **je zvýšená dráždivost neuronů** v různých etážích motorického systému — když jsou zvýšeně dráždivé:
        1. **neurony kůry** (**kortikální myoklonus**) → **záškuby obličeje**
        2. **neurony subkortikální** → **záškuby očních svalů**
        3. **neurony míchy** (**spinální myoklonus**) → **záškuby končetin**
    - příčiny — elektrolytový rozvrat, intoxikace, hypoxie CNS, úraz, CMP, nádor, demyelinizace
4. **tiky** — stereotypní záškuby nebo zvukové projevy (pokašlávání)
    - mohou se (jako jiné hyperkinezie) zhoršovat při poklesu, s emocemi
    - podkladem jsou poruchy bazálních ganglií — ↑aktivita dopaminergního systému
5. **třes** (tremor) — mimovolní, rytmické pohyby
    - fyziologický třes slouží k termogenezi, vyvolán účinkem adrenalinu (sympatiku) na citlivost svalových vřetének
    - v souvislosti se silnými emocemi, úzkostí, vyčerpáním, nejvíce na akrálních částech končetin

    a) **klidový** třes — například Parkinson

    b) **kinetický** třes — během volního pohybu

    c) **statický** (posturální) — při zaujmutí polohy s působením gravitace

## Hypokinetické syndromy (parkinsonismus)

- patří zde:
  1. **Parkinsonova choroba**
  2. Prograsivní supranukleární degenerace
  3. Kortikobazální degenerace
  4. Nigrostriatální a olivopontocerebellární atrofie
  5. Parkinsonismus z jiných příčin
- charakteristika:
  - hypomimie
  - flexe trupu
  - zpomalění volních pohybů (bradykineze)
  - zpomalení zahájení pohybů (akineze)
  - porucha chůze
  - ↑rigidita svalů
  - **třes** typicky **klidový**
- **společným znakem je poškození (nízká aktivita) nigrostriatálního dopaminergního systému** — tj. systém, který přivádí dopamin z pars compacta subst. nigrae do striata
  - **pars compacta subst. nigrae** excituje dopaminem přes D1-receptory **striatum** → to inhibuje přes GABA **globus pallidus med**. → ten inhibuje **thalamus** → thalamus působí excitačně **na kůru** (takže nebude) — tj. přímá dráha BG do kůry (k vykonání pohybu)
  - GABA působí inhibičně, dopamin excitačně (i glutamát)
  - z toho plyne, že je-li nedostatečně tvořen dopamin v subst. nigra, striatum je málo excitováno a nedostatečně inhibuje globus pallidus med., a to tím pádem nadměrně inhibuje thalamus — kůra není excitována → porucha přímé dráhy — uplatňuje se tedy nepřímá, která má za úkol potlačit pohyb

## Parkinsonova choroba

= hypokineticko hypertonický syndrom

= neurodegenerativní onemocnění postihující zejména lidi starší 60 let — dochází k urychlené apoptóze dopaminergních neuronů v pars compacta subst. nigrae

- klinicky se projeví až při zničení více jak 70% dopaminergních neuronů — čím je jich méně, tím jsou příznaky horší
- můžeme pozorovat depigmentaci ncl. ruber
- příznaky (viz výše):
  1. **klidový třes** – zhoršuje se s emocemi
     - postihuje hlavně prsty rukou = tremor (říká se mu „počítání peněz“)
  2. **rigidita** — hlavně flexorů
  3. **bradykineze, hypokineze, akineze**
  4. **nestabilita**
  5. **porucha chůze** — krátké šoupavé krůčky
  6. **únava, apatie**
  7. **hypomimie**
  8. **příznaky z poruch ANS**
     - **hypotenze, porucha inervace močového měchýře a střev → stáza moče + zácpa**
  9. **demence (20%)**

- příčina neznámá, předpokládá se vliv více faktorů:
    1. **exogenní toxiny**
    2. **ROS**
    3. **genetická predispozice** zvyšující senzitivitu k ROS
    4. **po lécích**

# Hyperkinetické syndromy

= **hyperkineticko hypotonické**

- vznikají v důsledku nedostatečného (↓) inhibičního působení thalamu na kůru, při poruše cholinergních a GABAergních neuronů → důsledkem je převaha přímé cesty BG (která má za cíl vykonat, vytvořit, podpořit pohyb)

## 1. Huntingtonova chorea (chorea major)

- vrozená AD choroba
- způsobena **mutací genu HTT, který obsahuje více repetic tripletu CAG** než u normálního jedince (ten má **9–35 repetic**)
    - může dojít k situaci, kdy rodič má horní hranici normálního počtu repetic, avšak během meiózy dojde k vytvoření dalších repetic, a tak jeho potomek bude mít manifestaci tohoto onemocnění, přestože je jeho rodič zdravý
- gen HTT kóduje protein **huntingtin**, který je exprimován zejména v mozku → **hromadění huntingtinu způsobuje degeneraci striata a kůry mozkové**
- příznaky:
    1. **hyperkineze — chorea**
    2. **demence**
    3. **deprese** → často sebevražda

## 2. Wilsonova choroba (hepatolentikulární degenerace)

- vrozené AD onemocnění
- příčinou je mutage genu kódujícího **membránovou ATPázu pro měď (Cu)** → neefektivní vazba Cu na ceruloplazmin → **patologické ukládání Cu ve tkáních včetně BG a kůry** (dále v játrech, pankreatu, ledvinách, kostech, rohovce, příštítných tělíscích) → **atrofie putamen, poškození jater, hemolýza, Keiser-Fleischerův prstenec, mentální retardace**
- příznaky postižení BG (jinak viz otázku 21, 49, nebo ctrl+f):
    1. **dystonie**
    2. **rigidita**
    3. **hyperkinetické projevy**

## 3. Syndenhamova chorea (chorea minor) — tanec sv. Víta

- **postižení striata jako následek streptokokové infekce** — postižení corpus Luysii a na ncl. subthalamicus (↓GABA)
- vzniká u dětí školního věku jako jeden z příznaků **revmatické horečky**
- akutní průběh, akutní charakter
- příznaky — akutní chorea, obvykle po 3-4 měsících příznaky vymizí a jsou reverzibilní
    - choreatické, atetotické pohyby
    - hemibalismus

## Poruchy mozečku

- projevy:
  - **poruchy rovnováhy**, intenční třes
  - **hyperkineze** a **akineze**
  - **hypotonie**
  - poruchy stoje, široká baze ve stoji
  - spontánní deviace na stranu mozečkové léze
  - **hypermetrie** (přestřelování)
  - **adiadochokineze** — neschopnost provádět pohyby vyžadující rychlé střídaní zapojení agonistů a antagonistů
  - **titubace** — kolísání při stoji, neobratnost
  - pomalá nesrozumitelná řeč
  - **nystagmus**
- příčiny:
  1. **infarkt (ischemie)**
  2. **hemoragie**
  3. **nádory**
  4. **vrozené poruchy**
  5. **poruchy myelinizace (sclerosis multiplex)**

# 63 — Patofyziologie poruch vegetativního a limbického systému

# Autonomní nervový systém (ANS, vegetativní VNS)

- převážně eferentní systém — ovlivňuje **tonus hladké svaloviny** v cévách a ve vnitřních orgánech, **sekreci exokrinních žláz**, včetně žláz **potních** a **metabolismus** či i **membránový potenciál některých buněk**

## Sympatikus (SNS)

- sympatikus může být aktivován **emocemi**, **↓TK** (hemoragický šok), **hypoglykémií**
  - **feochromocytom** může vytvářet a vydávat NA
  - **sympatomimetika** a **sympatolytika** mohou ovlivňovat aktivitu sympatiku
  - **při bolestech** aktivace sympatiku vyvolá doprovodné vegetativní reakce
- sympatikus má **presynaptický neurotransmiter** acetylcholin **ACh** a **postsynaptický neurotransmiter** noradrenalin **NA** (výjimečně adrenalin, a v potních žlázách má dokonce ACh)
- někde působí jako vazokonstriktor a jinde zase jako vazodilatátor — to je dáno tím, jaké **adrenergní receptory** jsou v daném orgánu:
  - **$\beta_1$ — působí pozitivně** batmotropie, inotropně, chronotropně, dromotropně + **lipolýza**
  - **$\alpha_1$ — vazokonstrikce periferie a splanchniku** (cév v kůži, plicích, ledvinách, střevě a pohlavních orgánech) + **mydriáza**
  - **$\beta_2$ — vazodilatace** cév v srdci, svalech a játrech + **bronchodilatace**
  - **$\alpha_2$** (přes ACh) — **pocení,** vazodilatace
- účinky sympatického ANS:
  1. ↑TK, kůže je následkem vazokonstrikce bledá
  2. stimulace sekrece potu a slin, napřimování chlupů, zvedání víček, rozšiřují se pupily
  3. dilatace bronchiální a děložní svaloviny
  4. útlum činnosti svaloviny střev, stimulace kontrakce sfinkterů střeva a močového měchýře
  5. kontrakce semenného váčku a ductus deferens — ejakulace (erekci dělá PSNS)
  6. vznik svalového třesu
  7. stimulace odbourávání glykogenu v játrech a svalech, lipolýza, výdej glukagonu, kortikotropinu, somatostatinu, reninu, útlum sekrece inzulinu a histaminu
  8. usnadňuje mobilizaci leukocytů a agregaci trombocytů
- poruchy funkce sympatického ANS:
  1. porucha regulace TK → ortostatická hypotenze
  2. porucha termoregulace pocením i porucha tvorby slz
  3. dyspeptické potíže (hlavně z DM)
  4. porucha vyprazdňování močového měchýře
  5. porucha erekce
  6. další — intenzivní míšní bolest (kauzalgie), mydriáza/mióza, tachykardie

## Hlavní funkce ANS

| Orgán | SYMPATIKUS | | PARASYMPATIKUS | |
|---|---|---|---|---|
| | Receptor | Odpověď | Receptor | Odpověď |
| **SRDCE** | | | | |
| **SA uzel** | $\beta_1$ | zrychlení | $M_2$ | zpomalení |
| **svalovina síní** | | ↑kontraktilita | | ↓kontraktilita |
| **AV uzel** | | ↑automaticita | | ↓rychlost vedení |
| **svalovina komor** | | ↑automaticita, ↑kontraktilita | | ↓automaticita, ↓kontraktilita |
| **HLADKÁ SVALOVINA CÉV** | | | | |
| **kůže, sliznice, vnitřní orgány** | $\alpha_1$, $\alpha_2$ | vazokonstrikce | nejsou inervovány | |
| **kosterní svalstvo** | $\beta_2$ | vazodilatace | | |
| **PLÍCE** | | | | |
| **svaly trachey a bronchů** | $\beta_2$ | relaxace | | kontrakce |
| **sekrece žláz bronchů** | | inhibice | $M_3$ | stimulace |
| **GIT** | | | | |
| **svalovina** | $\alpha_2$, $\beta_2$ | relaxace, ↓motilita | $M_3$ | ↑tonus, ↑motilita |
| **svěrače** | $\alpha_1$ | kontrakce | | relaxace |
| | $\beta_2$ | relaxace | | |
| **UROGENITÁL** | | | | |
| **m. detrusor** | $\beta_2$ | relaxace | $M_3$ | kontrakce |
| **svěrače** | $\alpha_1$ | kontrakce | | relaxace |
| **OKO** | | | | |
| **nitrooční tlak** | | zvýšení | | snížení |
| **m. dilataror pup.** | $\alpha_1$ | mydriáza | | |
| **m. sfincter pup.** | | | $M_3$ | mióza |
| **m. ciliaris** | $\beta_2$ | akomodace do dálky | | akomodace na blízko |
| **ŽLÁZY** | | | | |
| **slinné** | $\alpha_1$ | slabá stimulace sekrece | $M_3$ | silná sekrece |
| **slzné** | | | | |
| **ostatní** | | | | |
| **játra** | $\beta_2$ | glykogenolýza, glukoneogeneze | | |
| **tuková tkáň** | $\beta_2$, $\beta_3$ | lipolýza | | |

- **současná silná aktivace sympatiku (vazodilatace ve svalech) a parasympatiku (bradykardie) → přechodná ztráta vědomí** (**mdloba**)
  - poruchy se mohou objevovat:
    a) **generalizovaně**
    b) **segmentálně**
    c) **místně**
  - příčiny:
    1. **poškození na úrovni mezimozku**
    2. **poškození mozkového kmene/míchy**
    3. **poškození ganglií**
    4. **poškození postgangliových vláken**
    - **většinou získaná onemocnění** (někdy i vrozená)

# Periferní poruchy ANS

- příčiny:
  1. **Diabetická neuropatie**
  2. **Amyloidóza**
  3. **Alkoholismus**
  4. **Poranění → může vést k šoku a k nadměrně aktivitě SNS**
  5. **Idiopatická**
- projevy:
  - **hlavně poruchy vazomotoricky (vazodilatace či vazokonstrikce) →…**
  1. **místní ischemie** — uplatňuje se při tvorbě žaludečních erozí a vředů
     - **ischemie při šoku, stresu → ischemické poškození tubulů ledvin**
  2. **místní hyperemie** → ohřátí prokrveného místa
  3. **lokální zpomalení toku krve** → cyanóza (↑deoxyHb)
  4. **lokální edém**
  5. **dyspeptické potíže (typické pro DM)**

### 1. Hirschprungova nemoc (megacolon congenitum)

- chybí gangliové buňky v plx. Meissneri i plx. Auerbachi v tlustém střevě → chybí peristaltika → hromadění potravy → dilatace střeva (megacolon)

### 2. Achalázi jícnu — též viz otázku 30

- zánik gangliových buněk n. X → nedostatečné uvolnění svaloviny jícnu → porucha pasáže sousta

### 3. Raynaudova choroba

- idiopatická porucha inervace cév
- projevuje se **silnou vazokonstrikcí tepének při chladu → vede ke zbělání prstů až k ischemii**
- **naopak vazodilatace žil způsobuje hyperémii a zpomalení toku krve + cyanóza**

# Míšní poruchy ASN

- **příčiny a projevy:**
    1. **léze krčního sympatiku — Hornerova trias:**
        1. **mióza**
        2. **<u>ptóza víčka</u>** na postižené straně
        3. **zdánlivý enoftalmus**

        **+ vazokonstrikce a chybí pocení**
    2. **podráždění krčního sympatiku**
        - například při poruchách páteře, při změnách velikosti tyroidey
        - **mydriáza**, **exoftalmus** (způsobený rozšířením ošní štěrbiny)
          + vazokonstrikce v obličeji
    3. **postižení sakrálních segmentů míchy**, tj. postižení PSNS
        - například po úrazu s transverzální míšní lézí
        - poruchy mikce → retence moči → inkontinence z přeplnění (ischuria paradoxa)
        - poruchy defektace → chabá obrna sfinkterů → inkontinence stolice →→ ileus
- k některým poruchám dochází na základě **autonomních reflexů**
    - například **při bolesti** bude **a) z aktivace SNS** mydriáza, centralizace oběhu i snížená motilita žaludku a sekrece GIT žláz, **b) z aktivace PSNS** i nauzea, zvracení a zvýšená sekrece slz
    - při **renální kolice** bude reflexně způsobená **anurie** v druhostranné ledvině, protože vlivem SNS dojde k ↓GF v druhé ledvině

# Centrální poruchy ANS

## Poruchy ANS na úrovni oblongaty

- v oblongatě je **vazomotorické centrum, KVS centrum, jádro n. X, centrum pro zvracení**, **dechové centrum** atd.
- **příčiny — <u>nitrolebeční hypertenze</u>** → oblongata je vtlačována do foramen magnum → povede ke **zvýšení tonu vagu**
- **projevy —** souhrnně jako **<u>syndrom bulbární paralýzy</u>** – tj. porucha dýchání, arytmie, porucha regulace TK, porucha sekrece slin atd…

## Poruchy ANS na úrovni mezencephala a diencephala

- součástí diencephala je **<u>hypothalamus</u> s <u>hypofýzou</u>**, **talamus**, **epitalamus** i **epifýza**
    - v hypothalamu je **centrum hladu/sytosti**, **termoregulační centrum**, **centra pro látkovou přeměnu a centrum vazomotoriky** → projeví se to na různých úrovních (například ↑TT, hypertenze)

## **Hypothalamus** — centrum ANS

- **hypothalamus integruje vegetativní, endokrinní a somatomotorické funkce těla**
    - zodpovědný za regulaci různých homeostatických funkcí (například příjem potravy, hospodaření s elektrolyty a vodou, termoregulace, cirkadiální rytmy)
    - jeho funkce jsou přizpůsobeny požadovaným vzorcům chování (reakce „fight and flight“, nutritivní či sexuální chování) — vyvolány především neurony limbického systému

# Léze hypothalamu

- následek **tumorů, traumat** nebo **zánětů**

## a) léze předního hypothalamu

- **poruchy <u>termoregualce</u> a cirkadiální rytmicity** — zničení ncl. suprachiasmaticus
- projevují se mimojiné **nespavostí**
- **<u>pocit žízně</u>** — léze ncl. supraopticus a paraventricularis — **vyřazení produkce ADH** a oxytocinu

## b) léze intermediálního hypothalamu

- poruchy **<u>termoregulace</u>** a **<u>pocity žízně</u>**
- **omezení výživy:**
  - **léze laterální části — ↓pocitu hladu** – žádný popud k přijímání potravy, nedostatečně se živí a hubnou (vzácně až anorexie)
  - **léze mediální části — žravost** a prostřednictvím hyperkalorického přívodu potravy vznik obezity (vzácně)
- **poruchy tvorby paměti a emocí**

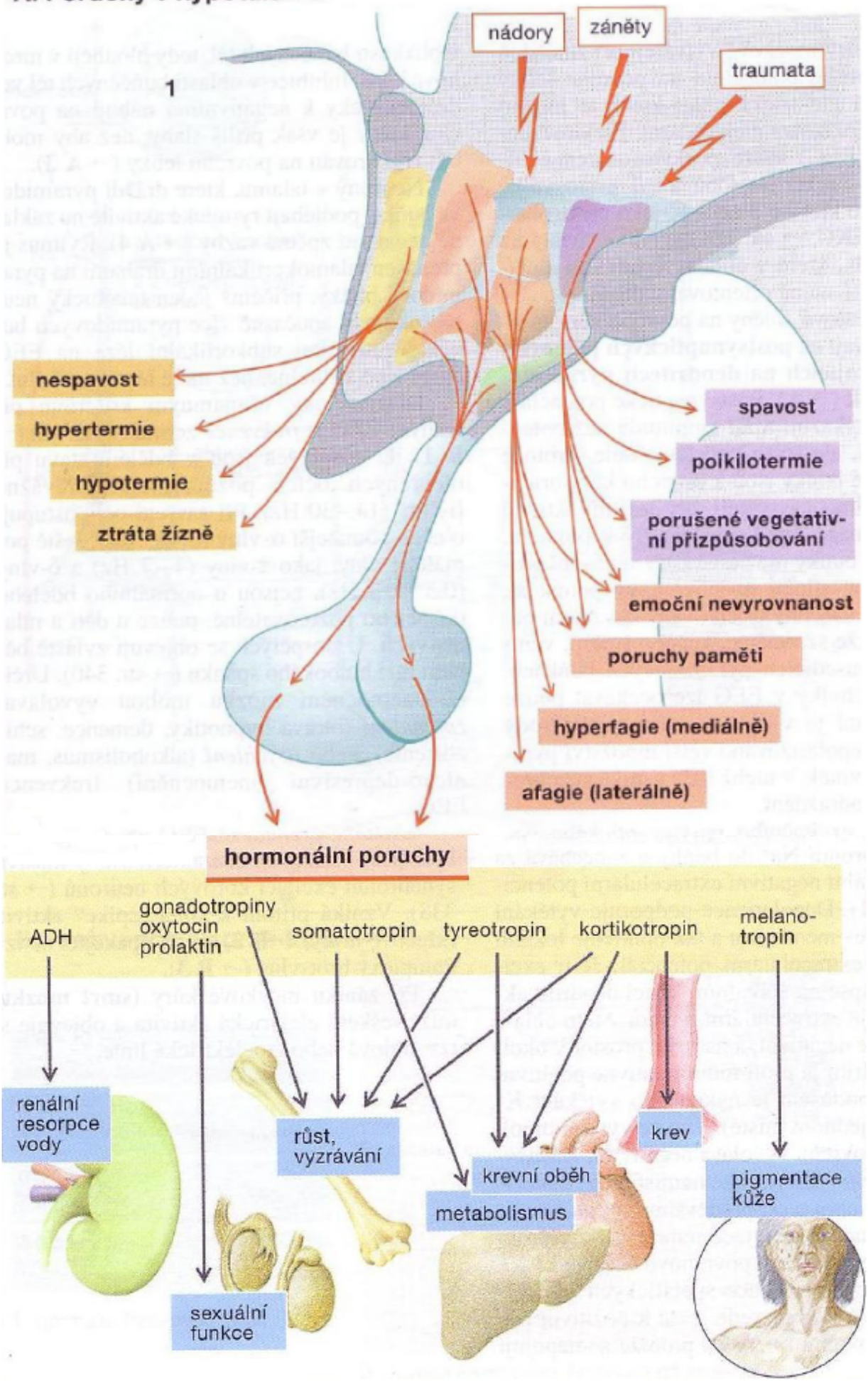
## c) léze zadního hypothalamu

- **vegetativní** a **emocionální poruchy**
- **poikilotermie** (neschopnost udržení stálé tělesné teploty), **nespavost**, výpadky paměti

**+ poškození výdeje hypothalamu hormonů**

- **výpadek produkce ADH** → například diabetes insipidus
- porušená sekrece **gonadotropinů**:
  - ↑uvolňování sexuálních hormonů → předčasné pohlavní dozrávání
  - ↓výdej → poruchy sexuálního dozrávání a neplodnost
- **pohlavní hormony, somatotropin, hormony štítné žlázy** podporují růst do délky
  - ↓ koncentrace → brždění růstu
  - omezené uvolňování → zpomalení uzavření epifyzárních štěrbin, ale i při počátečním pomalejším růstu může nakonec vést k obřímu vzrůstu (kortikotropin prostřednictvím kortizolu tlumí růst do délky)
- především **STH**, **hormony štítné žlázy** a **kortikotropinem** regulované hormony kůry nadledvin zasahují také do metabolismu — porušený výdej → rozsáhlé poruchy metabolismu
- hormony štítné žlázy a kůry nadledvin → výrazný vliv na krevní oběh
- hormony kůry nadledvin působí také na krevní buňky → ↑ erytrocyty, ↑trombocyty, ↑neutrofily a ↓ lymfocyty, ↓plazmatické buňky a ↓eosinofily
  - → ovlivňují transport $O_2$ krví, zástavu krvácení a imunitu

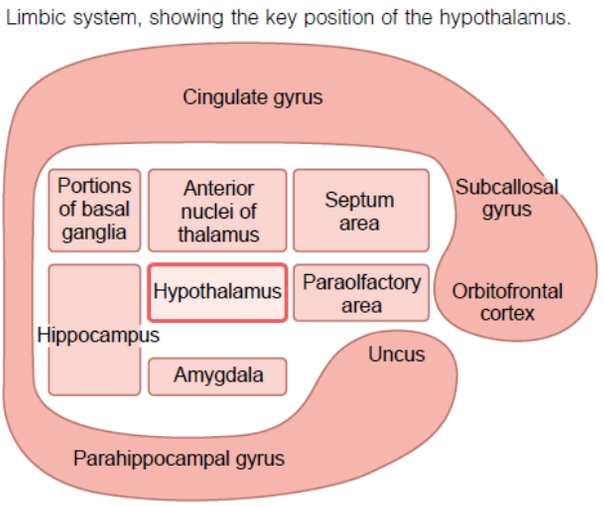
## A. Poruchy v hypotalamu



# Limbický systém

= část mozkové kůry (**orbitofrontální oblast**, **gyrus cinguli**, **hippocampus**, **gyrus parahippocampalis**, **gyrus pyriformis**) a některé podkorové oblasti (**septum**, **amygdala**, **hypotalamus**, **přední talamus**)

- v časných fázích embryonálního vývoje jsou hipokampus, septum, amygdala i hypotalamus uloženy těsně vedle sebe
- dráhy, které je navzájem propojují, jsou přímé a krátké
- s vývojem předního mozku jednotlivé části limbického systému oddálily a vznikla velmi složitá organizace často velmi dlouhých vnitřních spojů.




- **získává aferentní signalizaci ze všech vegetativně řízených orgánů, z korových oblastí a je citlivý na řadu humorálních faktorů**
- **eferentní vlákna kontrolují RF a hypotalamická jádra — corpora mamillaria** a **hypofýzu** — výdej hypofyzárních hormonů (regulují hypotalamo-hypofyzární osu)
  \+ spojení s thalamem (a kůrou) i substantia nigra mesencefala
  - je napojen na ANS
- vedle vegetativně-regulační funkce je **zodpovědný za emocionální chování** a zřejmě i imunitní procesy (vliv hipokampální formace)
- významný je rovněž vztah limbického systému k paměťovým okruhům, nejznámější je tzv. **Papezův okruh**
- funkce — **regulace emočních stavů** (strach, zlost, charakterovou poddajnost či vzpurnost, sexuální chování) určuje **uvědomování si sebe sama** zaznamenáváním a vnímáním viscerosenzitivních impulsů, podstatná účast v **paměti**
  - všechny tyto funkce mohou mít svou odpověď pouze v motorice somatického nebo v činnosti vegetativního systému
  - tzn. zlost nelze vyjádřit jinak než motoricky (například zaťaté pěsti) nebo mimovolně vegetativním systémem (například roztažením cév s následným zrudnutím nebo naběhnutím cév na spáncích + snadno zapomeneme na provedení svěřených úkolů)

## Poruchy limbického systému

1. **psychosomatická onemocnění**
   - potlačování agrese, vzteku, sexuality vede k ↑tonu SNS, hypertonii a tvorbě stresových vředů, může také ↑tonus PSNS s GIT příznaky, s projevy astma bronchiale
2. **poruchy chování**
   - **Klüver-Bucyho syndrom** – selektivní **léze celé amygdaly** vyvolají změnu v chování, přehnanou reakci na všechny objekty, hypoemocionalitu, ztrátu strachu, ztrátu sociálního postavení, společenskou izolaci, hypersexualitu a hyperoralitu
   - porucha časné paměti, abnormální orální tendence, porucha optického rozlišování předmětů, afektivní zvraty,
3. **halucinace, iluze a psychózy** — při poruše dopamin-serotoninergní rovnováhy dochází k postižení mezencefalické dráhy
4. **psychomotorická epilepsie** — ložisko bývá lokalizováno v amygdale či v hypokampu s iradiací do septohypokampálního okruhu

## Septum

a) **léze septa → potlačování agrese, vzteku, sexuality**

b) **dráždění septa → agrese**

## Gyrus cinguli

a) **stimulace gyrus cinguli** → ↓dýchání a cirkulace, změny peristaltiky a sekrece GIT, mydriasa, změny svalového tonu a pohybové aktivity (většinou inhibice), agresivní chování

b) bilaterální zničení u opic → krotká, sociální kontakty nenavazující zvířata

- **chirurgická cingulotomie** byla používaná u pacientů s chronickou bolestí (konvenčně nezvládatelnou), současně zlepšovala deprese

## Amygdala

= okno, kterým limbický systém pozoruje místo člověka v okolním světě — na polovědomé úrovni uvádí v soulad skutečné postavení a možnosti konání jedince s jeho vlastními představami a motivačním úsilím → je zdrojem celého spektra emočních reakcí, pohybujících se od pocitu libosti až ke strachu a hněvu

- jádro netvoří funkční jednotku — je složeno ze skupin jader:
  1. **basolaterální jádra** funkčně souvisí spíše s vědomím
     - stimulace — probuzení a zvyšující se pozornost (zvedání hlavy, mydriasa, rozhlížení se na druhou stranu než je dráždění); silná stimulace provokuje **strach**
       - strach lze vyvolat nejen drážděním amygdaly, ale i temporální kůry (která je na amygdalu napojena)
       - známé jsou pocity strachu před temporální epilepsií
  2. **jádra centrální a mediální** souvisí spíše s funkcemi autonomními
     - stimulace — mlaskání, slinění, olizování, žvýkací pohyby, vyprázdnění rekta a měchýře, inhibice volních pohybů; silná stimulace provokuje zuřivost
  3. **korové jádro** souvisí s čichovými reakcemi
- destrukce způsobují zvýšenou krotkost a redukci agresivity, hypersexualita (lézí kůry těsně vedle amygdaly)
- léze vyvolávají poruchy paměti a učení, mizí pocit strachu
- amygdala je jednou ze struktur CNS s **největší hustotou receptorů pro sex hormony** (ty jsou rozpustné v lipidech a prostupují membránou buněk i buněčnou bariérou)

## Hipokampální formace

- vývojově patřil k čichovému analyzátoru, na jehož základě se zde tvořila závažná rozhodnutí, určující vztah k určitému objektu jakožto zdroji potravy, cíli sexuálního chování, zdroje nebezpečí
- posupně převzal úlohu rozpoznávat to nové a důležité ze všech signálů a řídit reakci na přicházející podnět — později se zde začala tvořit rozhodnutí – přenos informace z krátkodobé paměti do jejích trvalejších složek
- **hlavní rolí je učení a paměť**
  - nejdůležitější pro většinu druhů paměti, ale pro naučení se pohybům se neobejde bez mozečku
  - klinická i experimentální pozorování ukazují, že neexistuje „paměťové centrum“, dobře uložené informace jsou uloženy v distribuované formě a jsou-li již uloženy, hipokamu není dále potřeba; čas potřebný k tomuto uložení není znám (odhad 1 rok)
- pro paměť jsou důležité další limbické struktury
  - pacienti s **Karsakoffovou psychózou** mají těžkou amnesii — výbled buněk v corpus mamillare, ncl. mediodorsalis thalami, amygdale, prefrontální kůře
- zajímavý je vliv na imunitní reakce

# 64 — Ataxie

**TYPY, KLINICKÉ ROZLIŠENÍ, MANIFESTACE + PATOFYZIOLOGIE PORUCH CHŮZE**

# Ataxie

= porucha koordinace pohybů

- projevy — porucha zacílení, odměření, provedení optimálně úsporného pohybu, v klidu se projevuje ↓stabilitou
- **příčiny —** je způsobena **lézí vestibula, mozečku nebo proprioceptivních drah**

## Typy ataxie

### 1. Proprioceptivní (spinální) ataxie

- spinální ataxie vzniká při **poruše zadních provazců míšních —** tzn. když je **porušeno hluboké čití**, ale povrchové čití je zachováno
- doprovází **<u>syndrom zadních míšních provazců</u>**
- příčiny:
  1. **neuroanemický syndrom z nedostatku vitaminu $B_{12}$**
  2. **roztroušená skleróza (sclerosis multiplex)**
  3. **neurosyfilis (tabes dorsalis)**
  4. **infekce HIV**
- klinický obraz:
  1. **titubace** — kolísání ve stoji či při chůzi
  2. **poruchy stoje i chůze** → hrozí pád a zranění; zvýrazní se při chůzi ze schodů, v terénu
  3. **chůze o široké bázi**
  4. **neschopnost udržet směr — „námořnická chůze“**
  5. **nadměrné vymršťování DKK**
  6. **Pozitivní <u>Rombergův příznak</u>** — tj. kolébání a nerovnováha těla při stoji snožmo a pomalá chůze

### 2. Cerebellární ataxie

- příčinou je **léze mozečku či jeho drah**:
  - dráhy do mozečku:
    1. tr. spino-cerebellaris — informace o **poloze trupu** a **končetin**
    2. tr. vestibulo-cerebellares — informace o **pohybu těla v prostoru**
    3. fronto-cerebellární dráhy – informace o **zahájení pohybu**
  - části mozečku:
    1. **vestibulocerebellum** — odpovídá za **kontrolu rovnováhy**
    2. **paleocerebellum —** odpovídá za **napětí antigravitačního svalstva**
    3. **neocerebellum —** odpovídá za **zahájení a provedení volního pohybu**
- klinický obraz:
  - **a) porucha funkce flokulo-nodulárního laloku a paleocerebella**
    - poruchy stoje způsobené **hypotonií** svalů, většinou provázeny **hyporeflexií** — stoj je nejistý o široké bázi
    - držení těla — **spontánní deviace na stranu mozečkové léze**

- chůze vrávoravá a nejistá se širokou bází, **tendence k pádům** na jakoukoli stranu
- **problémy při změně polohy těla** způsobené poruchou koordinace axiálního svalstva
- na rozdíl od spinální ataxie se **nehorší při zavřených očích**

**b) porucha funkce neocerebella**

- zpomalené zahajování a opožděné zastavení pohybů → **hypermetrie** = přestřelování pohybu (narozdíl od hypometrie u parkinsonismu)
- **telebradykinesis** — zpomalování pohybu před jeho cílem
- **terminální tremor** — třes dostavující se a zhoršující se těsně před cílem
- **intenční třes** — ten vzniká při provádění cíleného pohybu
- **dysmetrie** — problém se zacílením pohybu
- **dyskoordinace** — problém součinnosti svalů agonistů a antagonistů při pohybu
- **adiadochokineze** — neschopnost provádět správně rychle alternující pohyby, které vyžadují rychlé a opakované přepojování aktivity svalových agonistů a antagonistů
- **deviace chůze + nystagmus na stranu mozečkové léze**
- **„rebound fenomén“** — pacient působí určitou silou proti nějakému odporu, ale když tento odpor odstraníme, tak není schopen rychle reagovat a tedy rychle snížit svou sílu
- adiadochokineze + asynergie + hypermetrie → celková neobratnost, nepřesnost a neúměrnost při provádění pohybů
- skandovaný zpěv — šeptá → výkřik
- **nehorší se při zavřených očích**

- příčiny:
  1. **vakuslární** — ischemie, hemoragie
  2. **nádory** — nádor mozečku, útlak mozečku nádorem nebo porucha cirkulace liquoru rostoucím nádorem → zvýšení intrakraniálního tlaku až vznik hydrocefalu
  3. **poruchy myelinizace**
  4. **sclerosis multiplex, akutní diseminovaná encefylomyelitida** (u dětí po infekci varicelou)
  5. **toxické vlivy** — alkohol, metabolické změny
  6. **vrozené malformace**

## 3. Vestibulární ataxie

- poškození labyrintu
- **příčiny — kinetózy, nádor, zánět, intoxikace**
- příznaky:
  1. **porucha vnímání rovnováhy a orientace v prostoru, porucha směru pohybu → padá na stranu léze**
  2. **tinitus a vertigo — závratě**
  3. **nystagmus**
  4. **hypacusis — nedoslýchavost, úbytek sluchu**
  5. **vegetativní příznaky**
  6. **pozitivní Rombergův příznak**

# Chůze

**= složitý, složený dynamický pohybový stereotyp**

- pohyb lokomoční — skládá se z jednotlivých kroků
- využívá pravidelného střídání pohybů na DKK — ale zapojen je i trup a HKK
- k jejímu optimálnímu průběhu je třeba **koordinace na všech úrovních řízení motoriky** — na pyramidové i extrapyramidovém systému
- regulační okruhy — současně mícha, mozkový kmen, mozeček, BG, talamus, mozková kůra → aktivace všech proprioreceptorů a exteroceptorů
- mimořádný význam mají **mozeček** a **bazální ganglia**

## Poruchy chůze

- vznikají jako následek poruchy některého z řídících okruhů na ose CNS – PNS – svaly
- typy:

**a) Spastická chůze — centrální obrna**

- **léze v průběhu pyramidové dráhy Þ**
- CMP, DMO

1. **monoparetická** — abdukčně-extenční držení DK, cirkumdukce
2. **paraparetická — nůžkovitá, digitigrádní chůze** (podkladu se dotýkají pouze prsty) = Mikláš

**b) Paretetická chůze — periferní obrna**

- **léze periferního motoneuronu** (poliomyelitida, amyotrofická laterální sklerosa, otrava botulotoxinem)

1. **monoparetická — podlamování končetiny v koleni, tahání končetiny za sebou**
2. **paraparetická — podlamování obou DKK, chůze bez opory nemožná**

**c) Atatická chůze**

- **léze zadních míšních provazců**
- **léze mozečkové**
- **léze vestibulární**
- chůze „opilce“ či „námořníka“ — široká báze, nestejná délka kroků, nadměrné vymršťování DKK, tendence k pádům

**d) Parkinsonská chůze**

- hypokinetická porucha extrapyramidového motorického systému
- krátké drobné krůčky
- končetiny i tělo v semiflexi
- chybění fyziologických souhybů HKK
- tendence k pádům dopředu
- přešlapování na místě při zahajování chůze
- hypsometrie

**e) Choreoatetotická chůze**

- hyperkinetická porucha expů — Huntingtonova chorea
- **chorea** — rychlé, trhavé pohyby aker HKK i DKK, připomínající bizardní tanec
- **atetóza** — pomalejší hadovité pohyby proximálních svalových skupin končetin

**f) Myopatická chůze**

- postižení příčně pruhovaného svalstva — myodystrofie Duchennova, Beckerova
- kolébavý „kachní“ ráz chůze, obtížná chůze do schodů

**g) Artralgická chůze**

- bolestivé postižení jedné DK či míšního kořene — podvrtnutý kotník, ischialgické syndromy
- ve snaze ulevit bolesti pacient přenáší váhu na nebolestivou DK

**h) Hysterická chůze**

- účelová simulace poruchy chůze
- bizardní kolísání
- pády směrem k záchraně
- provazolezecká chůze

# 65 — Kvantitativní a kvalitativní poruchy kognitivních funkcí

**+ DEMENCE, PORUCHY ŘEČOVÝCH FUNKCÍ, PATOFYZIOLOGIE PORUCH SPÁNKU**

# Kognitivní funkce

- zahrnují:
  1. **myšlení**
  2. **paměť**
  3. **učení**
  4. porozumění
  5. vnímání okolního světa a sebe samého
  6. získané činnosti — čtení, psaní, počítání, malování…

# Paměť

**= proces ukládání, uchovávání a vybavování si informací podnětů, zkušeností**

- základní jednotkou neuronální paměti je **paměťová stopa** (je představována konkrétními synapsemi v CNS zejména v limbickém systému — hippocampus a parahypocampální formace)
- 2 formy paměti:
  1. **Deklarativní forma paměti (explicitní)**
     - paměť **pro fakta** (kdo, co) **a události** (kdy, kde)
     - ukládá informace, které musí být vědomě vyvolávány
     - například potřebná pro opětovné poznávání určitých věcí (jablko, zvíře, obličeje)
  2. **Procedurální forma paměti (implicitní)**
     - ukládání **percepčních a pohybových zručností** (jak?)
     - informace se vybavují bez vědomého úmyslu (**automaticky**)
     - například emoční paměť, percepční paměť, motorická paměť
     - nepotřebuje žádnou vědomou aktivitu pro ukládání a reprodukování
     - podílejí se BG, mozeček, motorická kůra, amygdala (emocionální reakce),…
- 2 typy paměti:
  1. **Krátkodobá paměť (pracovní)**
     - jen přechodná, dočasná, protože **nevyžaduje strukturální změny nervové tkáně**
     - obecně informaci udržujeme v krátkodobé paměti do doby, než je informace **a) zapomenuta** nebo **b) uložena do dlouhodobé paměti**
     - **Millerovo magické číslo 7 ± 2 položky**
  2. **Dlouhodobá paměť**
     - **opakováním informace se vytváří paměťová stopa**
     - pro přepis z krátkodobé je nezbytný **hippokampus**
     - je **rezistentnější k patologickým procesům** než krátkodobá

# Amnézie

**= částečná nebo úplná ztráta paměti**

1. **Anterográdní amnétie** — porucha uchování nových skutečností
2. **Retrográdní amnézie** — porucha vybavování starších skutečností, které byly zapamatovány před začátkem postižení

- příčiny amnézie:
  1. **úraz —** po úrazu mozku (může být antero- i retrográdní)
  2. **neurodegenerativní onemocnění**
  3. **otrava chemickými látkami, drogy, léky** (například otrava CO)
  4. **ischémie a hypoxie —** např. infarkt a. cerebri posterior (zásobuje hippokampus)
  5. **alkoholismus** → vede ke **Korsakově psychóze**
  6. **zánět**
  7. **deficit vit. $B_1$**
  8. **psychogenní —** například po značně stresové situaci (uvidíš po zkoušce)

# Poruchy paměti

## 1. Kvantitativní poruchy paměti

- projevují se **snížením či úplnou ztrátou paměťové výkonnosti** (event. i zvýšení)

**A) Hypoamnézie — ↓výkonnost paměti**

**a) globální hypoamnézie** — postiženy jsou všechny kvantitativní ukazatele

**b) parciální hypoamnézie** — postiženy jsou jen některé z vlastností paměti

- nejčastěji při organickém postižení CNS (úraz, únava, hypnotika, některé ABT, alkohol, elektrošoky)

**B) Hyperamnézie — ↑výkonnost — nepřiměřené pamatování si něčeho**

- nadměrně a neúčelně zapamatování obsahů, které souvisí s bludnou produkcí
- selektivní hypermnézie se může vyskytovat u některých psychogenně podmíněných onemocnění
- například **posttraumatická stresová porucha** — jedinec má detailní vzpomínky na události netýkající se jeho traumatu

## 2. Kvalitativní porucha paměti

- projevují se poruchami paměti **s nepřesností a nespolehlivostí vzpomínek**
- informace jsou **špatně uložené, vzpomínka je zkreslená a nepřesná**

1. **Konfabulace** — doplňování chybějících vzpomínek vymyšlenými
   - výmysly, smyšlenky, které mají zaplnit mezery v naší paměti.
2. **Paramnézie** — tzv. **chorobné zkreslení** zapamatovaného obsahu
   - vybavená vzpomínka je pak nepřesná, zkreslená, je však zachován subjektivní pocit, že reprodukce je přesná, správná
3. **Ekmnézie — porucha časové lokalizace** pro danou paměťovou stopu
   - například pacient řekne, že byl na dovolené před 10 lety, ikdyž tam byl loni
4. **Kryptomnézie** se může vyskytnout i u psychicky normálních jedinců
   - pacient je přesvědčen o tom, že někdo něco udělal, přestože to udělal někdo jiný (nedělá to kvůli sekundárnímu zisku)
5. **Bájivá lhavost (pseudologia phantastica)** — sdělování vybájených zážitků, obvykle dramatické popisy, kde je pacient hlavním hrdinou

# Demence

= **patologické snížení intelektuální kapacity jedince (↓IQ)**

- na rozdíl od Korsakovovy psychózy (tj. hlavně porucha **paměti**) jsou porušeny i **ostatní kognitivní funkce**
- může být buďto jako jeden (izolovaný) příznak anebo je součástí některého syndromu (jeden z mnoha příznaků)
- v podstatě každý patologický proces postihující mozkové hemisféry může způsobit demenci
- mezi první příznaky patří například **nepochopení situace, neschopnost vyřešit problém** (který by normálně ten jedinec vyřešil)

## A) Kortikální demence

### 1. Alzheimerova choroba

= neurodegenerativní onemocnění postihující hlavně starší lidi

- **mozková kůra atrofuje**, obsahuje oblasti s chybějícími neurony, tzv. **senilní plaky** a v nich je nahromaděný **Aβ-amyloid**
- onemocnění se vyskytuje sporadicky (bez familiárního výskytu) ale v 5-10% dědičně
- **patogeneze — mutace pro gen APP vytvářející β-amyloidní peptidy —** tyto peptidy pak agregují a vytváří **Aβ-amyloid** → ten **aktivuje mozkové fagocyty (oligodendroglie)**, které pak produkují látky (jako například NO) **navozující apoptózu**
- příznaky — zhoršující se ztráta paměti, porucha orientace, řeči, nakonec změna osobnosti

### 2. Pickova nemoc

- na rozdíl od Alzheimerovi nemoci neatrofuje mozková kůra difuzně, ale atrofií je hlavně postižen **frontální a temporální lalok** — proto porucha pohybu a jazykových funkcí

## B) Subkortikální demence

- jsou sdruženy s poruchami pyramidové i extrapyramidové dráhy, mozečku a motoriky

1. **Huntingtonova chorea**
2. **Parkinsonova choroba**
3. **Creutzfeld-Jacobova nemoc**
4. **HIV**
5. **nádory, toxiny**

# Řeč

= **kognitivní funkce** řízená velkými oblastmi mozkové kůry — proces řeči je komplexní děj, který můžeme rozdělit na mluvenou řeč a psané slovo:

1. **porozumění mluvené řeči** – sluchový vjem snímán v **primární sluchové kůře**, poté je pochopen v senzorickém **řečovém centru (Wernickeovo centrum pro porozumění řeči)**
2. **porozumění psanému slovu** — vjem snímán **primární a sekundární zrakovou** oblastí, poté je vyhodnocen v **area 39**
3. **provedení řečového kódu — Brocovo motorické centrum pro tvoření řeči (area 44)**

- až u 80 % lidí jsou řečové funkce vázány na levou hemisféru

## Afázie

**= porucha řeči (tvorby či porozumění řeči)**

- příčiny — traumatické nebo ischemické poškození (a. cerebri media) levé hemisféry

### 1. Wernickeova afázie (senzorická)

- vzniká při postižení temporálního laloku, kde je Wernickeovo centrum
- projevuje se tím, že pacient **nerozumí mluvenému ani psanému slovu — pacient hovoří plynule, ale nesrozumitelně**
- pacient působí jako cizinec nacházející se v zemi, kde mu nikdo nerozumí a navíc nerozumí ani sám své řeči

### 2. Brocova afázie (motorická)

- vzniká při postižení čelního laloku, kde je Brocovo centrum
- projevuje se tím, že pacient **rozumí mluvenému i psanému slovu**, ale sám není schopen mluvit ani psát

# Spánek

= aktivní rytmický proces, během kterého se periodicky střídají 2 jevy:

1. **non-REM fáze (synchronní)** — slouží k regeneraci somatických funkcí
2. **REM fáze (paradoxní)** — slouží k regeneraci mozkových funkcí

- v dospělosti převažuje non-REM v poměru 4:1
- je nezbytný (nejdéle vydržel člověk 11 dní nespat, pak na to umřel)
- je nezávislý na zevních podmínkách — potlačena vnímavost, snížená aktivita SNS (takže mírná převaha PSNS)

## Poruchy spánku

### A) Insomnie

**= snížení kvality i kvantity** — charakteristická potíži s usínáním a/nebo předčasným probouzením (s příznaky podráždění, únavy atd.)

- příčiny:
  1. **úzkostná neuróza**
  2. **deprese**
  3. **u dětí, když mají roupy**

### B) Hypersomnie

**= zvýšení kvantity a kvality**

- může být příznakem **organického** i **toxického poškození mozku** (ale i při neurózách – deprese)
- příčiny:
  1. **encefalitida**
  2. **epilepsie**
  3. **nedostatek orexinu**
- **narkolepsie** — záchvatocité epizody spánku (5–30 min) přes den
- **kataplexie** — emoce vyvolá ztrátu tonu a REM spánek

### C) Kvalitativní poruchy spánku

- somnambulismus (náměsíčnost)
- noční děs a noční můra

# Syndrom spánkové apnoe

= opakovaná (i 300x za noc) **dočasná zástava dechu** (**apnoická pauza**) v REM spánku trvající 15-90 s, po níž následuje krátké probuzení — $p_aO_2$ poklesne pod 6 kPa, saturace pod 70%

- apnoická pauza vede k přechoné hypoxemii → hypoxie vede k probuzení a náhlé obnově dýchání — **v okamžiku probuzení dochází k aktivaci sympatiku a mohutné adrenergní reakci (vlivem hypoxie a ↑$p_aCO_2$) → přechodné ↑TF a ↑TK → proto komplikace**, známky aktivace EEG
- spánek je fragmentovaný, chybí hluboká stadia non-REM spánku a chybí i REM spánek → nemocný je ospalý přes den

- často provází Pickwickův syndrom, může k ní docházet i u zdravých osob
- příčiny — nejčastěji vznik **přechodné obstrukce dýchacích cest v důsledku ochabnutí svalů v oblasti nazofaryngu (<u>obstrukční forma</u>)**, méně často **porucha ventilace během spánku (<u>centrální forma</u>) —** porucha činnosti dechových center ve spánku s následným znehybněním bránice a mezižeberních svalů a následným přerušením dýchacích pohybů z nedostatku jejich stimulace
  - u obstrukční formy pozorujeme zvýšené respirační úsilí, u funkční formy ne
  - predispozice — muži s krátkým krkem a obezitou nejčastěji mezi 40–60 lety, u žen je pravděpodobný ochranný účinek progesteronu
  - CAVE u novorozenců a kojenců (centrálního původu) je jednou z příčin náhlé smrti
- příznaky:
  1. zástavy dechu ve spánku, lapání po dechu, opakované probouzení (i chrápání)
  2. **bolesti hlavy po probuzení**
  3. únava, insomnie, nadměrná spavost
  4. xerostomie
  5. příznaky deprese
- důsledky a komplikace:
  1. **systémová arteriální hypertenze**
  2. **ICHS (syndrom spánkové apnoe mnohonásobně zvyšuje riziko KVS chorob)**
  3. **CMP**
  4. srdeční arytmie, srdeční selhání
  5. plicní hypertenze, cor pulmonale
  6. sekundární polycytemie
- terapie — přenosné respirátory, chirurgické úpravy anatomie horních cest dýchacích, léčba obezity, abstinence alkoholu před spánkem

# 66 — Patofyziologie poruch prokrvení mozku

**MOZKOVÁ ISCHEMIE, MOZKOVÝ EDÉM**

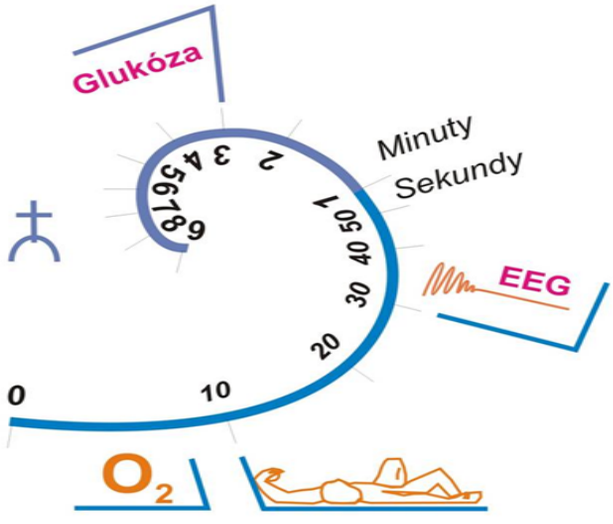
# Ischemie mozku

- stálý průtok krve mozkem — **50 ml/min/100 g** (tj. 700 ml/min)
- tento průtok je zachován v rozmezí tlaku 60–150 mm Hg
- **funkční práh 20 ml/min/100 g** → pod 20 ml/min/100 g nastávají funkční ale reverzibilní změny
  - manifestuje se oploštěním záznamu EEG
- **infarktový práh 10 ml/min/100 g** → pod 10 ml/min/100 g po 5 min nastávají ireverzibilní změny

## Spirála smrti

- **časový průběh** změn při ischemii mozku

| Čas | Děj |
|---|---|
| 8 s | spotřeba veškerého $O_2$ |
| 10-12 s | bezvědomí |
| 30-40 s | vymizení odezvy na EEG |
| 3-4 min | spotřeba veškeré glukózy, začíná smrt buněk |
| 8-9 min | smrt mozku (u hypotermie později) |




- výjimkou je **hypotermie** — snížen metabolismus

**Reakce vazomotorického centra na hypoxii**

- zprvu **masivní aktivace sympatické ANS** (tzv. **ischemická odpověď CNS**) — poslední krizové opatření pro zvýšení perfuze
- **po 15 min** se unaví a aktivita centra postupně vyhasíná

**Etiologie lokální ischemie mozku**

1. **ateroskleróza**
2. **trombóza, embolizace** (nejčastěji trombembolie)
3. **cévní spazmus**
4. **poruchy vlasnosti krve** (hyperviskózní syndrom…)
5. **vaskulitidy, aneuryzma, hemoragie**

**Etiologie globální ischemie mozku**

1. **okluze karotid**
2. **selhání cirkulace**
3. **selhání respirace (+ moc $CO_2$ tlumí dechová centra)**
4. **otrava CO**

# Cévní mozková příhoda (CMP)

= **soubor příznaků vznikající na podkladě mozkové ischemie**

= 2. nejčastější neúrazová příčina mortality

- může být:
  - **A) ischemická (iCMP)** — například na podkladě trombózy
  - **B) hemoragická (hCMP)** — na podkladě prasklého aneuryzmatu

### Klinický obraz

1. **spadlý koutek**
2. **hypomimie**
3. **porucha řeči**
4. **porucha motoriky**
5. **bolesti hlavy**
6. **závratě**
7. **poruchy zraku**

## Klasifikace CMP

### 1. TIA (tranzitorní ischemická ataka)

- **epizoda fokálních** příznaků vyvolaná nedostatečnou dodávkou $O_2$ do CNS
- většinou na podkladě mikroembolizace nebo cévního spazmu
- **náhlý začátek, příznaky vymizí do 24 h a nezůstávají následky!**

### 2. RIND (reverzibilní ischemický neurologický deficit)

- upravuje se déle než 24 h
- nakonec nezanechává následky

### 3. Infarkt mozku

- deficit je trvalý a k úpravám nedochází (nebo jen mírné zlepšení)
- zanechává trvalé následky

## Buněčné změny při ischemii

- ischemie = nedostatek $O_2$ — neschopnost aerobního metabolismu → **přechod na anaerobní (málo efektivní, výtěžek 2 ATP oproti 36) → vypotřebování ATP a nedostatek → porucha membránových ATPázových pupm → ↑$Ca^{2+}$ a ↑$Na^{+}$ v ICT, v ECT ↑$K^{+}$ → apoptóza, nekróza neuronů**
- při lokální ischemii je kolem centrálního ireverzibilního poškození oblast tkáně, která je také zasažena hypoxií, ale ne tak moc, aby vznikaly ireverzibilní změny — tzn. je to oblast částečně nebo úplně reparabilní, tzv. **mozkový stín**

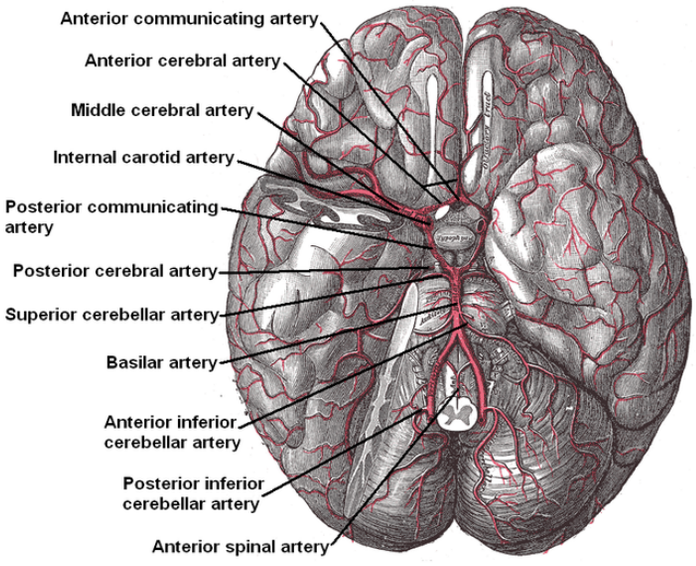
### Terapie

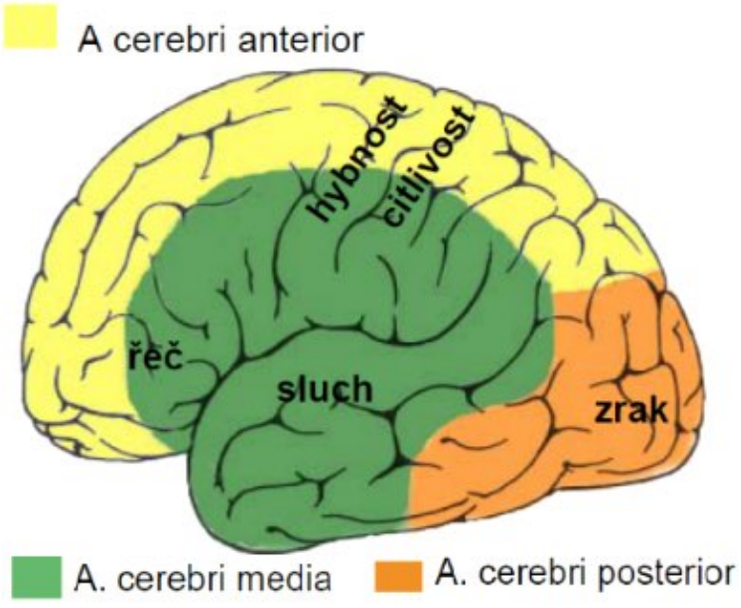
1. **trombolytická terapie**
   - pro-urokináza**, streptokináza**
   - **tkáňový aktivátor plasminogenu** (do 3 hodin!)
2. **neuroprotektiva – blokace části ICH kaskády**
   - blokátory NMDA kanálů (Mg) — ↓ aktivace
   - inhibitory NOS
3. **antitrombotická terapie (Acylpyrin)**
   - léčba epileptických záchvatů — benzodiazepiny; (záchvaty E náročné, ↑ potřeba $O_2$)

## Klinická symptomatologie CMP

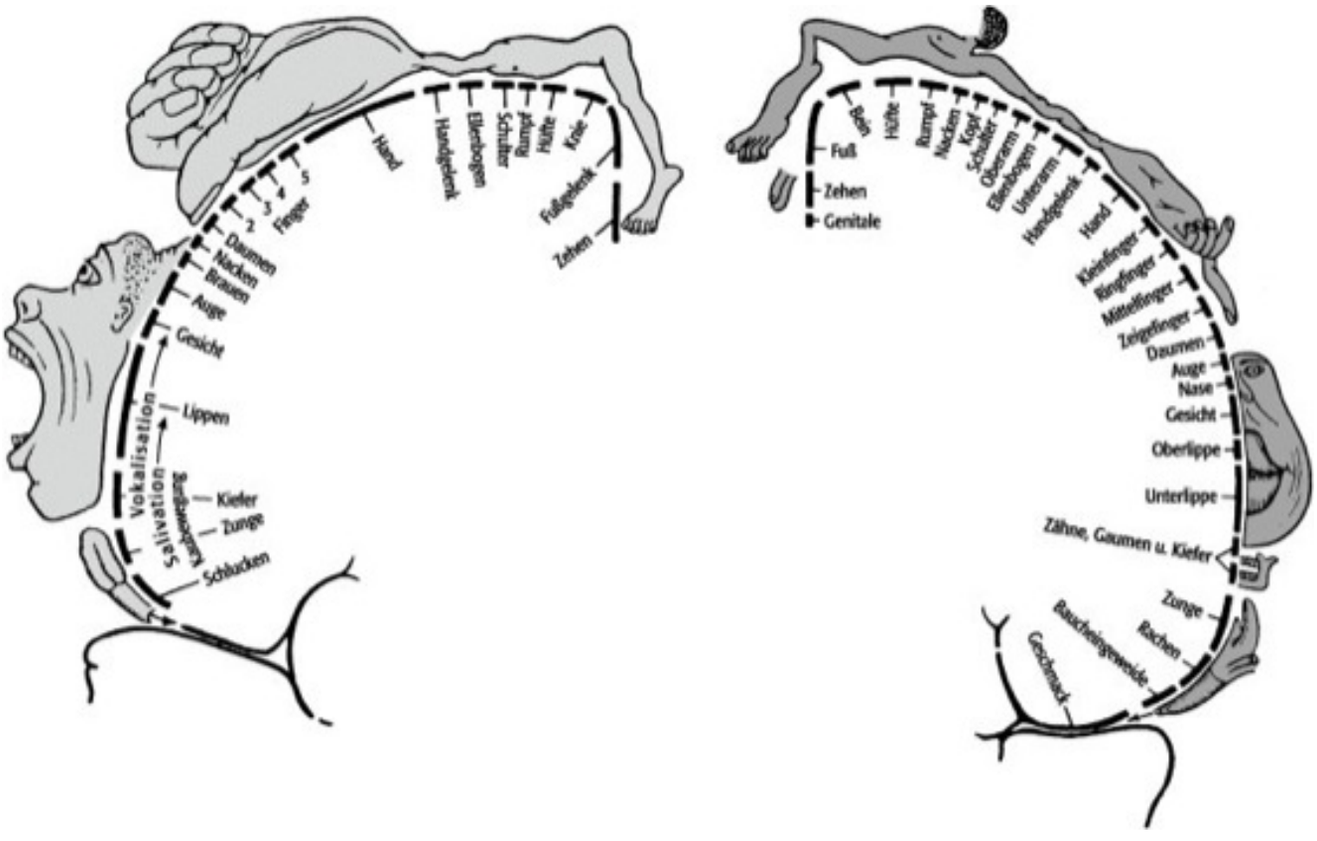
- dána podle postižené oblasti zásobené cévou
- **a. cerebri med. (nejčastěji)**
  - **kontralaterální svalová slabost a spasticita** (hlavně mimické svaly a akra mimo DK) a **hemianestezie**
    - z důvodu vyřazení laterálních gyrus praecentralis a gyrus postcentralis
  - **stočení očí** — z poruchy zrakových motorických polí (frontální okohybné pole)
  - **motorické a senzorické poruchy řeči (Brocova a Wernickeova area dominantní hemisféry)**
  - **poruchy prostorového vnímání**, **apraxie** a **hemineglekt** (parietální laloky), (hemineglekt = ignorování kontralaterální poloviny těla a okolí na této straně)
- **a. cerebri ant. (vzácná, spíš mysli na nádor)**
  - kontralaterální hemiparézy a výpadky čití (výpadek mediální části gyrus praecentralis a gyrus postcentralis)
    - hlavně DK (homunkulus má mezi hemisférami nohy)
  - obtíže při řeči (poškozením suplementární motorické kůry)
  - oboustranný výpadek vede poškozením dolní části frontálního laloku a části limbického systému k apatii
- **a. cerebri post.**
  - **poruchy zraku** (hlavně kontralaterální homonymní hemianopsie – primární zraková kůra)
    - při oboustranném uzávěru — oslepnutí
  - výpadky paměti (dolní spánkový lalok)
- **a. choroidea ant.**
  - **hypokineze** — postižení BG
  - **hemiparéza** — capsula interna
  - **hemianopsie** — tractus opticus
- **a. communicans post.**
  - k talamu – poruchy citlivosti
- **a. basilaris**
  - obrna všech končetin a očních svalů, kóma
  - infarkty větví a. basilaris mohou poškodit mozeček, střední mozek, Varolův most a medulu oblongatu — následky:
    - závrať, nystagmus, hemiataxie (mozeček a n.vestibularis)
    - Parkinsonova choroba (substantia nigra), kontralaterální hemiplegie a tetraplegie (pyramidová dráha)
  - ztráta bolestivého a tepelného čití v ipsilaterální polovině obličeje a kontralaterálních končetinách (n.V a tr. spino-talamicus)
  - hypakuze (n. cochlearis), ageuzie (n. tractus solitari), singultus (RF)
  - ipsilaterální ptóza, mióza a anhidróza obličeje (Hornerův syndrom při výpadku sympatiku)
  - paréza měkkého patra a tachykardie (n. X.), obrna jazyka (n. XII.), svěšení ústního koutku (n. VII.), šilhání (n. III. a VI)
  - pseudobulbární paralýza s obrnou svalů ale zachovaným vědomím

## Anatomie mozkových cév




## Motorický a senzitivní homunkulus



# Mozkový edém

= **abnormální kumulace tekutiny v mozkovém parenchymu (intra- či extracelulárně)**

- mozek je po osifikaci lebečních švů obklopen nepoddajnou schránkou — objemové rozpínání už není více možné
- ↑IC nebo intersticiálního objemu nejprve probíhá na úkor **likvorového prostoru** (postupně kolabuje) → poté prudce → **↑nitrolební tlak**
  → následující stlačení cév vede rychle k **masivnímu omezení krevního průtoku** mozkem

## Klasifikace

- podle rozsahu:
  1. **generalizovaný** — nejčastěji v důsledku hypoxie
  2. **ložiskový** — nejčastěji v důsledku kontuze a intracerebrálního hematomu
- podle patofyziologie:

### A) Extracelulární mozkové edémy (intersticiální)

1. **Vazogenní**
   - příčina — nádory a záněty mozku, infekce, infarkty mozku
   - patogeneze — **↑permeabilita mozkových kapilár → zvýšená filtrace proteinů → ↑onkotický tlak intersticia → intersticiální otok**
     - nebo při poruše HEB, kdy se normálně pevná spojení tight junctions rozvolňují a tekutina uniká do intersticia
2. **Intersticiální**
   - patogeneze — vzniká při **akutním bloku odtoku liquoru → obstrukční či hyporesorpční <u>hydrocefalus</u> → narůstá hydrostatický tlak liquoru →** přestupuje **transependymálně z komor do bílé hmoty**
   - **příčiny — trauma, hemoragie, infekce, nádory**
3. **Hydrostatický**
   - vzniká při **akutní systémové hypertenzi** zvýšením hydrostatického tlaku krve nebo při městnání krve v žilách → v obou případech nedochází k úniku proteinů
4. **Hypoxiký**
   - patogeneze **— vazodilatace + narušení HEB**
   - **příčina** — edém u horolezců

### B) Intracelulární mozkové edémy

5. **Cytotoxický**
   - **příčina — hypoxie buněk** (z ischemie či úrazku)
   - patogeneze — hypoxie buněk = **nedostatek ATP → zastavuje se Na/K-pumpa → $Na^+$ přestupuje do ICT a s ním voda → edém buněk** (ICT edém, v ECT se snižuje osmolarita — vzniká hypoosmolární dehydratace)
6. **Hyposmotický**
   - **příčina — hypoosmolární plazma** (například hyponatremie, hypochloremie, otrava čistou vodou, hypersekrece ADH)
   - patogeneze — **hypoosmolární plazma → nasávání vody do buněk za účelem vyrovnání osmotického gradientu**

a) **chronická hyponatremie (↓$Na^+$)** — déle než 48 h
   - rozvoj edému částečně omezován úbytkem elektrolytů (a jiných osmoticky aktivních látek) z ICT neuronů
   - rychlá korekce natremie může způsobit **demyelinizační syndrom** → poškození mozku s trvalými následky až smrt
   - léčba — prvně podáme **ureu**, ta volně přestupuje do ICT a nahrazuje úbytek osmoticky aktivních elektrolytů, poté až podáváme pomalou infuzi NaCl
   - **natremie by se neměla zvyšovat rychleji jak 12 mmol/den**

b) **akutní hyponatremie (↓$Na^+$)**
   - může způsobit **encefalopatii, křeče, bezvědomí i zástavu dechu**
   - demyelinizační syndrom hrozí méně — možná rychlejší terapie

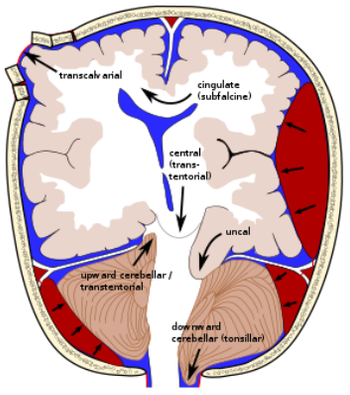
## Terapie mozkého edému

- **hyperventilace** — vyventilování ↑$CO_2$ → **↓$pCO_2$** → **vazokonstrikce** (dokáže trochu zmírnit mozkový edém)
- **osmotická diuretika** (Furosemid, Manitol) — ↑osmolarita v řečišti → vytahuje $H_2O$ z mozku + vylučování $H_2O$ ledvinami
- **zvýšení osmolarity plazmy** (Manitol)
- **glukokortikoidy** — u vazogenních edémů
- **barbituráty** — ↓potřeby metabolických nároků mozku
- **kraniální dekomprese** – chirurgie – u kraniálního krvácení
- profylaxe záchvatů

# Intrakraniální tlak

= je dán **objemem lebeční dutiny** a **objemem mozkové tkáně, krve** a **mozkomíšního moku** — normálně 5–10 mm Hg

- pro intrakraniální prostor platí:
  1. **ohraničen skeletem — má stálý objem 1700 ml**
     - z toho 80% tvoří mozkovou tkáň
     - 10% tvoří krev z mozkových cév
     - 10% tvoří liquor v komorách a subarachnoidei
  2. **neměnný** — ohraničen skeletem a vzhledem k vysokému obsahu vody nestlačitelný
- **jakékoliv ↑objemu některé ze složek** (mozková tkáň, krev, liquor — otok, krvácení, hydrocepfalus i nádor) **je kompenzováno ↓objemu ostatních složek** (krev, liquor)
  - zprvu je stav kompenzovaný tím, že se sníží produkce likvoru a zvýší jeho resorpce
  - dále je kompenzace jen částečná díky sníženému objemu cirkulující krve (ale perfuze se se ještě nemění, protože se zvyšuje systémový arteriální tlak)
  - bez terapie se vyvíjí **dekompenzované stádium — ↑ intrakraniální tlak → ischemie mozku** (ta vede k ↑$p_aCO_2$ → to vede k vazodilataci → to vede k ještě většímu zhoršení nitrolební hypertenze), **hernie mozku**
  - kompenzační schopnosti jsou normálně poměrně omezené (výjimkou jsou děti (protože jim roste lebka, pacienti s atrofií mozku)




  - vyčerpané kompenzační mechanismy vedou ke ↑intrakraniálního tlaku (ICP) a stoupající **nitrolební hypertenze** vede ke zhoršování mozkové perfúze a herniacím mozkové tkáně

## Nitrolební hypertenze

- příčiny:
  1. **poruchy cirkulace liquoru**
  2. **mozkový edém (nejčastější příčina)**
  3. **↑objemu krve**
     a) **intracerebrální krvácení (hCMP)**
     b) **intrakraniální hematomy** (poranění subdurální, epidurální, subarachnoidální)
     c) **vazodilatace** (například výšková nemoc – v důsledku hypoxie povšechná vazodil.)
  4. **nádor (event. nádorová metastáza)**
  5. **benigní intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri)**
     - v souvislosti s hormonálními změnami (menstruační cyklus, těhotenství, myxedém, léky (HA, tetracyklin)

## Symptomy zvýšeného intrakraniálního tlaku

- bolesti hlavy, nevolnost, zvracení, omezení vědomí (mimojiné z důvodu ↓ průtoku krve)
- konvergentní strabismus (stlačením n. IV), rozmazané vidění až ztráta zraku, obrna n. III a n. IV, široká, na světlo nereagující pupila (stlačením n. III)
- porucha pohledu vzhůru — **Parinaudův syndrom**
  - při kompresi centrální části mozku v oblasti hlavových nervů (nádory kolem chiasma, obstrukční hydrocefalus)
- vlivem tlaku v mozku → znemožnění odtoku lymfy z očního pozadí lymfatickým kanálem v centru zrakového nervu do intrakraniálního prostoru → v místě výstupu n. II lymfa městná a vyklene papilu — **městnavý edém papily**
- **Cushingův reflex**
  - **↑intrakraniálního tlaku → komprese cév vasomotorického centra → ischemická odpověď CNS → povšechná vazokonstrikce — ↑ TK nad hodnotu intrakraniálního TK → obnovení průtoku cévami vazomotorického centra**
- **bradykardie** a **hypertenze** (kompresí mozkového kmene)
- komprese mozkového kmene má za následek okamžitou smrt
- konečně hrozí výhřez části mozku skrze **tentorium cerebelli** nebo **foramen occipitale magnum**

# 67 — Patofyziologie epilepsie

**TYPY, PŘÍČINY; ODLIŠENÍ OD JINÝCH ZÁCHVATOVITÝCH ONEMOCNĚNÍ (STRUČNĚ).**

# Epilepsie

= skupina onemocnění projevující se epileptickým záchvatem

- **epileptický záchvat** — **náhlá** a **přechodná porucha mozkové činnosti,** která je charakteristická poruchami **vědomí**, **křečemi, mimovolními pohyby, vegetativními projevy, poruchou paměti** a **změnami na EEG**
- **příčiny jsou značně komplexní a různorodé**
- výsykt v populaci asi 3-5% (u dětí 0,5-1%)

## Patogeneze záchvatu

- záchvat vzniká jako důsledek abnormálně **zvýšené a současně synchronizované elektrické aktivity skupiny neuronů** (je to důsledek **nekontrolovatelné synchronní salvy výbojů** skupiny mozkových buněk)
  - tato skupina neuronů se nachází buď jen v jedné, anebo v několika oblastech mozkové kůry a šedé hmoty
  - některé oblasti jsou výrazně epileptogenní — například temporální lalok
- klinické projevy odráží oblast mozku, kde výboj začal — tzv. **epileptické ložisko** (**penumbra**)
  - epileptické ložisko tedy představuje různě velkou oblast, v níž jsou neurony s patologickou elektrickou aktivitou (s takovou aktivitou, kdy u nich dochází k **paroxysmálním depolarizacím)**
  - to je u nich dáno:
    1. **snížením inhibičních vlivů — vlivů GABA a glycinu Gly**
       - GABA po vazbě na GABA receptor vyvolá hyperpolarizaci membrány tím, že otevře kanály pro influx $Cl^-$ — proto se také v terapii využívají antiepileptika ,která se váží jako agonisté na GABA receptory
    2. **zvýšením excitačních vlivů — vlivů glutamátu Glu a ACh**
       - **glutamát** po vazbě na **NMDA receptory** otevírá **$Ca^{2+}$ kanály** pro influx $Ca^{2+}$ — proto se také v terapii využívají antiepileptika, která působí jako antagonisté NMDA receptorů
    3. u některých forem **je porucha $Ca^{2+}$ kanálů → influx $Ca^{2+}$ → to otevře další kationtové kanály → důsledkem je masivní depolarizace**
- v centru ložiska je **depolarizace**, ale na okraji ložiska je naopak **hyperpolarizace,** která **brání šíření epileptického záchvatu** do dalších oblastí kůry (to se také projeví některými **zánikovými jevy** jako například ztrátou řeči)

## Příčiny epilepsie

**A) primární (vrozené)**

1. mutace receptoru pro GABA či glutamát
2. mutace $K^+$ kanálů nebo $Ca^{2+}$ kanálů
3. vrozené mozkové malformace

**B) sekundární (získané)**

1. traumata mozku (gliová jizva)
2. nádory, krvácení, abscesy v mozku
3. ischemie, hypoxie mozku
4. otravy (alkohol)
5. hypoglykemie, ↓Mg, ↓Ca
6. nedostatek spánku
7. opakované dráždění mozku — blikající světla, akustické podněty
8. záněty, horečky, edém mozku
9. těhotenství
10. hyperventilace → hypokapnie → vazokonstrikce v mozku → hypoxie
11. infekce mozku

## Typy záchvatů

- **podle topografie** — podle toho, kde se nachází ložisko:

### A. Fokální typ

- epileptické ložisko je definováno (například lalok, hemisféra, půlka kůry)
- z něj vzniká buďto záchvat:
  1. **Parciální** — ložisko je lokalizovatelné
  2. **Centrální** — rozšířený do okolí, vzniká z parciálního

### B. Difúzní typ

- záchvat vzniká v **centroencefalické** oblasti mozku (**modulační talamokortikální oblasti**), odkud se šíří do mozkové kůry

- **podle etiologie** — podle toho, jaký faktor ho vyvolal:

### I. primární

- příčina záchvatu není známa
- je charakteristická opakovanými záchvaty s nástupem v dětském období a v adolescenci
- existuje genetická predispozice

### II. sekundární

- epileptogenní faktor znám (například jizvení po traumatu)
- je charakteristická opakovanými záchvaty
- není prokázána genetická dispozice

# Parciální záchvaty

- vznikají fokálně a trvají 30–120 s
- rozdělení podle symptomatologie:
  - **a) jednoduché parciální záchvaty**
    - bez poruch vědomí s jednoduchou symptomatologií (například motorické svalové záškuby na jedné straně těla)
    - počátek v kterékoliv části mozku a symptomatologie je projevem postiženého okrsku (například postižení gyrus praecentralis → motorická aktivita na kontralaterální straně)
  - **b) komplexní parciální záchvaty**
    - s poruchami vědomí + komplexní symptomatologií
    - často vznikají ve frontálním nebo temporálním laloku
    - po odeznění jsou časté stavy zmatenosti
- **oba mohou druhotně generalizovat**
- symptomatologie je různorodá
  - začíná těžko definovatelnou „**aurou**“ v oblasti břicha
  - vlastní záchvat se projevuje nejrůznějšími automatismy provázenými psychickými projevy a doprovázen amnézií
- na EEG υ-vlny o f = 4–7 Hz

## 1. Jacksonova epilepsie

- parciální záchvaty s jednoduchými symptomy, šíření v kůře zůstává ohraničené
- pokus se výboj rozšíří na gyrus praecentralis → epilepsie se projeví poruchou motoriky; pokud na gyrus postcentralis → senzorický záchvat
- pacient je v obou případech při vědomí

## 2. Psychomotorický záchvat

- epileptické
- výboj

# Generalizované záchvaty

- **vždy bilaterální a symetrické**
- poruchy vědomí, amnézie
- šíří se difuzně po celém mozku
- mohou být s **křečemi (konvulzivní)** i **bez křečí (non-konvulzivní)**
- typicky má průběh 3 fáze:
  1. **fáze před záchvatem — aura** (ta může chybět)
  2. **samotný záchvat** — trvá i několik minut
  3. **posléze pacient upadá do spánku**

## 1. Tonicko-klonický záchvat — typ grand-mal

- průběh:
  - začíná ztrátou vědomí a pádem, cyanózou, salivací, areflexií zornic
  - poté **tonicko-klonické křeče** postihující prakticky celé svalstvo (zprvu flekční poté extenzní charakter), v průběhu má pacient **amnézii** (necítí bolest) a **apnoi** (kvůli křečím dýchacích svalů), **pokouše si jazyk**, inkontinence moči a stolice

    - po záchvatu se nemocný probírá, cítí se **vyčerpaný**, má **bolesti hlavy,** někdy **usíná,** někdy **inkontinence**, po záchvatu má **svalovou hypotonii, parézu svalů**
  - **záchvat trvá 1–5 min**
  - **na EEG ostré vlny s vysokou amplitudou o frekvenci až 100 Hz**
  - vážnou komplikací je **status epilepticus** — stav, kdy se tonicko-klonické křeče opakují, aniž by pacient nabyl vědomí — je nutné podat benzodiazepiny (zesílí účinek GABA)

### 2. Absence — typ petit-mal

= náhlá krátká porucha vědomí — trvá 5-15 s (často i několikrát za den)

- pacient se **zastaví v činnosti, zahledí se, zastaví řeč, zastaví chování**, strne a zbledne
- nejčastěji u dětí
- na EEG bilaterální symetrické hrotové kmity s frekvencí 3 Hz

## Diferenciální diagnóza

- epileptický záchvat je nutné odlišit od **stavů s poruchou vědomí:**
  1. **synkopy (například vazovagální, kardiální)**
  2. **arytmie s Adam-Stokesovým syndromem**
  3. **migrény**
  4. **hypokalcémie**
  5. **ortostatické hypotenze**
  6. **narkolepsie**
  7. **hysterický (psychogenní) záchvat**
     - většinou se neporaní při pádu na zem a chybí **areflexie zornic**, chybí **↑TK, ↑TF**
  8. **neuralgie n. V**
- významný je hlavně údaj o křečích, který zvyšuje podezření na epileptický záchvat
- **pro dif. dg. je nutná pečlivá anamnéza, také vyšetření psychologem, EEG monitorace, MRI, CT** (hledáme po tumorech, cystách apod. — pak je možné vyléčit pacienty chirurgicky)
- přesná dg. nám pomůže vyhnout se neindikovanému nasazení antiepileptik + samozřejmě nasměřujeme terapii správným směrem
- opožděná dg. epilepsie nevede k ohrožení pacienta — kromě status epilepticus u grand-mal, **opožděná dg. kardiální synkopy může být smrtelná!**

### Souhrn dif. dg. epilepsie

| Synkopa | Epileptický záchvat |
|---|---|
| Spontánní rychlý návrat k vědomí (do 20s) myoklonické záškuby, většinou arytmické, multifokální, není typický vývoj tonicko – klonických křečí, záškuby se objevují až s odstupem po ztrátě vědomí | Delší průběh bezvědomí (3 – 5min)<br>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 vazovagální synkopy) | Po návratu vědomí dezorientace, zmatenost |
| EEG – během synkopy zpomalení nebo oploštění, jinak normální záznam | V EEG může být i mimo vlastní záchvat epileptiformní aktivita |

# 68 — Patofyziologie poruch vědomí, kóma

**KLASIFIKACE, PŘÍČINY, VÝVOJ, MOŽNÉ KOMPENZACE A DŮSLEDKY.**

# Vědomí

**= stav plného bdění, kdy jsme schopni vnímat a správně interpretovat podněty a adekvátně na ně odpovídat**

- obsah vědomí je uložen v **asociačních korových oblastech mozku**
- **klasicky rozlišujeme 2 vědomostní složky:**
  1. **obsahová složka — mozová kůra**
     - **lucidita** (jasnost) — vědomí zachované jak po stránce kvantitativní, tak i kvalitativní (jedinec je vigilní i správně orientován
     - lucidita **nevylučuje poruchu psychické kompozice** (nálada, paměť, intelekt)
  2. **bdělostní složka — ARAS**
     - **vigilita** (bdělost) — vědomí zachované jen po stránce kvantitativní
     - vigilita spojená s neschopností navázat kontakt, představuje **coma vigile**
- 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

## 1. Kvantitativní poruchy vědomí

= omezení obsahu; následek léze mozkového kmene

### a) Mdloba (synkopa)

- náhlá, reverzibilní, bez následků (hypoxie, arteriální hypotenze)

### b) Somnolence (spavost)

- při vědomí, spavý, reaguje i slovně, byť neadekvátně, zpomalená odpověď, sfinktery kontrolovány

### c) Sopor (subkomatózní stav)

- **není při vědomí**, nereaguje na slovní podněty, ↓tlaku a reflexů, nepravidelný dech, **lze probudit bolestivými podněty, sfinktery neovládá**

### d) Kóma

- pacient **není při vědomí, nereaguje na slovní ani bolestivé hmaty, dýchá, může polykat, obranné reflexy jsou pohaslé** (rohovkový, zornicový na osvit), příznaky ANS se mění podle hloubky komatu, sfinktery nekontrolovány
- u lehčího komatu je mydriáza a mírná reakce na osvit
- u těžšího komatu je mióza a u nejtěžšího kómatu je paralytická mydriáza bez reakce

### e) Kóma depassé

- dochází k poškození i základních vitálních funkcí

### f) Vegetativní stav (apatický syndrom)

- dlouhé periodické spontánní otevření očí — zachována funkce ARAS, spojení s mozkovou kůrou přerušeno, nelze navázat kontakt, spontánní dýchání, polykání, zachovalé některé reflexy

## 2. Kvalitativní poruchy vědomí

= změny rozsahu i obsahu vědomí, chybná interpretace; následek léze mozkové kůry

### a) Obnubilace (mrákotný stav)

- nesmyslné jednání při zachovalé prostorové a časové orientaci

### b) Delirium

- porucha časové a místní orientace + halucinace

### c) Amentní stav

- delirium bez halucinací — CMP, epilepsie

### d) Somnambulismus (náměsíčnost(

- nedokonalé probuzení z hlubokého non-REM

# Kóma

- příčiny:

### 1. Poškození koncového mozku

1. **ischémie, hypoxie**
   - trombóza na aterosklerotickém podkladě, embolus
   - respirační selhání
   - krvácení, absces, tumor, léze, či zánět → útlak mozkových cév
   - hypoxie při otravě kyanidem, CO
2. **edém mozku**
   1. vazogenní
   2. cytotoxický
   3. intersticiální
   4. hypoosmotický
   5. hydrostatický
      - hypoglykémie
      - hyponatrémie (hypoosmol. stavy např. Barterrův sy, ↓mineralokortikoidy, nefritis se ztrátou solí…)
      - jaterní encefalopatie (↑ glutamin → otok)
3. **porucha dráždivosti neuronů mozkové kůry**
   - hyperglykémie (→dehydratace)
   - hypernatrémie (→dehydratace)
   - urémie, MAc, RAc (výsledkem je otok buněk)
   - hypertermie (tyreotoxikóza), hypotermie, zánět, neurodegenerativní onemocnění

### 2. Poškození, či útlum ARAS

- farmakologické ovlivnění (alkohol, narkotika, toxiny,…)
- trauma
- dekortikační rigidita (při rozsáhlé oboustranné lézi nad mezencefalem)
- decerebrační rigidita (oboustranné lézi v úrovní mesencephala nebo kaudálního diencephala)

# Dg. kómatu

1. **pacient nereaguje na slovní ani bolestivé podněty**
2. **vyhaslý pupilární reflex, zúžené zornice, vyhaslé obranné reflexy (korneální reflex)**
1. **neurologické vyšetření, laboratoř** (KO, urea, sedimentace ery, osmolalita séra, elektrolyty, krevní plyny, moč, orientační vyšetření na léky)

## 1. Kóma bez ložiskových neurologických nálezů

- metabolická nebo toxická příčina
- při horečce může být indikováno i vyšetření mozkomíšního moku

## 2. Kóma s ložiskovými neurologickými příznaky

- nádor, absces, hematom, mozková embolie, trombóza, krvácení
- RTG lebky, CT
- lumbální punkci neprovádíme při edému papily (indikací může být meningitida)

## Příznaky, které mohou rychle pomoci…

1. **dilatace zornice na jedné straně** (subdurální hematom, aneurysma)
2. **foetor ex ore acetonicus** (ukazuje na diabetickou ketoacidózu)
3. **kontuze lebky** (otřes mozku, krvácení)
4. **ztuhnutí šíje** (subarachnoidální krvácení, meningitida)

## Abnormální postavení očních bulbů

**A. Abnormality laterálního pohledu**

- **deviace bulbů k jedné straně** — například pro pravou stranu zániková léze v pravé mozkové hemisféře, nebo iritační léze v levé hemisféře

**B. Abnormality vertikálního pohledu**

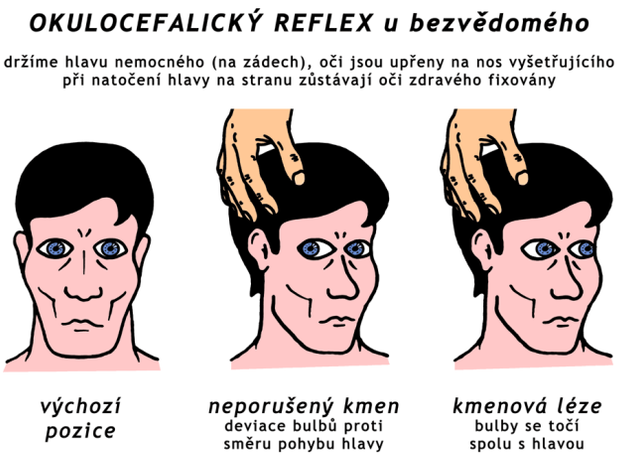
- **deviace bulbů nahoru** — mozečkové hemoragie
- **deviace dolu** — léze v pretektální oblasti, v zadní komisuře (subarachnoideální krvácení, metabolická encefalopatie, léze talamu)

**C. Hertwigův-Magendieho fenomén** — deviace jednoho bulbu směrem nahoru a druhého bulbu směrem dolu (infarkt v oblasti pontu)

**D. Fixovaná střední poloha očních bulbů — totální destrukce mozkového kmene,** intoxikace barbituráty… + papilární poruchy — mióza (toxické poškození, při organické lézi kmene) — **oboustranná kompletní oftalmoplégie**

**E. Okulocefalické reflexy**
**— horizontální a vertikální**

- přítomnost těchto reflexů vylučuje jako příčinu komatózního stavu poškození mozkového kmene na úrovni okohybných jader
- při lézí na úrovni pontu a dolního mezencefala a se tyto reflexy vybaví jen obtížně, resp. chybějí



# Typy kómat

## 1. Hyperglykemické diabetické koma s ketoacidózou

- při DM I. typu, event. DM II. typu při stresové zátěži (↑sekrece antagonistů inzulínu)

= **velmi závažná, reversibilní, život ohrožující komplikace** — porucha proteinové, tukové a sacharidové regulace

- **hyperosmolarita** — vysoká koncentrace glukózy (hyperglykemie)
- **extracelulární dehydratace**
- **toxické působení ketokyselin** — silné neprchavé kyseliny (s výjimkou acetonu) vylučovány ledvinami vázány na báze (vazba na $NH_3$ a na $Na^+$)

## 2. Ketoacidotické koma

- **↓pH → dráždění dýchacího centra → acidotické <u>Kussmaulovo dýchání</u>** (výrazně prohloubené, mírně zrychlené) + **foetor acetonicus**
- **abdominální bolest** (pseudoperitonitis diabetica), redukce motility GIT až paralytický ileus
- prerenální **azotemie**, pokles hladiny sodíku v krvi
- postupná alterace psychických funkcí až koma nebo šok z dehydratace
- mortalita 5-10% — zvláště u dětí s DM I. typu

## 3. Hyperosmolární diabetické koma bez ketoacidózy

= **syndrom glukózové hyperosmolarity, nonketotický hyperosmolární syndrom**

- vzniká méně často — starší nemocní s DM II. typu
- pomalejší vývoj klinického stavu
- **velmi vysoká hyperglykémie** (obvykle > 56 mmol/l)
- **velmi vysoká hyperosmolarita** (> 320 mosm/l)
- výrazná **dehydratace**
- **hyperazotemie** a výrazná **glykosurie**
- jen asi 10% koma a 10% reverzibilní neurologické abnormality
- **komplikace trombembolickými příhodami**

## 4. Laktacidotické koma

- velmi zřídka u stavů **s výraznou tkáňovou hypoxií** → nedostatečné odstraňování kyseliny mléčné játry a ledvinami (kardiální a respirační hypoxie, alkoholismus)
- koncentrace kys. mléčné (urikemie) v krvi > 6–8 mmol/l (norma 1,6 mmol/l)
- ↓pH a ↓$HCO_3^-$ v krvi

## 5. Hypoglykemické koma

= **akutní život ohrožující komplikace hlavně při terapii inzulínem, případně PAD (perorální antidiabetika)** — příznaky při glykémii kolem 2,8 mmol/l

- **příznaky kontraregulační ↑sekrece adrenalinu** — hlad, podrážděnost, třes, pocení, palpitace, tachykardie
- **příznaky hypoglykémie** — křeče, fokální neurologický nález až koma
- vývoj poruchy vědomí při hypoglykémii bez terapie

### Vývoj poruch vědomí u hypoglykemického kómatu

- **paratonie** – generalizovaná svalová rezistence, patrná při pasivním pohybu
- **dekortikační rigidita**
- **decerebrační rigidita**
- **apneustické dýchání** — prolongovaná inspirační křeč s následnou přechodnou apnoí
- **ataktické dýchání** — zcela nepravidelné
- **gasping** — lapavé dýchání

### Příčiny hypoglykemických kómat

1. reaktivní postalimentární hypoglykémie
2. autosomálně recesivně děděné intolerance glukózy
3. organické příčiny
4. organický hyperinzulinizmus (adenom z B-buněk)
5. nedostatek kortizolu
6. nedostatek růstového hormonu
7. difúzní choroba jater
8. exogenní původ

## 6. Jaterní kóma

- **důsledek jaterní encefalopatie** — příčinou jaterní encefalopatie je zvýšená koncentrace látek normálně metabolizovaných játry **($NH_3$, neurosteroidy, glutamin, fenoly, merkaptany)**, které působí v CNS inhibici nervového přenosu (změna přenosu na GABA receptorech)
- dle klinických příznaků se rozlišují 4 stádia:
    1. stádium — zmatenost, poruchy spánku a chování
    2. stádium — poruchy osobnosti a myšlení
    3. stádium — somnolence a dezorientace
    4. **stádium — kóma**
- speficickými příznaky jsou flapping tremor a foetor hepaticus
    + ikterické zbravení kůže a sklér
    + hyperreflexie (s výjimkou termiálního stádia)
    + u alkoholiků reflexy mnohdy chybí v důsledku alkoholové polyneuropatie

## 7. Uremické koma

- výskyt zřídka — zásluhou hemodialýzy a peritoneální dialýzy v terminální fázi nedostatečnosti ledvin
- vysoké hodnoty kreatininu v séru
- bledost (**uremická anemie**), MAc, hyperpnoe, vydechovaný vzduch je cítit močí (foetor azotemicus)
- tremor, křeče, myoklonie
- poruchy vodního a elektrolytového hospodářství

## 8. Nadledvinové koma

- **z důvodu hypoglykemie nebo addisonské krize** — kóma se vyvine v důsledku akutního přetížení nadledvin (horečnatá infekce, operace, nadměrná námaha)
- nauzea, zvracení, průjmy, bolest v břiše, ↓TK, šlachové reflexy vyhasínají, hyperpigmentace kůže a sliznic
- dehydratace, oligurie
- snížená koncentrace kortizolu v plazmě

## 9. Hypofyzární koma

- **nedostatek TSH a ACTH**
- GIT prodromální příznaky, bradykardie, hypotenze, hypotermie
- ztráta sekundárního ochlupení, myxedematózní kožní změny
- nejčastější příčina je **Sheehanův syndrom**

## 10. Tyreotoxické koma

- u Basedowovy choroby díky medikamentózní terapii se kóma téměř vůbec nevyskytuje
- **tyreotoxická krize** (z ní se může vyvinout kóma) — vysoké teploty s horečkou nad 40°C, tachykardie (200/min), průjmy, kůže horká a suchá narozdíl od nekomplikované hypertyreózy
- náhlé vynechání tyreostatické léčby, operace, infekce…

## 11. Myxedémové koma

- **může připomínat zdánlivou smrt** — mělké dýchání, nízká frekvence dýchání, oběhový kolpas s hypotenzi a bradykardií, nízká tělesná teplota (<30°C)
- převládá pyknický habitus, myxedematózní vzhled kůže a jazyka, velké srdce, bradykardie, zpomalené až chybějící šlachové reflexy, snížená koncentrace hormonů tyreoidey, koncentrace cholesterolu značně zvýšená (s výjimkou velké malnutrice, Na snížen

## 12. Koma při celkových chorobách

- infekce, septikémie, nádory

## 13. Koma při poruchách elektrolytového hospodářství a ABR

- dehydratace, hypofosfatémie (↓ATP, ↓2,3-DPG v ery → ↓nabídka $O_2$ tkáním)

## 14. Koma při exogenních otravách

- klinický obraz + toxikologická analýza krve, moči anebo žaludečního obsahu

**a)** **otrava drogami, sedativy a hypnotiky** — tlumivé účinky na oběhový a dýchací systém, tonicko-klonické křeče

**b)** **otrava analgetiky a antipyretiky (ASA, paracetamol)** — hluboké dýchání, RAI, paracetamol poškozuje jaterní buňky

**c)** **otrava alkoholem** — zarudlý obličej, nízký tlak

**d)** **otrava CO** — růžové zbarvení kůže, svalové křeče, laktacidóza

**e)** **otrava rozpouštědly**

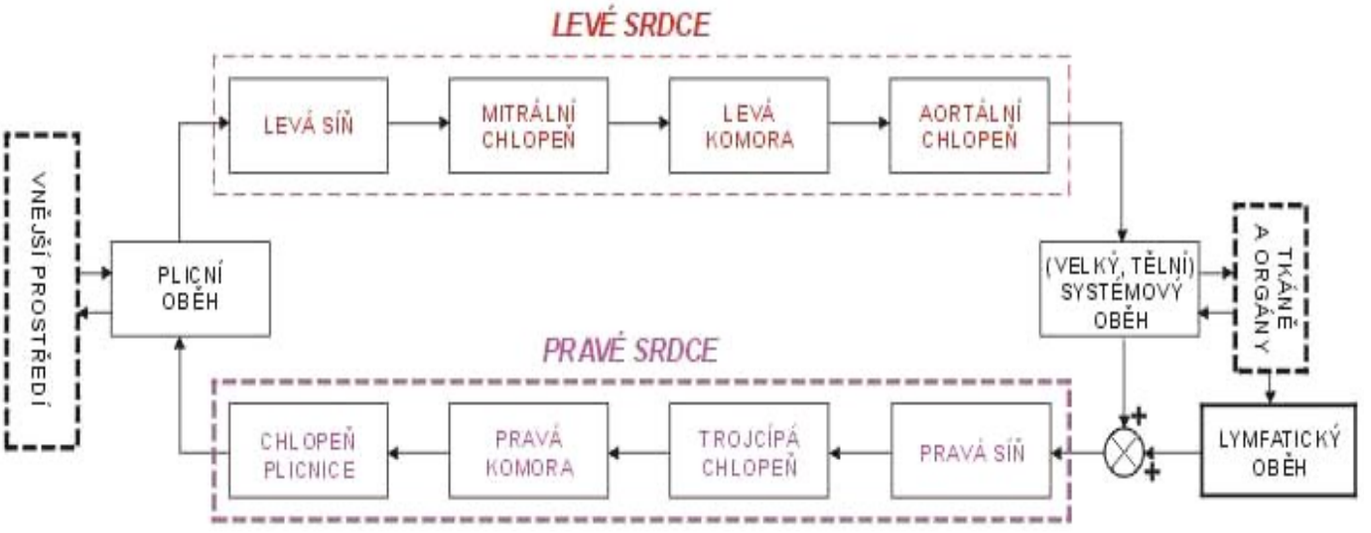
**f)** **otrava CN** — chemické látky, tachykardie, křeče, mydriáza

**g)** **otrava atropinem** — zčervenání obličeje, suchost sliznic, tachykardie, mydriáza

# 7. Patofyziologie **oběhového systému**

# Hemodynamika (fyziologie)

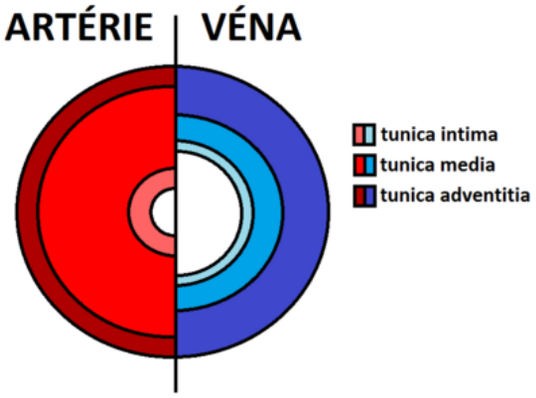
- kardiovaskulární systém, KVS = **hydraulický systém v uzavřené smyčce**
  - **ze 2 pump** (pravé a levé srdce) **ve 2 vaskulaturách** (malý a velký oběh)




- 2 základní oddíly:
  1. **centrální** (srdce)
  2. **periferní** (krevní cévy)
- úkolem KVS je:
  A. zásobování tkání kyslíkem, živinami a humorálními působky
  B. odvádění odpadních produktů metabolismu ze tkání
  C. spoluúčast na udržování tělesné teploty
- mechanika toku krve se řídí zákony **reologie** (nauka o tokových vlastnostech kapalin) a její komplikovanost je způsobena několika skutečnostmi:
  - srdce vypuzuje krev do velkých tepen v dávkách
  - cévy jsou mnohonásobně větvené a jsou roztažitelné do různých rozměrů
  - krev je suspenze krevních elementů ve vodném roztoku nízko- i vysokomolekulárních látek
- navzdory komplexnosti lze tuto mechaniku zjednodušeně popsat několika základními principy:
  - vztah **průtoku**, **periferního odporu** a **tlaku krve**
  - **proudění** krve
  - **viskozita** krve

# Funkční a morfologická charakteristika cévního řečiště

## Krevní cévy, *vasa sanguis*




- trubicovité orgány sloužící k rozvodu krve
- mají různý průměr a různou šířku stěny
- stěnu cév (kromě kapilár) tvoří 3 vrstvy:

3. **tunica intima** — tvořena 3 podrvrstvami
   3.1. **endotel**
   3.2. **lamina basalis** endotelu
   3.3. **subendotelové vazivo**
4. **tunica media** — vrstva hladké svaloviny
5. **tunica adventitia** — připojuje cévy k okolnímu vazivu
   - v adventicii probíhají nutritivní arterie a vény (vasa vasorum)
   - vasa vasorum následuje lymfatické cévy a vlákna ANS (nn. vasorum)

### Arteriální systém

- funkcí je dopravit krev pod tlakem ze srdce do kapilárních sítí jednotlivých tkání a orgánů
- podle kalibru se dělí na:
  - **pružníkové arterie** (elastického typu) — silná, poddajná a elastická stěna
    - zajišťují rychlý proud krve
    - **oběhová rychlost** — z plic do tkání za 10 s
  - **rezistenční arterioly (prekapilární)** — silná stěna tvořena převážně hladkou svalovinou
    - regulují průtok krve — prakticky rozhodují o minutovém výdeji a distribuci krve napříč orgány
    - poměrem mezi tonem prekapilárních a postkapilárních rezistenčních cév je určován hydrostatický tlak krve v kapilárách — umožňuje filtraci a resorpci
- **pružníkový efekt**
  - systola — přeměna kinetické energie krve na elastickou energii stěny aorty
  - diastola — přeměna elastické energie stěny aorty na kinetickou energii krve
    → postup krve ve směru nejmenšího odporu (tj. od srdce)

### Venózní systém

- funkcí je dopravit krev z jednotlivých tkání a orgánů do srdce
- jedná se o **kapacitní část** řečiště — kapacitní žíly
- podle velikosti stěny se dělí na:
  - **venuly a malé vény**
    - tok krve kontinuální
  - **velké žíly**
    - **žilní pulz** — pulzace vznikající retrográdně činností pravé síně
      - záznam (***flebogram***) toku ve v. jugularis
    - **střední lineární rychlost toku** 10-16 cm/s, rychlost toku krve se zvyšuje od venul k srdci

# Aplikace fyzikálních principů na pohyb krve v cévách

## Průtok krve Q

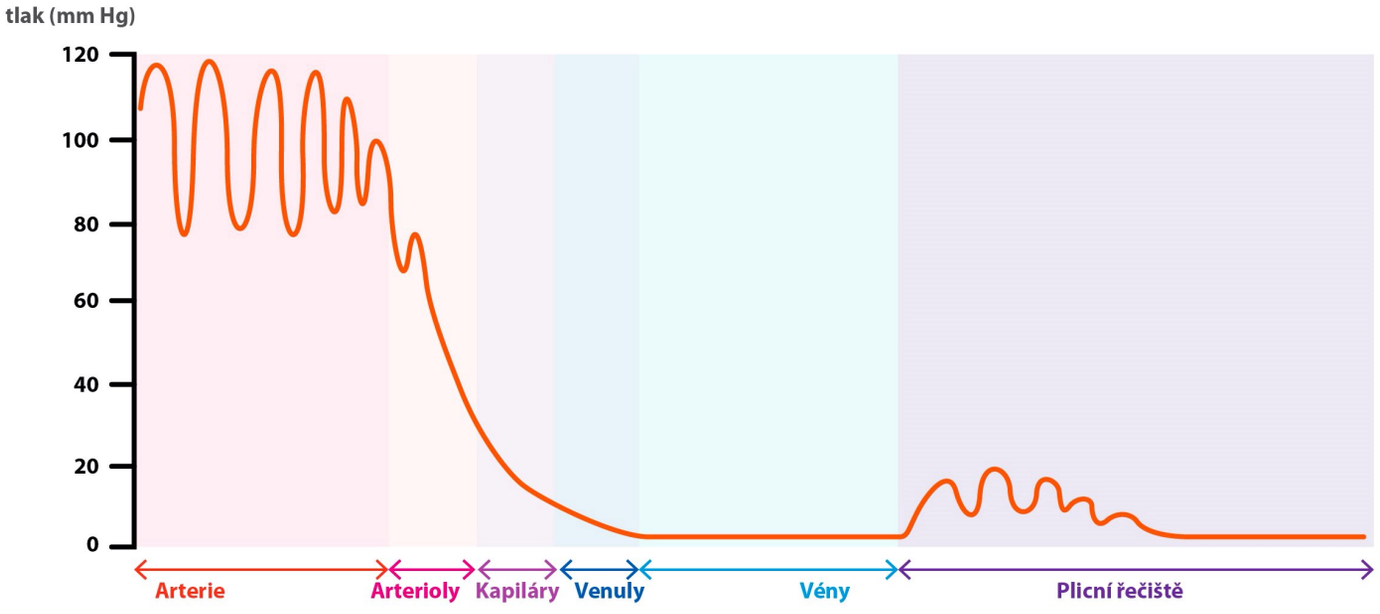
= množství krve, které proteče příčným průřezem cévy za jednotku času (m/s)

- můžeme vypočítat z lineární rychlosti proudění krve v (cm/s) a plochy A příčného průřezu ($cm^2$)

$$Q = v \cdot A$$

- **lineární rychlost proudu krve je nepřímo úměrná ploše příčného průřezu cévy** dle **Bernoulliho zákona**, který říká, že v místě s větším průřezem má kapalina nižší rychlost, ale vyšší tlak — s rostoucí rychlostí kapaliny klesá její tlak
- kalibr cév se sice směrem od aorty zmenšuje, ale celkový průřez řečiště se zvětšuje — proto lineární rychlost krve klesá
- v úseku od venul po duté žíly naopak lineární rychlost roste — celkový průřez řečiště se zmenšuje
  - **nejpomalejší je** tedy **tok v kapilárách**, což má funkční význam — je zajištěn dostatek času pro výměnu látek i krevních plynů
- **tok krve je způsoben tlakovým gradientem** mezi jednotlivými úseky krevního oběhu — krev může proudit pouze z míst o vyšším tlaku do míst s nižším tlakem
  - tento tlakový gradient je generován srdcem a umožňuje toku krve překonat odpory v krevním řečišti (které jsou závislé na průsvitu cév, jejich délce a viskozitě kapaliny)
- vzájemný vztah velikosti průtoku, tlakového gradientu a periferního odporu lze vyjádřit (dle Ohmova zákona):

$$Q = \Delta p / R$$



## Periferní odpor (cévní rezistence) R

- velikost periferního odporu a jeho determinanty lze odvodit z Hagen-Poiseuillova zákona:

$$Q = \Delta p \cdot \pi \cdot r^4 / 8 \cdot \eta \cdot l$$

z toho plyne

$$R = 8 \cdot \eta \cdot l / \pi \cdot r^4$$

$$R = \Delta p / Q$$

Q — objemový tok

Δp — tlak na začátku a konci trubice

$r^4$ — čtvrtá mocnina poloměru trubice

R — periferní odpor cév

η — vistkozita

l — délka trubice

- z rovnice plyne:

d) **průtok krve je přímo úměrný čtvrté mocnině poloměru cévy**
— jestliže cévou protéká krev 1 ml/s, pak zdvojnásobení poloměru bude téct 16 ml/s

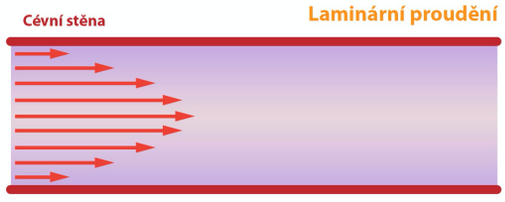
e) **periferní odpor je nepřímo úměrný čtvrté mocnině poloměru cévy**
— ve výše uvedeném případě se současně sníží odpor z 1 na 1/16 Pa·s/ml

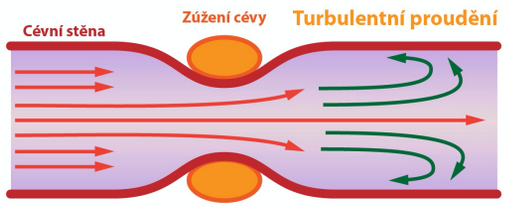
f) periferní odpor je přímo úměrný délce cévy, ale to nemá praktický význam, protože céva se regulačními mechanismy nedokáže zkrátit (prý má v plicním oběhu, viz otázku 1.30)

g) periferní odpor je přímo úměrný viskozitě η krve, ale to má význam pouze za patologických podmínek nebo při léčebnéch procesech

## Proudění krve

- fyziologicky krev proudí **laminárním prouděním**
  - tzn. pohyb všech vrstev krve v cévě je rovnoběžný, ikdyž se jednotlivé vrstvy pohybují různě rychle (nejpomaleji vrstva u stěny, nejrychleji vrstva v dlouhé ose cévy — tzv. **parabolický profil rychlostí**)
- za určitých podmínek se proudění mění na **turbulentní** — vznikají **víry**, a to zhoršuje tokové vlastnosti krve
  - průtok krve za těchto podmínek není přímo úměrný tlakovému gradientu, ale přibližně jeho druhé mocnině — výrazně vyšší zátěž pro srdce
  - navíc může turbulentní proudění vést k mechanickému poškození cévy



- **Reynoldsovo číslo** (***Re***)
  - charakterizuje typ proudění kapaliny
  - přechod laminárního proudění na turbulentní závisí přímo úměrně na poloměru cévy, lineární rychlosti proudu krve a specifické hmotnosti krve, nepřímo úměrně na viskozitě krve

$$Re = r \cdot v \cdot \rho / \eta$$

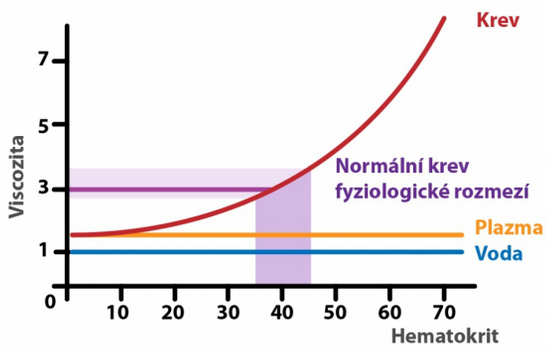
  - při hodnotě 200 se objevují v proudu turbulence jen ojediněle
  - s rostoucí hodnotou turbulence stoupají a při překročení hodnoty 1000 je proudění zcela turbulentní
- z toho vyplývá, že turbulentní proudění se objevuje zejména ve velkých cévách při vysokých rychlostech toku krve, bezprostředně **za zúžením cévy** (při ateroskleróze) a také při stavech se sníženou viskozitou krve (anémie)

## Viskozita krve η

- viskozita je **odpor, kterým kapalina působí proti síle snažící se ji uvést do pohybu**
  - mezi vrstvami proudící kapaliny, které proudí různou rychlostí, vzniká tření a tato třecí síla, vztažená na jednotku plochy kontaktu vrstev, se nazývá **smykové napětí**
  - rozdíl rychlostí vrstev proudící kapaliny se nazývá **smyková rychlost**
- pro **newtonovské kapaliny** (jako je voda nebo fyzák) platí lineární závislost:

***viskozita = smykové napětí / smyková rychlost***

- pro **nenewtonovské kapaliny** (**krev**) lineární závislost neplatí — jejich viskozita není při dané teplotě stálá a kolísá se smykovou rychlostí
  - při konstantní teplotě závisí viskozita především na množství krevních elementů a na jejich vlastnotech
  - **prakticky je viskozita krve dána funkcí hematokritu**




## Vliv gravitace na krevní tlak

- **hydrostatický tlak** — tlak, který vzniká v kapalině její tíhou
  - tlak v hlavě (–10 mmHg) < centrální žilní tlak (0 mmHg) < tlak v DKK (90 mmHg)
- vliv gravitace na vény ležící pod úrovní srdce **se projevuje zhoršenými podmínkami pro žilní návrat** (krev zde teče proti působení gravitace)
- vlastní hnací síla oběhu, **tlakový gradient** vytvářený činností levé komory (tzv. vis a tergo), je v této části systémového oběhu omezená (přesto není zanedbatelná)
- proto je žilní návrat podporován ještě nekolika pomocnými mechanismy:

h) **žilní chlopně** — brání zpětnému toku krve, především v DKK

i) **svalová pumpa** — stlačování žil pomocí kontrakce kosterního svalstva

j) **dýchání** — během inspiria klesá nitrohrudní tlak, krev je nasávána do dutých žil a pravé síně

k) **sací síla srdce** — pokles tlaku v síních během vypuzovací fáze myokardu

l) **žilní pumpa** — spirálně uspořádaná svalová vlákna v tunica media

m) **uspořádání cévního svazku** — arteriální pulzová vlna působí tlak na žíly a usnadňuje tok

## Celková cévní rezistence

- celkový periferní odpor v systémovém oběhu představuje **sumární odpor všech paralelních okruhů sysémové cirkulace dohromady** — jednotlivé složky se na něm podílejí různě
  - **hlavní podíl představují rezistenční cévy** (prekapilární arterioly a postkapilární venuly)
- odpor cév v jednotlivých orgánech se liší — tím se liší i podíl srdečního minutového výdeje

## Distribuce krve v cévním systému

- celý intravaskulární objem krve určuje hodnotu plnícího tlaku krve, a tak ovlivňuje práci srdce
  - u dospělého muže činí asi **5,4 l** (77 ml/kg hmotnosti)
  - u dospělé ženy činí asi **4,5 l** (65 ml/kg hmotnosti)
- **plnicí tlak** — míra naplnění oběhového systému krví
  - odpovídá hodnotě tlaku, který by byl uniformní ve všech částech oběhového systému, kdyby nepracovalo srdce a vymizely rozdíly v hodnotách tlaku v jednotlivých oddílech krevního oběhu
  - hodnota přibližně **6 mmHg**
  - má vztah k žilnímu návratu do pravé síně — **čím více převyšuje tlak krvé v prácé síní, tím vyšší je žilní návrat**
- distrubuce celkového objemu krve v cévách:
  - 84% v cévách systémového oběhu, z toho:
    - 75% v kapacitních cévách (především žíly)
    - 14% v cévách pružníku (arterie elastického typu)
    - 8% v kapilárách
    - 3% v rezistenčních cévách (prekapilární arterioly a postkapilární venuly)
  - 9% v cévách plicního oběhu
  - 7% v srdci

# 69 — Patofyziologie změn krevního tlaku

**ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE A HYPOTENZE, KLASIFIKACE**

## Fyziologie krevního tlaku

- **cílem organismu je udržet stálou hodnotu MAP** (MAP, Mean Arterial Preasure = Střední Arteriální Tlak) — nezbytné pro dostatečný tlakový spád a zároveň i tlakovou rezervu, tak aby byly účinně perfundovány tkáně
- normální MAP je **93,3 mm Hg**

**Výpočty**

1. **výpočet tlaku krve**

   **$P = SV \cdot R$**

   **P** … tlak krve (dále jako **TK**)

   **SV** … srdeční výdej

   **R** … periferní odpor

   - je dobré si uvědomit, že **P i R jsou nezávislými proměnnými** (P je determinováno ledvinami, R je determinováno lokální autoregulací tonu svaloviny cév ve tkáních), zatímco **SV je závislá proměnná** → proto je lepší rovnice **SV = P/R**

2. **výpočet MAP**

   **$MAP = \frac{1}{3}STK + \frac{2}{3}DTK$**

   **MAP** … střední arteriální tlak

   **STK** … systolický tlak krve

   **DTK** … diastolický tlak krve (diastola trvá 2x déle než systola)

   - **při TK 120/90 je MAP = 93,3 mm Hg**
   - **pokles MAP < 70 mm Hg nebo náhlý pokles o více jak 40 mm Hg svědčí o <u>srdečním selhání</u>**

3. **perfuzní tlak** — tlak krve protékající určitou oblastí

   **$PP = MAP - CVP$**

   **PP** … perfuzní tlak

   **MAP** … střední arteriální tlak

   **CVP** … centrální venózní tlak (norm. 5 mm Hg)

   - **pokles PP < 65 mm Hg je známkou <u>srdečního selhání</u>**

## Měření tlaku

### 1) Invazivní metody

- nezbytné u těžké hypotenze, při významném ↓SV, event. při otocích či obezitě

### 2) Neinvazivní metody

- **sfygmomanometrie** — klasický tonometr s manžetou + fonendoskop (manuální)
- **oscilometrie** — přístroj nad arterií osciluje dle změn tlaku (automatický tonometr)
- **Doppler** — ultrazvukovou sondou snímání toku krve (na principu Dopplerova jevu)

## Změny TK během srdečního cyklu

- **křivka P/V (tlak-objem) — práce levé komory**

**I.** **Diastola — <u>fáze plnění</u> — M chlopeň otevřená**

- **↑V** — z 60 na 120 ml (ESV → EDV)
- **↑P** — z 0 na 10 mm Hg
- pasivní napínání stěn
- end-diastolický tlak 10 mm Hg, end-diastolický volum 120 ml

**II.** **<u>Fáze izovolumické kontrakce</u> — M i A chlopně uzavřené**

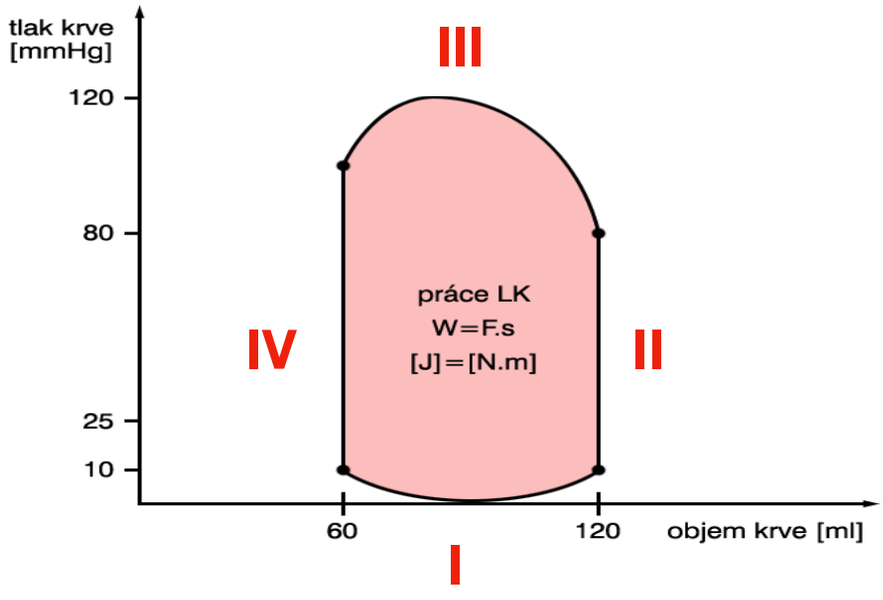
- **V konst.** — 120 ml (EDV)
- **↑P** — z 10 na 80 mm Hg (na hodnotu DTK) → otevírá se A chlopeň
- do bodu diastolického krevního tlaku DTK (80 mm Hg)

**III.** **Systola — <u>fáze ejekční (vypuzovací)</u> — A chlopeň otevřená**

- **↓V** — ze 120 na 60 ml (na hodnotu ESV) — vypuzení tepového objemu TO (70 ml)
- **↓P** — nejprve vzroste na STK, poté klesá → uzavírá se A chlopneň
- **srdeční výdej SV** = TO · TF = 70 · 70 = **5 l/min**
- maximální tepový objem (120 ml) → SV potom 8,4 l/min (hypercirkulace)
- end-systolický volum 60 ml

**IV.** **<u>Fáze izovolumické relaxace</u> — M i A chlopně uzavřené**

- **V konst.** — 60 ml (ESV)
- **↓P —** na 0 mm Hg



# Regulace TK

- mechanismy, které **<u>mění kapacitu</u>** krevního řečiště

## 1. Krátkodobé mechanismy regulace

### 1.1) Baroreflex

- zprostředkován baroreceptory v **arcus aortae** a **sinus caroticus**
- **↑TK — zvýšení frekvence AP** — přes n. IX. ze sinus caroticus a přes n. X. z arcus aortae do vazomotorického centra → **1) inhibice SNS = vazodilatace, 2) excitace n. X. (PSNS) =** přes SA uzel **zpomalení TF**

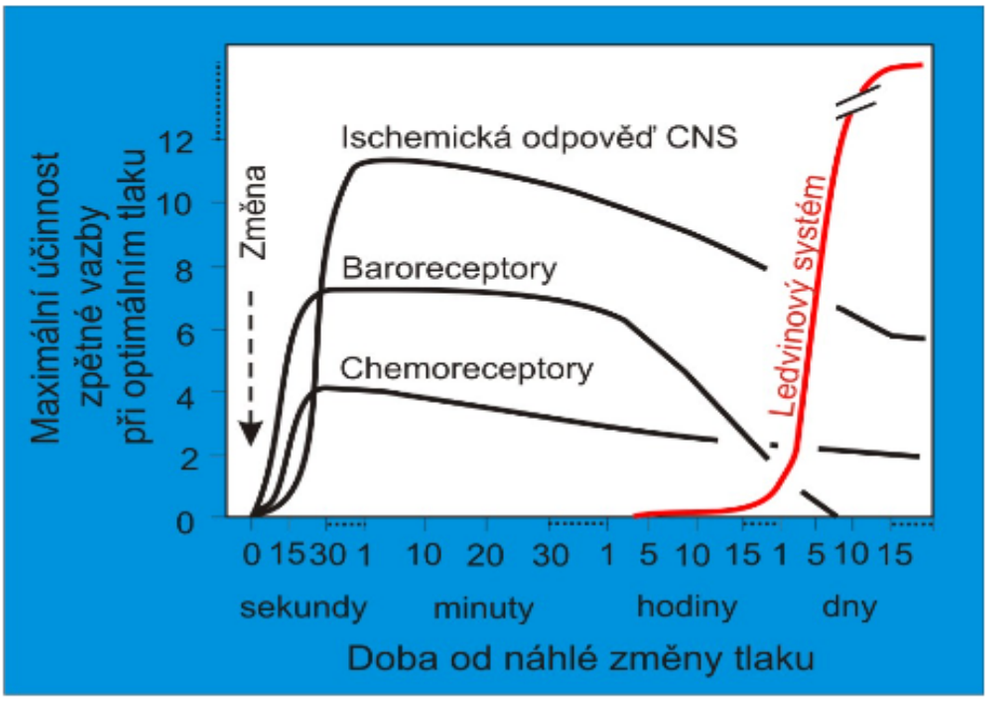
### 1.2) Chemoreflex

- zprostředkován chemoreceptory v **arcus aortae** a v glomus caroticum
- **↓TK ~ snížená nabídka $O_2$** (a snížené odplavování $CO_2$ a $H^+$) → stimulace chemoreceptorů → **stimulace vazomotorického centra → vazokonstrikce**
  (+ hyperpnoe a zvýšená sekrece katecholaminů → povede ke ↑TF a ↑SV)

### 1.3) Bainbridgeův reflex

- zprostředkován baroreceptory (též volumoreceptory) v síních, **hlavně v PS**
- **↑žilní návrat — ↑TK v pravé síni → volumoreceptory jsou více excitovány (neboli jsou excitovány i mimo systolu) → cestou n. X do kardiovaskulárního centra → zvýšení SNS – přes $\beta_1$-receptory v SA uzlu → ↑TF**
- srdce chce v podstatě vytvořit podtlak v PS a více krve odebrat z VCS a VCI, což sníží střední plnící tlak a Bainbridgeův reflex logicky trvá do doby, než klesne TK v PS

### 1.4) Ischemická odpověď CNS — viz obr.




### 1.5) Bezold-Jarischův reflex

# 2. Střednědobé mechanismy regulace

- kromě přesunu tekutiny mezi ICT a ECT jsou to **mechanismy měnící kapacitu**

## 2.1) Angiotenzin II (RAA)

= **<u>vazokonstriktor</u>**, zvyšuje tonus sympatiku

- vyvolává vazokonstrikci rezistenčních arterií (hlavně arteriol) → zvýšení periferního odporu → ↑TK
- v proximálních tubulech **stimuluje $Na^+$-$H^+$ výměnu → zvýšení objemu ECT**
  - inciuje produkci aldosteronu
  - působí pocit žízně (**dipsogenní účinek**) — vliv na centrum žízně v mozku
    - zvyšuje tvorbu vasopresinu (ADH) v hypothalamu → **vylučuje se méně moči**

## 2.2) ADH (antidiuretický hormon, vazopresin)

- **reguluje objemovou složku**
- tvořený v **hypothalamu** (ncl. paraopticus, paraventricularis) — uvolňován z neurohypofýzy při:
  - **nárůstu osmolarity** (jsou stimulovány centrální osmoreceptory)
  - **poklesu TK** (jsou stimulovány atriální volumoreceptory) — například krvácení
- reguluje osmolaritu tělních tekutin
- 2 typy receptorů:
  1. **$V_1$** — v hladké svalovině cév — zvyšují intracelulární koncentraci $Ca^{2+}$ → **<u>vazokonstrikce</u>** arteriol, **zvyšuje periferní odpor**, **↑TK**
  2. **$V_2$** — ve sběracích kanálcích ledvin integruje aquaporiny — důsledek zvýšení hladiny cAMP → zvýšení reabsorpce vody — zvýšení objemu tělesných tekutin (antidiuréza)

**Kontrola sekrece ADH**

1. ↑osmotický tlak ECT (↑osmolalita plazmy) → stimulace osmoreceptorů v hypothalamu → ↑ADH
2. ↓objem krve (>10%) → stimulace mechanoreceptorů velkých arterií (aorta, karotidy) a pravého atria → ↑ADH
3. ↓arteriální TK (↓objem krve) → ↑ADH
4. věk → ↑ADH → retence vody, hyponatremie
5. bolest, stres, trauma → ↑ADH
6. léky (morfin, barbituráty) → ↑ADH
7. alkohol → ↓ADH

## 2.3) Relaxace cévní stěny při změně TK (tzv. shear depententní reakce)

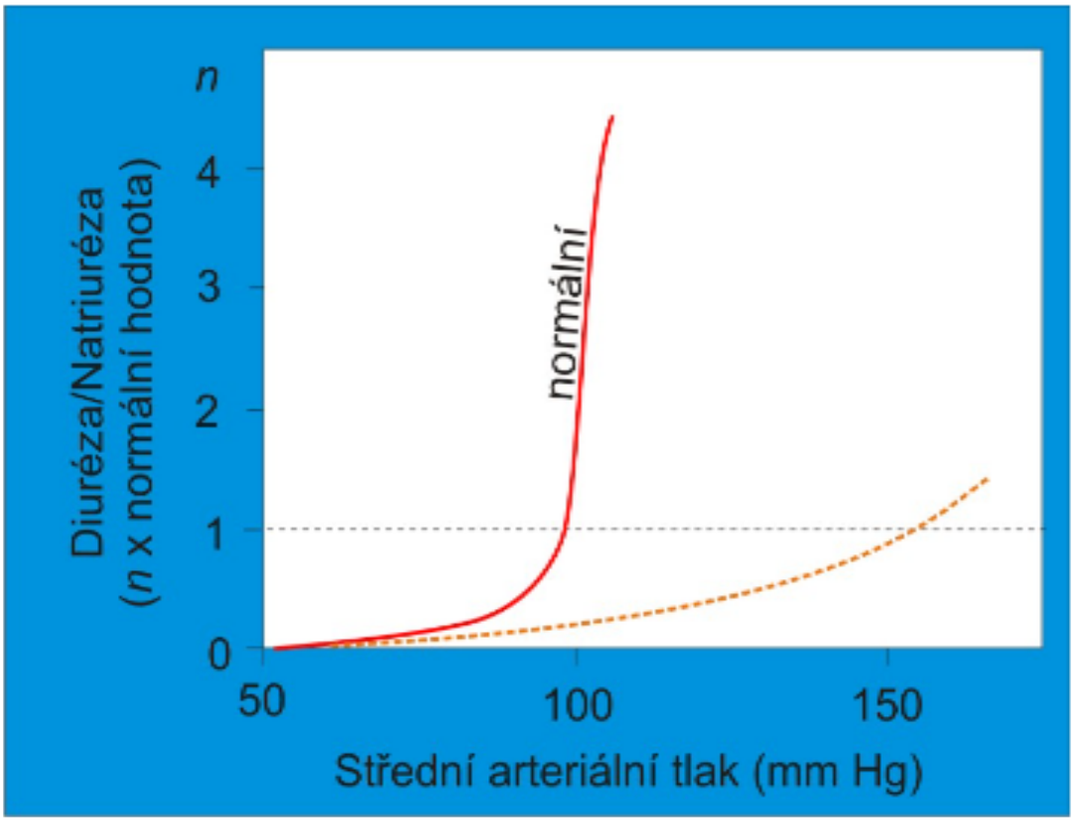
- buňky endotelu reagují na různé podněty (protažení, střižné napětí vyvolané tokem krve, hormony, $Ca^{2+}$ látky uvolněné z trombocytů a makrofágů) tvorbou látek, které ovlivňují hladkou svalovinu cévy — NO a $PGI_2$
- syntéza **NO** (**EDRF**) a **$PGI_2$** → **<u>vazodilatace</u>**

# 3. Dlouhodobé mechanismy regulace

- mění se náplň! (pozor, dosud se měnila kapacita) — logicky kapacitu nelze přizpůsobovat náplni donekonečna aneb nemůžu donekonečna roztahovat cévy, ale můžu donekonečna močit…
- tělo si zjišťuje náplň (objem) řečiště nepřímo přes zjištění TK
- orgánem dlouhodobé regulace TK jsou **ledviny**
- na rozdíl od předchozích mechanizmů se ledviny **neadaptují** a **kompenzační mechanizmus s časem roste**

## Tlaková diuréza

- **↑TK = zvýší-li se MAP, zvýší se i PP (↑perfuze) v ledvině** — zvýší se objem přefiltrované trve (↑GF) → zvýší se exkrece tekutin a solí → víc močím (snížím tím objem intravazální tekutiny — **↓SV**)
- při zvýšení TK o 10 až 20 mm Hg (tj. o 15%) se tlaková diuréza **zdvojnásobí**




**Obr.** ukazuje jak při vzrůstajícím MAP se zvyšuje diuréza, čárkovaně je vlastně ukázána nějaká patologie, kdy při vzrůstajícím MAP nedostatečně vzrůstá diuréza. Aneb jakákoliv chronická hypertenze bude spojena s posunem anebo sklonem křivky **doprava.**

# Chronická hypertenze

= chronické zvýšení MAP nad normu

- příčiny:
  a) **dlouhodobý nárůst intravazlní tekutiny — bez náležité změny kapacity cirkulace**
  b) **dlouhodobé zmenšení kapacity cirkulace — bez náležité změny objemu intravazální tekutiny**
- v obou případech jde o dlouhodobou **poruchu tlakové diurézy** (žádná jiná změna, než změna tlakové diurézy nemůže vyvolat trvalou změnu MAP)
- jen pro připomenutí — u hypertenze bude posun anebo sklon funkční křivky ledvin (křivky tlakové diurézy) **doprava**

## Fenomén úniku

- experiment, který vysvětluje úlohu ledvin, resp. tlakové diurézy, v řízení MAP

1. **kontrolní skupina — zvířata, kterým se infuzně po dobu 7 dní podával aldosteron**
   - v prvních 4 dnech se $Na^+$ akumuloval, mírně se zvýšil MAP a tím i renální PP (perfúzní tlak)
   - potom se už akumulace iontů a vzestup tlaku zastavil a přestože byly hodnoty aldosteronu nadále vysoké, obnovila se iontová a vodní bilance — vlivem tlakové diurézy
2. **kontrolní skupina — zvířata, kterým se infuzně podával aldosteron + navíc měli zařízení na aa. renales, které jim udržovalo stálý PP**
   - časem se vyvinula těžká retence $Na^+$, což taky vedlo k masivním otokům a městnavému srdečnímu selhání — napodobuje to klinický průběh **srdečního selhání**
   - u srdečního selhání srdce není schopno zvýšit MAP natolik, aby se dostatečně zvýšil PP v ledvině, a tedy se zvýšila tlaková diuréza, resp. na takovou výši, aby se deaktivoval RAA)
   - po tom, co experimentální skupině odstranili zařízení udržující PP v ledvině, tak masivně vzrostla diuréza a příznaky srdečního selhání ustoupily

- stejné experimenty proběhly i s angiotenzinem II, ADH a katecholaminy
- závěr experimentu — chronickou hypertenzi mohou způsobit pouze 2 druhy procesů:
  1. **dlouhodobá pozitivní bilance $Na^+$ a tekutin kvůli nedostatečné exkreci** — při dlouhodobých poruchách funkce ledvin
  2. **dlouhodobá pozitivní bilance $Na^+$ a tekutin kvůli nadměrnému přívodu**
     - oba mechanismy se mohou kombinovat
     - analogicky naopak bude u chronické systémové hypotenze (tzn. ↓$Na^+$ a tekutin)
- renální příčiny:
  1. **intraparenchymální** — například porucha cévního zásobení, glomerulů, tubulů
  2. **extraparenchmální** — například hyperaldosteronismus, ADH, zvýšená aktivita SNS

| Extrémne nízky tlak | <49 | <34 |
|---|---|---|
| Veľmi nízky | 50 - 69 | 35 - 39 |
| Nízky tlak | 70 - 89 | 40 - 59 |
| Nižší normálny | 90 - 110 | 60 - 75 |
| Normálny | 120 | 80 |
| Prehypertenzia | 120 - 139 | 80 - 89 |
| Vysoký tlak - stupeň 1. | 140 - 159 | 90 - 99 |
| Vysoký tlak - stupeň 2. | 160 - 179 | 100 - 109 |
| Vysoký tlak - stupeň 3. | 180 - 209 | 110 - 119 |
| Vysoký tlak - stupeň 4. | $210^+$ | $120^+$ |

# Dělení hypertenze

## I) Primární (esenciální) — 95% případů

- dá se říci, že za všechny formy primární hypertenze jsou zodpovědné **poruchy ledvinné funkční křivky** (teda kromě izolované pružníkové hypertenze)
- je však velké množství příčin vedoucích k porušené ledvinné funkční křivce, neboť je to **multifaktoriální onemocnění**

## II) Sekundární (symptomatická) — 5% případů

- **příčina hypertenze jasně známá**
- hypertenze tedy vzniká sekundárně např. kvůli:
    1. renální onemocnění — glomerulonefritida
    2. hormonální onemocnění — feochromocytom, Connův syndrom
    3. medikamentózní příčiny — vlivem glukokortikoidů

# Hlavní rizikové faktory

## 1. obezita

- vede ke zvýšení tvorby **prozánětlivých cytokinů**, vede k **inzulinové rezistenci**, adipocyty produkují angiotenzin
- často spjata s dalšími poruchami souhrnně označovanými jako **metabolický syndrom**

## 2. spotřeba soli

- člověk s nadpříjmem soli potřebuje vyšší PP ledvin a tedy i MAP, aby mohl adekvátně $Na^+$ ionty vyloučit
- evolučně jsme vybaveni na nedostatek soli v potravě a naopak na převahu $K^+$ v potravě
- vysoký příjem soli je například v Japonsku, kde mají jednu z nejvyšších incidencí arteriální hypertenze

## 3. nedostatek tělesné aktivity

- fyzická aktivita prokazatelně snižuje riziko vzniku hypertenze a to bez ohledu na to, zda je provázena snížením hmotnosti

## 4. psychosociální stres

- stres vede k:
    1. **aktivace SNS**
        - přes $\beta_1$ receptor → **srdce + zvyšuje vyplavení reninu**
        - přes $\alpha_1$ receptor → **vazokonstrikce**
        - přes $\alpha_2$ receptor → **reabsorpce $Na^+$**
    2. **aktivace osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny**
        - hormony kůry nadledvin (katecholaminy a kortizol) vedou k déletrvajícím změnám
    3. **mobilizace imunitního systému**
- problémem dnešního stresu je, že jej neprovází adekvátní fyzická odpověď – tedy boj nebo útěk — namísto toho jsme vystresovaní a sedíme, což v kombinaci s tím, že na nás stres působí chronicky vede ke škodlivým účinkům stresu

## 5. alkohol a kouření

- **alkohol zvyšuje aktivitu SNS**
- **kouření mobilizuje katecholaminy a další vazokonstriktory** + přispívá k rozvoji aterosklerózy

### 6. inzulinová rezistence a hyperinzulinemie

- vede k:
  1. chronické hyperglykémii → glykace glomerulárních proteinů → poškození ledvin
  2. snížená sekrece ANP
  3. zvýšená aktivita RAA → vede k retenci $Na^+$ → zvýšení objemu
  4. zvýšená aktivita SNS → viz výše
  5. **proaterogenní účinky** — např. aktivace LDL receptorů, stimulace proliferace hladké svaloviny a pojivové tkáně, zvýšení aktivity Na/K pump, což zvýší kontraktilitu, což zvýší periferní cévní odpor R
- u normálních lidí inzulin jednak zvyšuje aktivitu SNS, což vede k vazokonstrikci, ale současně podporuje vazodilataci a tedy TK je normální
  - u diabetiků II. typu je tato rovnováha narušena ve prospěch vazokonstrikce

### 7. genetické faktory a věk

- zejména geneticky podmíněné **vyšší množství** nebo **vyšší reaktivita $\alpha_1$ receptorů**
- **deficit tvorby dopaminu** či **deficit D1 receptorů** vede k hypertenzi, protože dopamin významně zvyšuje natriurézu

## Podstata systémové arteriální hypertenze

- **neschopnost udržet potřebný PP ledvin** při normálním arteriálním tlaku (například při stenóze ledvinné arterie) vede k **pozitivní iontové a vodní bilanci**
- proti takové pozitivní iontové a vodní bilanci není organismus vybaven, proto městnání iontů a vody za nějaký čas přivodí **srdeční selhání**
- zde však nabízí **tlaková diuréza řešení** — částečné omezení exkrece iontů a ledvin může být překonáno **zvýšením PP ledvin**, ovšem **za cenu nárůstu systémového arteriálního tlaku (↑MAP) —** to je podstatou systémové arteriální hypertenze
  - za podstatou systémové arteriální hypertenze vždy stojí porucha tlakové diurézy (manifestující se jako posun křivky doprava)
  - chronickou hypertenzi nelze vyvolat ani izolovaným nárůstem R, ani izolovaným nárůstem SV, ani izolovaným zmenšením kapacity cirkulace — tyto mechanismy vždy nakonec vedou k tlakové diuréze a ta pokud je normální, tak se MAP časem musí snížit!

## Patofyziologická klasifikace

### 1. hypertenze objemového typu

- skloněná ledvinná funkční křivka, citlivá k příjmu soli

### 2. hypertenze vazokonstrikčního typu

- s posunutou a strmou fční křivkou, necitlivou k přijmu soli

### 3. hypertenze smíšeného typu

- s posunutou a skloněnou křivkou

# Hypertenze objemového typu

## Patogeneze

- primární změnou je **zvětšení objemu krve**, což zvýší střední cirkulační plnící tlak a to zvýší žilní návrat — ten zvýší SV

1. na počátku pozorujeme **hyperkinetickou cirkulaci** s **↓R, ↑TF, ↑SV**
   - nárůst **TK** v **iniciální fázi** vzniká **hlavně na podkladě ↑SV** – ↑SV je však **důsledkem vysokého žilního návratu** a ten je přímým důsledkem **zvětšení cirkulujícího objemu krve —** zvětšení objemu nastává právě **při poruše ledvin** (abnormální fční křivka)
2. **v iniciální fázi ↓R —** klesá díky krátkodobé nervové reflexní regulaci TK
   - vzhledem k této reflexní regulaci v počáteční fázi nemusí být TK i přes zvýšení SV výrazně zvýšen
3. nedochází-li k nápravě volumu, ale naopak se objem stále zvětšuje, **zahájí se ↑R, což už se jednoznačně projeví ↑TK**
   - k ↑R dochází kvůli nadměrnému průtoku tkáněmi, což vyvolá **tkáňovou autoregulační odpověď**
   - tedy chronické zvětšení objemu o 2–3% vede po zahájení tkáňové autoregulační odpovědi k ↑TK o **30 – 50%**
   - **podrobnější příčiny ↑R:**
     a) cévy hypertoniků jsou **zvýšeně citlivé** na **vazokonstriktory** a méně citlivé na vazodilatátory
     b) **hypertrofie** svaloviny cév provází **zúžení jejich lumen**
     c) dochází k prořídnutí sítě mikrocév – pozorujeme to například na sítnici (ale i jinde)

## Hypertrofická remodelace srdce

- v srdci se pod vlivem chronicky zvýšeného tlaku rozvíjí hypertrofie — **cor hypertonicum**
- **hypertenze zvyšuje smykové tření** → to vede k endoteliální dysfunkci a k následkům:
  a) **stěny velkých cév ztrácejí pružnost** (kvůli proliferaci a hypertrofii a kvůli ukládání kolagenu a vaziva)
  b) **malé cévy** zprvu přeskupí vlákna hladké svaloviny, ale později i ony podlehnou **hypertrofické remodelaci**
  c) **sníží se hustota sítě mikrocév**
- dochází k postupné transformaci z počáteční hyperkinetické cirkulace (s nízkým odporem) k **cirkulaci se zvýšeným periferním odporem (s vysokým R)**
- ↑R pozorujeme u **každé chronické hypertenze**, ale **u volumového typu chronické hypertenze je zvýšení R následkem čili sekundární změnou zvýšeného TK — zvýšený R zde tedy nechápeme jako příčinu hypertenze**
- zprvu jsou změny reverzibilní, postupem času jsou stále méně vratné

# Charakteristika rozvinuté volumové hypertenze

- SV se navrací k normě, neboť se zvýšením R klesá žilní návrat — dlouhodobě zvýšený SV by zatěžoval srdce
- Objem krve se rovněž téměř vrací k normě
- Přetrvává ↑TK
- Přetrvává ↑R

# Vývoj patologických změn v ledvinách při objemové hypertenzi

- **glomerulární hypertenze + hyperfiltrace (↑GF)** — vyšší smykové tření + vyšší pnutí kapilár + vyšší objem filtrátu s vyšším množstvím proteinů → dochází tak k **poškození ledvinných kapilár** → to vede k:
  1. k aktivaci **mesangiálních buněk** se schopností fagocytózy a navíc jsou schopny se stáhnout (kontrahovat)
  2. ke zvýšené produkci cytokinů a růstových faktorů → postupně se rozvíjí **arterioskleróza** a **glomeruloskleróza** → postupně ↓GF (glomerulární filtrace)
- glomeruloskleróza **vyvolaná hypertenzí** je **2. nejčastější** příčina chronického selhání ledvin
  - **1. nejčastější** příčina chronického selhání ledvin je **diabetická nefropatie**

# Příčiny objemového typu hypertenze

## I. Primární příčiny

1. **primární hyperaldosteronismus (Connův syndrom)**
   - nadbytek mineralokortikoidů → zadržení $Na^+$ a vody v těle → nárůst plnícího tlaku → nárůst žilního návratu → ↑SV
   - výsledkem je změna sklonu funkční renální křivky a vysoká citlivost na množství soli přivedeného potravou
   - cílem tohoto sklonu je ustálení nové rovnováhy a zajištění normální hladiny $Na^+$, přestože je vylučováno víc aldosteronu
   - bude **↓$K^+$** → **hypokalémie** — povede k poruše koncentrační schopnosti tubulů → polyurie, polydypsie
2. **hypersekrece glukokortikoidů (Cuschingův syndrom)**
3. **hypersekrece angiotenzinu II**
4. **hypersekrece ADH, SIADH (Syndrome of Inappropriate ADH secretion)**
   - nadprodukce ADH → zvýšená resorpce vody → **v moči** bude vysoká koncentrace $Na^+$ → hyponatrémie → křeče, kóma
5. **hypersekrece katecholaminů (u feochromocytomu)**

- všechno to jsou Na anebo vodu šetřící hormony a vedou ke stejnému mechanizmu, tedy k fenoménu úniku — projevem je pak systémová arteriální hypertenze.

6. **kongenitální adrenální hyperplazie**
   - hypertenze vzniká, protože je blokován enzym tvořící kortizol a tak se zvýšeně uplatňuje syntéza mineralokortikoidů (ale to je jen u 10%, zbylých 90% je snížená syntéza gluko- i mineralokortikoidů)

### Primární sůl senzitivní hypertenze

- osoby, které reagují na dlouhodobou změnu příjmu NaCl změnou systémového arteriálního tlaku, jsou tzv. **osoby sůl-senzitivní**

## II. Sekundární příčiny — **viz otázku 71**

# Základy terapie objemového typu hypertenze

- **diuretika** — ↓objem → ↓žilní návrat → ↓SV → ↓TK
- expanze tekutin u tohoto typu hypertenze **inhibuje RAA**, proto **v časných fázích nepomůžou inhibitory ACE anebo inhibitory receptoru pro angiotenzin II**, ale v dalším vývoji, kdy už jsou poškozeny cévy a glomeruly, tento typ terapie může mít význam

# Hypertenze vazokonstrikčního typu

**Patogeneze** — model Goldblattovy hypertenze typu 1K1C (1 kidney, 1 clip)

- charakteristický **posunem** ledvinné funkční křivky doprava, ale se zachovalým **strmým průběhem** — tzn. ↑$MAP_{min}$, tedy nejnižší hodnota MAP od níž se zahajuje GF
- k ↑$MAP_{min}$ dochází, když je:
  1. **pozměněn tlak primární moče v Bowmannově pouzdře**
  2. **pozměněn onkotický tlak v kapilárách**
  3. **zvýšený odpor kdekoliv před glomerulem**
     - aorta, renální tepny, segmentální tepny… až vas afferens (například i při stenóze aortální chlopně – zde bude sice „hypertenze v levém srdci“, ale patogeneze bude stejná)
     - **za překážkou se snižuje tlak**, a proto, aby si ledviny zachovaly fyziologickou hodnotu filtrace, nutně musí zvýšit MAP, aby tlak za překážkou byl normální — proto se $MAP_{min}$ posouvá doprava, ačkoliv strmost křivky zůstává stejná
     - od počátku zde byl **↑R (periferní vazokonstrikce)**, tedy proto je tento typ označen jako hypertenze vazokonstrikčního typu
     - příčiny preglomerulární zvýšení odporu:
       1. stenóza 1 a. renalis u jedince **majícího jen 1 ledvinu**
       2. koarktace (vrozené zúžení) aorty
       3. **bilaterální stenóza aa. renales ateromy (nejčastější)**
       4. generalizované postižení přívodních větévek (např. stenózami, mikroembolizací)
       5. nadprodukce reninu z autonomně se chovajícího adenomu

## Průběh

1. **Fáze časné vazokonstrikce**
   - po okluzi přívodní a. renalis se **mohutně vyplavují vazokonstriktory — hlavně angiotenzin II**, protože je samozřejmě při ↓PP a ↓GF aktivována osa RAA → **mohutný ↑MAP**
   - sníží se kapacita řečiště, **centralizuje se oběh**
   - stejné to bude u **nadprodukce reninu z adenomu**
2. **Vysokoreninová natrium-retenční fáze**
   - vlivem **angiotenzinu II a vlivem aldosteronu** (z aktivace RAA) je zvýšeně zpětně resorbován $Na^+$ a $H_2O$ → zvýší se plnící tlak → ↑SV → ↑MAP
   - renální funkční křivka se přechodně **naklání doprava**
3. **Ustálená fáze**
   - objem intravazální tekutiny vzrostl — ↑MAP a to tak, že už je zachován normální PP ledviny
   - renin se nadále nevyplavuje, angiotenzin II a aldosteron nejsou nadále potřeba, neboť je zvýšený objem — tzn. **renální křivka zpět získává svou strmost**, ale **posun doprava zůstává**
   - zatímco celý organismus trpí hypertenzí, ledvina za stenózou zažívá normotenzi — nevidíme zde glomerulární hypertenzi
   - na počátku byla sice vazokonstrikce, a tedy zvýšený periferní odpor cév, ale ta by dlouhodobě nemohla vydržet — tedy **chronickou hypertenzi způsobí zprostředkovaně angiotenzin II**, jenž zvýší volum krve
   - tím, že je strmost zachována je tento typ hypertenze **sůl-nesenzitivní,** neboť zvýšení $Na^+$ adekvátně zvýší natriumurézu
     - tzn. pouhé omezení soli lidem nepomůže
     - naopak při depleci soli anebo po požití diuretik, které zvýší ztráty soli, se rychle aktivuje RAA — terapie musí zahrnovat inhibici RAA

# Hypertenze smíšeného typu

## Patogeneze — model Goldblattovy hypertenze typu 2K1C (2 kidneys, 1 clip)

- typ hypertenze s kombinovaným postižením renální funkční křivky (teorie tisíců mikrosvorek)

**Příčiny**

1. stenóza 1 a. renalis u jedince majícího 2 ledviny
2. okluze (stenózou či mikroembolizací) drobných větévek v omezeném segmentu jedné nebo obou ledvin

**Průběh**

1. hypoperfuze 1 ledviny opět vyvolá aktivaci RAA, ale snaha této ledviny zvýšit plnící tlak, potažmo arteriální tlak, je značně tlumena (neutralizována) druhou ledvinou — jednoduše protože **zdravá ledvina je hyperperfundována**
2. tím, že se nezvýší adekvátně PP v postižené ledvině, bude RAA **stále aktivován**
   - v rozvinuté fázi tedy budeme na rozdíl od vazokonstrikční hypertenze pozorovat **vysokou hladinu reninu a angiotenzinu II** — přičemž ten vede ke změně sklonu křivky

   = výsledná hypertenze bude kombinací **vazokonstrikčního i objemového** typu chronické hypertenze s **posunutou i skloněnou** funkční křivkou doprava
   - smíšená hypertenze bude také částečně **sůl-senzitivní**

- **hypertenze vede ke zvýšení odporu preglomerulárních arterií, což sekundárně způsobí posun křivky doprava a také částečnou sůl-nesenzitivitu** — proto i sůl senzitivní hypertenze se časem stane sůl-nesenzitivní a nebude korigovatelná pouhým omezením soli

# Klinické projevy chronické hypertenze

1. **Chronicky ↑MAP**
2. **Chronicky ↑R**
3. **Norm. nebo mírně ↑SV**

## A) Přestavba cév

- postiženy jsou malé (**mikroangiopatie**) i velké cévy (**makroangiopatie**)
  1. **Mikroangiopatie** — ztluštění stěny, tvorba **aterosklerotických plátů**
  2. **Makroangiopatie** — vede ke **glomeruloskleróze → sehání ledvin; retinopatie**

## B) Přestavba mikrocirkulace

- redukce hustoty drobných cév → nakonec způsobuje chronické ↑R v ostatních cévách

## C) Poškození parenchymů orgánů

1. **srdce** — hypertrofie LK **(cor hypertonicum)**, významné riziko **ICHS, EKG — deviace osy doleva**
2. **ledviny** — vlivem mikroangiopatie dochází ke **glomerulární nefropatii (nefroskleróze)** → proteinurie
   - ukazatel poškození ledvin — **↑plazmatického kreatininu** (muži >130 μmol/l, ženy >124 μmol/l)
3. **mozek** — mikroangiopatie vedou k **CMP**, **retinopatii**

# Hypertenzní krize

= **náhlý výrazný vzestup diastolického tlaku (často nad 130 – 140mmHg)**

- může nastat i při méně rozvinuté chronické hypertenzi
- komplikace:
  1. **selhání LK**
  2. **disekce aorty**
  3. **hypertenzní encefalopatie** → vysoký tlak vede k úniku tekutiny do intersticia → **edém mozku a intrakraniální hypertenze**
  4. **akutní selhání ledvin (ASL)**

# Hypotenze

= **TK < 100/65**

- **příčiny:**
  1. **nepoměr mezi velikostí řečiště a jeho náplní (krvácení, dehydratace)**
  2. **nedostatečná funkce srdce**
  3. **poškozené funkce ledvin s nadměrnou diurézou**
- **typy:**

## A) Idiopatická arteriální hypotenze (primární, esenciální)

- navyšuje morbiditu a mortalitu, ale může způsobit problémy spjaté hlavně se sníženou perfuzí mozku (závratě, ortostatické potíže — mžitky před očima)
- není považováno za onemocnění a nevyžaduje léčbu

## B) Ortostatická arteriální hypotenze

- **<u>přechodné ↓TK při vertikalizaci těla</u>** — kvůli **nahromadění krve v žilách DKK** a **přechodnému ↓SV,** a tedy i ↓TK → **reflexní aktivace baroreceptorů → aktivace SNS a utlumení PSNS**
- ale právě při snížené funkci ANS je tato reflexní odpověď snížena → k tomu jsou predisponovaní starší lidé, diabetici, nebo pacienti s farmakologickou terapií hypertenze, pacienti s déletrvající imobilizací

**Hypovolemií vyvolané hypotenze**

- vedou k ortostatické hypotenzi — z dehydratace, ztrát krve

## C) Chronická sekundární arteriální hypotenze

- tkáňová hypoperfuze

# 70 — Primární arteriální hypertenze

**ETIOLOGIE A PATOGENEZE ZMĚN SRDCE, CÉV A CÍLOVÝCH ORGÁNŮ. KLASIFIKACE.**

# Arteriální hypertenze

= stav zvýšení krevního tlaku nad 140/90 při opakovaném měření (minimálně 2 různé návštěvy)

- podle příčiny (podle toho, jestli ji známe) se klinicky dělí na primární (esenciální) a sekundární hypertenzi
  - v **95**% případů není známá příčina ani patogeneze systémové arteriální hypertenze — tj. **primární hypertenze**
    - může být potvrzena pouze po vyloučení sekundárních forem hypertenze (diagnóza per exlusionem)
  - ve zbylých 5% jsou příčiny známy a hypertenze se tak stává symptomem nějakého jiného onemocnění — tj. sekundární hypertenze

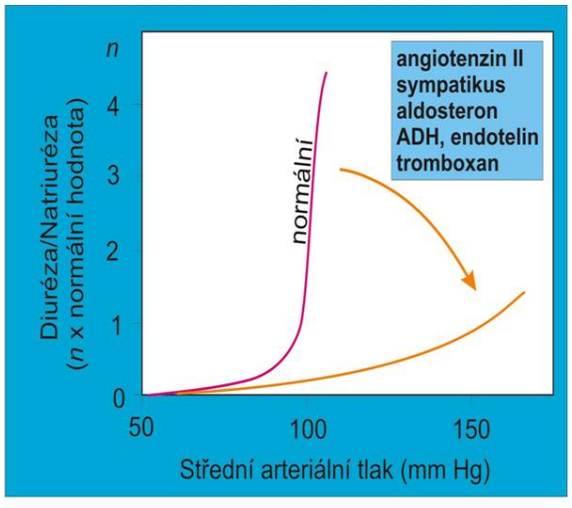
## Primární hypertenze (esenciální)

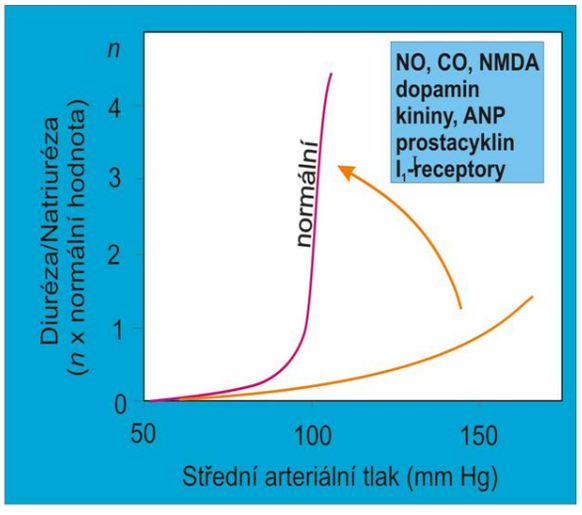
= komplexní kardiovaskulární onemocnění, jehož výskyt závisí na genetických faktorech (**polygenní onemocnění**), psychosociálních faktorech, které vedou ke **stresu**, jakož i na **faktorech zevního prostředí** — tzn. příčinu nelze zjistit, má multifaktoriální povahu, která může a nemusí být ovlivnitelná

- **90-95%** všech hypertoniků trpí právě primární hypertenzí
- **za všechny formy hypertenzní nemoci jsou odpovědné <u>poruchy ledvin</u>** — chronickou systémovou arteriální hypertenzi nelze vyvolat ani izolovaným nárůstem periferního odporu R, ani izolovaným nárůstem srdečního výdeje SV, ani izolovaným zmenšením kapacity cirkulace
- základním funkčním ledvinovým principem je **tlaková diuréza** — množství moči tvořené v ledvinách se fyziologicky zvyšuje s růstem systémového arteriálního tlaku, když se zvýší perfúzní tlak v ledvinách; pokles systémového arteriálního tlaku naopak vede k redukci množství moči a k retenci sodných iontů a tekutin

### Patofyziologická klasifikace

1. **Hypertenze objemového typu (viz obr.)**
   — se skloněnou ledvinovou funkční křivkou, citlivou k příjmu soli;
2. **Hypertenze vazokonstrikčního typu**
   — s posunutou ale strmou funkční křivkou, necitlivou k příjmu soli
3. **Hypertenze smíšeného typu**
   — s posunutou a skloněnou funkční křivkou



## Hlavní faktory zevního prostředí

1. **obezita**
   - vede ke zvýšení tvorby **prozánětlivých cytokinů**, vede k **inzulinové rezistenci**, adipocyty produkují angiotenzin
   - často spjata s dalšími poruchami souhrnně označovanými jako **metabolický syndrom**
2. **spotřeba soli**
   - člověk s nadpříjmem soli potřebuje vyšší PP ledvin a tedy i MAP, aby mohl adekvátně $Na^+$ ionty vyloučit
   - evolučně jsme vybaveni na nedostatek soli v potravě a naopak na převahu $K^+$ v potravě
   - vysoký příjem soli je například v Japonsku, kde mají jednu z nejvyšších incidencí arteriální hypertenze
3. **nedostatek tělesné aktivity**
   - fyzická aktivita prokazatelně snižuje riziko vzniku hypertenze a to bez ohledu na to, zda je provázena snížením hmotnosti
4. **psychosociální stres**
   - stres vede k:
     1. aktivace SNS
        - přes $\beta_1$ receptor → **srdce + zvyšuje vyplavení reninu**
        - přes $\alpha_1$ receptor → **vazokonstrikce**
        - přes $\alpha_2$ receptor → **reabsorpce $Na^+$**
     2. aktivace osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny
        - hormony kůry nadledvin (katecholaminy a kortizol) vedou k déletrvajícím změnám
     3. mobilizace imunitního systému
   - problémem dnešního stresu je, že jej neprovází adekvátní fyzická odpověď — tedy boj nebo útěk — namísto toho jsme vystresovaní a sedíme, což v kombinaci s tím, že na nás stres působí chronicky vede ke škodlivým účinkům stresu
5. **alkohol a kouření**
   - alkohol zvyšuje aktivitu SNS
   - **kouření mobilizuje katecholaminy a další vazokonstriktory** + přispívá k rozvoji aterosklerózy
6. **inzulinová rezistence a hyperinzulinemie**
   - vede k:
     1. chronické hyperglykémii → glykace glomerulárních proteinů → poškození ledvin
     2. snížená sekrece ANP
     3. zvýšená aktivita RAA → vede k retenci $Na^+$ → zvýšení objemu
     4. zvýšená aktivita SNS → viz výše
     5. **proaterogenní účinky** — např. aktivace LDL receptorů, stimulace proliferace hladké svaloviny a pojivové tkáně, zvýšení aktivity Na/K pump, což zvýší kontraktilitu, což zvýší periferní cévní odpor R
   - u normálních lidí inzulin jednak zvyšuje aktivitu SNS, což vede k vazokonstrikci, ale současně podporuje vazodilataci a tedy TK je normální
     - u diabetiků II. typu je tato rovnováha narušena ve prospěch vazokonstrikce
7. **genetické faktory a věk**
   - zejména geneticky podmíněné **vyšší množství** nebo **vyšší reaktivita $\alpha_1$ receptorů**
   - **deficit tvorby dopaminu** či **deficit D1 receptorů** vede k hypertenzi, protože dopamin významně zvyšuje natriurézu

# Hypertenze objemového typu

## Patogeneze

- primární změnou je **zvětšení objemu krve**, což zvýší střední cirkulační plnící tlak a to zvýší žilní návrat — ten zvýší SV

8. na počátku pozorujeme **hyperkinetickou cirkulaci** s **↓R, ↑TF, ↑SV**
    - nárůst **TK** v **iniciální fázi** vzniká **hlavně na podkladě ↑SV** – ↑SV je však **důsledkem vysokého žilního návratu** a ten je přímým důsledkem **zvětšení cirkulujícího objemu krve —** zvětšení objemu nastává právě **při poruše ledvin** (abnormální fční křivka)
9. **v iniciální fázi ↓R —** klesá díky krátkodobé nervové reflexní regulaci TK
    - vzhledem k této reflexní regulaci v počáteční fázi nemusí být TK i přes zvýšení SV výrazně zvýšen
10. nedochází-li k nápravě volumu, ale naopak se objem stále zvětšuje, **zahájí se ↑R, což už se jednoznačně projeví ↑TK**
    - k ↑R dochází kvůli nadměrnému průtoku tkáněmi, což vyvolá **tkáňovou autoregulační odpověď**
    - tedy chronické zvětšení objemu o 2–3% vede po zahájení tkáňové autoregulační odpovědi k ↑TK o **30 – 50%**
    - **podrobnější příčiny ↑R:**
        a) cévy hypertoniků jsou **zvýšeně citlivé** na **vazokonstriktory** a méně citlivé na vazodilatátory
        b) **hypertrofie** svaloviny cév provází **zúžení jejich lumen**
        c) dochází k prořídnutí sítě mikrocév – pozorujeme to například na sítnici (ale i jinde)

## Hypertrofická remodelace srdce

- v srdci se pod vlivem chronicky zvýšeného tlaku rozvíjí hypertrofie — **cor hypertonicum**
- **hypertenze zvyšuje smykové tření** → to vede k endoteliální dysfunkci a k následkům:
    a) **stěny velkých cév ztrácejí pružnost** (kvůli proliferaci a hypertrofii a kvůli ukládání kolagenu a vaziva)
    b) **malé cévy** zprvu přeskupí vlákna hladké svaloviny, ale později i ony podlehnou **hypertrofické remodelaci**
    c) **sníží se hustota sítě mikrocév**
- dochází k postupné transformaci z počáteční hyperkinetické cirkulace (s nízkým odporem) k **cirkulaci se zvýšeným periferním odporem (s vysokým R)**
- ↑R pozorujeme u **každé chronické hypertenze**, ale **u volumového typu chronické hypertenze je ↑R následkem čili sekundární změnou ↑TK — ↑R zde tedy nechápeme jako příčinu hypertenze**
- zprvu jsou změny reverzibilní, postupem času jsou stále méně vratné

# Charakteristika rozvinuté volumové hypertenze

- SV se navrací k normě, neboť se zvýšením R klesá žilní návrat — dlouhodobě zvýšený SV by zatěžoval srdce
- objem krve se rovněž téměř vrací k normě
- přetrvává ↑TK
- přetrvává ↑R

# Vývoj patologických změn v ledvinách při objemové hypertenzi

- **glomerulární hypertenze + hyperfiltrace (↑GF)** — vyšší smykové tření + vyšší pnutí kapilár + vyšší objem filtrátu s vyšším množstvím proteinů → dochází tak k **poškození ledvinných kapilár** → to vede k:
    4. k aktivaci **mesangiálních buněk** se schopností fagocytózy a navíc jsou schopny se stáhnout (kontrahovat)
    5. ke zvýšené produkci cytokinů a růstových faktorů → postupně se rozvíjí **arterioskleróza** a **glomeruloskleróza** → postupně ↓GF (glomerulární filtrace)
- glomeruloskleróza **vyvolaná hypertenzí** je **2. nejčastější** příčina chronického selhání ledvin
    - **1. nejčastější** příčina chronického selhání ledvin je **diabetická nefropatie**

# Příčiny objemového typu hypertenze

## I. Primární příčiny

1. **primární hyperaldosteronismus (Connův syndrom)**
    - nadbytek mineralokortikoidů → zadržení $Na^+$ a vody v těle → nárůst plnícího tlaku → nárůst žilního návratu → ↑SV
    - výsledkem je změna sklonu funkční renální křivky a vysoká citlivost na množství soli přivedeného potravou
    - cílem tohoto sklonu je ustálení nové rovnováhy a zajištění normální hladiny $Na^+$, přestože je vylučováno víc aldosteronu
    - bude **↓$K^+$** → **hypokalémie** — povede k poruše koncentrační schopnosti tubulů → polyurie, polydypsie
2. **hypersekrece glukokortikoidů (Cuschingův syndrom)**
3. **hypersekrece angiotenzinu II**
4. **hypersekrece ADH, SIADH (Syndrome of Inappropriate ADH secretion)**
    - nadprodukce ADH → zvýšená resorpce vody → **v moči** bude vysoká koncentrace $Na^+$ → hyponatrémie → křeče, kóma
5. **hypersekrece katecholaminů (u feochromocytomu)**

- všechno to jsou Na anebo vodu šetřící hormony a vedou ke stejnému mechanizmu, tedy k fenoménu úniku — projevem je pak systémová arteriální hypertenze.

6. **kongenitální adrenální hyperplazie**
    - hypertenze vzniká, protože je blokován enzym tvořící kortizol a tak se zvýšeně uplatňuje syntéza mineralokortikoidů (ale to je jen u 10%, zbylých 90% je snížená syntéza gluko- i mineralokortikoidů)

### Primární sůl senzitivní hypertenze

- osoby, které reagují na dlouhodobou změnu příjmu NaCl změnou systémového arteriálního tlaku, jsou tzv. **osoby sůl-senzitivní**

## II. Sekundární příčiny — **viz otázku 71**

# Základy terapie objemového typu hypertenze

- **diuretika** — ↓objem → ↓žilní návrat → ↓SV → ↓TK
- expanze tekutin u tohoto typu hypertenze **inhibuje RAA**, proto **v časných fázích nepomůžou inhibitory ACE anebo inhibitory receptoru pro angiotenzin II**, ale v dalším vývoji, kdy už jsou poškozeny cévy a glomeruly, tento typ terapie může mít význam

# Klinické projevy chronické hypertenze

1. **Chronicky ↑MAP**
2. **Chronicky ↑R**
3. **Norm. nebo mírně ↑SV**

## A) Remodelace cév

- postiženy jsou malé (**mikroangiopatie**) i velké cévy (**makroangiopatie**)

1. **Mikroangiopatie** — ztluštění stěny, tvorba **aterosklerotických plátů**
   - zprvu přeskupují vlákna hladké svaloviny, později podlehnou **hypertrofické remodelaci**
2. **Makroangiopatie** — vede ke **glomerulosklerózе** → **sehání ledvin; retinopatie**
   - stěny velkých arterií ztrácejí pružnost kvůli:
     - **a)** ukládání kolagenu a vaziva
     - **b)** proliferaci a hypertrofii stěny
   - remodelace zahrnuje intimu, mediu i adventicii (tzv. všechny vrstvy)

## B) Remodelace mikrocirkulace

1. **fáze (funknční a reverzibilní)** — dochází pouze z uzavření těchto cévy — jsou přítomny ale nejsou perfundovány
2. **fáze (anatomická a ireverzibilní)** — charakteristická anatomickým snížením hustoty mikrocirkulace (je jich zkrátka míň) → **nakonec způsobuje chronické ↑R v ostatních cévách**

- **obecně remodelace cév vede ke glomerulární skleróze → selhání ledvin**
- **CAVE arteriální hypertenze je rizikový faktor pro vznik endotelové dysfunkce — souvislost s aterosklerózou**

## C) Poškození parenchymů orgánů

1. **srdce** — hypertrofie LK **(cor hypertonicum)**, významné riziko **ICHS, EKG — deviace osy doleva**
2. **ledviny** — vlivem mikroangiopatie dochází ke **glomerulární nefropatii (nefroskleróze)** → proteinurie
   - ukazatel poškození ledvin — **↑plazmatického kreatininu** (muži >130 μmol/l, ženy >124 μmol/l)
   - glomeruloskleróza kvůli arteriální hypertenzi je 2. nejčastější příčina chronického selhání ledvin (1. nejčastější příčina je glomeruloskleróza při diabetické nefropatii)
3. **mozek** — mikroangiopatie a ateroskleróza vedou k **CMP**, **retinopatii**

# Hypertenzní krize

= **náhlý výrazný vzestup diastolického tlaku (často nad 130 – 140mmHg)**

- může nastat i při méně rozvinuté chronické hypertenzi
- komplikace:

1. **selhání LK**
2. **disekce aorty**
3. **hypertenzní encefalopatie** → vysoký tlak vede k úniku tekutiny do intersticia → **edém mozku a intrakraniální hypertenze**
4. **akutní selhání ledvin (ASL)**

# 71 — Sekundární arteriální hypertenze

**PATOFYZIOLOGIE. PŘÍKLADY.**

# Arteriální hypertenze

= stav zvýšení krevního tlaku nad 140/90 při opakovaném měření (minimálně 2 různé návštěvy)

- podle příčiny (podle toho, jestli ji známe) se klinicky dělí na primární (esenciální) a sekundární hypertenzi
  - v **95**% případů není známá příčina ani patogeneze systémové arteriální hypertenze — tj. **primární hypertenze**
    - může být potvrzena pouze po vyloučení sekundárních forem hypertenze (diagnóza per exlusionem)
  - ve zbylých 5% jsou příčiny známy a hypertenze se tak stává symptomem nějakého jiného onemocnění — tj. sekundární hypertenze

## Sekundární hypertenze

= různorodá skupina onemocnění, u kterých se na zvýšení krevního tlaku podílí hyperkinetická (hyperdynamická) cirkulace, zvýšení periferního odporu nebo oba mechanismy

- je častější v mladším věku
- příčina hypertenze je známa a může mít původ:
  1. **renální nebo renovaskulární (akutní či chronická glomerulonefritida apod.)**
  2. **hormonální (feochromocytom, Cushingův syndrom, hypertyreóza…)**
  3. **mechanický (koarktace aorty, A-V píštěl)**
  4. **gestační (těhotenská gestóza, preeklampsie, eklampsie)**
  5. **medikamentózaní (sympatomimetika, glukokortikoidy, p.o. antikoncepce)**
  6. **neurologický (mozková apoplexie atd.)**
- o sekudnární hypertenzi uvažujeme v případě:
  a) hypertenze rezistentní na léčbu
  b) manifestace v mladém věku
  c) náhlého zhoršení
  d) náhlého začátku těžké hypertenze
  e) typických klinických a laboratorních známek
- důležitá je skutečnost, že se některé příčiny mohou vyskytovat současně (například primární hyperaldosteronismus a syndrom spánkové apnoe)

# 1. Renální hypertenze

= jedná se o ty hypertenze, které vznikly z důvodu **onemocnění renálního parenchymu** nebo kvůli **sníženému průtoku krve** ledvinou

- čím je ztráta renální fce větší, tím je hypertenze těžší
- etiologicky jsou za vznik hypertenze zodpovědné 2 faktory:
  1. **regionální snížení průtoku krve s následnou aktivací RAAS**
  2. **snížení schopnosti vylučovat tekutiny a $Na^+$ — nastává retence $Na^+$ a tekutin**

## 1.1. Renovaskulární hypertenze

- **je nejčastější forma sekundární hypertenze**
- příčiny — vrozené nebo získané zúžení renálních tepen
  - **A) vrozené — nejčastěji fibromuskulární dysplazie medie**
  - **B) získané — ateroskleróza, trombóza, embolie, útlak nádorem**

**Patogeneze**

- **↓PP** za stenózou vede k **aktivaci RAA** → AT II způsobí ↑R cév a vyplavení aldosteronu → AT II + aldosteron zvyšují resorpci $Na^+$ a vody → hypervolemie → **↑SV**
- v podstatě jde o **vazokonstrikční** (event. **smíšený**) **typ hypertenze** (1K1C, 2K1C)
- zprvu se jedná o odporovou hypertenzi, která se po zvýšení objemu stává i objemovou

## 1.2. Renální parenchymová hypertenze

- nejčastější příčiny — **chronická glomerulonefritida, diabetická nefropatie, hypertenzní nefroskleróza**

**Patogeneze**

- v podstatě **objemový typ** hypertenze v důsledku porušené filtrace a tedy zadržování vody a iontů v těle

# 2. Hormonální hypertenze

## 2.1. Feochromocytom

= vzácný nádor dřeně nadledvin (nebo extraadrenálních sympatických ganglií) vyznačující se **nadprodukcí katecholaminů**

**Patogeneze**

- **katecholaminy přes $\alpha_1$ receptor stimulují vazokonstrikci** (tedy **↑R**) + **přes $B_1$ receptor** působí pozitivně inotropně a chronotropně (tedy **↑SV**)
- feochromocytom způsobuje většinou **záchvatovitou hypertenzi**, protože katecholaminy uvolňovány nárazově — TK může dosáhnout až 300/150 mmHg **(maligní hypertenze)**
- **příznaky —** bolest hlavy, silné pocení, nevolnost, zvracení, poruchy zraku, břišní koliky…

## 2.2. Primární hyperaldosteronismus (Connův syndrom)

- způsobuje **objemový typ hypertenze** z důvodu nadprodukce aldosteronu (například nádorem v kůře nadledvin)

## 2.3. Hyperkortizolismus (Cushingův syndrom)

- způsobuje **objemový typ hypertenze** — kortizol působí v ledvinách stejně jako aldosteron, protože nadbytek kortizolu nejsou ledviny schopné přeměnit na neaktivní kortizon

### 2.4. Hypertyreóza

- hormony štítné žlázy **potencují** (zesilují) **účinky katecholaminů na srdce (↑SV)** + v ledvinách **stimulují sekreci reninu (→ RAA → ↑R)**

### 2.5. Hyperinzulinemie

- nejčastěji u DM či u metabolického syndromu
- jedná se o **objemový typ hypertenze**
- nadprodukce inzulinu stimuluje **retenci $Na^+$ + je zvýšená aktivace SNS**
- hyperglykémie vede k **diabetické nefropatii → selhání ledvin**
  + taky je snížena sekrece ANP

### 2.6. Adrenogenitální syndrom

= **mutace genu pro 11-β- a 17-α- hydroxylázu** — tj. enzymy nezbytné pro tvorbu kortizolu, výsledkem je **nadprodukce mineralokortikoidů (kortizolu)** → patogeneze prostřednictvím nadměrné **retence $Na^+$ a vody** (tzn. stejně jako aldosteron)

## 3. Mechanická hypertenze

### 3.1. Koarktace aorty

- jednak **nastává hypertenze před zúžením**, tedy v oblasti karotid a aa. subclaviae (v kontrastu se slabým pulzem na a. femoralis), jednak se **uplatňuje i snížená perfuze ledvin,** a tedy **<u>vazokonstrikční typ hypertenze</u>** (1K1C)

### 3.2. A-V píštěle

= zkraty mezi tepenným a žilním řečištěm

- vedou k **↑R periferně od tepny ochuzené o krev**, která přešla A-V píštělí
- A-V píštěl navíc vede ke **zvýšenému objemu žilního řečiště,** a to přes zvýšený žilní návrat podporuje **↑SV**

## 4. Gestační hypertenze

### 4.1. Těhotenská gestóza

- vzniká ve 3. trimestru gravidity u cca 10% těhotných, je častější u žen s obezitou

**Patogeneze**

- placentární řečiště představuje **nízkoodporové řečiště** — tím je snížen periferní odpor → na to **reaguje organismus matky aktivací ↑SNS a ↑RAA** → ↑SV, ↑R, ↑retence $Na^+$ a vody
- cévy placenty jsou rezistentnější na účinky angiotenzinu II (ne taková vazokonstrikce)
- za patologické je považováno ↑TK o 30/15mmHg

### 4.2. Preeklampsie

= je definována jako **trias příznaků**:

1. **hypertenze**
2. **edémy**
3. **proteinurie**

- objevuje se po 20. týdnu těhotenství
- etiopatogeneze není zcela objasněna
- patogeneze — dochází k systémovému zánětu, glomerulopatii, endoteliální dysfunkci a metabolickým změnám, které mají za následek abnormální adaptaci matky na plod
- laboratoř — **↑uráty > 320 μmol/l**, ↑Hb, ↑hematokrit, ↑jaterní enzymy

### 4.3. Eklampsie

= příznaky preeklapsie + **tonicko-klonické křeče** a stavy **bezvědomí matky**

## 5. Medikamentózní hypertenze

### 5.1. Orální antikoncepce

- estrogen má **mineralokortikoidní účinky** + **stimuluje RAAs**

### 5.2. Cyklosporin A

- imunosupresivně působící látka, která je používána v transplantační medicíně a při léčbě autoimunitních onemocnění
- hypertenzi způsobuje pravděpodobně svými toxickými účinky na ledviny

# 72 — Akutní selhání cirkulace

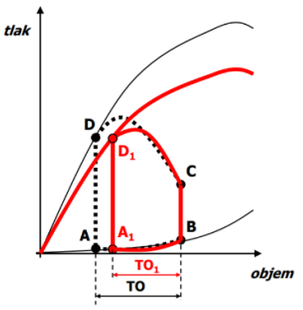
**ZÁKLADNÍ KLASIFIKACE (SYNKOPA, ŠOK, NÁHLÁ SMRT), PATOFYZIOLOGICKÉ MECHANISMY, PŘÍKLADY**

# Akutní srdeční selhání (ASS)

= náhlý stav, kdy srdce není schopno plnit svou funkci čerpadla, a tím zajistit patřičnou perfuzi tkání

- srdeční selhání charakterizuje:
  1. **↓SV — tedy snížené množství krve je vháněno do aorty a/nebo a. pulmonalis**
     - důsledkem může být ↓TK v tepnách
  2. **hromadění krve před LK nebo PK**
     - důsledkem je ↑TK v žilách
- důsledky nedostatečné perfuze:
  1. **nedostatečná dodávka $O_2$**
  2. **nedostatečné zásobení živinami a regulačními faktory**
  3. **nedostatečné odvádění tkáňových metabolitů (které se chovají dysregulačně)**
- příčiny srdečního selhání:
  1. **snížení srdeční kontraktility → ↓SV**
     a) ztráta nebo dysfunkce kardiomyocytů (například ICHS — nekróza buněk, toxiny)
     b) fibróza myokardu (například jizva po AIM)
     c) nahromadění metabolitů (amyloidu)
     d) acidóza
  2. **nadměrný afterload (nadměrné tlakové zatížení srdce)**
     a) masivní embolie do a. pulmonalis
     b) stenóza či koarktace aorty, stenóza plicnice
     c) akutní hypertenzní krize
  3. **nadměrný preload (nadměrné objemové zatížení srdce)**
     a) insuficience jakékoliv chlopně
     b) hyperkinetická cirulace (anémie, hypertyreóza, gravidita, hypoxie, A-V píštěle, beriberi
     c) ruptura mezikomorového septa
     d) ruptura břišní aorty do VCI
     e) nepřiměřená infuce (příliš rychlá, infuze u renálního selhání)
  4. **snížení luzitropie (zvýšená tuhost nebo snížená poddajnost komory)**
     a) srdeční tamponáda
     b) perikarditida
     c) endokardiální fibróza
  5. **na podkladě srdeční rytmie (porucha elektrických dějů)**
     a) extrémní bradykardie — sinusová bradykardie či AV bloky vyšších stupňů
     b) extrémní tachykardie — supraventrikulární či komorová tachykardie, flutter či fibrilace síní nebo komor
  6. **kardiomyopatie**

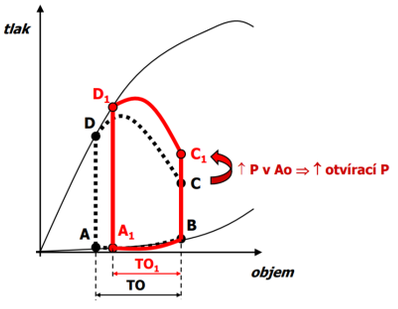
1. **Snížení kontraktility a poddajnosti** — viz obr.




   a) ztráta nebo dysfunkce kardiomyocytů (například ICHS — nekróza buněk, toxiny)
   b) fibróza myokardu (například jizva po AIM)
   c) nahromadění metabolitů (amyloidu)
   d) acidóza

2. **Nadměrný afterload** — viz obr.

- **afterload (dotížení)** je odpor (tlakové zatížení), který musí komory překonat, aby mohly vypudit krev — je to hodnota tlaku v komoře, při níž se otevírají semilunární chlopně (aortální či pulmonální)
  - PK může vyvinout maximální tlak 40–100 mm Hg (normálně 15–30 mm Hg)
  - LK může vyvinout maximální tlak až 300 mm Hg (normálně 100–140 mm Hg)
- příčinou zvýšení afterloadu je ↑**R** či **zúžení otvoru** (přes který komora vypuzuje krev)
- pokud hodnota afterloadu je větší než maximální dosažitelná hodnota tlaku v PK či v LK, bude tepový objem 0 ml a ejekční frakce (TO/EDV) taky 0 ml → **cirkulace krve se tedy zastaví** — reziduální objem bude vyšší (pokud byl tepový objem 0 ml, tak bude vyšší o ten objem, co natekl v poslední diastole) → při další diastole přiteče určitý (menší – kvůli vyššímu tlaku v komoře) objem krve → zvýší se EDV a na podkladě Frank-Starlingova zákona bude kontrakce silnější + snížením předchozího tepového objemu klesne TK a aktivuje se SNS → následný tepový objem tedy **vzroste**



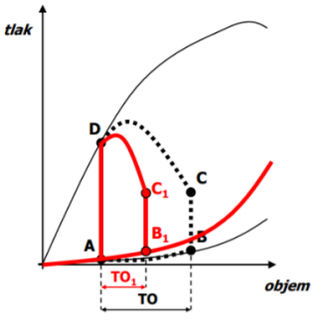

- při chronicky ↑afterloadu se komora adaptuje **hypertrofií** (zvýšené tlakové zatížení vede k hypertrofii a zvýšené objemové zatížení vede k dilataci!) — ta ale způsobí zvýšení nitrokomorového tlaku během diastoly, protože **zmenšuje dutinu komory** a u LK se to může přenášet do LS a do postkapilárního plicního řečiště → **postkapilární plicní hypertenze**, **překrvení plic** až **edém** (**cor hypertonicum**) → časem však dochází k **excentrické hypertrofii s dilatací** (což je fajn pro plíce z hlediska jejich hypertenze, která ustoupí, ale zase se snižuje ejekční frakce, tj. poměr TO/EDV)
- následkem náhlého ↑afterloadu může dojít k **akutní dilataci komory**, což může od sebe oddálit aktinová a myozinová vlákna nebo je úplně rozpojit a tak se **sekundárně poškodí kontraktilita myokardu + pokud se příliš dilatují, kontraktilní aparát selže** (dle Frank-Starlingova zákona, kdy je síla stahu dána počátečnímu protažení (délce) sarkomer kardiomyocytů)
- u regurgitace mitrální či trikuspidální chlopně může dojít obdobně k **akutní dilataci síní**

3. **Nadměrný preload**

- **preload (předtížení)** je napětí myokardu před kontrakcí — závisí na EDV (tím pádem na žilním návratu)
- **k nadměrnému preloadu** dochází při **hyperkinetické cirkulaci, insuficiencích chlopní, nepřiměřenou infúzí**
- komora má zvětšený objem → přiteče do ní větší volum krve → **zvýší to napětí ve stěně myokardu → zvyšuje se kontraktilita → zvýšené nároky na $O_2$**
- zvýšené napětí ve stěně stimuluje sekreci:
  **ANP** (ze síní) a **BNP** (z komor) → **natriuréza** + **vazodilatace** (↓R)
- **hladina BNP** koreluje se stupněm srdečního selhání
  (přesněji v plazmě stanovujeme N-terminální konec proBNP)

4. **Zvýšení luzitropie** — viz obr.

- je charakteristická sníženou diastolickou relaxací



# Základní klasifikace SS

- podle rozvoje a trvání:

### A. Akutní SS

- **rychlý rozvoj** příznaků až do bodu, kdy je nutná intravenózní terapie
- většinou mají **příznaky objemového přetížení** (dyspnoe, zvýšená náplň krčních žil)
- většinou již **zvýšené kardiomarkery (BNP)** + kardiomarkery postižení srdce (**cTnT, CK-MB**)

### B. Chronické SS

- vzniká například z důvodu **hypertenze, kardiomyopatií, ICHS, chronického cor pulmonale** (chronických mikroembolií či vlivem chronického plicního onemocnění)
- rozvíjí se postupně, takže dochází k **remodelaci srdce** + stav doprovází **retence $Na^+$** a **vody** (RAA), projevy **venostázy**, **diastolická dysfunkce**

- podle toho, která část srdce je postižena — viz otázky 79, 80

### 1. Pravostranné SS

### 2. Levostranné SS

- tyto se vyskytují spolu:

### A. SS dopředu

- charakteristické snížením **tepového objemu** a **ejekční frakce** (což je spjato se zvýšením end systolic volume) — tzn. ↓TO → ↓EF (=TO/EDV)
- vede to k ↓SV, a tedy k ↓TK → **hypoperfuze a dysfunkce orgánů**
- příčina často ICHS → **snížení kontraktility**

### B. SS dozadu

- charakteristické zvýšením objemu, potažmo nitrokomorového tlaku během diastoly = **zvýšení preloadu** → to se bude propagovat do síní → to se bude propagovat do žilního řečiště — tj. **<u>městnání krve</u>**
  - **v plicích** — překrvení až edém plic + snížení poddajnosti vedoucí k dušnosti
  - **v žilách systémového oběhu** — orgány jsou sice překrveny, ale žilní krví, a ta je chudá na $O_2$, proto trpí hypoxií; + hepatomegalie i splenomegalie, zvýšená náplň krčních žil, otoky a zprvu perimaleolární, ascites
- **TO** může být normální (Starlingův mechanismus), ale **EF je snížena (↓EDV)**

- podle

### 1. Systolické SS

= neschopnost srdce udržet TO → budeme pozorovat **↓EF (TO/EDV)**

- **norm. TO je asi 80 ml, norm. EDV je asi 130 ml, norm. EF = 62%**

### 2. Diastolické SS

= = neschopnost srdce naplnit se v diastole
- budeme pozorovat **normální** až zvýšenou **ejekční frakci**

- podle

### A. Se sníženým MSV

### B. Se zvýšeným MSV

- **hyperkinetická cirkulace** — u anémie, hyperthyreosy, gravidity, hypoxie, A-V píštělí, beri-beri

# Synkopa

= **kvantitativní porucha vědomí** na podkladě **globální mozkové hypoperfuze**

- má **náhlý nástup**, ale také krátké trvání (trvá nejdéle několik minut), a tedy **rychlou spontánní úpravu**
- bezprostředně před synkopou se mohou objevit příznaky jako **závrať, nausea, slabost, pocení, zatmění před očima, zvýšené slinění, nucení na močení, defekace**
- synkopu provází slabý pulz a ztráta svalového tonu → pád
- na rozdíl od kolapsu se může dostavit i **vleže**, na rozdíl od epileptického záchvatu je postižený **bledý**

# Klasifikace synkop

## 1. Hypovolemická synkopa

- vzniká při nedostatečném žilním návratu způsobeném **snížením objemu krve**
- může se manifestovat po změně polohy, po fyzickém výkonu, při vzrušení apod.

## 2. Normovolemická synkopa

### 2.1. Distribuční synkopa

- vzniká při sníženém žilním návratu za současného **normálního objemu krve**

#### 2.1.1. Ortostatická

- často spojená s **ortostatickou hypotenzí**
- jedná se o ↓TK (při nedostatečné vazkonstrikci) po náhlé změně polohy (z lehu či ze sedu do stoje) — vlivem gravitace totiž dochází k náhlému hromadění krve v DKK (stav zhoršují varixy)
- objevuje se zejména u starších lidí, u lidí užívající antihypertenziva, u dlouhodobě imobilizovaných P, u alkoholiků (periferní vazodilatace po požití alkoholu)
- je zhoršena při hypovolémii, hypoxii (kvůli anémii, respirační chorobě, vysoké nadmořské výšce)

#### 2.1.2. Vazodepresorická (neurovaskulární, vazovagální)

- je nepříjemný emoční zážitek, dlouhodobé stání (zejména v horku, ve vydýchané místnosti) nebo náročný fyzický výkon
- dochází k **náhlé ztrátě SNS tonu** → náhlá ↓R cév → dramatický ↓TK i ↓žilní návrat
- **vazovagální synkopa** je vyhrazený termín pro synkopu způsobenou **stimulací n. X**, vyvolanou **neadekvátním** nebo **bolestivým drážděním v oblasti bronchů, horních cest dýchacích, hltanu, jícnu, pleury či peritonea** (napři i instrumentálně při bronchoskopii)
- zvýšená aktivita n. X způsobuje **přechodnou bradykardii, AV blokádu** či **až úplnou zástavu srdce**

#### 2.1.3. Syndrom karotického sinu

- u osob se **zvýšenou citlivostí karotického sinu** způsobí **mírný vnější tlak** na sinus caroticus **nadměrnou redukci SNS** → povede ke ↓R (vazodilataci) → **↓TK**
- TF nemusí nutně klesat, ale může se stát, že převládne aktivita n. X což způsobí i **přechodnou bradykardii, AV blokádu**
- vyvolávající faktory — kravaty, límeček košile, pohyby hlavou, objímání

### 2.1.4. Postprandiální, mikční, tussigenní

- jedná se o situační synkopy — typ vagovagální synkopy
- podráždění periferních vagových receptorů → vede reflexně k centrálně podmíněnému zvýšení aktivity vagových eferentních vláken, a tím ke kardiovaskulární odpovědi (**bradykardie, vazodilatace**)
- mikční synkopa — postihuje zejména muže močící v noci ve stoje (v noci nižší TK, ve stoje nižší TK, močení vyšší aktivita PSNS)

## 2.2. Kardiální synkopa

- jsou spjaty s **poruchou srdečního rytmu**
  - **a) při bradyarytmiích** (poruchy SA uzlu, AV blokády II.–III. stupně, Adam-Stokesův syndrom, prodloužený QT interval)
  - **b) při tachyarytmiích** (paroxyzmální, supraventrikulární nebo komorová tachyarytmie)
- jsou spjaty s **morfologickou překážkou v srdci** či **plicním oběhu — kardiální obstrukční synkopy**
  1. **stenóza odstupu aorty, plicnice**
  2. **prekapilární plicní hypertenze** (manifestace ponámahová)
  3. **embolie**
  4. **myxom LS**
- jsou spjaty s **omezením plnění srdce**
  5. **tamponáda srdeční**
  6. **perikarditida**

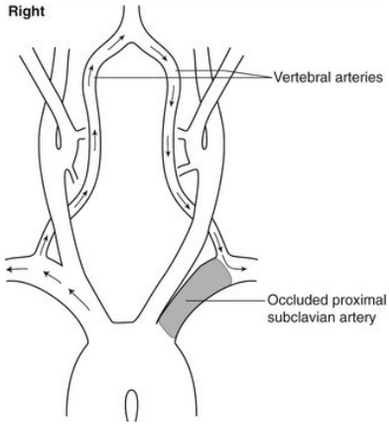
## 2.3. Obturační synkopa (periferní, nekardiální)

- vznikají na podkladě **dočasného přerušení proudu krve** směřujícího k srdci anebo ze srdce do mozku — tzn. překážka plnění PK, LK nebo překážka mezi srdcem a mozkem

1. **hemodynamicky významná ateroskleróza a. carotis** — vede k syndromu karotického sinu
2. **hemodynamicky významná ateroskleróza a. vertebralis** — synkopa při záklonu hlavy
3. **situační synkopy** — defekační, tusigenní, při Valsalvově manévrů (manévr, kdy zadržíš dech a tlačíš jako při defekaci – pomáhá to lidem s arytmiemi či se zalehlýma ušima) — vlivem ↑ nitrohrudního nebo nitroabdominálního tlaku se může VCI stlačit natolik, že dojde k omezení žilního návratu → ↓SV

**Zlodějský syndrom (subclavian steal syndrome)**

- **č**ástečná **obstrukce a. subclavia** (či truncus brachiocephalicus) před odstupem a. vertebralis (například aterosklerotickým plátem) může vést k tomu, že při zvýšené fyzické námaze (kdy musí být HK dostatečně perfundována) se obrátí tok z a. vertebralis, což vede k náhlému odčerpání krve z Willisova okruhu a tím k **synkopě (viz obr.)**




# 3. Idiopatická synkopa (10%)

# Cirkulační šok — více viz další otázka

## Klasifikace

1. **Hypovolemický šok**
   - **1.1. Šok ze ztrát krve**
     - **1.1.1. Z vnějších ztrát krve**
     - **1.1.2. Z vnitřních ztrát krve**
   - **1.2. Šok ze ztrát plazmy a tekutin**
     - **1.2.1. Cestou GIT, ledvin nebo kůže**
     - **1.2.2. Ztráty tekutin do třetího prostoru**
2. **Normovolemický šok**
   - **2.1. Distribuční šok**
     - **2.1.1. Anafylaktický šok**
     - **2.1.2. Toxemický šok**
     - **2.1.3. SIRS**
     - **2.1.4. Septický šok**
     - **2.1.5. Neurogenní šok**
     - **2.1.6. Spinal shock**
     - **2.1.7. Šok z endokrinních příčin**
   - **2.2. Kardiální šok**
   - **2.3. Obstrukční šok**
     - **2.3.1. Pokles plnění PK**
     - **2.3.2. Pokles plnění LK**

# Náhlá smrt

- přichází bez předchozích známek nemoci a dostavuje se do 1-2 h po objevení prvních příznaků
- **nastává z vnitřních příčin**
- náhlá smrt způsobená iatrogenně je na pomezí mezi vnějšími a vnitřními příčinami (například zástava srdce při gastroskopii)

## Etiologie

1. **srdeční arytmie (90%)** — fibrilace komor na podkladě ischemie
2. **náhlá asystolie (10%)**
3. **elektromechanická disociace** (srdce vykazuje elektrickou aktivitu, ale ta není provázena kontrakcemi)
4. **následky ICHS, chlopenních vad, kardiomyopatií, plicní embolie, poruch vedení rytmu**

## Náhlá smrt při sportu

- vzniká nejčastěji na podkladě nepoznané anebo podceněné chlopenní vady, obstrukční či dilatační kardiomyopatie, na podkladě anomálií odstupů a průběhu koronárních arterií, nediagnostikovanou myokarditidou, aneuryzmatem, náhlou disekcí aorty
- náhlé zvýšení preloadu při rozsáhlé vazokonstrikci, náhlé zvýšení afterloadu při rozsáhlé periferní arteriolokonstrikci
- náhlé podráždění sinus caroticus → útlum SNS
- trigeminovagální reflex vyvolaný působením chladu na tváři

# 73 — Patofyziologie cirkulačního šoku

**ETIOLOGIE, PATOGENEZE, MECHANISMY, KOMPENZACE.**

# Cirkulační šok

= akutní a déletrvající pokles efektivního krevního zásobení tkání

- trvá desítky minut až desítky hodin
- provázen vystupňovaným rozvojem kompenzačních mechanismů a hlubokým postižením tkáňového metabolismu a funckí orgánů

## Klasifikace

### 1. Hypovolemický šok

#### 1.1. Šok ze ztrát krve

##### 1.1.1. Z vnějších ztrát krve

##### 1.1.2. Z vnitřních ztrát krve

##### 1.1.3. Traumatický šok, šok vyvolaný bolestí

#### 1.2. Šok ze ztrát plazmy a tekutin

**1.2.1. Cestou GIT** — zvracení, průjmy

**1.2.2. Cestou ledvin** — vysoká diuréza (například osmotická), při polyurickém selhání ledvin, při selhání regulací (například endokrinní šok, po diureticích apod.)

**1.2.3. Cestou kůže** — pocení, popáleniny

**1.2.4. Ztráty tekutin do třetího prostoru** — přestup tekutiny do intersticia, do zhmožděných tkání, do břišní dutiny, hrudní dutiny, do střeva

### 2. Normovolemický šok

#### 2.1. Distribuční šok

##### 2.1.1. Anafylaktický šok

##### 2.1.2. Toxemický šok

##### 2.1.3. SIRS

##### 2.1.4. Septický šok

##### 2.1.5. Neurogenní šok

##### 2.1.6. Spinal shock

##### 2.1.7. Šok z endokrinních příčin

**2.2. Kardiální šok** — selhání srdce jako pumpy (↓SV)

#### 2.3. Obstrukční šok

##### 2.3.1. Pokles plnění PK

##### 2.3.2. Pokles plnění LK

- ↓SV nelze považovat za obecnou podmínku klinické diagnózy šoku — hypovolemický, kardiální a obstrukční šok jsou šoky se ↓SV, naopak při distribučním šoku může být SV dokonce zvýšen
- distribuční šoky jsou v pokročilém stádiu doprovázeny hemokoncentrací z přestupu intravaskulární tekutiny do intersticia → edémy a ↓SV (nejsou tedy hypovolemické!)

# Fáze šoku

## 1) Vratné (reverzibilní) stádium

### A. Kompenzované stádium šoku

- působení původní příčiny a poplachové aktivace sympatiku, následně humorální faktory:
  1. **sympatikus**
  2. **RAA + ADH**
  3. **glukokortikoidy (kortizol)**
- **odpověď sympatiku začíná prakticky okamžitě** (akutní odpověď spouštějí baroreceptorové reflexy, bolest nebo psychické vlivy), podporuje ji vyplavení katecholaminů z dřeně nadledvin — **redistribuční reakce** (přerozdělení oběhu krve) — oběh se centralizuje, krev je usměrňována k srdci a mozku
  - **periferní vazokonstrikce** — arteriolokonstrikce, venokonstrikce
    - konstrikce arteriol vede k ↑R, a tím ↑TK, ale současně ↓žilní návrat; venokonstrikce a kontrakce záložních zásobáren krve v těle ↑žilní návrat (udržení dostatečného srdečního výdeje)
    - z arteriolokonstrikce trpí hypoperfuzí kůže, podkoží, splanchnická oblast a ledviny, které jsou méně zásobeny krví
  - **centrální pozitivní účinky na srdce** — inotropie (síla kontrakce), chronotropie (frekvence), dromotropie (rychlost vedení vzruchu), bathmotropie (dráždivost), lusitropie (rychlejší relaxace)
    - působení na srdce je vysoce účelové, ale **↑spotřeba $O_2$**
- **pokud poškození trvá déle, rozvíjí se odpověď ledvin → aktivace RAA**
  - **angiotenzin II** — konstrikce periferních arteriol a vén, stimulace reabsorpce vody a soli v ledvinách → udržení objemu a náplně cirkulace
  - odpověď angiotenzinu II se rozvíjí se zpožděním (asi po 10 min a plný účinek asi za 1 h), poté už je odpověď podporována zvýšeným uvolňováním **ADH** (vodou šetřící a vazokonstrikční účinky) + pocitem žízně
  - odpověď je zakončena uvolňováním **aldosteronu** (sekrece aldosternou je stimulována akutním zvýšením AG II v oběhu a snížením perfuze nadledvin), uvolňování v maximální míře potřebuje několik hodin
- **šok je jednou z nejtěžších forem akutního stresu** — stresové hormony zajišťují zdroje pro pokračování poplachové reakce; signály, které spouštějí sekreci ACTH, a tím aktivují stresovou osu, mohou být různorodé (mimo jiné zahrnují bolest i působení katecholaminů)
  - glukokortikoidy se ve stresové reakci uplatňují jak svými permisivními účinky (musí být přítomno malé množství pro průběh řady metabolických dějů — pro fungování katecholaminů) na působení katecholaminů, účinky metabolickými, tak pčinky mineralokortikoidními
  - spolu s katecholaminy jsou odpovědné za vznik inzulinové rezistence, která je součástí šokových stavů

### B. Dekompenzované stádium šoku (progresivní šok)

- vedoucím příznakem je ↓TK — závažná až těžká hypotenze
  → hypoperfuze tkání — nejen na periferii, ale i v srdci a mozku → snižuje se srdeční rezerva, mohou se objevit poruchy vnímání a vědomí
- + výrazná tachykardie (↑HR), která může dosahovat i 170/min
- + studená spocená kůže, šedá barva nebo cyanóza
- + oligurie až anurie

## 2) Nevratné (ireverzibilní) stádium

- stadium šoku, kdy **TK a celý organismus nereaguje na zásahy odstraňující příčinu** cirkulačního šoku **nebo přirozené kompenzační mechanismy**

- další **↓TK kvůli „<u>násilné vazodilataci</u>"** — příčinou je selhání vaskulárního tonu a povolení vazokonstrikce, ke kterým dochází z několika důvodů:

    1. **vazomotorické centrum v hypoperfundovaném mozkovém kmeni přestává vysílat vazopresorické impulzy**

    2. **hladká svalovina vlákna arteriol jsou v hypoperfundovaných tkáních vystavena nedostatku $O_2$ a lokálním toxickým vlivům → nereagují na vazokonstrikční podněty**

- na periferii se v hypoperfundovaných tkáních rozvíjí anaerobní metabolismus (hromadí se laktát), z nedostatku ATP selhávají iontové pumpy a zanikají iontové gradienty na membránách (z buněk vystupují do intersticia $K^+$ ionty, do buněk vstupují $Ca^{2+}$ a $H^+$ ionty), $Ca^{2+}$ a $H^+$ spolu s dalšími faktory spouštějí procesy vedoucí k zániku buněk (autofagie, apoptóza, nekróza), aktivují se děje proteolýzy, lipolýzy a degradace NK, štěpením vznikají biologicky aktivní peptidové a lipodové produkty, které se hromadí ve tkáních, vznikají ROS — to všechno negativně ovlivňuje stav hladké svaloviny cév — **je alternována permeabilita kapilár**

- **jakmile dojde k povolení svěračů arteriol, přestává působit hlavní kompenzační mechanismus (centralizace oběhu)** — do kapilár v ischemizovaných tkáních opět vstupuje krev (zvětšení prostoru → dále ↓TK), krev se navíc ve tkáních setkává se všemi nahromaděnými složkami (ionty, degradační produkty), zároveň přestupuje porušnými kapilárními stěnami do intersticia, a tím se zahušťuje; krev, která nyní proteče tkáněmi a vrací se do oběhu, s sebou nese ionty a biologicky a imunologicky aktivní degradační produkty z ischemizovaných tkání, produkty se dostávají i do centrálních orgánů (srdce, mozek), které před nimi dosud alespoň zčásti chráněny → výsledkem může být tvorba mikrotrombů nebo stimulace zánětu, takže se může rozvinou DIC, SIRS, MODS

- v ireverzibilní fázi cirkulačního šoku dochází k rozvoji celé řady bludných kruhů (pozitivních bludných kruhů):

    1. **hypoxie a acidóza způsobí „násilnou vazodilataci" + působí negativně ino- a chronotropně na srdce (↓MSV → ↓TK) — z poškozených kapilár proniká do intersticia tekutina s bílkovinami → prohloubení hypovolemie a zhoršení cirkulačního šoku**

    2. **obnovení perfuze GIT a pankreatu „násilnou vazodilatací" → do cirkulace se dostávají metabolity s negativně inotropním účinkem (tzv. myokardiální depresorický faktor) → ↓SV a zhoršení cirkulačního šoku**

    3. **z poškozených tkání se dostává do cirkulace tkáňový faktor → vyvolá DIC → zhoršení cirkulačního šoku**

    4. **po obnovení perfuze „násilnou vazodilatací" zvýšená tvorba ROS (kvůli zvýšené expresi xantin-oxidázy) → poškození endotelu reaktivními kyslíkovými formami**

    5. **↓SV → proudení krve se zpomaluje → vznik trombóz → plicní embolie → další probloubení hypoxie → ↓↓SV → edém plic v důsledku selhávání LK → další prohlubení hypoxie**

- bludné kruhy jsou důvodem, proč ani terapeutické zásahy, které z velké části odstraňují příčinu (jako například doplnění krevního volumu) v ireverzibilní fázi nepomohou

## Bludné kruhy

1. **bludný kruh**
   - snížení objemu krve → ↓TK → periferní vazokonstrikce → snížení rychlosti proudu krve → zvýšení viskozity krve → zvýšený proudový odpor → snížení rychlosti proudu krve až k úplné zástavě oběhu (stáza s fenoménem sludge)
   - následek — intravaskulární vznik shluků krevních elementů → urychlená tvorba mirkotrombů už na bázi poškozeného endotelu
   - kromě hypoxie poškozují endotel cirkulující cytokiny, ROS generovanými neutrofily a během reperfuze aktivace komplementu, navíc je zmenšená deformabilita erytrocytů v důsledku poškození membrán vyvolaného superoxidy — celý průběh končí sekvestrací (uložením krve do kapilárního řečiště až zástavou oběhu)
2. **bludný kruh**
   - porucha mikrocirkulace a zhoršování funkce myokardu → ↓MSV → ↓TK → snížený průtok krve koronárním oběhem (navzdory dilataci koronárních cév) → hypoxie až acidóza myokardu + současně nedostatek ATP → klesá srdeční výkon + o to více ↓MSV

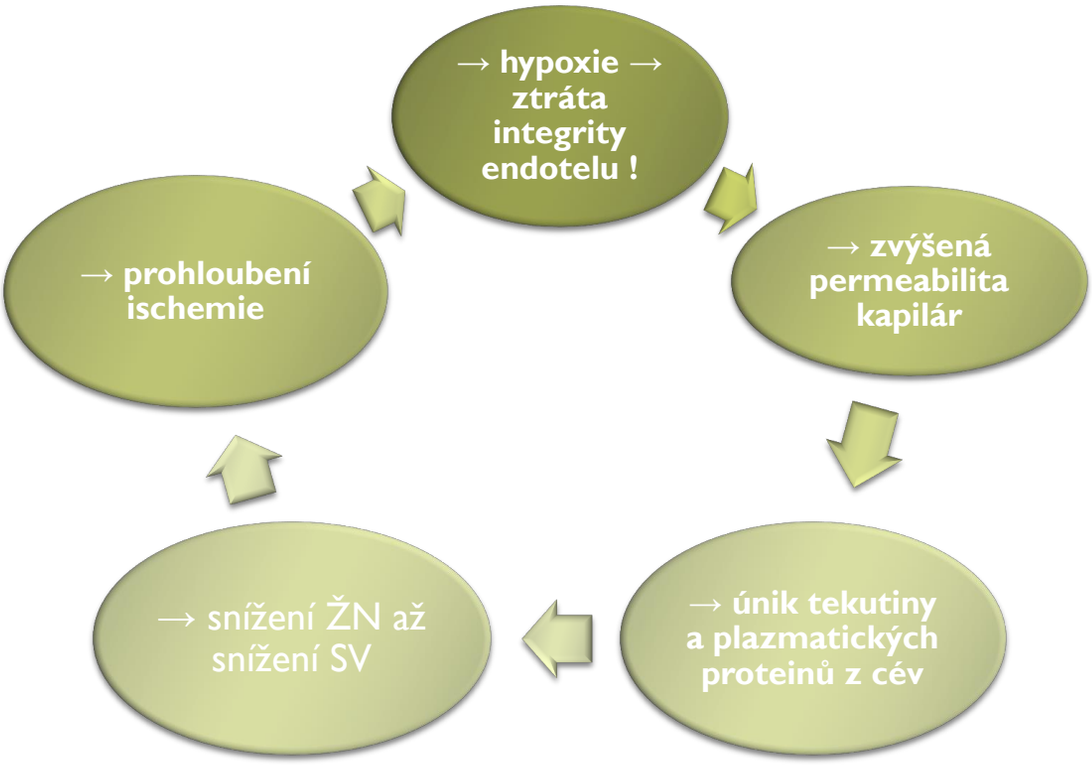
## Klinické monitorování cirkulačního šoku

- lze použít řadu neinvazivních vyšetření — stanovení HR, TK, diurézy a sledování celkové hmotnosti těla a stavu vědomí, měření KO, EKG, sledování DF, RTG
- invazivní vyšetření — měření SV termodiluční metodou, měření CVT pravé síně, měření tlaku v zaklínění plicnice, měření PCR
- laboratorní vyšetření — ABR, laktát, hematokrit, koncentrace bílkovin v plazmě, krevní plyny, urea, elektrolyty, perfuze jater

## Patofyziologické základy terapie

- základem je znovuobnovení dodávky kyslíku tkáním, odstranění příčiny šoku
- všechno, co podáváme, dáváme i.v. → vazokonstrikce (i.m. neúčinné díky špatnému prokrvení!)
- zajišťujeme optimalizaci oběhu — hlavně životně důležitými orgány, snaha zajistit SV a TK, (podání objemové náhrady, dostatečný přívod tekutin, agresivní tekutinová resuscitace), vazoaktivní látky (katecholaminy)
- analgezie!
- dostatečná oxygenace (oxygenoterapie)
- stabilizace vnitřního prostředí (acidóza, ionty, uremie)
- u septických šoků ATB
- u kardiogenních šoků podpora inotropie myokardu, mechanická podpora oběhu

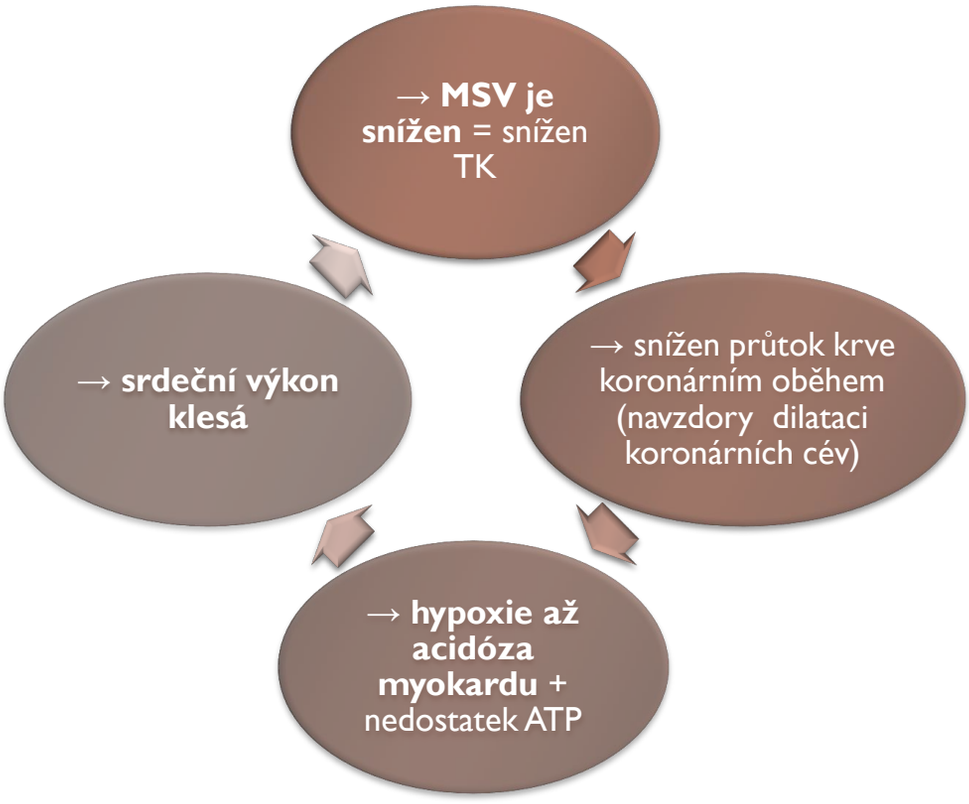
# 1. kruh: otoky



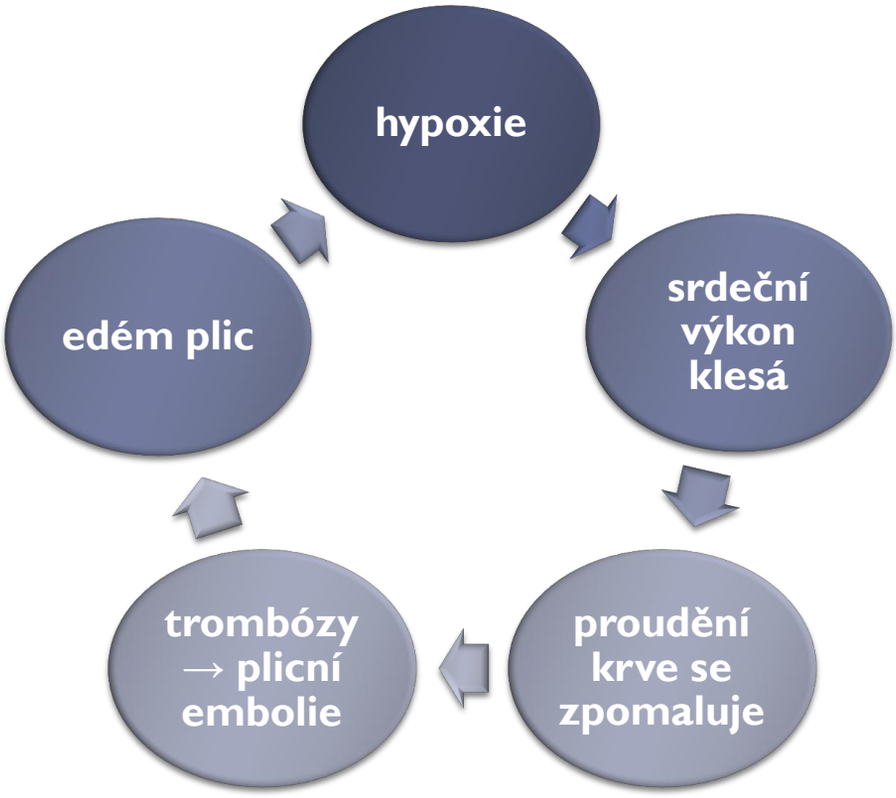

# 2. kruh: ↓ rychlost toku krve

Intravaskulární vznik shluků erytrocytů, leukocytů a trombocytů
→ **urychlená tvorba mikrotrombů**
už na bázi poškozeného endotelu

# 3. kruh: zhoršování funkce myokardu




# 4. kruh: plicní edém



# 74 — Patofyziologie hypovolemického šoku

**ETIOLOGIE, PATOGENEZE, MECHANISMY, KOMPENZACE.**

# Hypovolemický šok

**= náhlá porucha perfuze orgánů a tkání, která vede k orgánovým změnám a ohrožuje pacienta na životě**

- má původ v **relativním nebo absolutním nedostatku intravazální tekutiny** z různých příčin

## Etiologie

1. **ztráty krve**
    1. zevní krvácení
    2. vnitřní krvácení
    3. krvácení do tkání
2. **ztráty plazmy**
    1. popáleniny
    2. střevem — těžké průjmy například u cholery
3. **ztráty vody a elektrolytů**
    1. kůží — pocení, popáleniny
    2. GIT —průjmy, protrahované zvracení, anastomózy, píštěle
    3. ledvinami (polyurické selhání ledvin, předávkování diuretiky
    4. ztráty do třetích prostorů — rozsáhlé otoky, ascites, hydrothorax…
    5. přídatné ztráty při hyperventilaci — například při horečce, při kompenzaci MAc
    6. nemožnost přijímat tekutiny

## Patogeneze a mechanismy kompenzace

- **↓objem = ↓žilní návrat → snížené plnění srdce během diastoly → ↓preload → ↓MSV → ↓STK**
- na počátku šoku se **mohutně aktivuje sympato-adrenální systém → ↑PCR + ↑TK** — to působí proti poklesu DTK, a proto na počátku nemusíme pozorovat výrazné snížení DTK
    - z toho plyne, že zpočátku může být malá systolicko-diastolická amplituda (STK – DTK)
- **kritická hypoperfuze některých orgánů hrozí při poklesu MAP pod 60 mm Hg —** CAVE! to platí u normotenzního jedince, u hypertonika bude kritická hypoperfuze již při vyšším MAP

→ **následkem ↓TK se zvýší přestup tekutin z intersticia do cév**, což zajistí částečné doplnění krevního objemu (tomu napomáhá i konstrikce prekapilárních arteriol v kůži, GIT, pankreatu, slezině, ledvinách a játrech — tj. v orgánech, kde převažují α-adrenergní receptory)

→ následkem aktivace sympato-adrenálního systému je **↑TK**, **oligurie** (tu podporuje také vyplavení ADH)

## Klinické příznaky

1. **tachykardie a hypotenze**
2. **studená akra a bledost**
3. **oligurie až anurie**
4. **laktátová MAc, event. i RAc**

## Perfuze tkání

- zmenšení krevního objemu asi o 10% nebývá provázeno snížením TK a srdečního indexu (srdeční index = SV / plocha těla)
- **zmenšení krevního objemu o 20-30% je provázeno ↓SV → <u>centralizace oběhu</u>** — TK bývá ještě udrženo mohutnou vazokonstrikcí kůže a splanchnika (↑PCR), tj. orgánů s α-adrenergními receptory; naopak vyšší průtok krve je zachován v mozku, myokardu, nadledvinách, bránici a a. hepatica
- **perfuze plic**, která je dána SV, je zejména ve vzpřímené poloze **omezena na baze plic**, tedy ventilace hrotů se stává mrtvou — hrozí celková alveolární hypoventilace → k MAc se může přidat RAc

## Důsledky hypoperfuze tkání

- hypoperfuze, resp. hypoxie **vede k zániku buněk**
- závažné je poškození endotelu, které povede k bludnému kruhu:
  - **poškození endotelu → ↑permeabilita → přestup plazmatických bílkovin do intersticia → ↑onkotický tlak v intersticiu → nedochází k doplňování krve z intersticia do cév, ale naopak mohou nastat větší ztráty tekutin → výrazné zhoršení hypovolemického šoku**
- patogeneze v případě ztrát plazmy či vody a iontů je částečně modifikována oproti hypovolemickému šoku ze ztrát krve, protože **dochází k hemokoncentraci** (projevem ↑hematokrit) → **↑viskozita → protrombogenní stav** → vznik mikrotrombů

## Syndrom děravých kapilár

**= stav, kdy je generalizovaná zvýšená permeabilita pro krevní plazmu → hypovolemie**

- nejčastěji je způsoben **septickým šokem** čili systémovým zánětem, také u **popálenin** (je způsoben hlavně aktivací komplementu)
- je obtížný k terapii, protože volumoterapie většinou vede ke zvýšenému generalizovanému edému

# 75 — Patofyziologie septického šoku, MODS

**VČETNĚ SEPSE**

# SIRS (syndrom systémové zánětlivé odpovědi)

= **generalizovaná akutní zánětlivá reakce**, která se rozšiřuje na celý organismus

- hlavní rozdíl mezi SIRS a normální zánětlivou odpovědí je ve **ztrátě její kontroly** — zánět při SIRS ztrácí svůj původní obranný význam a mění se v **delokalizovaný a deregulovaný autoagresivní proces**
- vede k **sekundární devastaci vzdálených orgánů**, které působením původní příčiny vůbec nemusely být postiženy
- k hlavním symptomům SIRS patří **horečka**, **tachykardie**, **tachypnoe**, **arteriální hypotenze**, **tkáňová hypoxie** a **acidoza**

## Kritéria SIRS

- klinická diagnóza SIRS se opírá o zjištění přítomnosti alespoň 2 ze 4 následujících kritérií:
  1. **tělesná teplota <36°C nebo >38°C**
  2. **tepová frekvence >90/min**
  3. **dechová frekvence >20/min, nebo hyperventilace s $pCO_2$ <32 mm Hg**
  4. **leukocyty >12·10⁹/l nebo <4·10⁹/l, nebo přítomnost >10% nezralých forem (tyček)**

# Sepse

= **život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená nadměrnou systémovou zánětlivou odpovědí organismu na infekční inzult**

- pro sepsi je charakteristická **invaze bakterií do krevního oběhu**, která může prorůst do stádií těžké sepse a septického šoku se známkami multiorgánové dysfunkce až selhání vyžadující rozsáhlou podporu orgánových funkcí
  - významnými primárními patogenními stimuly septického šoku jsou lipopolysacharidy bakteriálních stěn G– bakterií a bakteriální exotoxiny a exoenzymy; asi 50% případů je pravděpodobně způsobeno G+ bakteriemi
  - zdroje sepse — infekce kůže a měkkých tkání, GIT a infekce GIT, infekce respiračního traktu, infekce urogenitálního traktu, meningitidy a encefalomeningitidy, iatrogenní infekce (rezistentní kmeny)
- **při primární sepsi agens proniká přímo do krevního oběhu**
- **při sekundární sepsi se agens šíří do těla z primárního ložiska** (infikovaná rána po traumatu, pyelonefritida, meningitida, peritonitida, pneumonie, tromboflebitida pánevních žil, endomyometritida atd.)

## Patogeneze

- sepse se rozvíjí v řadě **sepse** — **těžká sepse** (**orgánová dysfunkce, hypoperfuze, hypotenze**) — **septický šok** — **MODS**
- prudký vzestup teploty + zimnice, třesavka, pocení
- **hyperkinetická cirkulace** → kůže suchá, teplá, někdy exantém; později (jak ↓SV) chladná a zpocená
- může být průjem, zvracení, postižení psychiky
- hyperventilace způsobuje **RAl**, kterou v dalším průběhu vystřídá **MAc**
- hemokultura může odhalit přítomnost bakterií, ve vyšetření KO je zprvu **leukocytóza**, později **leukopenie**, vyšetření často odhalí průvodní **trombocytopenii**
- v průběhu může tedy nastat **hypodynamické stádium** (poruchy periferního prokrvení), **útlum vědomí**, **hypotenze**, **anurie**, **projevy hemoragické diatézy** = zvýšená krvácivost (rychlá DIC u meningeální sepse, s krvácením do nadledvin, jejich hypofunkce a další prohloubení hypotenze), až **ARDS**, není-li léčná

# Septický šok

**= distribuční šok na podkladě infekce**

- **předchází mu bakteriémie**
- klíčovými faktory jsou **endotoxiny** (LPS) a **exotoxiny**
  - septický šok mohou způsobit i G+ bakterie neprodukující exotoxiny — v takovém případě vzniká septický šok na podkladě SIRS s TNF-α a IL-1

## Patogeneze

### 1. Iniciální fáze

**a)** základním patogenetickým mechanismem je generalizovaná vazodilatace, která však nesouvisí s nutričními potřebami tkání ani s termoregulací, je to tedy **patologická generalizovaná vazodilatace — příčinou je nadměrná produkce vazodilatátorů (NO) z důvodu nadměrné aktivace iNOS** (endotoxin a prozánětlivé cytokiny totiž stimulují syntézu iNOS v makrofázích a endoteliích)

- generalizovaná vazodilatace → **hypotenze (jak v systole, tak i v diastole) → snížení afterloadu → ↑TO → ↑SV** (pokud není postižen myokard — proto je pro septický šok typické, že je zprvu ↑SV)

**b) arteriální hypotenze aktivuje sympato-adrenální systém → tachykardie**

**c) zvýšení tepového objemu + ↑TF → ↑SV (v iniciální fázi septického šoku se zvyšuje až na trojnásobek)**

- **↑SV na počátku septického šoku** je hlavním rozdílem oproti hypovolemickému, obstrukčnímu i kardiogennímu šoku!
- dalším rozdílem je **zvýšená úroveň buněčného metabolismu** z důvodu febrilie a generalizovaného zánětu
- septický šok se díky ↑SV označuje též jako „**hypercirkulační šok**"

**Proč dochází k poškození tkání, když je vazodilatace?** — to není zcela jasné, existují 2 teorie:

1) vazodilatace vede k otevření (normálně uzavřených) arterio-venózních spojek, jimiž se vlastně obíhá mikrocirkulace nezbytná pro výživu tkání
2) při septickém stavu je přítomna horečka až hyperpyrexie, která vede k hyperventilaci, ta cede k hypokapnii, ta vede k RAl, a ta vede k posunu křivky Hb doleva → horší uvolňování kyslíku ve tkáních
3) toxiny vedou k inhibici oxidativní fosforylace v buňkách → ↓ATP

### 2. fáze snížení výkonnosti myokardu a poruchy mikrocirkulace

- příčiny snížení kontraktility myokardu ani příčiny zvýšené permeability kapilár nejsou přesně známy, ale za oběma stojí generalizovaná systémová zánětlivá reakce
  1. **pokles kontraktility → ↓SV → zhoršení hypotenze**
  2. **zvýšení permeability → ztráta cirkulujícího volumu → další zhoršení hypotenze**

## Komplikace septického šoku

**1) DIC, ARDS, MODS**

**2) zpomalení toku krve kvůli hypotenzi → zvýšená náchylnost k tvorbě mikrotrombů**

**3) embolie nebo mikrotromby v plicích → hypoxemie**

**4) shluky bakterií, které jsou případně obalené aktivovanými leukocyty nebo hnisem, vytvářejí v kapilárách mikrotromby, a tím dále zhoršují metabolismus tkání**

**5) tím, že se zmenší cirkulující objem, dojde k hemokoncentraci, která podporuje tendenci k tvorbě mikrotrombů**

# MODS (syndrom mnohočené orgánové dysfunkce)

= **dysfunkce 2 a více životně důležitých orgánů**

- přítomnost takových změn orgánových funkcí u akutně nemocného pacienta, že **homeostáza nemůže být udržena bez intervence**
- může začít primárním poškozením orgánů (například úrazem), častěji však vyjadřuje klinicky pozorovanou skutečnost, kdy poškození původně jednoho místa v těle může vyvolat těžké sekundární poškození na vzdálených místech
    - rozlišuje se tudíž **MODS primární** a **sekundární** (následkem je porucha mikrocirkulace, perfuze → sekundární MODS → smrt)

## I. Primární MODS

- přímé patogenní působení inzultu na tkáň
- **neschopnost mobilizovat obranné mechanismy → smrt následkem primárního orgánového selhání** (těžké trauma, neresuscitovatné cirkulační selhání)
- včasná terapeutická intervence, odstranění příčiny → kompenzace stavu

## II. Sekundární MODS

- organismus má dostatek času (při intenzivní péči) a dostatečnou schopnost reagovat, **reaguje na nadhraniční insult autoagresivní systémovou zánětlivou odpovědí** — tj. delokalizovaný a dysregulovaný zánět takové intenzity, že dochází k poruše mikrocirkulace, a tedy perfuze vitálních orgánů, dysfunkci a ireverzibilnímu selhání
- bez terapeutické intervence vede k multiorgánovému selhání a smrti organismu

- významné je, že MODS se může rozvinout s odstupem několika dní, nebo dokonce až týdnů po primárním poškození
- jako první bývají zasaženy plíce (ARDS), dále se rozvíjí selhání jater, GIT (ileus, stresový vřed) a ledvin; cirkulační změny (DIC) a cirkulační selhání se mnohdy dostavují naposled; CNS může být postižen už v začátcích, nebo až v pozdních fázích
- typickými charakteristikami MODS je **hyperkinetická cirkulace** a **hypermetabolismus**

# 76 — Patofyziologie tkáňové ischemie

**NA PŘÍKLADECH PORUCH JEDNOTLIVÝCH ORGÁNŮ.**

# Ischemie

= snížení až úplné zastavení přítoku krve do tkáně — ischemizované tkáně trpí hypoxií až anoxií

- nejvyšší stupeň ischemie způsobuje **„ischemickou nekrózu“** tkáně (koagulační nebo kolikvační) — tzv. **infarkt**
- **obecné příčiny ischemie:**
  1. **komprese (stlačení cévy) – nádorem**
  2. **obstrukce (ucpání cévy) – trombóza, embolie, aterosklerotický plát**
  3. **spazmus cévy**
- **spotřeba $O_2$ tkáněmi v klidu:**
  - **srdce** **8 ml/min/100 g**
  - **ledviny** **5 ml/min/100 g**
  - **mozek** **3 ml/min/100 g**
  - **střevo** **2,5 ml/min/100 g**

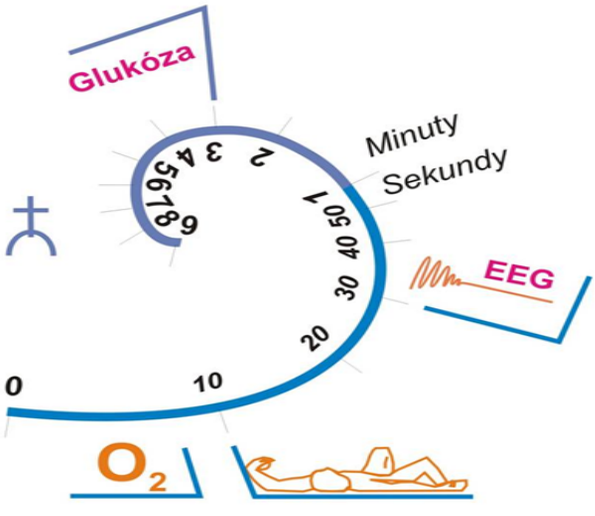
# Ischemie mozku

- stálý průtok krve mozkem — **50 ml/min/100 g** (tj. 700 ml/min)
- tento průtok je zachován v rozmezí tlaku 60–150 mm Hg
- **funkční práh 20 ml/min/100 g** → pod 20 ml/min/100 g nastávají funkční ale reverzibilní změny
  - manifestuje se oploštěním záznamu EEG
- **infarktový práh 10 ml/min/100 g** → pod 10 ml/min/100 g po 5 min nastávají ireverzibilní změny

## Spirála smrti

- **časový průběh** změn při ischemii mozku

| Čas | Děj |
|---|---|
| 8 s | spotřeba veškerého $O_2$ |
| 10-12 s | bezvědomí |
| 30-40 s | vymizení odezvy na EEG |
| 3-4 min | spotřeba veškeré glukózy, začíná smrt buněk |
| 8-9 min | smrt mozku (u hypotermie později) |




- výjimkou je **hypotermie** — snížen metabolismus

**Reakce vazomotorického centra na hypoxii**

- zprvu **masivní aktivace sympatické ANS** (tzv. **ischemická odpověď CNS**) — poslední krizové opatření pro zvýšení perfuze
- **po 15 min** se unaví a aktivita centra postupně vyhasíná

**Etiologie <u>lokální</u> ischemie mozku**

1. ateroskleróza
2. trombóza, embolizace (nejčastěji trombembolie)
3. cévní spazmus
4. poruchy vlasnosti krve (hyperviskózní syndrom…)
5. vaskulitidy, aneuryzma, hemoragie

**Etiologie <u>globální</u> ischemie mozku**

1. okluze karotid
2. selhání cirkulace
3. selhání respirace (+ moc $CO_2$ tlumí dechová centra)
4. otrava CO

## Cévní mozková příhoda (CMP)

**= soubor příznaků vznikající na podkladě mozkové ischemie**

= 2. nejčastější neúrazová příčina mortality

- může být:
  - **A) ischemická (iCMP)** — například na podkladě trombózy
  - **B) hemoragická (hCMP)** — na podkladě prasklého aneuryzmatu

**Klinický obraz**

1. spadlý koutek
2. hypomimie
3. porucha řeči
4. porucha motoriky
5. bolesti hlavy
6. závratě
7. poruchy zraku

**Klasifikace CMP**

1. **TIA (tranzitorní ischemická ataka)**
   - **epizoda fokálních** příznaků vyvolaná nedostatečnou dodávkou $O_2$ do CNS
   - většinou na podkladě mikroembolizace nebo cévního spazmu
   - náhlý začátek, příznaky vymizí do 24 h a nezůstávají následky!
2. **RIND (reverzibilní ischemický neurologický deficit)**
   - upravuje se déle než 24 h
   - nakonec nezanechává následky
3. **Infarkt mozku**
   - deficit je trvalý a k úpravám nedochází (nebo jen mírné zlepšení)
   - zanechává trvalé následky

## Buněčné změny při ischemii mozku

- ischemie = nedostatek $O_2$ — neschopnost aerobního metabolismu → **přechod na anaerobní (málo efektivní, výtěžek 2 ATP oproti 36) → vypotřebování ATP a nedostatek → porucha membránových ATPázových pupm → ↑$Ca^{2+}$ a ↑$Na^{+}$ v ICT, v ECT ↑$K^{+}$ → apoptóza, nekróza neuronů**
- při lokální ischemii je kolem centrálního ireverzibilního poškození oblast tkáně, která je také zasažena hypoxií, ale ne tak moc, aby vznikaly ireverzibilní změny — tzn. je to oblast částečně nebo úplně reparabilní, tzv. **mozkový stín**

# Ischemie myokardu — viz otázku 86

- srdeční sval má **v přepočtu na svou hmotnost největší spotřebu $O_2$** vůbec:
  a) v klidu — 8 ml/min/100 g
  b) při zátěž — až 70 ml/min/100 g
- **velká spotřeba $O_2$ je dána tím, že využívá jako zdroj energie mimo jiné MK a ketolátky**
- fyziologická rezerva (tj. o kolik se může zvýšit průtok krve) je asi **6 násobná**

## Buněčné změny při ischemii myokardu

- ischemie = nedostatek $O_2$ — neschopnost aerobního metabolismu → **přechod na anaerobní (málo efektivní, výtěžek 2 ATP oproti 36) → vypotřebování ATP a nedostatek → porucha membránových ATPázových pupm → ↑$Ca^{2+}$ a ↑$Na^{+}$ v ICT, v ECT ↑$K^{+}$ → trvale přítomná depolarizace + přetížení kardiomyocytů vápníkem → apoptóza, nekróza**
- nahromaděný laktát a iontová dysbalance postihuje i vzdálenější ložiska
- **laktát a adenosis způsobují lokální vazodilataci**
- **po 20 min nevratná nekróza** → infarkt myokardu — viz otázku

## Nadbytek $Ca^{2+}$ — kalciová hypotéza a kalciový paradox

- $Ca^{2+}$ je ICT posel — aktivuje různé signální dráhy — jednou z nich je aktivace **fosfolipázy 2** → tvorba AA → tvorba eikosanoidů → **vznik zánětu** — při zánětu vznikají **ROS** → to napomáhá poškození membrán (lipoperoxidace)
- aktivují se též proteázy
- vysoké hladiny $Ca^{2+}$ odpojují dýchací řetězec od oxidativní fosforylace → zábrana tvorby ATP

# Ischemie ledvin

- ledviny dostávají cca ¼ MSV (jsou 2. za játry)
- vysoká spotřeba $O_2$ je dána velkou hustotou mitochondrií v tubulárních buňkách ledvin (takřka jako v neuronech) — zejména pak v buňkách proximálních tubulů
- ledviny jsou schopny zvládnout pokles perfuze na 1/5 normální hodnoty

## Patofyziologie ischemie ledvin

- aktivace RAA, přičemž angiotenzin II má maximum účinku cca za 1 hodinu
- není-li ischemie kriticky nízká rozvíjí se tzv. **ischemická nefropatie** (může trvat i několik let, při chronické ischemii)
- pokud je ischemie těžká — GF klesá prakticky k 0, takže buňky spotřebovávají kyslík jen pro své přežití
- při poklesu pod 1/5 normální hodnoty buňky odumírají (zejména buňky proximálních tubulu)
- může se rozvinout **akutní tubulární nekróza** při níž odloupané epitelie ucpávají kanálky, a pokud funkčních nefronů zbývá příliš málo, dochází k **manifestnímu selhání ledvin**:
  1. **oligurie**
  2. **↑kreatinémie**
  3. **hypervolémie – objemové přetížení organismu**
  4. **MAc**
  5. **hyperkalémie**

# Ischemie GIT

- ischemie a hypoxie žaludku je příčinou vzniku – **stresových vředů**
- ischemie a hypoxie střev → **cévní ileus, narušení střevní bariéry → průnik střevních bakterií do organismu → rozvoj sepse**
- střevo je též označováno jako **„motor sepse“**

# Ischemie jater a pankreatu

- játra jsou zásobována z 20% a. hepatica, z 80% v. portae
- **k ischemickému poškození jater může dojít při celkovém selhávání oběhu** — to se může manifestovat centrilobulárními nekrózami, avšak uvádí se, že selhání jater při selhání cirkulace bývá vzácné
- ischemie pankreatu povede k akutní pankreatitidě

# Ischemie periferních tkání

- rozvoj anaerobního metabolismu → hromadění laktátu + nedostatek ATP → rozvoj autofagie, apoptózy a nekrózy, aktivace proteolýzy, lipolýzy, a degradace NK
- zejména nebezpečná je hypoxie dýchacích svalů a bránice

# Ischemie cévní stěny

- nekróza buněk ve tkáních vede k tvorbě biologicky aktivních peptidových a lipidových molekul, navíc vznikají ROS, a to všechno negativně působí na **stěnu cév** → důsledkem je **aktivace endotelu (zvýšená exprese inducibilní NO-syntázy, alterace permeability membrán, exprimace adhezivních molekul → rozvoj zánětu)**
- nadměrná aktivace endotelu a mohutné vyplavování zánětlivých mediátorů mohou způsobit **generalizovanou endotelovou dysfunkci** (ta obvykle provází rozvoj SIRS) a jejím nebezpečným následkem je **DIC**
- nejtěžší komplikací **DIC** je *purpura fulminans*, při níž vznikají rozsáhlé slizniční a kožní nekrózy a následně gangrény

# 77 — Venostáza, zvýšený žilní tlak

**PŘÍČINY, PŘÍKLADY. ZVÝŠENÝ ŽILNÍ TLAK CENTRÁLNÍ, PERIFERNÍ, PLICNÍ.**

# Venostáza

= městnání krve v rozšířených žilách a vlásečnicích, které provází srdeční selhání

- tkáně překrvené žilní krví trpí hypoxií
- příčinou je **zmenšení perfuzního tlakového gradientu** v mikrocirkulaci, přičemž periferní odpor může být zvýšený, snížený nebo stejný
- mezi hlavní klinické příznaky patří hepatomegalie a zvýšená náplň krčních žil

## Etiologie venostázy

1. **arteriální hypotenze**
2. **stenóza přívodné arterie**
3. **komprese kapilár nebo vén**
4. **zvýšení venózního tlaku krve**

## Obecné následky

1. **ve stagnované krvi ↓$SpO_2$ a přibývají zplodiny metabolismu**
2. **otoky**
3. **překrvení orgánů** vede k jejich poškození železem:
   - **plíce — plicní hypertenze** vede **1) k snížení complience plic** (větší dechové úsilí → dušnost)**, 2) k tvorbě plicního edému** (zhoršená difúze → hypoxémie a cyanóza)
   - **slezina a ledviny** — hypoxie → nekróza → **fibróza**
   - **střevo —** hypoxie → nekróza → **venostatický katar**
   - **játra → fibróza a steatóza (muškátová játra)**
   - nahromadění tekutiny v dutinách → **ascites, hydrothorax, hydroperikard**

## 1. Levostranné srdeční selhání

### A. Chronické LSS

- dominují zde příznaky odvozené od **zvýšení nitrokomorového tlaku na konci diastoly**, neboli převažují příznaky selhání „**dozadu**“
- při zvýšení EDP (end diastolic pressure), neboli při diastolické dysfunkci se zvýšený tlak v LK na konci diastoly propaguje přes LS do plicních vén a kapilár → dochází k **překrvení (kongesci) plic**
- důsledky kongesce plic:
  1. snížení poddajnosti plic → vyšší práce pro dechové svaly → „**kardiální**” **dušnost**
  2. vznik **intersticiálního** nebo **intraalveolárního plicního edému** → zhoršuje difuzi → **hypoxémie** a **centrální cyanóza**
  3. může se vyskytnout **hemoptýza** (protože anastomózami se překrvení propaguje do bronchiální cirkulace)
  4. postkapilární plicní hypertenze vede ke **konstrikci plicních arteriol → ↑afterload pro PK → tlakové přetížení PK → zprvu koncentrická hypertrofie PK, později excentrická**

### B. Akutní LSS

- příznaky selhání „dozadu“ (mohou být fatální):
  1. **plicní hypertenze → akutní plicní edém** (zprvu intersticiální, později intraalveolární)
  2. **dyspnoe**
  3. **asthma cardiale** — tj. v noci vleže se hromadí krev v plicích → těžká záchvatovitá dušnost

## 2. Pravostranné srdeční selhání

### A. Chronické PSS

- vzniká-li koncentrická, potažmo až excentrická hypertrofie PK, kvůli primární poruše v plicích hovoříme o vzniku ***cor pulmonale***
- u chronického pravostranného selhání převažují příznaky **selhání „dozadu“** vznikající na podkladě **↑EDP** — zvýšený tlak na konci diastoli se propaguje přes LS do VCS a VCI a do žil systémového oběhu
- příznaky selhání „dozadu”:
  1. **<u>zvýšená náplň krčních žil</u> —** pozorujeme v sedě v záklonu trupu 45°
     - při dilataci PK a současné insuficienci trikuspidální chlopně můžeme při systole, když krev regurgituje zpět do žil, pozorovat i pulsaci krčních žil či hmatnou pulsaci jater
     - hepatojugulární reflux — zatlačím na játra a zvýší se náplň vv. jugulares
  2. **<u>generalizované otoky</u>** – vznikají vlivem zvýšení hydrostatického tlaku na žilním konci kapilár, a tedy na podkladě snížené reabsorbce intersticiální tekutiny.
     - otokům přispívá i hypoproteinémie, která vzniká při snížení proteosyntézy (jednak kvůli venostatickému poškození jater, jednak kvůli hypoxii, jednak kvůli RAA)
     - otoky se manifestují jako podkožní otoky, ascites, event. hydrothorax, ↑hmotnosti
  3. **<u>protrombogenní stav</u>** — kvůli zvýšenému tlaku v žilách DKK, který zhoršuje funkci žilní chlopní + kvůli zpomalenému proudění krve
  4. **<u>dyspeptické potíže až malabsorbce</u>** – kvůli venostáze v GIT (může vyústit až v tzv. „**kardiální kachexii**“)
  5. **<u>hepatomegalie</u> → hepatopatie → subikterus, hypoproteinémie**
- příznaky selhání „dopředu”:
  1. **snížená perfuze plic → hypoxémie**
     - **↓SV pravou komorou logicky ↓SV levé komory, proto příznaky selhání PK dopředu PK, budou shodné s příznaky selhání LK dopředu:**
       - **ledviny** — oligurie, nykturie, aktivace RAA
       - **svaly** — svalová únava, slabost
       - **CNS** — cephalea, závratě, poruchy spánku
       - **GIT** — dyspepsie, nauzea, zvracení, snížená peristaltika
       - **kůže** — bledost, až cyanóza
       - **laktátová MAc**

# 3. Arteriální hypotenze

= stav, při kterém se sníží TK pod 100/65 mmHg

- může být buď akutní, nebo chronická
- příčiny:
    1. ↓SV
    2. ↓R (periferního odporu)
- typy arteriální hypotenze:
    1. **idiopatická (esenciální) —** není známá příčina, není považována za nemoc a nevyžaduje léčbu, primární poruchou je nejspíše nízký srdeční výdej při sníženém žilním návratu
    2. **ortostatická** — přechodné ↓TK jako fyziologická reakce na změnu polohy těla, přechodné snížení žilního návratu a srdečního výdeje,
        - na arteriální hypotenzi zareagují baroreceptory v karotických sinech, reflexní aktivace SNS a utlumení PSNS vyvolá tachykardii, ↑EF a ↑R (tato fyziologická reace je insuficientní při snížené funkci ANS — častá u starých, s DM a při farmakologické léčbě vysokého TK)
        - **všechny hypovolemické stavy vedou k ortostatické hypotenzi** — dehydratace (například při průjmech, Addisonova choroba…)
    3. **chronická sekundární arteriální hypotenze** — stálá arteriální hypotenze způsobená nejčastěji nízkým srdečním výdejem, někdy i nízkým periferním odporem
        - závažnou příčinou způsobující generalizovanou vazodilataci a hypovolemii (při zvýšené permeabilitě) může být **septický šok** → tkáňová hypoperfúze, poškození orgánů
- následky — **synkopa**, **tkáňová hypoperfuze** (→ nekróza → poškození životně důležitých orgánů)

# 4. Stenóza přívodné arterie

- **celkový R je sumou dílčích odporů** — odpor přívodné arterie, odpor oblasti prekapilár a kapilár a odpor venózní části cirkulace
- ↑R vede ke snížení průtoku krvi, pokud není kompenzován sníženým odporem v jiné části cévní úseku (například vazodilatací prekapilár, nebo otevření kolaterál)
- zúžení arterie o 20-30% nevede k omezení průtoku krve v klidovém stavu — zvýší se lineární rychlost krve → za místem zúžení je pak normální TK
- když ↓R v oblasti arteriol a prekapilár (což způsobí zvýšení průtoku krve), může se **stenóza přívodné arterie** stát překážkou pro průtok krve → za místem zúžení ↓TK a **sníží se tak efektivní A-V perfúzní tlakový gradient**
- zúžení přívodní arterie určuje maximální průtok krve:
    - myokard a kosterní svaly — velké rozdíly mezi klidovou a funkční rezistencí odporové části řečiště → ischemie se projeví záchvatovitou bolestí vázanou na zvýšenou funkci při námaze (angina pectoris, klaudikační bolest)
    - ledviny a mozek — možnost menší kompenzace snížením odporu vazodilatací → ohrožení už při menším zúžení přívodné arterie — hypoperfuze je stálá, není záchvatově vázaná na období zvýšené funkce
        - důsledky v mozku a ledvinách jsou trofické → atrofie, fibrotizace, hypofunkce, arteriální hypertenze (jako reakce ledvin)

## A. Akutní zúžení přívodní arterie

- příčiny — trombembolie, ruptura ateromu, traumatické poškození
- dochází k akutní tkáňové hypoxii distálně od uzávěru → příčina bolesti (akutní algický syndrom) — dráždění nociceptorů skrze $H^+$ a K+
- v poškozené tkáni vzniká akutní porucha funkce a nutriční deficit (hlavně nedostatek $O_2$) → poškození parenchymu
- kompenzace — vazodilatace za stenózou, otevření kolaterál (**primární kolaterální oběh** — normální anatomické uspořádání — přítomnost v kůži, kosterních svalech, mozku, játrech a střevech (tedy chybí v ledvinách, slezině, sítnici, nadledvinách, ováriích, plicích a srdci)

## B. Postupné zužování přívodní arterie

- umožňuje větší využití kolaterální cirkulace, její zesílení a remodelaci (**sekundární kolaterální oběh**)
- částečná funkční a strukturní adaptace postižené tkáně — funkce může být zachována a symptomatologie je závislá od period zvýšeného funkčního zatížení, anebo dodatečného náhlého zúžení (při určitých pohybech v oblasti karotických nebo vertebrogenních pohybů dochází k cévním spazmům)
- příčiny — ateroskleróza, trombóza, fibromuskulární dysplázie, spazmy
- vyšetření — zátěžové testy, klaudikační index (po kolika metrech se objeví klaudikační bolesti v DK), tlakový pokles za stenózou, sono, angiografie
- následky — dopady hypoxie a oxidačního stresu → atrofie, fibrotizace a hypofunkce postihnuté tkáně, porucha funkce, nebezpečí nekrózy

### Steal fenomény

= (konkurence paralelně uspořádaných řečišť) — směr přítoku závidí na tlakových gradientech a odporu, může dojít k přesměrování toku v důsledku změny směru tlakového gradientu

- projevy — nedostatečná funkce, nebo jiné příznaky ischemie v oblasti snížené perfuze
- příčiny — A-V píštěle, anatomické zúžení jedné z dvou větví společné arterie
- **Rockefeller steal** („chudým brát, bohatým dávat") — snížená perfuze řečiště zásobeného zúženou arterií
- **Robin Hood steal** („bohatým brát, chudým dávat") — tok krve se v důsledku poklesu tlaku v zúžené arterii přesměruje ze zdravého řečiště do řečiště postiženého stenózou

## Komprese cévního řečiště

- fyziologicky komprese cévního řečiště — vliv zvýšeného napětí ve stěně myokardu během systoly, nebo komprese hlubokých žil DKK při kontrakci lýtkových svalů…
- komprese cévního řečiště zvýšeným okolním tlakem může výrazně zvýšit jeho odpor vůči proudění krve
- důsledky závisí od trvání komprese
- podklad — tlak z okolí těla (proti podložce, hlavní příčina dekubitů), nahromadění intersticiální tekutiny (edém, velmi nepříznivé při velké rigiditě okolních tkání — například otok mozku), hematom
- následky — dystrofie kůže a podkoží, edém mozku, CMP
- kompenzace — polohování, léčba edémů

# 5. Zvýšení žilního tlaku

- venostáza je důsledkem poklesu A-V tlakového gradientu, a to nejčastěji zvýšením odporu (tlaku) v odtokové části cirkulace
- stejně působí i relativní zvýšení venózního tlaku v případě snížení arteriálního tlaku
- **krev má tendenci stékat v žilách ve směru působení gravitace**, a proto existují fyziologické vyrovnávací mechanismy:
    1. **žilní chlopně v žilách DKK** — insuficience způsobí, že při zvýšení tlaku v hlubokých žilách během kontrakce svaloviny se tlak přenese do povrchového žilního systému → vznik žilních varixů
    2. **svalová pumpa** — kontrakce svalů stlačuje žíly DKK a napomáhá kontinuálnímu toku
    3. pulzace arterií — uspořádání cévního svazku
    4. pokles nitrobřišního tlaku během výdechu (bránice jde nahoru)
    5. sací síla srdce — pokles venózního tlaku v PS během nádechu a během její diastoly
    6. žilní tonus
- podklad — srdeční insuficience, insuficience chlopní, svalová atrofie, imobilizace
- následky — **edém**, postupná **mikroangiopatie** s ↑permeabilitou cévních stěn, **venózní indurace** (ztuhnutí tkání — důsledek fibrotických perivaskulárních změn), **degradace ery** (→ pigmentace), bílé oblasti z důvodu trombóz a ischemie (→ **bércové vředy** — ulcus crucis venosum), zánik lymfatických cév (**klesá drenáž**)
- příklady:
    - **ICHDKK** (nejčastější příčina) — vaskulitida, tateroskleróza nebo trombóza — hlavně bolest při chůzi, později i v klidové poloze + edémy končetin (a může dojít i ke komplikacím ve formě mykózy až gangrény)
    - **ICHS** — akutní formy (nestabilní angina pectoris, AIM, náhlá srdeční smrt) i chronické formy (asymptomatická, námahová angina pectoris, stav po IM, SS)
    - **akutní koronární syndrom** — akutně snížená dodávka $O_2$ pro myokard
    - **akutní infarkt myokardu** — akutní ložisková ischemická nekróza

## A. Zvýšení centrálního žilního tlaku

- měří se katetrem zavedeným do v. cava sup.
- odpovídá tlaku a tlakovým změnám v PS — norm. tlak v PS je 0-8 mm Hg → zvýšení nad 8 mm Hg → selhávání PK nebo hypervolemie

1. při Valsalvově manévru — hromadění krve v systémových žilách, pokles průtoku krve srdcem a pokles transmurálního tlaku ve všech transmurálních dutinách
    - v průběhu se intrakardiální tlaky a průtok snižují, a tím se **zmenšuje intezita skoro všech šelestů** (kromě šelestu provázejícího obstrukční kardiomyopatii a šelestu s prolapsem mitrální chlopně)
2. při zvýšení intratorakálního tlaku z jiné příčiny — například kašel, stížený výdech
3. další příčiny — plicní embolie, tlak v perikardu (tamponáda), přetlak v hrudníku (tenzní, záklopkový, hemotorax, UPV)

## B. Zvýšení periferního žilního tlaku

- může být způsobený žilní trombózou, nebo insuficiencí chlopní v DKK

## C. Zvýšení plicního žilního tlaku

- při LSS, vadách mitrální chlopně

- způsobuje postkapilární plicní hypertenzi, kongesci plic (překrvení), event. edém, může způsobit hemoptýzu
- ukazatelem tohoto tlaku je tlak změřený během pravostranné srdeční katetrizace při zaklínění katetru v některé plicní arterii (ta je úplně obliterovaná) → snímaný tlak potom odpovídá tlaku v cévách s obliterací, tj. v plicních vénách a v LS (tlak v zaklínění, PCW — pulmonary capillary wedge pressure)

# 78 — Patofyziologie aterosklerózy

**RIZIKOVÉ FAKTORY, DYSFUNKCE ENDOTELU, VZNIK, ROZVOJ, NÁSLEDKY; ATEROSKLERÓZA A HEMOKOAGULACE, RESP. ZÁNĚT**

# Ateroskleróza

= chronické progredující zánětlivé onemocnění cévní stěny chemického původu, manifestující se tvorbou aterosklerotických plátů (ateromů)

- definice dle WHO — ateroskleróza je variabilní změna intimy arterií spojená s ukládáním lipidů (cholesterolu), polysacharidů a krevních elementů a v dalším vývoji pak tvorbou fibrózní tkáně s možnou kalcifikací, současně probíhají i změny v medii arterií

## Obecná charakteristika

- hlavní rizikový faktor **arteriální trombózy**
- ateroskleróza a potažmo arteriální trombóza mají na svědomí **50% úmrtí** ve vyspělých státech Evropy, Asie a Ameriky
- postihuje typicky **velké a střední tepny a místa bifurkací**
- obecně aterosklerotický plát (aterom) vytváří 2 problémy:
  1. **zúžení průsvitu cévy** — plát roste excentricky, proto plát jako takový většinou neucpe cévu — sám jen zhoršuje perfuzi (stabilní angina pectoris)
     - trombus vzniklý na podkladě ateromu však ve zúžené cévě mnohem snáze tuto cévu ucpe a vzniká ICHS, CMP nebo ischemie ledvin, DKK, splanchnika…
  2. **aneurysma —** nastává, pokud jsou kompenzační mechanismy tepny (tj. excentrický růst) nepřiměřené → pak aneurysma praská a vzniká například hCMP (hemoragická CMP)

## Rizikové faktory

- můžeme je rozdělit na endogenní a exogenní a dále na ovlivnitelné a neovlivnitelné

1. **endogenní částečně ovlivnitelné**
   1. dyslipidémie (zvýšené LDL, snížené HDL) — ovlivněno příjmem potravy
      A. nadváha a obezita (metabolický syndrom)
      B. vrozené (poruchy enzymů přeměny VLDL, snížená funkce lipoproteinové lipázy)
   2. hyperglykemie a hyperinzulinemie **(DM II)**
   3. infekce – poškození endotelu
   4. hyperhomocysteinemie – homocystein se podílí na modifikaci proteinů
   5. hyperfibrinogenemie
   6. hyperurikémie
   7. hypertenze (kardiovaskulární a mozkové příhody, méně často ICHDKK)
   8. ischemie (poškození endotelu)
2. **exogenní ovlivnitelné**
   1. **kouření** (hypoxie, metabolity, toxické látky) – destabilizace plátu
   2. stravování, zejména nasycených živočišných tuků
   3. nízká fyzická aktivita (spojeno s AH, nadváhou aj.)
3. **neovlivnitelné – stoupající věk, muži, genetická výbava**

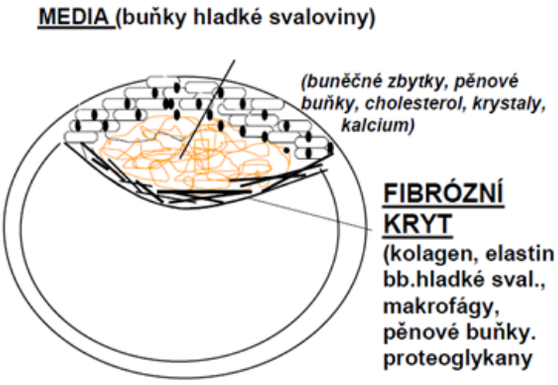
## Patogeneze — teorie endotelové dysfunkce

- endotelová dysfunkce je sjednocená teorie dříve uznávané lipidové teorie aterosklerózy, infekční teorie aterosklerózy a teorie poškození endotelu
- 1. stádium vzniku ateromu se rozvíjí jako **odpověď na poškození endotelu**
  - faktory poškozující epitel — kouření, hypoxie, oxidační stres, obezita, hyper- nebo dyslipidemie, DM, zánět, cytokiny, infekce, hypertenze, hemodynamické změny (turbulentní proudění, změna viskozity)
- poškození endotele vede k **aktivaci endotelu** → tvorba **cytokinů**, **adhezivních molekul** a **růstových faktorů** — chemokiny přitahují do subendotelového prostoru monocyty, které se diferencují v **makrofágy**
- poškozený endotel je více permeabilní pro lipoproteinové částice, které pronikají do subendotelového prostoru → pod vlivem ROS (produkovaných při oxidačním vzplanutí zánětlivých buněk) jsou tyto lipoproteiny **modifikovány** (tj. peroxidovány) → lipoperoxidy jsou pohlcovány makrofágy (k tomu jim slouží scavengerové receptory) za vzniku **pěnitých buněk** (lipofágů) — přeplněné lipofágy nejsou schopny migrovat zpět do oběhu a v subendotelovém prostoru se tak hromadí lipidy, které vytváří základ **lipidového jádra ateromu**
- aktivované makrofágy přitahují další zánětlivé buňky (neutrofily, T-lymfocyty) a postupně se v cévní stěně rozvíjí **chronický zánět** → chronický zánět je **spjat s proliferací vaziva a migrací hladkých svalových buněk z medie do jádra a čepičky plátu** (stabilizují tak měkký plát — vytváří se aterom, který obsahuje lipidové jádro a fibrotickou a svalovou tkáň buněk medie)
- plát se postupně **vaskularizuje** (cévami prorůstajícími z adventicie) — zvýšená angiogeneze probíhající při zánětu je známkou **destabilizace plátu**
- zánět mění vlastnosti plátu — povrch se stává více **trombogenní** (kvůli působení cytokinů), destabilizaci plátu také podporuje aktivace matrixových metaloproteáz při zánětu — může dojít k ruptuře plátu a vylití obsahu do lumen cévy (→ embolie)
- v plátu se mohou postupně ukládat vápenaté soli → **kalcifikace**

### Scavengerové receptory (úklidové receptory)

1. **scavengerové receptory třídy A**
   - na povrchu makrofágů, Kupfferových buněk a buněk hladké svaloviny
   - váží **modifikované LDL**
2. **scavengerové receptory třídy B**
   - například receptor CD36, receptor CD68, receptor LOX-1…
   - na povrchu monocytů, makrofágů, endotelií, trombocytů, buněk hladké svaloviny
   - váží jak **modifikované LDL**, tak i **nativní LDL** (nemodifikované) → tím umožňují jejich transport do jater a steroidogenních tkání

## Stavba aterosklerotického plátu




- typický aterosklerotický plát se skládá z:
  1. měkkého **lipidového jádra** (vysoce trombogenní)
  2. jádra s **fibrinózním krytem** (čepičkou) — obsahuje hladké svalové buňky a zánětlivé buňky (hlavně lipofágy)

## Typy aterosklerotických plátů

### 1. Stabilní plát (fibrózní)

- **malé jádro**
- **málo zánětlivých buněk**
- **hodně leiomyocytů**
- **hodně kolagenu** ve fibrózní čepičce
- nemá tak aktivní angiogenezi

### 2. Nestabilní plát (ateromový)

- **velké lipidové polotekuté jádro**
- **hodně zánětlivých buněk**
- **málo leiomyocytů**
- **málo kolagenu** ve fibrózní čepičce — tenký kryt náchylný k fisurám a rupturám
- **aktivní angiogeneze** → vznik **fisur** a **ruptur** → destabilizace

- čím je jádro větší a obal tenší, tím je plát rizikovější
- stabilní plát může plynule přecházet v nestabilní a opačně
- právě fisury a ruptury jsou predispozicí (jsou na počátku) aktivace destiček a vzniku trombu, který vede k ischemii — například akutnímu koronárnímu syndromu (AIM anebo nestabilní angina pectoris)

## Morfologické typy aterosklerotických plátů

**typ I — izolované lipofágy**

**typ II — tukové proužky** — vznikají hromaděním lipidů a lipofágů

**typ III — intermediální léze** — přechodný typ, po němž nastávají ireverzibilní změny; je spjat hlavně s velkým hromaděním

**typ IV — aterosklerotický plát (aterom)**

**typ V — fibroaterom** — kolem tekutého jádra je vytvořena vazivová vrstva (kryt, čepička)

**typ VI — komplikovaná léze** — tj. typ IV nebo typ V + angiogeneze, fisury nebo krvácení s tvorbou hematomu v plátu, nebo i plát s nasedlým trombem; navíc jsou charakteristické i depozita solí vápníků, na základě nichž se počítá tzv. „kalciové skóre“

## Komplikace a následky

- aterom sám většinou neuzavře cévu, sám pouze **snižuje perfuzi**
- k uzavření cévy dochází nejčastěji kvůli **vzniku trombu** na aterosklerotickém podkladě — potíže se projevují zpravidla při zúžení vyšším než 75% průsvitu
- jinou fatální komplikací je ruptura aneurysmatu

**Srdce** — AIM, angina pectoris (stabilní, nestabilní), arytmie

**Mozek** — přechodná až úplná ischemie (CMP), hCMP, aterosklerotická neuropatie

**Ledviny** — ichemie → povede k sekundární arteriální hypertenzi až k renálnímu selhání

**Střevo** — abdominální dyskomfort kvůli ischemii až cévní ileus

**DKK** — ICHDKK → někdy vede ke gangréně a následné amputaci

## Vztah steroskl erózy k hemokoagulaci

- fisura, ruptura či exulcerace plátu vede k aktivaci destiček, protože jádro plátu je kvůli svému obsahu vysoce protrombogenní
- po aktivaci destiček (tj. agregaci destiček, uvolnění TXA2 a navázání fibrinových vláken na glykoproteinové receptory IIa/IIIb) dochází ke vzniku primární hemostatické zátky, kterou následuje vznik sekundrání (tj. fibrinové) zátky procesem hemokoagulace (hraje tam roli i obnažení kolagenu, které aktivuje hemokoagulaci)

## Vztah AS k zánětu

- ateroskleróza způsobuje ischemii → hypoxie → nekróza a zánět
- zánět → dysfunkce endotelu (první krok pro vznik a rozvoj aterosklerózy)

# 79 — Patofyziologie levostranného selhání srdce

**AKUTNÍ A CHRONICKÉ. SYMPTOMY SELHÁNÍ DOPŘEDU A DOZADU. KOMPENZAČNÍ MECHANISMY.**

# Srdeční selhání (SS)

- akutní srdeční selhání (ASS) — náhlé, nejčastěji z **ischemických příčin** anebo **na podkladě náhlého tlakového** nebo **objemového přetížení srdce**
  - v takových případech nejčastěji jde o **systolické selhání** s nízkým srdečním výdejem a s následnou systémovou arteriální hypotenzí
  - ASS není provázeno periferními otoky
- chronické srdeční selhání (CSS) — systémový arteriální tlak dlouho zůstává zachován z důvodu masivní retence tekutin ledvinami, přeplnění cirkulace a využití srdeční rezervy umožněné Frank-Starlingovým mechanismem
  - narozdíl od ASS jsou pro CSS typické rozsáhlé periferní otoky
- srdeční selhání charakterizuje:
  1. **↓SV — tedy snížené množství krve je vháněno do aorty a/nebo a. pulmonalis**
     - důsledkem může být ↓TK v tepnách
  2. **hromadění krve před LK nebo PK**
     - důsledkem je ↑TK v žilách
- důsledky nedostatečné perfuze:
  1. **nedostatečná dodávka $O_2$**
  2. **nedostatečné zásobení živinami a regulačními faktory**
  3. **nedostatečné odvádění tkáňových metabolitů (které se chovají dysregulačně)**
- příčiny srdečního selhání:
  1. **snížení srdeční kontraktility → ↓SV**
     a) ztráta nebo dysfunkce kardiomyocytů (například ICHS — nekróza buněk, toxiny)
     b) fibróza myokardu (například jizva po AIM)
     c) nahromadění metabolitů (amyloidu)
     d) acidóza
  2. **nadměrný afterload (nadměrné tlakové zatížení srdce)**
     a) masivní embolie do a. pulmonalis
     b) stenóza či koarktace aorty, stenóza plicnice
     c) akutní hypertenzní krize
  3. **nadměrný preload (nadměrné objemové zatížení srdce)**
     a) insuficience jakékoliv chlopně
     b) hyperkinetická cirulace (anémie, hypertyreóza, gravidita, hypoxie, A-V píštěle, beri-beri
     c) ruptura mezikomorového septa
     d) ruptura břišní aorty do VCI
     e) nepřiměřená infuce (příliš rychlá, infuze u renálního selhání)
  4. **snížení luzitropie (zvýšená tuhost nebo snížená poddajnost komory)**
     a) srdeční tamponáda
     b) perikarditida
     c) endokardiální fibróza
  5. **na podkladě srdeční rytmie (porucha elektrických dějů)**
     a) extrémní bradykardie — sinusová bradykardie či AV bloky vyšších stupňů
     b) extrémní tachykardie — supraventrikulární či komorová tachykardie, flutter či fibrilace síní nebo komor
  6. **kardiomyopatie**

# Levostranné srdeční selhání (LSS)

- příčiny LSS:
  - **A. akutní**
    1. myokardiální — **AIM, myokarditida, kardiomyopatie** (dilatační, hypertrofická, restrikční)
    2. tlakové (hemodynamické) přetížení komor — **těžká hypertenze, hypertenzní krize, aortální stenóza**
    3. objemové přetížení komor — **insuficience chlopní**
    4. překážka plnění komor — **stenózy trikuspidální nebo mitrální chlopně**
  - **B. chronické**
    1. **stavy po IM**
    2. **aortální a mitrální srdeční vady**
    3. **kardiomyopatie**
    4. **chronická arteriální hypertenze**
    5. **nedostatečné plnění LK při primárním poškození PK**

## Chronické LSS

- dominují zde příznaky odvozené od **zvýšení nitrokomorového tlaku na konci diastoly**, neboli převažují příznaky selhání „**dozadu**“
- při zvýšení EDP (end diastolic pressure), neboli při diastolické dysfunkci se zvýšený tlak v LK na konci diastoly propaguje přes LS do plicních vén a kapilár → dochází k **překrvení (kongesci) plic**
- důsledky kongesce plic (selhání „dozadu”)
  1. snížení poddajnosti plic → vyšší práce pro dechové svaly → „**kardiální**” **dušnost**
  2. vznik **intersticiálního** nebo **intraalveolárního plicního edému** → zhoršuje difuzi → **hypoxémie** a **centrální cyanóza**
  3. může se vyskytnout **hemoptýza** (protože anastomózami se překrvení propaguje do bronchiální cirkulace)
  4. postkapilární plicní hypertenze vede ke **konstrikci plicních arteriol → ↑afterload pro PK → tlakové přetížení PK → zprvu koncentrická hypertrofie PK, později excentrická**
- příznaky selhání „dopředu” — z ↓SV:
  1. **snížená fyzická výkonnost** — jak kvůli dušnosti, tak kvůli nedostatečnému prokrvení svalů (svalová únava**)**
  2. **chladná kůže**
  3. **↓diuréza** — kvůli ↓SV, což má vliv na sympatoadrenální systém → ↑RAA
  4. **nykturie** — vzniká, protože v noci je minimální svalová práce + ↓tonus SNS, a tak jsou ledviny více perfundovány
  5. **CNS projevy** — kvůli ↓SV a hypoxemii prodloužení reakční doby, snížená koncentrace, zvýšená spavost či naopak nespavost

# Akutní LSS

a) **příznaky selhání „dozadu“ (mohou být fatální):**

1. **plicní hypertenze → akutní plicní edém** (zprvu intersticiální, později intraalveolární)
2. **dyspnoe**
3. **asthma cardiale** — tj. v noci vleže se hromadí krev v plicích → těžká záchvatovitá dušnost

b) **příznaky selhání „dopředu”:**

- vyvolány ↓SV (kritický pokles vede k šoku, event. až ke smrti) — kompenzace ↓SV je následující:
  - ↓TK registrovaný baroreceptory vede k aktivaci SNS, který kromě kardiálních účinků akutně zprostředkuje redistribuci a centralizaci oběhu
  - centralizaci oběhu podpoří RAA aktivovaný v hypoperfundovaných ledvinách
  - zásadní kompenzační účinek SNS a RAA spočívá v přetrvávající vystupňované retenci $Na^+$ a vody ledvinami — vzrůstá střední cirkulační plnicí tlak a zvětšuje se diastolické plnění srdce → ↑preload stimuluje SV Frank-Starlingovým mechanismem (pokud se výkon srdce zlepší tak, že nedochází k hypoperfuzi ledvin, celý tento mechanismus se vypne)
  - $Na^+$- a vodu šetřící účinky SNS a AT II mohou být dále podpořeny zvýšenou sekrecí aldosteronu a ADH
  - zároveň se vzrůstem cirkulačního plnicího tlaku se zvyšuje střední hydrostatický tlak v krevních kapilárách, který postupně může převážit nad onkotickými silami a vést k periferním otokům
- příznaky budou stejné jako u chronického selhání, akorát nastupují akutně:

1. **ledviny** — oligurie, nykturie, aktivace RAA
2. **svaly** — svalová únava, slabost
3. **CNS** — cephalea, závratě, poruchy spánku
4. **GIT** — dyspepsie, nauzea, zvracení, snížená peristaltika
5. **kůže** — bledost, až cyanóza
6. **laktátová MAc**

# Kardiální projevy srdečního selhání

## Dilatace

- vzniká při **ASS** kvůli AIM, plicní embolii (PK) nebo hypertenzní krizi (LK)
- dilatace vzniká na podkladě **zvýšeného preloadu**
- **vede k uplatnění Frank-Starlingova mechanismu** (čím je delší sarkomera před kontrakcí, tím silnější stah vznikne) — to však platí do určité délky sarkomery — při další protahování SV prudce klesá
- komory jsou dilatované a stěna myokardu je tenká

## Hypertrofie

- vzniká při **CSS**
- hypertrofie vzniká na podkladě **zvýšení afterloadu**
- zprvu je **hypertrofie koncentrická** (tzn. hypertrofie bez dilatace) — to je na jednu stranu pozitivní, protože to zvyšuje sílu kontrakce a tedy působí to proti snižování SV, ale na druhou stranu je to negativní, protože jsou zvýšené nároky na dodávku kyslíku (tedy snáze vzniká ischemie, potažmo arytmie)
- později je **excentrická hypertrofie** (tzn. hypertrofie + dilatace), což je znakem dekompenzace

# 80 — Patofyziologie pravostranného selhání srdce

**AKUTNÍ A CHRONICKÉ. SYMPTOMY SELHÁNÍ DOPŘEDU A DOZADU. KOMPENZAČNÍ MECHANISMY.**

# Srdeční selhání (SS)

- akutní srdeční selhání (ASS) — náhlé, nejčastěji z **ischemických příčin** anebo **na podkladě náhlého tlakového** nebo **objemového přetížení srdce**
  - v takových případech nejčastěji jde o **systolické selhání** s nízkým srdečním výdejem a s následnou systémovou arteriální hypotenzí
  - ASS není provázeno periferními otoky
- chronické srdeční selhání (CSS) — systémový arteriální tlak dlouho zůstává zachován z důvodu masivní retence tekutin ledvinami, přeplnění cirkulace a využití srdeční rezervy umožněné Frank-Starlingovým mechanismem
  - narozdíl od ASS jsou pro CSS typické rozsáhlé periferní otoky
- srdeční selhání charakterizuje:
  1. **↓SV — tedy snížené množství krve je vháněno do aorty a/nebo a. pulmonalis**
     - důsledkem může být ↓TK v tepnách
  2. **hromadění krve před LK nebo PK**
     - důsledkem je ↑TK v žilách
- důsledky nedostatečné perfuze:
  3. **nedostatečná dodávka $O_2$**
  4. **nedostatečné zásobení živinami a regulačními faktory**
  5. **nedostatečné odvádění tkáňových metabolitů (které se chovají dysregulačně)**
- příčiny srdečního selhání:
  1. **snížení srdeční kontraktility → ↓SV**
     a) ztráta nebo dysfunkce kardiomyocytů (například ICHS — nekróza buněk, toxiny)
     b) fibróza myokardu (například jizva po AIM)
     c) nahromadění metabolitů (amyloidu)
     d) acidóza
  2. **nadměrný afterload (nadměrné tlakové zatížení srdce)**
     a) masivní embolie do a. pulmonalis
     b) stenóza či koarktace aorty, stenóza plicnice
     c) akutní hypertenzní krize
  3. **nadměrný preload (nadměrné objemové zatížení srdce)**
     a) insuficience jakékoliv chlopně
     b) hyperkinetická cirulace (anémie, hypertyreóza, gravidita, hypoxie, A-V píštěle, beri-beri
     c) ruptura mezikomorového septa
     d) ruptura břišní aorty do VCI
     e) nepřiměřená infuce (příliš rychlá, infuze u renálního selhání)
  4. **snížení luzitropie (zvýšená tuhost nebo snížená poddajnost komory)**
     a) srdeční tamponáda
     b) perikarditida
     c) endokardiální fibróza
  5. **na podkladě srdeční rytmie (porucha elektrických dějů)**
     a) extrémní bradykardie — sinusová bradykardie či AV bloky vyšších stupňů
     b) extrémní tachykardie — supraventrikulární či komorová tachykardie, flutter či fibrilace síní nebo komor
  6. **kardiomyopatie**

# Pravostranné srdeční selhání (PSS)

- příčiny LSS:
  - **A. akutní**
    1. rozsáhlá **plicní embolie** (nejčastěji jako důsledek **TEN**)
    2. **AIM PK**
  - **B. chronické**
    1. onemocnění plic — **CHOPN, plicní emfyzém, bronchiektazie, embolizace, TBC → vedou k prekapilární plicní hypertenzi**
    2. **LSS s plicní hypertenzí (nejčastější)** — stenóza plicnice
    3. **hypertyreóza, anemie, cirhóza**

## Chronické PSS

- vzniká-li koncentrická, potažmo až excentrická hypertrofie PK, kvůli primární poruše v plicích hovoříme o vzniku **cor pulmonale**
- u chronického pravostranného selhání převažují příznaky **selhání „dozadu“** vznikající na podkladě ↑**EDP** — zvýšený tlak na konci diastoli se propaguje přes LS do VCS a VCI a do žil systémového oběhu
- **příznaky selhání „dozadu”:**
  1. **zvýšená náplň krčních žil —** pozorujeme v sedě v záklonu trupu 45°
     - při dilataci PK a současné insuficienci trikuspidální chlopně můžeme při systole, když krev regurgituje zpět do žil, pozorovat i pulsaci krčních žil či hmatnou pulsaci jater
     - hepatojugulární reflux — zatlačím na játra a zvýší se náplň vv. jugulares
  2. **generalizované otoky** – vznikají vlivem zvýšení hydrostatického tlaku na žilním konci kapilár, a tedy na podkladě snížené reabsorbce intersticiální tekutiny.
     - otokům přispívá i hypoproteinémie, která vzniká při snížení proteosyntézy (jednak kvůli venostatickému poškození jater, jednak kvůli hypoxii, jednak kvůli RAA)
     - otoky se manifestují jako podkožní otoky, ascites, event. hydrothorax, ↑hmotnosti
  3. **protrombogenní stav** — kvůli zvýšenému tlaku v žilách DKK, který zhoršuje funkci žilní chlopní + kvůli zpomalenému proudění krve
  4. **dyspeptické potíže až malabsorbce** – kvůli venostáze v GIT (může vyústit až v tzv. „**kardiální kachexii**“)
  5. **hepatomegalie → hepatopatie → subikterus, hypoproteinémie**
- **příznaky selhání „dopředu”:**
  1. **snížená perfuze plic → hypoxémie**
     - **↓SV pravou komorou logicky ↓SV levé komory, proto příznaky selhání PK dopředu PK, budou shodné s příznaky selhání LK dopředu:**
     - **ledviny** — oligurie, nykturie, aktivace RAA
     - **svaly** — svalová únava, slabost
     - **CNS** — cephalea, závratě, poruchy spánku
     - **GIT** — dyspepsie, nauzea, zvracení, snížená peristaltika
     - **kůže** — bledost, až cyanóza
     - **laktátová MAc**

### Akutní PSS

- **příznaky selhání „dozadu”:**
  1. městnavá hepatosplenomegalie
  2. netvoří se otoky — zpravidla se tvoří až po několika dnech
- **příznaky selhání „dopředu”:**
  - při těžkém poškození srdce s výrazným ↓SV bude **výrazná aktivace RAA** → následný **hypervolemie** může způsobit, že PK (která má fyziologicky větší objem) bude přeplněná, a tedy sarkomery myokardu PK budou **neefektivně prodlouženy**
    - tzn. další zvyšování preloadu PK už nevede ke zvyšování, nýbrž naopak ke snižování SV
    - v této fázi, kdy už pozorujeme masivní otoky, je nezbytné zabránit další akumulaci tekutin diuretiky
  - klinicky se stanovuje **koncentrace natriuretických peptidů** v plazmě, které signalizuje rozvíjející se městnavé selhání (ANP a BNP fungují jako jakýsi pojistný ventil, proti přílišnému preloadu)

## Kardiální projevy srdečního selhání

### Dilatace

- vzniká při **ASS** kvůli AIM, plicní embolii (PK) nebo hypertenzní krizi (LK)
- dilatace vzniká na podkladě **zvýšeného preloadu**
- **vede k uplatnění Frank-Starlingova mechanismu** (čím je delší sarkomera před kontrakcí, tím silnější stah vznikne) — to však platí do určité délky sarkomery — při další protahování SV prudce klesá
- komory jsou dilatované a stěna myokardu je tenká

### Hypertrofie

- vzniká při **CSS**
- hypertrofie vzniká na podkladě **zvýšení afterloadu**
- zprvu je **hypertrofie koncentrická** (tzn. hypertrofie bez dilatace) — to je na jednu stranu pozitivní, protože to zvyšuje sílu kontrakce a tedy působí to proti snižování SV, ale na druhou stranu je to negativní, protože jsou zvýšené nároky na dodávku kyslíku (tedy snáze vzniká ischemie, potažmo arytmie)
- později je **excentrická hypertrofie** (tzn. hypertrofie + dilatace), což je znakem dekompenzace

# 81 — Patofyziologie srdečních arytmií — poruchy tvorby vzruchů

**ETIOLOGIE, PATOGENEZE, EKG OBRAZ, KLINICKÉ PROJEVY.**

# Arytmie

= abnormální elektrická aktivita srdce = abnormalita ve frekvenci, v rytmu, ve vedení nebo v tvorbě vzruchu

## Dělení arytmií

- **dle srdeční frekvence**
  1. **Tachyarytmie (>100/min)**
  2. **Bradyarytmie (<60/min)**
  3. **Extrasystoly**
- **dle mechanismus vzniku**
  1. **Poruchy vzniku vzruchu**
     - B. **Homotopické** — poruchy v SA uzlu
       ~ změny frekvence SA uzlu při jeho poškození
       - **sinusová tachykardie**
       - **sinusová bradykardie**
       - **respirační arytmie**
       - **sick sinus sydrom**
       - **sinus arrest**
     - C. **Heterotopické** — poruchy mimo SA uzel
       - a) **Pasivní** — uniklé stahy a rytmy (výpadek či zablokování SA uzlu)
       - b) **Aktivní** — extrasystoly, spouštěná aktivita
  2. **Poruchy vedení vzruchu**
     - **šíření vzruchu přídavným svazkem (WPW, LGL)**
     - blokády vedení vzruchu
       - **SA blokáda 1.-3. stupně**
       - **AV blokáda 1.-3. stupně**
       - **blokády Tawarových ramének**
     - **reentry** (síňové, AV, komorové)
     - **fibrilace** (síní, komor), **flutter** síní, tachykardie (SVT, VT)

## Etiologie tachyarytmií

1. ↑automacie
2. spouštěná aktivita (trigerred activity)
3. reentry okruh

## Etiologie bradyarytmií

1. ↓automacie
2. převodní blok

## Automacie

= schopnost SA uzlu generovat vzruchy pro srdeční kontrakci nezávisle na nervovém systému — podle potřeb organismu lze regulovat skrze ANS

- **vliv PSNS (n. X.)** — skrze mediátor acetylcholin způsobuje uvolnění $K^+$ z buněk SA uzlu, které tím hyperpolarizuje, to vede ke snížení vzrušivosti a vodivosti tkáně → ↓SF → sinusová bradykardie
- **vliv SNS (Th1-Th5)** — skrze mediátory katecholaminy (adrenalin, noradrenalin) zvyšuje vzrušivost a vodivost tkáně → ↑SF → sinusová tachykardie

### ↓automacie

1. ↑aktivita PSNS — fyziologicky spánek, vytrvalostní sportovci, patologicky spodní IM z okluze RCA — reflexní odpověd
2. léky zpomalující A-V vodivost — β-blokátory, blokátory kalciových kanálů, digoxin
3. zpomalení metabolické aktivity — hypotermie, hypothyroidismus
4. iontová dysbalance — hyperkalemie
5. ↑intrakraniální tlak — CMP, tumor, hematom → Cushingova triáda (↓SF, ↑TK, nepravidelná dechová frekvence)

### ↑automacie

1. ↑aktivita SNS — hypovolemie, hypoxie (↓RBC, onemocnění plic nebo plicní embolie) + látky zvyšující aktivitu SNS — sympatomimetika (kokain, metamfetamin)
2. bolest, strach — emoce v limbickém systému skrze hypothalamus (je jeho součástí) aktivují SNS
3. zrychlení metabolické aktivity — horečka, hyperthyroidismus

## Klinický obraz

- pokud ↓TF → ↓MSV (MSV = SF · TO) → ↓TK (TK = MSV · PCR)
- palpitace
- ↓MSV
  - slabost, únava
  - vertigo
  - dušnost
  - synkopa
  - dušnost
  - hypotenze, šok
  - stenokardie
- náhlá srdeční smrt

# Poruchy vzniku vzruchu

## Homotopické poruchy

- poruchy v SA uzlu — změny frekvence SA uzlu při jeho poškození

### 1. Sinusová tachykardie

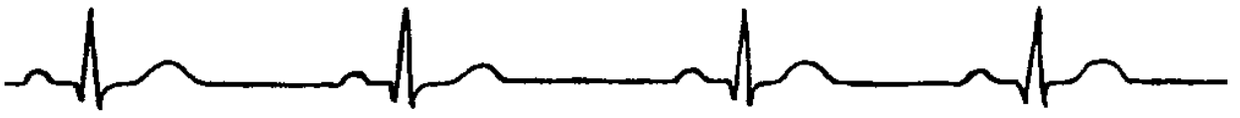
= odchylka od norm. srdečního rytmu, kdy SF>100/min (RR je 3 a méně čtverečků), nicméně vzruchy vycházejí z SA uzlu a rytmus je tudíž sinusový (přítomna vlna P)

- EKG — přítomny vlny P — ↑ v II, ↓ v aVR

### 2. Sinusová bradykardie

= odchylka od norm. srdečního rytmu, kdy SF<60/min (vzdálenost RR je 5 a více čtverečků), nicméně vzruchy vycházejí z SA uzlu a rytmus je tudíž sinusový (přítomna vlna P)

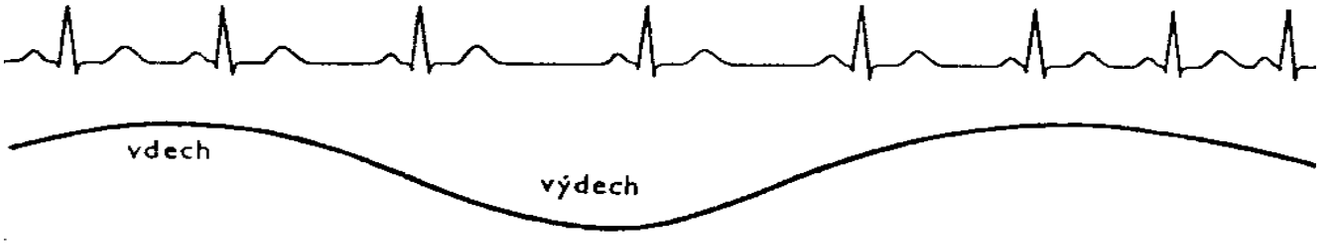
- EKG — přítomny vlny P



### 3. Respirační arytmie

= odchylka od normální srdečního rytmu, kdy SF závisí na dýchání — při inspiriu roste intratorakální tlak, který se přenáší na cévy, a tudíž roste žilní návrat (↑SF), při exspiriu intratorakální tlak klesá a klesá tím i žilní návrat (↓SF)

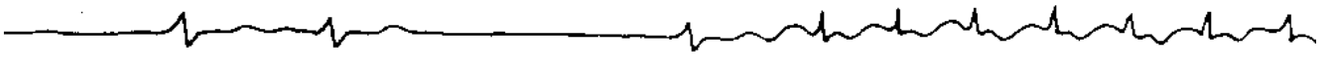
- objevuje se u mladých lidí s poddajnými cévami
- není hemodynamicky významná




### 4. Sick sinus syndrome (tachybrady syndrom, syndrom líného sinu)

= dysfunkční SA uzel neprodukuje dostatečně rychle vzruchy (sinusová bradykardie), to kompenzuje supraventrikulární tachykardie (flutter síní, fibrilace síní) — tzn. jedná se o kompenzaci tachy- a bradyarytmie
— tzn. trvalá nebo záchvatovitá sinusová bradykardie až sinus arrest, může být střídán záchvaty flutteru až fibrilace síní

- příčinou poškození SA uzlu — ischemií, zánětem, degenerací, iontovým rozvratem, acidózou
- klinický obraz — palpitace, únava, závratě, synkopy



# Pasivní heterotopické poruchy

- poruchy mimo SA uzel

## 1. Poruchy automacie (pasivní heterotopní poruchy)

= výpadek či zablokování SA uzlu → aktivace náhradního pacemakeru → nižší SF → uniklé stahy a rytmy — bradykardie

- **junkční rytmus (40-60/min)** = náhradním pacemakerem je junkční oblast (AV uzel a Hisův svazek)
  - atypické vlny P — negativní před, v nebo za QRS komplexem
  - QRS normální šíře i tvaru
- **komorový náhradní rytmus (20-40/min)** = náhradním pacemakerem jsou komory
  - chybí vlny P
  - QRS široké, atypický tvar

## 2. Sinus arrest (sinusová zástava)

= různě dlouhý výpadek v SA uzlu

- při delší pauze se může vyskytnout junkční nebo idioventrikulární stah
- může se klinicky manifestovat synkopou
- terapie — atropin u symptomatických jedinců

# Aktivní heterotopické poruchy

## 1. Extrasystola (ES)

= předčasné stahy vznikající mimo SA uzel v ektopických centrech → ↑SF → předčasné stahy a rytmy

- příčiny — ischemie, iontový rozvrat, acidóza, léky, kofein, nikotin
- dělení dle lokalizace centra automacie:

1. **Síňová (SES)** (síňová ektopická tachykardie)
   - předčasná vlna P (obvykle jiné morfologie než běžná vlna P) s následným QRS komplexem stejné morfologie jako při sinusovém rytmu, nemusí dojít k převedení vzruchu na komory (předčasná vlna P, která není následována QRS komplexem)
   - léčba (β-blokátory) pouze pokud jsou nepříznivě subjektivně vnímány
2. **Junkční (AVES)** (junkční ektopická tachykardie)
   - předčasný štíhlý komplex QRS, který není předcházen vlnou P (je skryta v QRS)
3. **Komorová (KES)**
   - předčasný široký bizarní komplex QRS bez předcházející vlny P a s deformovanou vlnou T (je opačného směru než hlavní komponenta QRS), typická je úplná kompenzační pauza po

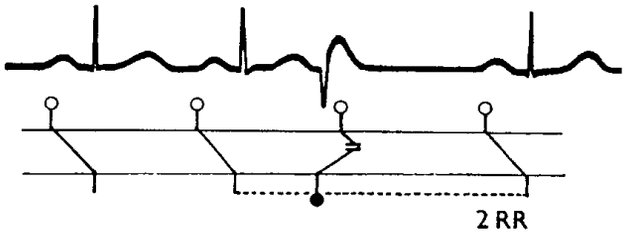
extrasystole (rovnost RR)

- fenomén R na T — riziko vzniku komorové tachykardie nebo komorové fibrilace
- ke klasifikaci se užívá **klasifikace dle Lowna**:
  - 0 — bez ES
  - I — ojedinělé ES
  - II — početné monotopní ES (do 30/h)
  - IIIa — polytopní ES
  - IIIb — bigeminie
  - IVa — kuplety
  - IVb — salvy
  - V — R na T fenomén

| Extrasystoly | | vlna P | QRS komplex |
|---|---|---|---|
| **Síňové** | **a) blízko SA uzlu** | mírně aberantní | normální |
| | **b) uprostřed** | chybí, nebo bifázická | |
| | **c) blízko AV rozhranní** | negativní před QRS | |
| **Junkční (AV)** | **a) předsíňová část** | negativní před QRS | normální |
| | **b) centrum** | chybí (uvnitř QRS) | |
| | **c) komorová část** | negativní za QRS | |
| **Komorové** | | chybí | aberantní široký |

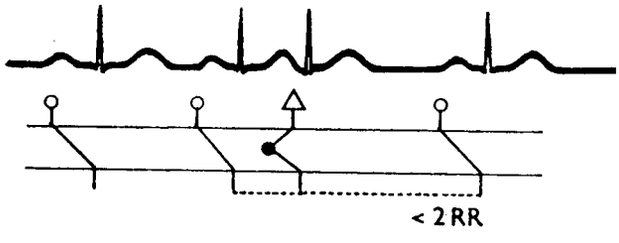
## Kompenzační pauza KP

**KP = 2x(R'-R)**




**A. úplná** — extravzruch aktivuje jen komory

- vzdálenost v místě extrasystoly od posledního normálního komplexu k následujícímu normálnímu je stejná jako vzdálenost mezi třemi normálními komplexy — 2x(R-R) = 2x(R'-R)
- typická pro komorové extrasystoly




**B. neúplná** — extravzruch se rozšíří i na SA uzel (tzn. aktivuje i síně)

- interval po extrasystole odpovídá normálnímu R-R intervalu — 2x(R-R) > 2x(R'-R)
- u supraventrikulárních extrasystol

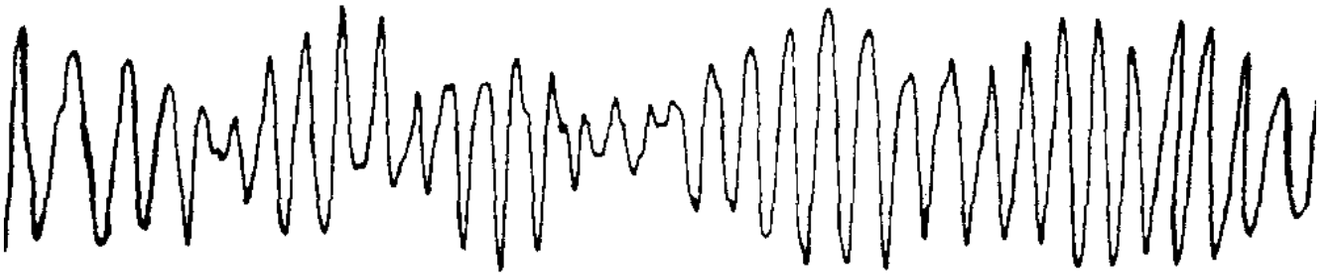
**Vázané extrasystoly**

- bigeminie — každý supraventrikulární stah je následován 1 extrasystolou
- trigeminie — každý druhý supraventrikulární stah je následován 1 extrasystolou
- kuplet (pár) — 2 extrasystoly v řadě za sebou
- triplet (salva) — 3 extrasystoly v řadě za sebou

## 2. Spouštěná aktivita (triggered activity)

= abnormální průběh repolarizace

- skupina srdečních buněk je elektricky nestabilní → spontánní oscilace membránového napětí na konci předešlého vzruchu → následná nepolarizace → spuštění nového AP bez impulzu ze srdečního pacemakeru
- **časná následná depolarizace — EAD** (early after depolarization) → dochází k předčasné depolarizaci ještě před začátkem repolarizace buněk (tzn. za fází plató — ve fázi 3 AP → prodloužení 2. fáze) z důvodu absence iontů (tzn. buňka je vzrušitelná mnohem dříve) → a) předčasné otevření $Na^+$ a $Ca^{2+}$ kanálů, b) nedostatečný roud $K^+$ kanály
  - projevem polymorfní komorová tachykardií s prolongovaným QT intervalem (**torsade de pointes**)



  - etiologie — hypoxie (onemocnění plic), acidóza, hypokalemie, hypo- nebo hypermagnesemie, bradykardie, užívání léků (antiarytmika, antibiotika, antipsychotika, antidepresiva, antiemetika)
- **pozdní následná depolarizace — DAD** (delayed after depolarization) → dochází k předčasné depolarizaci během repolarizace buněk (ve fázi 4 AP) → IC přetížení $Ca^{2+}$ (uvolnění $Ca^{2+}$ ze sarkoplazmatického retikula) + předčasné otevření kanálů pro $Na^+$
  - projevem multifokální síňová tachykardie, ektopická síňová tachykardie nebo komorová tachykardie s normálním QT intervalem
  - etiologie — hyperkalcemie, hypokalemie, tachykardie, intoxikace digitalisem, katecholaminy

# 82 — Patofyziologie srdečních arytmií — poruchy vedení vzruchu

**ETIOLOGIE, PATOGENEZE, EKG OBRAZ, KLINICKÉ PROJEVY.**

# Poruchy vedení vzruchů

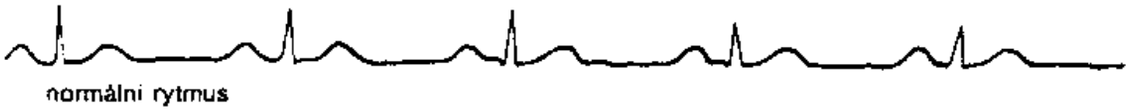
# 1. Blokády vedení vzruchu

- dělení:
  - **A. neúplné** — vedení vzruchu převodním systémem zpomaleno (I. stupeň)
  - **B. úplné** — vedení vzruchu převodním systémem zastaveno — některé (II. stupeň) / všechno (III. stupeň
- **etiologie** — ischemie, hypertrofie, degenerace, zánět, iontový rozvrat, léky, amyloidóza
- **anatomické dělení** — SA bloky, AV bloky, bloky Tawarových ramének

## a) sinoatriální blokáda (SA blok)

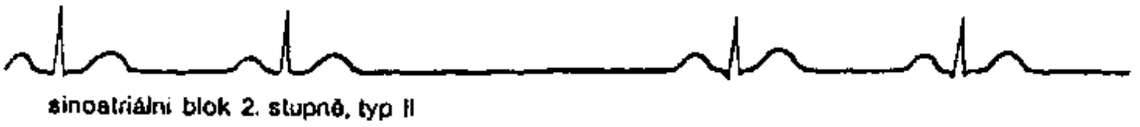
**I. stupeň** — zpomaleno vedení z SA uzlu — bez projevu na EKG a bez hemodynamicky významných projevů

**II. stupeň** — některý vzruch z SA uzlu se nerozšíří → chybí vlny P a QRS → výpadek pulzové vlny

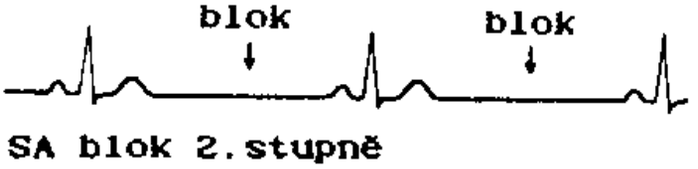


normální rytmus

sinoatriální blok 2. stupně, typ I



sinoatriální blok 2. stupně, typ II




SA blok 2. stupně

**III.stupeň** — úplný blok → akce náhradního pacemakeru

## b) atrioventrikulární blokáda (AV blok)

= poruchy převodu vzruchu na komory; většinou lokalizovány v AV uzlu (tzn. suprahisálně), ale mohou být i v Hisově svazku (intrahisálně) nebo infrahisálně

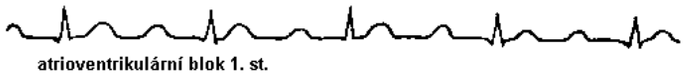
**I. stupeň** — zpomaleno vedení z AV uzlu → prodlužování PQ

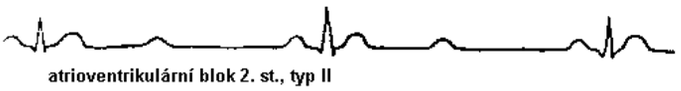
**II.stupeň** — některý vzruch z AV uzlu se nerozšíří → občasný výpadek QRS

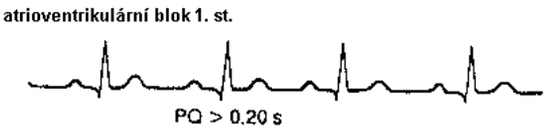
- **Mobitz I (Wenkenbachova perioda)** — prodlužování PQ a vlna P bez QRS komplexu
- **Mobitz II** — bez prodlužování PQ, riziko přechodu do III. stupně

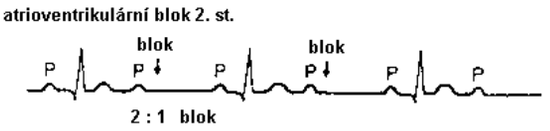
**III.stupeň** — úplný blok → akce náhradního pacemakeru (komorový rytmus)

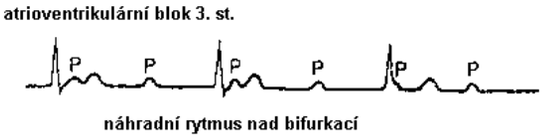
- klinicky Adam-Stokesův syndrom, EKG disociace aktivace síní a komor

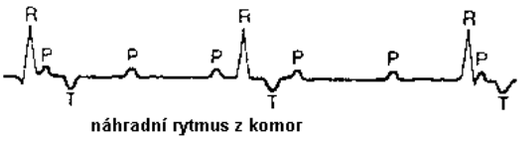






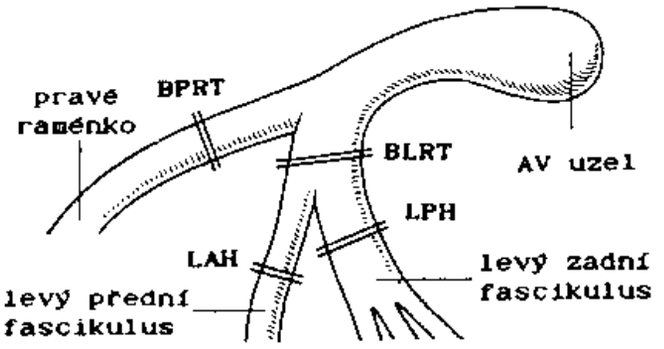



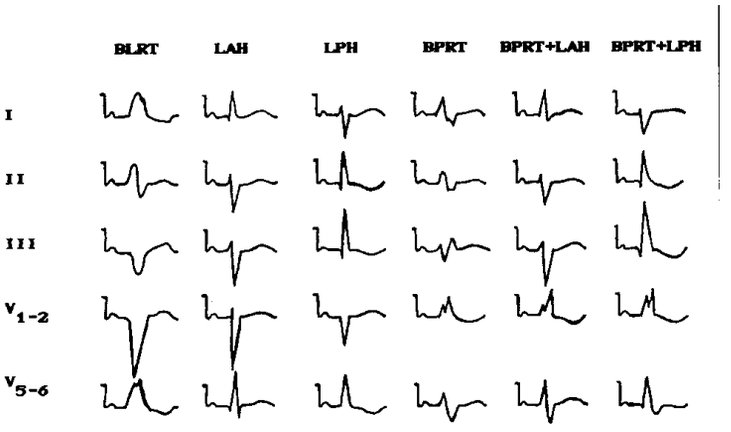

## Adam-Stokesův syndrom

1. **zástava převodu impulzu ze síní na komory (SA, AV)**
2. **hemodynamický výpadek SV → náhlá ztráta vědomí**
3. **nahození náhradního pacemakeru → obnova vědomí**

- klinicky se projevuje jako náhlá ztráta vědomí pro snížené zásobení mozku krví (synkopa) v důsledku poruchy srdečního výdeje způsobené závažnými arytmiemi (AV blokáda III. stupně, komorová fibrilace, asystolie) či Lenerg-Levův syndrom
  - během bezvědomí se typicky objevují svalové záškuby a křeče
  - záchvatu předchází pocit slabosti, bledost, někdy pocit zástavy pulzace, bezvědomí trvá většinou kolem 30s
- během následujícího znovunabydí vědomí se objevuje tachykardie, flush a pocit horka v důsledku hypoxické vazodilatace periferie
- na EKG můžeme během záchvatu najít asystolii či komorovou fibrilaci

## c) blokády Tawarových ramének



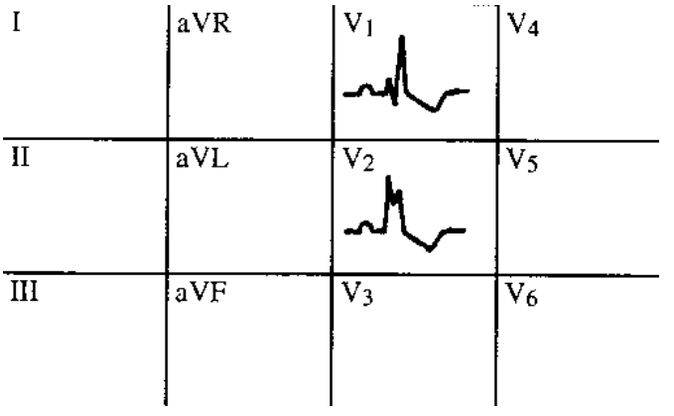

### Blokáda pravého Tawarova raménka (BPRT, RBBB, *right bundle branch block*)

= porucha vedení vzruchu myokardem vznikající v důsledku postižení převodního systému srdečního a mající za následek opožděnou depolarizaci pravé komory

- nejdříve se aktivuje levá část septa, až poté pravá část → depolarizace levé komory, opožděná depolarizace pravé komory
- podle šíře QRS komplexu rozlišujeme 2 typy RBBB:
  1. **kompletní RBBB — QRS >0,11s**, blokáda proximální části pravého Tawarova raménka
  2. **inkompletní RBBB — QRS<0,11s**, blokáda distální části pravého Tawarova raménka
  * normální šíře QRS komplexu je 0,06-0,11s
- etiologie — samotná RBBB je hemodynamicky nevýznamná, ale může signalizovat poškození pravého srdce (hypertrofie pravé komory, syndrom preexcitace, zadní infarkt myokardu…):
  - **cor pulmonale chronicum** (tlakové přetížení pravého srdce)
  - **cor pulmonale acutum** (embolie a. pulmonalis, tlakové přetížení pravého srdce)
  - **defekt septa síní** (objemové přetížení pravého srdce)
  - ischemická kardiomyopatie, kardiomyopatie vzniklá v důsledku chlopenní vady, kongenitální nebo idiopatická kardiomyopatie
  - fyziologicky u mladých vytrvalostních sportovců (při vytrvalostním sportu dochází k objemové zátěži pravé komory) — zejména inkompletní RBBB s normální šíří QRS

**EKG diagnostika**

- QRS komplex — inkompletní <0,11s, kompletní 0,06-0,11s
- ve svodech V1-V2 (pravostranné svody, nad pravou komorou) — **obraz rSR', descendentní deprese ST a negativní vlna T** (pro kompletní RBBB je typické, že R' je vyšší než r)
- ve svodech V4-V6, I, aVL (levostranné svody, nad levou komorou) — hluboký a široký kmit S a pozitivní vlna T



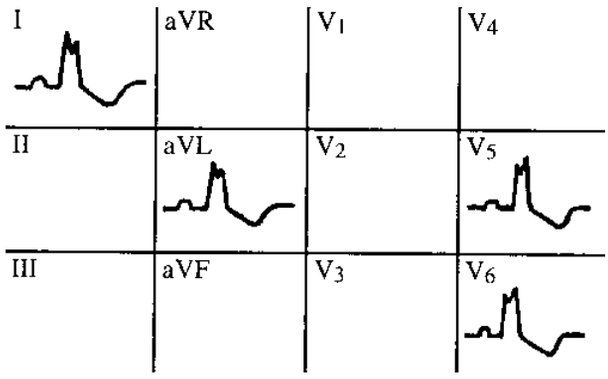
## Blokáda levého Tawarova raménka (BLRT, LBBB, *left bundle branch block*)

= porucha vedení vzruchu myokardem vznikající v důsledku postižení převodního systému srdečního a mající za následek opožděnou depolarizaci levé komory

- nejdříve se aktivuje pravá část septa, až poté lová část → depolarizace pravé komory, opožděná depolarizace levé komory
- celá levá komora je depolarizována zprava z pravého Tawarova raménka, čímž dochází k rozšíření a morfologické změně komplexu QRS
- podle šíře QRS komplexu rozlišujeme 2 typy LBBB:
  1. **kompletní LBBB — QRS>0,11s**
  2. **inkompletní LBBB — QRS<0,11s**
- etiologie — samotná LBBB je hemodynamicky nevýznamná, signalizuje poškození a/nebo zvýšenou zátěž levé komory:
  - kardiomyopatie
  - chlopenní vady levého srdce
  - hypertenze (hypertenzní kardiomyopatie)
  - ICHS (ischemická kardiomyopatie)
- LBBB zvyšuje riziko srdečního selhání, IM, náhlé srdeční smrti, AV bloku II. a III. stupně
- **CAVE!** LBBB znemožňuje diagnostiku IM — máme-li u pacienta s blokádou levého Tawarova raménka podezžení na IM (bolest koronárního původu), je vždy nutné tohoto pacienta hospitalizovat!

**EKG diagnostika**

- QRS komplex — kompletní >0,11s a rozeklaný, **ve V6 připomíná písmeno M (RsR')**; inkompletní 0,06-0,11s
- ve svodu V1 — **obraz QS nebo qRS** (qRS připomíná písmeno W)
- ve svodech V5-V6, I, aVL (laterální svody) — inverze vln T a descendentní deprese ST (= sekundární repolarizační změny)
- EOS — normální nebo deviována doleva

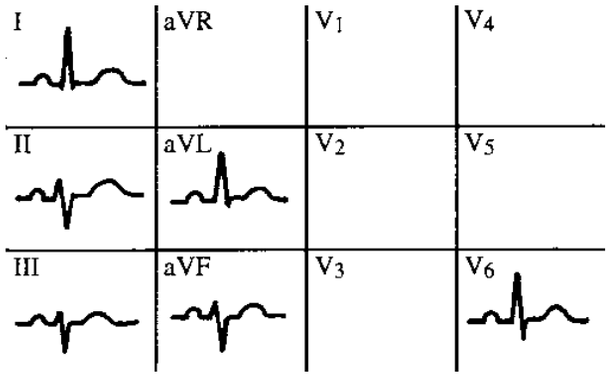



## Hemiblokády levého Tawarova raménka

### A. Levý přední hemiblok

= porucha vedení předním svazkem levého Tawarova raménka → opožděná depolarizace superio-anteriorní části levé komory

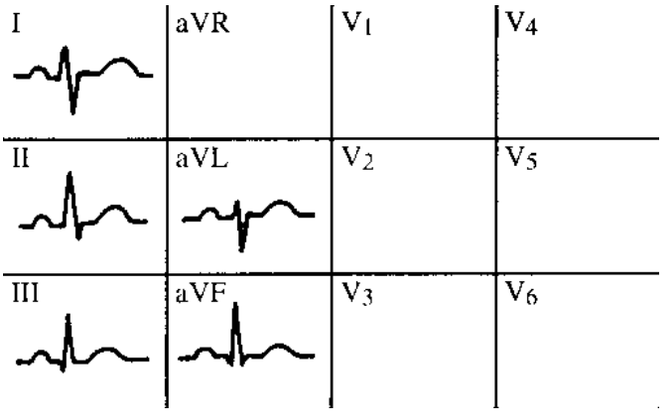
- septum dolů, doprava
- rotace EOS nahoru doleva (osa −45° až −60°)
- ve svodech II, III, aVF — obraz rS
- ve svodech I, aVL — obraz qR
- příčiny — AIM přední či spodní stěny, kardiomyopatie, aortální chlopenní vady, degenerativní změny převodního systému



**B. Levý zadní hemiblok**

= mnohem vzácnější než přední hemiblok — zadní svazek je silnější a má dvojí cévní zásobení (je tak odolnější vůči poškození) — výskyt zadního hemibloku je projevem závažnějšího poškození srdce
→ opožděná depolarizace inferio-posteriorní části

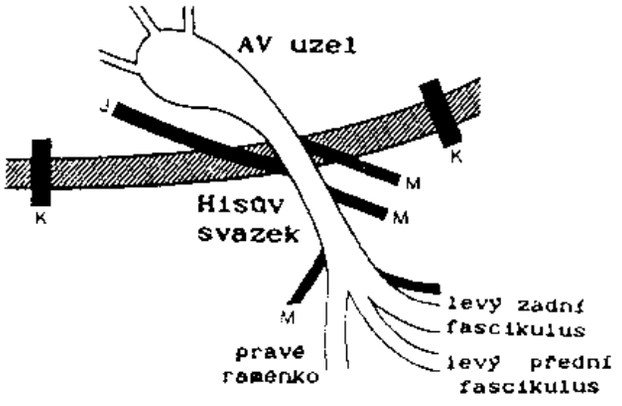
- septum nahoru, doleva
- rotace EOS dolů doprava (osa nad +120°)
- ve svodu I — obraz hlubokého S
- ve svodu aVL — obraz rS
- ve svodu II, III, aVF — obraz vyššího R




## 2. Preexcitace (syndrom preexcitace komor)

= porucha vedení vzruchu převodním systémem srdečním, při které se vzruch nešíří na komory přirozenou cestou (AV uzlem), ale abnormálními vodivými dráhami (tzv. akcesorní dráhy)

- **akcesorní dráhy** — svalové můstky, které vodivě spojují myokard síní a komor a umožňují obejití AV uzlu → vzruch se nešíří na komory s obvyklým zpožděním, ale předčasně (na EKG zkrácení PQ intervalu) + odpadá funkce AV uzlu blokovat příliš rychle přicházející vzruchy ze síní → vznik AV reentry tachykardie (otro- či antidromní)
  - **Kentův svazek** — spojuje myokard volné stěny síní a komor, většinou v levém srdci
  - **Jamesův svazek** — obchází AV uzel a napojuje se na Hisův svazek
  - **Mahaimova vlákna** — spojují Hisův svazek se svalovinou komor a obchází Tawarova raménka

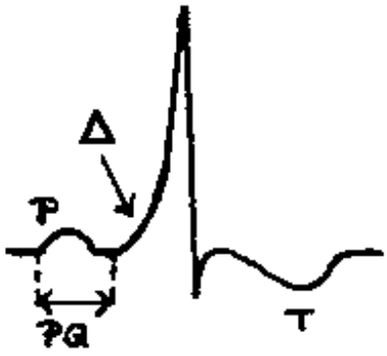



- nejčastěji bývají vrozené — mohou být dědičné (například mutace genu PRKAG2), nebo spojené s tuberkulózní sklerózou či Ebsteinovou anomálií
- získané — u myokarditid, endokarditid, thyreotoxikózy, degenerativních onemocnění, ischemií, iontových rozvratů

| Kent | James | Mahaim | James+Mahaim | James+Kent |
|---|---|---|---|---|
| zkrácené PQ<br>delta vlna | zkrácené PQ<br>—·— | —<br>delta vlna | zkrácené PQ<br>delta vlna | zkrácené PQ<br>delta vlna + i – |

## Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW)

= nejčastější syndrom preexcitace komor




- dochází k šíření vzruchu ze síní na komory mimo AV uzel — skrze **Kentův svazek**
- na EKG **zkrácení PQ intervalu**
- **vlna δ** — počátek QRS komplexu je deformován vlnou δ (myokard komor je preexcitován), druhá polovina QRS komplexu je normální (vlna depolarizace, která se na komory dostala přes Kentův svazek, se setkává s vlnou depolarizace, která se na komory dostala normálně přes Hisův svazek)

## Lown-Ganong-Levin syndrome (LGL)

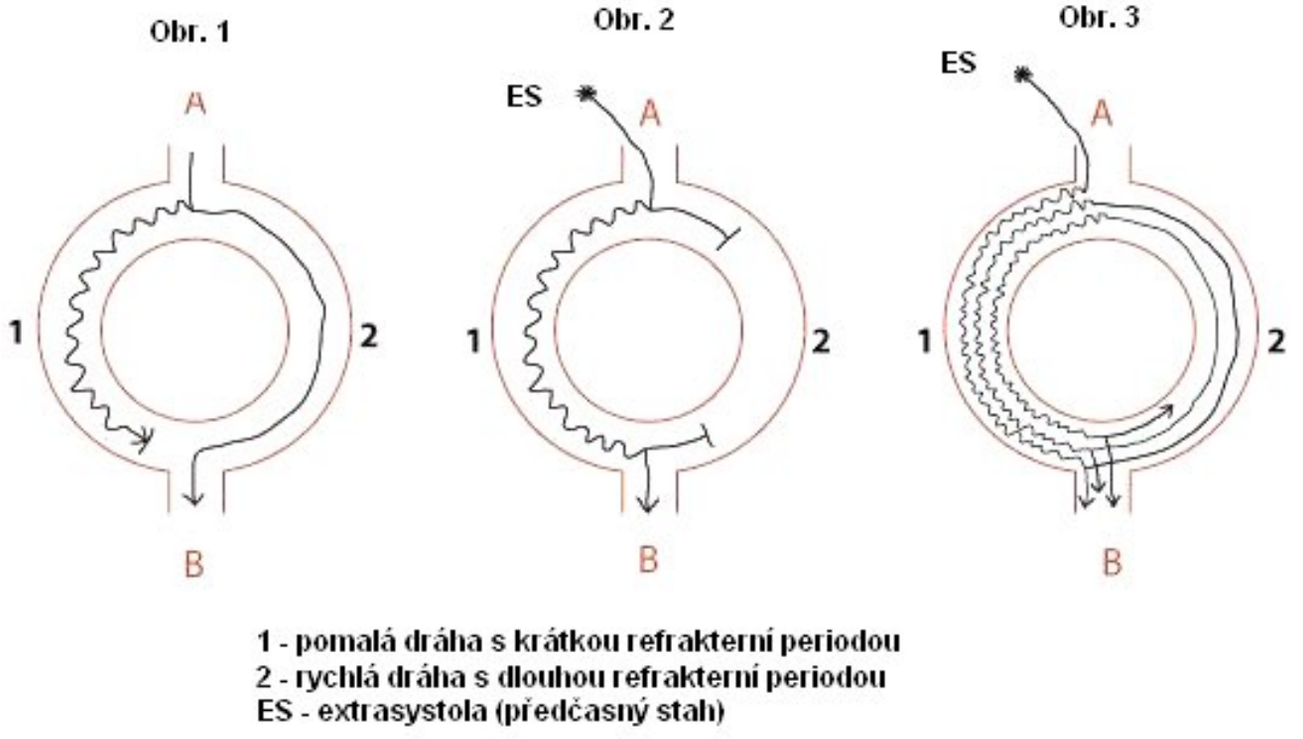
- dochází k šíření vzruchu ze síní na komory mimo AV uzel — skrze **Jamesův svazek** (paranodální zkraty)
- na EKG **zkrácení PQ intervalu**
- chybí vlna δ

# 3. Reentry (krouživý vzruch)

= nejčastější arytmogenní mechanismus, při kterém dochází ke kroužení vzruchu po funkčně či anatomicky definované dráze — v podstatě se jedná o patologickou smyčku, která je rychlejší než SA uzel, a proto ho nahrazuje (náhradní pacemaker)

- reentry okruh může být **podstatou různých tachyarytmií** — flutter či fibrilace síní nebo komor, supraventrikulární (AVRT, AVNRT) či ventrikulární tachykardie
- ke vzniku reentry okruhu je zapotřebí, aby se v myokardu vyskytovaly 2 ramena okruhů o různých refrakterních periodách:
  1. rameno s rychlým vedením a dlouhou refrakterní periodou
  2. rameno s pomalým vedením a krátkou refrakterní periodou

**Mechanismus**




Obr. 1: vlna depolarizace jdoucí rychlou dráhou dorazí do bodu B dříve a depolarizuje ho, vlna depolarizace jdoucí pomalou dráhou je blokována (neuplatní se), protože dorazí do bodu B v okamžiku jeho refrakterní fáze

Obr. 2: v době vzniku extrasystoly je rychlá dráha refrakterní, vzruch se proto šíří jen pomalou dráhou, u které již refrakterní perioda skončila; v době, kdy vlna depolarizace dorazí do bodu B, je rychlá dráha stále ještě refrakterní, vzruch se proto nevrací

Obr. 3: může nastat situace, kdy po vzniku extrasystoly a doražení vlny depolarizace pomalou dráhou do bodu B, je již rychlá dráha odblokována (refrakterní perioda mezitím skončila) a vlna depolarizace se tak vrací zpět do bodu A

**Typy reentry**

- rozlišujeme 2 základní typy:

1. **funkční reentry** — vzniká na podkladě funkční změny určitého orksku myokardu
2. **anatomický reentry** — vzniká na podkladě morfologické abnormality určité části myokardu (jizvy po IM, idiopatická fibróza, Kentův svazek, apod.)
   1. **makroreentry**
   2. **mikroreentry**

## Srdeční flutter

= tachyarytmie s vysokou frekvencí (250-350/min) s pravidelným rytmem v síních i komorách

- podkladem je reentry nebo časná následná depolarizace (EAD)

**Flutter síní**

- pravidelné **vlny pilovitého charakteru (připomínají zuby pily) — vlny F**
- AV uzel není schopen převést síňovou frekvenci nad 200/min — při vyšší frekvenci AV blokáda (například 4:1, 2:1)
- aktivace komor pravidelná
- hemodynamické následky — ↓poměru převodu ze síní na komory, zhoršení diastolického plnění komor, ↓MSV

**Flutter komor**

- frekvence 250-300/min → zhoršeno diastolické plnění komor
- plynulý přechod do komorové tachykardie
- podkladem je časná následná depolarizace (EAD)
- hemodynamické následky — výrazné zhoršení diastolického plnění, ↓↓MSV, častý přechod do komorové fibrilace, bez léčby fatální

## Srdeční fibrilace

= chaotické šíření vzruchu myokardem — vysoká frekvence, nepravidelný rytmus

- příčiny — úraz elektrickým proudem, ICHS, nadměrná dilatace srdečního oddílu (například mitrální stenóza, dilatační kardiomyopatie, insuficience), hypertyreóza

**Fibrilace síní**

- síň se nekontrahuje, tudíž se neuplatňuje v poslední fázi diastoly, kdy je krev aktivně tlačena do komory → ↓MSV
- chybí P vlny
- nepravidelná izoelektrická linie — vlny f (350-600/min)
- nepravidelná aktivace AV uzlu → nepravidelná akce komor, nepravidelný puls
- bez tlakových gradientů — klesá spotřeba $O_2$ a srdeční práce
- malý pokles MSV (o 15%)
- predispozice vzniku trombů (embolie)
- může být asymptomatická a prvním projevem je až systémová embolizace
- hemodynamické následky — chybění síňového příspěvku k plnění komor, ↓MSV asi o 15%, dlouhodobě slučitelná s životem (pokud nedojde k selhání srdce), turbulentní víření v síních (vznik trombů v oušcích)

**Fibrilace komor**

- patří mezi tzv. maligní arytmie — pacienta urgentně ohrožují na životě, musí se neodkladně řešit
- nejčastější příčina náhlé srdeční smrti
- dochází ke vzniku abnormálních elektrických impulzů přímo v srdečních komorách (mohou vznikat uni- či multifokálně, může se jednat o reentry mechanismus) — jednotlivé kardiomyocyty komor kontrahují zcela asynchronně, což vede k naprostému selhání funkce srdce jako pumpy → dochází k vážné poruše perfuze vitálních orgánů včetně mozku (ztráta vědomí do 10 s, ireverzibilní změny do 5 min), bez okamžité KPR a defibrilace vede do 10 min ke smrti
- frekvence i více než 300/min
- na EKG nepravidelná amplituda i frekvence vln
- nehmatný puls
- hemodynamické následky — žádný pulz ani srdeční ozvy, přerušen srdeční výdej (neslučitelné s životem)

- terminální (konečné, předsmrtné) stahy jsou charakterizovány bizarními tvary — zpočátku se zpomaluje frekvence, prodlužuje se PQ interval (síňokomorové vedení), objevuje se tzv. **vlna J** ("**Asbornova vlna**"), která následuje po R kmitu a vede k rozšíření komplexu QRS, vlna T se oplošťuje
- **kardioverze** (**defibrilace**) = aplikace krátkého vysokonapěťového výboje jednosměrného proudu na hrudník do oblasti srdce mezi 2 elektrodami → nárazová depolarizace celého myokardu = rozetnutí všech reentry okruhů → přerušení arytmie
  - neúčinné na arytmie na podkladě poruchy automacie

# 83 — Hlavní vrozené srdeční vady

**PŘÍČINY, PROJEVY, NÁSLEDKY, KOMPENZAČNÍ MECHANISMY.**

# Srdeční vady

= vývojové odchylky nebo získané změny v morfologii srdce, které alternují funkci srdce jako pumpy — dochází ke změně jednosměrného toku krve nebo k nedostatečnému vytvoření tlakového gradientu

- 4 hlavní funkční důsledky srdečních vad:
  1. **vznik levo-pravého cirkulačního zkratu** — množství krve protékající plicním oběhem je větší než množství krve protékající systémovým oběhem
  2. **vznik pravo-levého cirkulačního zkratu** — množství krve protékající systémovým oběhem je větší než množství krve protékající plicním oběhem
     - k okysličené krvi se přimíchá smíšená venózní krev
  3. **vznik stenóz** (zúžení v některé části srdce) — vede ke zvýšení tlakových nároků na přemístění krve z jednoho srdečního oddílu do druhého
  4. **vznik nedomykavé (insuficientní) chlopně** — vede k **regurgitaci krve** (část krve se v určité fázi srdečního cyklu pohybuje opačným směrem)

# Vrozené srdeční vady

- patří mezi **nejčastější vývojové vady** — postihují asi **1%** živě narozených dětí
- polovina všech VSV se projeví již v 1. týdnu života (srdečním selháním, cyanózou, poslechovým nálezem)
- většina z nich vede ke vzniku turbulentních proudů krve poškozující endotel srdečních dutin a chlopní → zvyšují tedy riziko vzniku **endokarditidy**
  - proto se při zákrocích, které mohou být spojeny s přechodnou bakteriémií (extrakce zubů, operace), podávají u pacientů s VSV vždy v profylaxi ATB
- VSV dělíme na:
  1. **acyanotické VSV — způsobují levo-pravý zkrat**
  2. **cyanotické VSV — způsobují pravo-levý zkrat**

## Cyanóza

= modravé (cyanotické) zbarvení kůže a sliznic vznikající, když je množství deoxyHb v kapilární krví větší než 50 g/l

- existují v podstatě 3 příčiny cyanózy:
  1. **respirační insuficience**
  2. **pomalý průtok krve kůží či sliznicí** → nadměrná extrakce $O_2$
  3. **pravo-levý cirkulační zkrat**
- typy cyanóz:
  - **A. centrální cyanóza** — cyanóza sliznic a kůže
    - příčinou je ↓$SpO_2$ nebo methemoglobinemie
  - **B. periferní cyanóza** — cyanóza patrná jen na kůži (zejména na akře)
    - příčinou je zvýšená extrakce $O_2$ kvůli zpomalenému průtoku krve

# 1. Acyanotické VSV

## 1. Defekt síňového septa

- v LS jsou tlaky asi 1–11 mm Hg, v PS jsou tlaky asi 0–8 mm Hg — tzn. rozdíl tlaků mezi LS a PS je minimální
- malé otvory v síňovém septu do 0,5 cm mohou být zcela asymptomatické (protože množství krve protékající zkratem je malé)
- velké otvory způsobují významný levo-pravý zkrat → přetížení PS a PK — bude tedy SV PK větší než SV LK a vyvine-li se plicní hypertenze, může to urychlit selhání PK
  - při selhání PK se může tlak v PS zvýšit natolik, že se směr zkratu změní na pravo-levý → může se objevit cyanóza
- 2 typy defektů síňového septa:
  1. defekt septa síní **typu ostium primum** — rozštěp předního cípu mi chlopně
  2. defekt septa síní **typu ostium secundum** — defekt v oblasti foramen ovale

**Komplikace**

- **dilatace pravé síně** je predispozicí ke vzniku **síňové fibrilace** a **supraventrikulární tachykardie**
- **paradoxní embolie** — embolus se přes otvor v septu dostane z venózní části řečiště přes PS do LS a z LK do systémových arterií
- **hypertrofie PK (u typu ostium secundum) vede na EKG k deviaci osy doprava a RBBB**

**Poslechový nález**

- otvor v septu síní sám o sobě nezpůsobuje slyšitelný šelest — to, co může způsobit systolickou šelest je větší průtok krve přes pulmonální chlopeň
- II. ozva srdeční je **široce rozštěpená**, ale pozor — **rozštěpení se nemění s inspiriem a expiriem**
  - fyziologicky je rozštěpení II. ozvy srdeční větší při inspiriu, kdy je zvýšený žilní návrat — u defektu septa zvýšený žilní návrat působí proti proudění krve z LS do PS

## 2. Defekt septa komor

- **najčastější VSV**, většinou v membránové části, méně často ve svalové části septa
- v LK je při systole tlak asi 100–140 mm Hg, v PK je při systole tlak asi 15–30 mm Hg — tzn. rozdíl mezi tlaky je velký — proto **i malý otvor** vede k hemodynamickým důsledkům v podobě **levo-pravého zkratu**
- **velký otvor** a tedy **velký levo-pravý zkrat** vede k tomu, že do plicního oběhu se dostává nadměrné množství krve → na zvýšení množství krve protékajícího plicním oběhem reaguje svalovina medie plicních arteriol proliferací → dochází k fixní prekapilární plicní hypertenzi → TK v a. pulmonalis může být výrazně zvýšen → způsobuje hypertrofii PK → tlak v PK převýší tlak v LK → postupné zmenšení rozsahu levo-pravého zkratu až obrácení zkratu v **pravo-levý** → cyanóza

**Poslechový nález**

- **holosystolický šelest** (šelest trvající po celou dobu systoly
- palpačně „chvění" hrudní stěny

**Defekt typu ostium primum**

- vzniká neúplným uzávěrem atrio-ventrikulárního septa a téměř vždy je sdružen s rozštěpem předního cípu mitrální chlopně → mitrální regurgitace
- na EKG hypertrofie PK, P-pulmonale a AV blokáda I.stupně, ale **deviace osy srdeční doleva** (v důsledku abnormálního uspořádání převodního systému)

## 3. Ductus arteriosus patens (otevřená Botalova dučej)

- v prenatálním životě **ductus arteriosus spojuje a. pulmonalis sin. s aorta descendens** a po narození se uzavírá (na podkladě prudkého zvýšení $pO_2$ po zahájení plicní ventilace) a mění se v lig. arteriosum
- predispozici k této VSV mají proto porody s poporodní hypoxémií u novorozence — například nedonošení novorozenci s nezralými plícemi (děti s RDS), u dětí narozených ve vysokých nadmořských výškách, u dětí s pravo-levým cirkulačním zkratem
- vzniká **levo-pravý zkrat** — LK je přetížena volumově (ten objem krve se už nevrací do PK, ale v podstatě jde zase do LK), PK je přetížena tlakově
- čím širší je otevřený ductus a čím větší je tlakový rozdíl mezi aortou a plicnicí, tím více krve protéká z aorty do plicnice
- defekt způsobuje **rychlý pokles DTK v aortě** (jak část krve protéká do nízkotlakého plicního řečiště)
- když se zvýší rezistence v plicní cirkulaci a tlak v plicnici vzroste, tak se logicky rozsah tohoto levo-pravého zkratu zmenší, a převýší-li tlak v plicnici, tak se levo-pravý zkrat obrátí na pravo-levý
- periferní puls je „velký“, protože je velký rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem (podobně je tomu u nedomykavosti aortální chlopně)

**Poslechový nález**

- šelest vzniká krátce po I. ozvě, sílí do II. ozvy a v průběhu diastoly slábne (odpovídá to dynamice proudění krve skrz otevřený ductus arteriosus)

## 4. Stenóza plicnice

- vrozená stenóza plicnice je obvykle v místě pulmonální chlopně
- způsobuje **tlakové přetížení PK** → hypertrofie PK — ta významně kompenzuje poruchu, proto může být porucha dlouho asymptomatická → vada může vyústit v **excentrickou hypertrofii** a **v selhání PK**

**Poslechový nález**

- systolický šelest crescendo-decrescendový — sílí během inspiria
- široce rozštěpená II. ozva — kolísá během dechového cyklu

## 5. Stenóza aorty v místě ao chlopně

- vzniká často postupně na základě vrozené predispozice, kterou je **bikuspidální aortální chlopneň**
- působí **tlakové přetížení LK → koncentrická hypertrofie LK → excentrická hypertrofie LK** a **selhání LK**

**Poslechový nález**

- systolický šelest crescendo-decrescendový — sílí během inspiria
- angionózní bolest (je zhoršeno plnění koronárních cév)
- možná synkopa na počátku fyzické aktivity

## 6. Koarktace aorty

- nejčastěji v místě ligamentum arteriosum (tedy až za odstupem levé a. subclavia)
- koarktace preduktální (ductus arteriosus zůstává otevřený), postduktální (zavřený ductus)
- **TK je** logicky **vyšší na HKK než na DKK** (tedy je **dobře hmatný puls na a. radialis** oproti pulsu na a. femoralis)
- **arteriální hypertenze v horní polovině těla** (systolická hypertenze) — může způsobovat časté **bolesti hlavy** a **epistaxe**
- častá **hypertrofie LK**
- aorta je **mechanicky přetěžována** → může dojít až k **ruptuře aorty**
- do sestupné aorty (pod místo koarktace) se dostává většina krve kolaterálami (například rozšířenými aa. intercostales, aa. thoracales internae…)

**Poslechový nález**

- systolický šelest
- zesílení II. ozvy srdeční

# 2. Cyanotické VSV

## 1. Transpozice velkých tepen

a) **izolovaná porucha**, kdy aorta odstupuje z PK a plicnice z LK — neslučitelné s životem, protože by se sériové zapojení změnilo v paralelní

b) **kombinovaná porucha**, kdy je navíc **přítomný defekt septa síní, defekt septa komor,** nebo **otevřený ductus arteriosus** — slučitelné s životem

## 2. Truncus arteriosus

= aorta a plicnice jsou spojeny v jednu velkou arterii — vtéká do ní krev z PK i LK

## 3. Fallotova tetralogie

- nejčastější cyanotická VSV; soubor poruch:
  1. **defekt septa komor**
  2. **aorta nasedající na defekt septa komor**
  3. **stenóza plicnice**
  4. **hypertrofie PK**
- na základě zúžení plicnice dochází k hypertrofii PK → tím je zvýšen tlak při systole v PK (čím je stenóza větší, tím vyšší je následný tlak v PK) → tím vzniká **pravo-levý zkrat** přes defekt septa komor → **venózní krev** se dostává z PK přímo do **aorty nasedající na defekt septa komor**
- čím **větší je odpor v systémové cirkulaci** (např. při fyzické námaze), tím větší je afterload pro LK a tím **méně se uplatňuje pravo-levý zkrat** a tím méně se dostává venózní krve do aorty — proto postižené děti někdy zaujímají polohu (**ve dřepu**), která jim zajišťuje zvýšený systémový odpor
- příznaky — hypoxemie → sekundární polycytemie → ↑sedimentace, ↑visozita + paličkovité prsty

**Poslechový nález**

- systolický šelest na podkladě zúžené plicnice
- II. ozva má jen aortální komponentu (je jen jedna), protože plicní je neslyšitelná

## 4. Eisenmengerův syndrom (komplex)

1. **defekt septa komor**
2. **aorta nasedající na defekt septa komor**
3. **dilatovaná pulmonální arterie**

- vzniká stejný mechanismus změny levo-pravého zkratu v pravo-levý jako u samostatného defektu septa komor (viz výše)
- příznaky — zprvu není cyanóza a je šelest, postupně, jak se zvyšuje odpor v plicní cirkulaci, šelest slábne, a jakmile se mění levo-pravý zkrat v pravo-levý, nastupuje i cyanóza; chronická hypoxémie vede k sekundární polycytémii a ↑viskozitě krve

**Poslechový nález**

- ↑**STK** v a. pulmonalis způsobuje zesílení plicní komponenty II. ozvy

## 5. Ebsteinova anomálie trikuspidální chlopně

- trikuspidální chlopeň je nadměrně vyvinuta + má sesunutý úpon k hrotu PK
- dochází ke zvětšení pravé síně a zmenšení pravé komory – atrializaci pravé komory
- v PS vzrůstá tlak z různých příčin:
  1. regurgitace krve přes trikuspidální chlopeň
  2. nedostatečná čerpací fce PK
  3. kontrakce atrializované části PK během systoly komor → převýší-li tlak v PS tlak v LS vzniká **pravo-levý zkrat** přes foramen ovale → **centrální cyanóza**

# 84 — Hlavní získané srdeční vady

**PŘÍČINY, PROJEVY, NÁSLEDKY, KOMPENZAČNÍ MECHANISMY.**

# Získané srdeční vady

- jedná se hlavně o vady chlopenní, dnes méně časté než v preantibiotické éře
- hlavní příčinou je akutní **revmatická horečka** (postreptokoková infekce), **endokarditida** a **degenerativní změny**
- chlopenní vady narušují tlakové gradienty v srdečních oddílech → tlakové gradienty se propagují se do přilehlé cirkulace (plicní/systémové)
- dělení získaných srdečních vad:
  1. **stenózy chlopní** — zužují otvor otevřené chlopně
  2. **insuficience (nedomykavost) chlopní** — průchozí pro krev po jejich uzavření → vedou tedy k regurgitaci krve
  - často se vyskytují současně stenóza i nedomykavost

## 1. Mitrální stenóza

- téměř vždy je to následek **revmatické endokarditidy po streptokokové infekci,** méně tromby, nádory, kalcifikace
- zúžení je způsobeno **fibrotickým ztluštěním** obou cípů chlopně, jejich **srůstáním v oblasti annulus fibrosus**, jejich **kalcifikací** a zkrácením chordae tendineae (šlašinky)

**Následky**

- tlakové **přetížení levé síně** a její dilatace → nebezpečí atriální fibrilace → důsledkem fibrilace je tvorba trombů → embolizace do systémového oběhu
- přetížení LS se přenáší i do plicních venul a kapilár → musí se zvýšit tlak v a. pulmonalis, aby byl udržen tlakový gradient → **postkapilární plicní hypertenze** → zvýšená **transudace tekutiny do intersticia až alveolů**, otevření **kolaterál** mezi funkční a nutritivní bronchiální cirkulací vede k **hemoptýze**

**Komplikace**

- **dilatace** LS (ovšem predisponuje k vzniku fibrilace), hypertrofie PK

**Příznaky**

- vysoký tlak v zaklínění (tj. nepřímo měřený tlak v LS)
- během diastoly LK je kvůli stenóze velký tlakový gradient mezi LS a LK → rychlé proudění krve zúženou mitrální chlopní → **nízkofrekvenční diastolický šelest**

**Poslechový nález** — auskultační trias

1. **zesílení I. srdeční ozvy**
2. **klepnutí při otevření mitrální chlopně (opening snap**
3. **po něm hrčivý šeles**

**EKG**

- **P-mitrale** (II, III, aVF), u významných stenóz obraz hypertrofie PK

## 2. Mitrální insuficience

- způsobena poškozením cípů chlopně (infekční endokarditidou), dysfunkcí papilárních svalů, přetržením vláken chordae tendineae nebo dilatací levého srdce, prolaps mitrální chlopně

**Následky**

- **regurgitace krve během systoly LK → objemové přetížení LK + tlakové a objemové přetížení LS**

### Akutní regurgitace

- při infarktu papilárních svalů, destrukci šlašinek při infekční endokarditidě
- LS není adaptovaná dilatací na zvýšenou náplň krve (její poddajnost není postupným rozpínáním zvětšena) → zpětný proud toku z LK do LS (během systoly komor) pak způsobí ↑**TK v LS**:
  - to sice omezuje vracející se množství krve do LS
  - propagace tlaku do plicní cirkulace → **překrvení plic až edém**

### Chronická regurgitace

- postupná dilatace LS → **snižuje se překrvení plic**, ale **snižuje se také SV**, protože se vlastně zvětší rozsah regurgitace
- dilatace → **riziko fibrilace**

**Klinické projevy**

- snížená výkonnost, únava (↓SV), dušnost (překrvení plic, edém)

**Poslechový nález**

- **holosystolický nález na hrotu** — propagace do axily

### Prolaps mitrální chlopně

- vzniká z velkého tlakového rozdílu mezi LK a LS v období systoly komory, typický u **Marfanova syndromu**

## 3. Stenóza aortální chlopně

- nejčastěji při degeneraci a kalcifikaci ao chlopně, častější u predisponované bikuspidální aortální chlopně

**Následky**

- ↑**afterload LK → koncentrická hypertrofie** z důvodu tlakového přetížení → ta vede k diastolickému „ztuhnutí komory“ → zvýšení nitrokomorového diastolického tlaku → propaguje se do LS a do plicního řečiště → **hypertrofie LS** (ta je důležitá pro dostatečné plnění LK během diastoly komor, a pokud vzniká fibrilace síní, významně to ↓SV)
- ↓**EF LK** — protože na konci systoly zůstává více krve v LK
- **prodloužené vyprazdňování LK** → arteriální systolický tlak narůstá pomalu (může být i snížen, protože krev vypuzená do aorty současně odtéká do periferních tepen)
- snížený STK → zmenšení rozdílu mezi diastolickým a systolickým tlakem (↓MAP)

**Klinické projevy**

- pulsus parvus et tardus (slabý puls s dlouhým trváním tepové vlny)
- závrať až synkopa při začátku fyzické aktivity (vazodilatace → pokles krevního tlaku → srdce není schopno zvýšit srdeční výdej)
- stenokardie, námahová dušnost
- někdy až příznaky LSS

**Poslechový nález**

- časný systolický klik, ejekční šelest nad aortální chlopní (crescendo-decrescendový)

# 4. Insuficience aortální chlopně

- vzniká poškozením cípů této chlopně **endokarditidou**, **revmatickým srdečním onemocněním**, **degenerativními změnami** nebo **dilatací aorty při Marfanově syndromu**, **syfilis**
- k regurgitaci dochází během diastoly

**Následky**

- objemové přetížení levé komory
- ↑**TO** o objem krve vracející se z aorty → ↑STK → tedy jde i o **tlakové přetížení LK**
- nitrokomorový tlak v LK se během diastoly rychle zvětšuje (protože se LK plní nejen z LS ale i vracející se krví z aorty) → vyprázdnění krve z LS do LK je dříve ukončeno (dřívější vyrovnání tlaků) → tlak v LS se stále zvyšuje
- naopak v aortě tlak v diastole rychle klesá → zhoršení perfuse koronárního řečiště → predispozice k ICHS

## Akutní regurgitace

- **způsobena infekční endokarditidou**
- LK není adaptována na zvětšený diastolický objem → významně se v ní ↑diastolický tlak
- v diastole je mitrální chlopeň otevřena → zvýšený diastolický tlak se propaguje do LS a do plicní cirkulace → akutní těžká **dušnost** + **edém plic**

## Chronická regurgitace

- dilatace levé komory, zvýšení její poddajnosti → to vede k tomu, že se v diastole nezvyšuje tak moc tlak, a tím se to ani nepropaguje do LS a do plicní cirkulace

**Klinické projevy**

- **dušnost**, **edém plic**
- ↑**STK** (↑SV) a ↓**DTK** (část krve se vrací zpět do dilatující se LK + periferní vazodilatace z nutričních důvodů)
- pulsace na arteriích zvýrazněná (**Corriganův puls**) — dáno velkým rozdílem mezi STK a DTK
- někdy **Quinckeho pulsace** — pulzace patrná při jemném stlačení v oblasti nehtového lůžka, protože je pulsace přítomna i v kapilárách
- pokles DTK v aortě → ↓perfúze koronárního řečiště
- **Mussetův příznak** — kývání hlavy s pulsací

**Poslechový nález**

- časný diastolický šelest , decrescendový
- na hrotě slyšitelný hrčivý **Flintův diastolický šelest** (šelest Austina Flinta) — vibrace předního cípu mitrální chlopně při retrográdním nárazu krve

# 5. Stenóza trikuspidální chlopně

- porevmatická, velmi vzácná

**Následky**

- ↑tlak v PS → hypertrofie PS
- zvýšená náplň krčních žil

**Kompenzace**

- hypertrofie PS

**Poslechový nález**

- opening snap (jako u mitrální stenózy) a diastolický šelest (sílí během inspiria — **Carvallův příznak**)

## 6. Insuficience trikuspidální chlopně

- příčinou je dilatace pravého srdce
- STK z PK se propaguje do PS a do velkých žil, na flebogramu vysoká vlna „v“ (ventrikulární)
- **pulsace jugulárních vén a jaterní pulsace**
- **systolický šelest zesilující během inspiria**

## 7. Insuficience pulmonální chlopně

- provází plicní hypertenzi značného stupně
- zdroj diastolického šelestu zesilujícího při nádechu

# 85 — Endokarditidy, myokarditidy, kardiomyopatie

**TYPY, PŘÍČINY, KLINICKÉ PROJEVY, KOMPENZACE. PATOFYZIOLOGIE PERIKARDU, SRDEČNÍ TAMPONÁDY.**

# Endokarditida

= zánět probíhající na endokardu, a to nejčastěji na endokardu chlopní

- dělíme je na:
  1. **infekční endokarditidy**
  2. **neinfekční endokarditidy**

## 1. Infekční endokarditidy (IE)

= zánět endokardu charakterizovaný přítomností **infekčních vegetací** (trombus s mikroorganismy) na chlopňovém a/nebo nástěnném endokardu

**Etiologické agens**

1. **takřka vždy $G^+$ bakt.** — viridující streptokoky, koaguláza-negativní staphylokoky (KNS), STAU, enterokoky
2. méně často mykotické endokarditidy (Candida, Aspergillus)

**Predisponující faktory**

- bikuspidální aortální chlopeň (normálně je trojcípá)
- stenóza plicnice
- otevřená tepenná dučej
- defekt septa komor (samostatný nebo součást Fallotovy tetralogie)
- dlouhodobě zavedené katetry
- oslabená imunita

**Predisponující pacient**

- drogově závislý (heroin nebo pervitin vytváří krystalky poškozující tricusp. chlopně)
- P se srdečními vadami
- P s umělou srdeční chlopní
- P po ortopedických OP s umělými náhradami, které mohou být sekundárně infikovány (KNS)

### Patogeneze

- IE předchází **poškzení endokardu** (endoteliální defekt) **turbulentním prouděním** — z tlakových důvodů je to častěji v levém srdci než v pravém → poškozený endokard vede k **agregaci trombocytů** a je **sekundárně kolonizován bakteriemi** (tomu samozřejmě předchází bakteriemie), také je pokryt nálety fibrinových vláken → výsledkem je vznik **infekčních vegetací**

**Důsledky a komplikace**

- destrukce postižené chlopně — perforace cípů, ruptura šlašinek, ruptura papilárních svalů → **regurgitace**
- narušení převodního systému
- embolizace vegetací → CNS, ledviny, slezina (do plic u IE PK) → infarkty, abscesy
- imunitní reakce s tvorbou **imunokomplexů** → usazují se v cévách, kloubech, glomerulech, v kůži → vyvolávají zde zánět
- zhojení může probíhat jako **fibrotické zjizvení** → stenóza

- Dělení infekční endokarditidy

### 1. Endocarditis maligna acuta (ulcerosa)

- infekční vegetaci tvoří trombus z destiček a fibrinu s bakteriemi, pod trombem je nekrotická tkáň s leukocytární infiltrací, hnisavou kolikvací nekrotické tkáně dochází ke vzniku ulcerací.
- makroskopicky jsou patrné jednak infekční vegetace, jednak nekrózy a ulcerace

### 2. Endocarditis maligna lenta (polyposa)

- infekční vegetace mají stejné složení, pod vegetacemi je nekróza, ale **nedochází v takové míře k hnisavé kolikvaci** (je jen mírná leukocytární infiltrace)
- makroskopicky mají vegetace **polyposní tvar**, ulcerace jsou méně výrazné

## 2. Neinfekční endokarditidy (NIE)

= zánět ednokardu charakterizovaný přítomností **sterilních destičkových trombů**

- vzniká při:
  - **a) <u>revmatické horečce</u>**
  - **b) SLE**
  - **c) u P s kachektizujícím onemocněním**

### a) Revmatická endokarditida

= **fibrinózní intersticiální zánět** — v akutní fázi se projevuje jako **endocarditis verrucosa** — tvorba bradavičnatých výrůstků na chlopních (hlavně mitrální a aortální) a dále na nástěnném endokardu především v LS)

- součást systémového onemočnění revmatické horečky (akutní zánětlivé onemocnění, které vzniká 2-4 týdny po streptokokové tonzilitidě či faryngitidě)
- mezi další postižené systémy u revmatické horečky patří **klouby (migrující arthritida), CNS (chorea minor), kůže (podkožní uzlíky, erythema marginatum)**
- postiženy jsou hlavně děti

**Komplikace**

- hojení vede ke **ztluštění a zjizvení chlopně a šlašinek** → vede ke stenóze a insuficience chlopně → často se projeví až po několika letech (10) po prodělání akutní endokarditidy a mohou vést k **srdečnímu selhání**
- vznik sekundárních infekcí na postižené chlopni (vznik subakutní endokarditidy)
- vzniku trombů, potažmo embolů na postižené chlopni

### b) Libman-Sacksova endokarditida

- **provází SLE**

- **neinfekční endokarditida může** také vzniknout jako součást **paraneoplastického syndromu** při **adenokarcinomu žaludku, pankreatu, žlučových cest, ovarií…**

# Myokarditida

= zánětlivé onemocnění kardiomyocytů, intersticia a cév myokardu

- když je navíc postižen i perikard (to bývá často) hovoříme o **perimyokarditidě**
- neléčená myokarditida může vést ke vzniku **dilatační kardiomyopatie**
- dělíme na:
    1. **infekční myokarditidy**
    2. **neinfekční myokarditidy**

## 1. Infekční myokarditidy

- příčiny — nejčastěji viry (coxsackieviry A, B, echoviry, polioviry, influenzaviry, adenoviry, rubeola, varicella, spalničky, HIV), vzácně bakterie (streptokoky), plísně, paraziti

## 2. Neinfekční myokarditidy

- příčiny:
    1. imunopatologické (revmatoidní arthritida, SLE)
    2. toxické
    3. post-radiační (po ozáření mediastina)
    4. idiopatické
- v myokardu dochází k **intersticiálnímu otoku**, **fibróze** a **lymfocytární infiltraci** → lymfocyty způsobují **myocytolýzu** → histologické změny vedou k extrasystolám, tachykardii, snížení síly stahu (+ projevy srdeční insuficience → únava, bolest hlavy, slabost, dušnost)
- v séru bude ↑CK-MB, ↑proteinů akutní fáze, ↑sedimentace, leukocytóza

**Klinický obraz**

- rozmanitý (od asymptomatického až po fatální se srdečním selháním)
- celkové příznaky — horečka, bolesti hlavy, bolesti v hrdle, únavnost, malátnost, bolesti svalů, zvracení, průjmy
- specifické příznaky — palpitace, dušnost, bolest v krajině srdeční, arytmie

# Kardiomyopatie

= **primární onemocnění myokardu provázené poruchou srdeční funkce, která se projevuje sníženou schopností kontrakce anebo dilatací myokardu**

- dělení dle strukturních změn:
  1. **hypertrofická**
  2. **dilatační**
  3. **restrikční**
- společným znakem všech 3 typů je **zvýšení tlaku v srdečních komorách v průběhu a na konci diastoly** → zvýšený nitrokomorový tlak v tomto období se (kvůli tomu, že jsou v diastole otevřeny atrioventrikulární chlopně) propaguje zpět do síní a do venózního řečiště
- v Nečasovi stojí, že funkce LK je postižena vždy, a proto LS bývá u těchto onemocnění pravidelně zvětšená

## 1. Hypertrofická kardiomyopatie

- vyznačuje se hypertrofií myokardu (ale toto je **primární onemocnění**, takže tady hypertrofie není výsledkem zvýšené tlakové nebo objemové práce), zejména **hypertrofií LK**
- hypertrofované je i **mezikomorové septum**
- systolická fce LK je normální nebo zesílená
- může probíhat dlouho latentně
- je zde **snížená schopnost dilatace LK** → nevytvoří se dostatečný prostor pro krev přitékající z plic → **nitrokomorový tlak se v diastole rychle zvyšuje** + na konci diastoly je **zvýšený** → propagace do LS → propagace do plic
- výsledkem je tedy:
  1. **dilatovaná LS**
  2. **kongesce (překrvení) plic**

**Komplikace**

- hypertrofie mezikomorového septa může **obturovat výtokovou část LK**
- změna morfologie srdce může způsobit **nedomykavost mitrální chlopně → regurgitace → snížený tepový objem**
- příčina **náhlé smrti** (i u sportovců), protože hypertrofie znamná zvýšené riziko vzniku komorové fibrilace

**Klinické příznaky**

1. **dyspnoe —** kvůli kongesci plic → snížení poddajnosti plic → větší dechové úsilí pro zachování tlakových změn
2. **stenokardie (anginózní bolest)** — hypertrofovaný myokard má vyšší nároky na $O_2$
3. **synkopa na začátku fyzické námahy** — obturovaná výtoková část LK totiž snižuje TO
4. **bezvědomí** — u náhle vzniklé fibrilace komor

**Etiologie**

- u familiární formy — **AD onemocnění**, při kterém je mutace nějakého genu (je jich mnoho), které vedou k poruše sarkomer (například mutace pro lehké nebo těžké myozinové řetězce, pro troponin T a I…)

## 2. Dilatační kardiomyopatie

- dilatovány jsou **všechny srdeční oddíly**, což je spjato s jejich **sníženou kontraktilitou** → postižena je hlavně **systolická funkce komor** (ale i jejich dilatace je nedostatečná – — kvůli většímu objemu krve) → **je ↓EF** (u LK pod 68% u PK cca pod 50%) → v komorách na konci systoly zůstává větší objem krve a během diastoly se tak komory naplní větším objemem krve → zvýší se nitrokomorový tlak během diastoly → propagace do síní a do žilního řečiště
- snížená kontraktilita LK → během systoly tlak nedosáhne takových hodnot → **systolická arteriální hypotenze**

**Příznaky**

- mohou nastat akutně (po intoxikaci) nebo chronicky — jsou to vlastně **obecné příznaky srdečního selhání:**
  - chladné končetiny, únava
  - tachykardie
  - ortostatická hypotenze se závratěmi
  - plicní edém, námahová dyspnoe až klidová dyspnoe, noční dyspnoe
  - zvýšená náplň krčních žil
  - otoky a ascites, hepatomegalie

**Kompenzace**

- dilatační kardiomyopatie se může rozvíjet latentně, díky **Frank-Starlingovu zákonu** a **↑aktivaci SNS** (↑TF) → tyto 2 kompenzační mechanizmy zvyšují SV
- jakmile SV klesá, aktivuje se RAA (zvýší se R a cirkulující volum) → to však **zhoršuje srdeční selhání** při dilatační kardiomyopatii, protože způsobuje další dilataci

**Komplikace**

- insuficience chlopní
- arytmie
- tvorba trombů v dilatovaných částech srdce → trombembolie

**Příčiny**

- idiopatická
- předchozí virová infekce s latentní myokarditidou
- **intoxikace alkoholem, kokainem, kobaltem**
- **hemochromatóza** (nahromadění železa poškodí myokard)
- **metabolická onemocnění**
- nahromadění amyloidu, sarkoidóza
- **AD, AR i X-vázané dědičné onemocnění**
- těhotenství

## 3. Restrikční kardiomyopatie

= **snížení poddajnosti srdce** → způsobuje zejména **dilatační poruchu**

- příčinou snížení poddajnosti srdce je **fibróza** při amyloidóze, sarkoidóze či gylkogenóze, následkem hemochromatózy či po ozáření
- je zkrácená doba, kdy je v komorách během diastoly nízký tlak
- EF je normální
- příznaky odvozené od zvýšeného venózní tlaku v obou řečištích + event. ↓TO

# Perikarditida

= zánětlivé onemocnění osrdečníku

- probíhá buď jako **akutní zánět s tvorbou výpotku** (nebezpečí tamponády srdeční), nebo jako **chronický zánět s fibrózou perikardu** (nebezpečí vzniku srůstů a konstrikce srdce)
- mezi dvěma listy perikardu je normálně 15-50 ml serózní tekutiny, o perikardiálním výpotku se bavíme, když je objem této tekutiny nad 50 ml
- perikarditidu dělíme na:
    1. **suchá perikarditida (pericarditis sicca)** — tj. chronický zánět s fibrózou
    2. **exudační perikarditida** — tj. akutní zánět s tvorbou výpotku

**Komplikace**

1. **infekce** — viry, bakterie
2. **hemoperikard** (komplikace AIM)
3. **nádory**
4. **AIO**
5. **idiopatické**

**Stádia**

1. **vazodilatace** → nahromadění serózní tekutiny
2. **↑permeabilita** → v tekutině vzrůstá obsah proteinů
3. **vycestování leukocytů** → hnisavá perikarditida

**Příznaky**

- kašel
- bolest na hrudi (zhoršuje se při výdechu a kašli)
- horečka
- třecí šelest
- abnormální EKG

**Komplikace**

- vznik jizev a srůstů vede k tzv. **konstriktivní perikarditidě** — omezuje roztažení srdce, omezuje diastolu, snížené plnění srdce → ↓TO → ↓SV

## Perikardiální výpotek

- perikardiální výpotek omezuje dilataci komor v diastole → zhoršuje plnění komor
- klinické příznaky tamponády závisí na rychlosti vzniku výpotku — tedy i velký výpotek může být klinicky němý, pokud vznikal pomalu

## Tamponáda srdeční

= akutní, život ohrožující stav, který bez intervence vede k selhání srdce a smrti

- vzniká, když tlak v perikardiální dutině dosáhne hodnoty diastolického tlaku v PK a středního tlaku v PS — v PK a PS jsou nižší tlaky, proto se útlak projeví dříve v pravém srdci
- příčiny — perikarditida, ruptura stěny srdce
- důsledky — hypotenze, rozšířené krční žíly, oslabení ozev

**Příznaky**

- tachykardie a další příznaky (dušnost, cyanóza, poruchy vědomí atd.)
- pulsus paradoxus — při inspiriu roztažené plíce ještě více utlačí srdce, proto paradoxně při nádechu ↓TK a puls je špatně hmatný a při výdechu ↑TK a puls je dobře hmatný

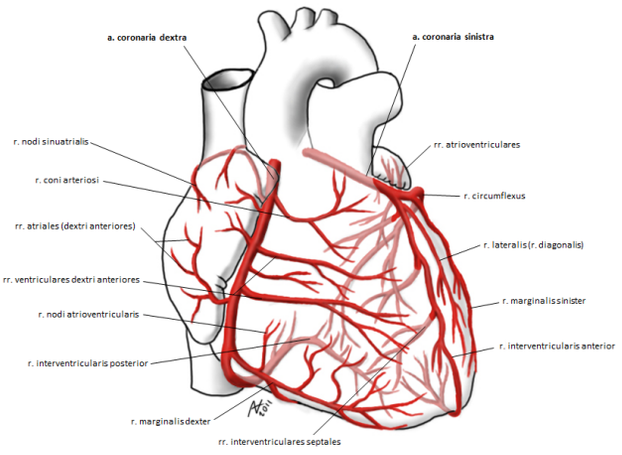
# 86 — Ischemie myokardu

**RIZIKOVÉ FAKTORY, PATOGENEZE VZNIKU, LOKÁLNÍ PROJEVY A DŮSLEDKY, MECHANISMUS ADAPTACE NA ZVÝŠENÁ SPOTŘEBY KYSLÍKU, PŘÍČINY A NÁSLEDKY ZÚŽENÍ KORONÁRNÍ ARTERIE.**

## Fyziologie

### Koronární arterie

- odstupují z conus arteriosus aorty
- levá koronární arterie (a. coronaria sin.), **LCA** — po krátkém průběhu se rozděluje na 2 větve:
    1. **r. interventricularis ant. (RIA)** — zásobuje přední stěnu LK, přední část komorového septa, přední část PK
    2. **r. circumflexus (RCx)** — zásobuje postranní a zadní část LK




- **pravá koronávní arterie (a. coronaria dx.), RCA** — zásobuje PK a zadní část LK

### Spotřeba $O_2$ v myokardu

- koronárními tepnami protéká 210–240 ml/min a obsah $O_2$ při fyziologické ventilaci je 200 ml/l
- průtok krve v izometrické fázi systoly může v drobných větvích klesat až k 0, protože tyto cévy jsou zanořeny do myokardu a při systole jsou stlačeny — tzn. krev může protékat koronárními arteriemi pouze v diastole, a proto je nezbytné dostatečné trvání diastoly (trvá 2x déle než systola)
- spotřeba $O_2$ myokardem je v klidu 8 ml/min/100 g a při těžké námaze až 70 ml/min/100 g
- existují 4 faktory rozhodující o spotřebě $O_2$ v myokardu:
    1. napětí stěny myokardu (dáno velikostí afterloadu)
    2. celková masa myokardu
    3. kontraktilita
    4. srdeční frekvence (při ↑TF se zkracuje diastola)

### Lokální regulárory tonu koronárních arterií

a) **vazodilatátory** — tj. víc krve pro myokard — **NO, adenosin, $PGI_2$ a $PGE_2$, vazoaktivní peptidy + neurohumorální mechanismus (hlavně katecholaminy — SNS)**

b) **vazokonstriktory** — tj. míň krve pro myokard — **endotelin, $TXA_2$, vazoaktivní peptidy**

- **koronární rezerva** — možnost zvýšit průtok krve myokardem, snížit odpor při zachovalém tlaku v aortě — průtok krve je znatelně (o více jak 25%) menší až při zúžení průsvitu o více než 60%

# Ischemická choroba srdeční (ICHS)

= **koronární nemoc, nemoc věnčitých (koronárních) tepen**

= **projev lokální tkáňové hypoxie až ischemie na podkladě patologického zúžení průsvitu koronární tepny** zásobující postiženou oblast myokardu

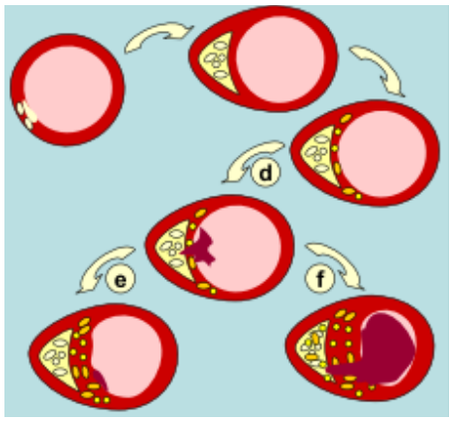
- ICHS odpovídá za asi polovinu všech úmrtí v rozvinutých zemích
- vedle snížené dodávky $O_2$ se může uplatňovat i **zvýšená spotřeba $O_2$** (zejména pak zvýšená tenze v myokardu z důvodu zvýšeného afterloadu — ten nastává například při stenóze aorty či při arteriální hypertenzi)
- příčiny ICHS:
  1. **ateroskleróza** — vůbec nejčastější příčina ICHS je **trombóza na pokladě aterosklerózy** — je z **95**% příčinou zúžení arterie, a tedy ICHS
  - další příčiny jsou vzácné:
  2. **spazmy**
  3. **arteritis** (**polyarteritis nodosa**, **Kawasakiho choroba**)
  4. **embolie**
  - velmi vzácná příčina:
  5. **trombóza koronární arterie bez aterosklerózy**

## Rizikové faktory ICHS

1. **kouření** (6x vyšší výskyt)
2. **DM** (4x vyšší výskyt)
3. **dyslipidemie** (hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie) (2x vyšší výskyt)
4. **arteriální hypertenze, obezita, ↓HDL**
5. **nízká tělesná aktivita**
6. **hyperfibrinogenemie, hyperhomocysteinemie, inhibitor aktivátoru plazminogenu (PAI-1), lipoprotein (a)**

## Patogeneze — postup okluze

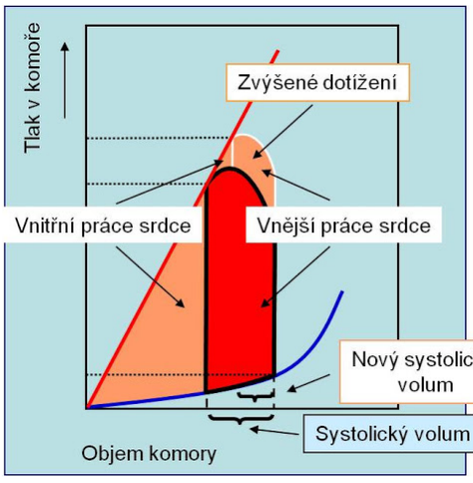
- **1. krokem je aktivace trombózy**
  - lokální dysbalance faktorů — podíl endoteliální dysfunkce (↓NO, ↓$PGI_2$) + podíl zánětu v aterosklerotickém ložisku
- **mikroskopická fisura, ruptura nebo exulcerace plátu → neúplně obturující trombus**
  - aktivace trombocytů zahrnuje agregaci, zvýšené uvolňování $TXA_2$, vazbu fibrinu na jejich glykoproteinové receptory GP IIb/IIIa → výsledkem je vznik primární hemostatické zátky
  - **koaguleace → fibrinová zátka**
- poté vzniká **úplně obturující trombus**
- podíl spazmu arterie — zde jako 1. fáze hemostázy (někdy vystupuje sám)
- ↑TF vede ke zkrácení diastoly, a právě během diastoly je myokard prokrvován
- může dojít k opětnému zprůchodnění ← mechanické terapeutické roztažení, místní aplikace fibrinolyticky působících látek




d) nestabilní plát, nástup trombózy
~ akutní koronární syndrom
- nestabilní angina pectoris
- AIM (forma non-Q-AIM)

e) stabilní plát anebo fibrotizovaný nástěnný trombus
~ angina pectoris
- stabilní
- spastická

f) masivní trombóza, okluze
~ akutní koronární syndrom
- forma Q-AIM




## Ukazatel spotřeby $O_2$ v srdci

- ukazatel spotřeby $O_2$ — plocha systolický tlak-objem — roste i při zvýšení dotížneí a koreluje se spotřebou $O_2$
- je za to odpovědný nárůst vnitřní práce při vzrůstu dotížení, zatímco vnější práce sama může při vzrůstu dotížení klesa
- vnitřní práce i zvýšení kontraktility stoupá, a to rovněž koreluje se spotřebou $O_2$

* toto umět nakreslit u zkoušky

## Příčiny a následky zúžení koronární tepny

- za obstrukcí dochází k vazodilataci (díky působkům) — pokud se v takové oblasti zvýší spotřeba $O_2$, mohou se objevit známky ischemie myokardu
  - tuto situaci může zhoršit vazodilatace v jiných částech myokardu, které nejsou omezeny zúžením → vyvolá zde ↓R, a tím přesměrovává tok krve do této části na úkor části postižené obstrukcí — tzv. **krádež krve**
- teprve zúžení větší než 60% lumen cévy redukuje průtok krve (o více než 25%)
- ↓koronární rezerva (schopnost ↑průtoku krve při nezměněném perfuzním tlaku)
- ↓ATP → anaerobní metabolismus — myokard už není schopen utilizovat laktát, dochází ke štěpení vlastních rezerv glykogenu (ale je jich málo, proto dochází k ↓ATP a ↓KP) → nedostatek energetických zdrojů jde ruku v ruce s nedostatkem $O_2$ (jako vždycky)
  - ↓ATP → poruchy Na/K-pump → výstup $K^+$ z buněk, vstup $Na^+$ a $Ca^{2+}$ do buněk → **částečná nebo úplná depolarizace v místě ischemie**
  - **přetížení buněk influxem $Ca^{2+}$** (pozdní následná depolarizace, DAD), **intracelulární hypokalemie** (časná i pozdní následná depolarizace, EAD i DAD), **acidóza** — všechny tyto faktory zvyšují riziko arytmií
  - paradoxní chování ischemické části myokardu — její vyklenování (zdravý myokard se stahuje silněji)
- ↓EF, ↓TO, ↑nitrokomorový tlak na konci diastoly
- **kardiogenní šok hrozí, pokud je poškozeno více jak 40% myokardu**
- **náhlý pokles relaxace myokardu snižuje poddajnost LK** → ↑DTK, který se propaguje přes mitrální chlopeň do LS a plic → kongesce plic, snížení poddajnosti (dušnost), LS se kontrahuje větší silou
- po vzniku jizvy dochází k remodelaci myokardu — aneurysma, vyklenutí částí stěny → selhání srdce

## Důsledky ischemie myokardu v závislosti na trvání

- zpočátku se stavy ischemie dostavují při zvýšené aktivitě
- k ireverzibilnímu poškození dochází, trvá-li úplné přerušení přívodu $O_2$ déle než 20 min → do této doby je nutná intervence, aby byla zachována možnost regenerace a obnovení funkce
- po 20 minutách se vyplavují dg. markery — zprvu jsou zjistitelné jen v koronárním venózním splavu, po 2-4 h jsou diagnostikovatelné v periferní krvi (**troponiny**, **CK-MB**, **Mb**)
- **nekróza se šíří <u>od endokardu k epikardu</u>** a celou tloušťku stěny obvykle prostoupí **za 6 h** (od této doby jsou makroskopicky patrné změny; do této doby je pro průkaz nezbytné speciální barvení)
- samozřejmě ↓EF a ↓SV již za **20 s**

## Dysfunkce myokardu

- nastává v momentě **poruch relaxace a kontrakce — již za 5 s po uzávěru cévy** (za tuto dobu už je nedostatek ATP)
  1. **hypokineze až akineze — snížení až vymizení kontrakce v ischemizovaném ložisku**
  2. **dyskineze — paradoxní systolické vyklenování v ischemizovaném ložisku**
  3. **hyperkineze — kompenzační zesílení kontrací v okolí v ischemizovaného ložiska**

## Mechanismus adaptace na zvýšenou spotřebu $O_2$

- mechanismem adaptace je **vazodilatace**
- regulace spotřeby $O_2$ a průtoku krve:
  1. **lokální autoregulace — adenosin, NO**, eikosanoidy, vazoaktivní peptidy
     - **při nedostatku $O_2$ a následně nedostatečné intenzitě oxidační fosforylace vzniká adenosin** (katabolit degradace ATP → ADP) — ten prostřednictvím receptorů zabraňuje vstupu $Ca^{2+}$ do buněk hladké svaloviny v medii koronárních arterií → vazodilatace
     - vazodilatátory koronární cirkulace (ATP, ADP, bradykinin, histamin, ACh) jsou často závislé na intaktním endotelu, ve kterém indukují tvorbu **NO** a **$PGI_2$**
     - NO stimuluje aktivitu guanylylcyklázy v buňkách hladké svaloviny → ↑cGMP → **IC ↓$Ca^{2+}$**
     - lokální porucha endotelu v místě poškození může snížit účinek vazodilatátorů — jestliže dochází v místě koronární cirkulace k adhezi a agregaci trombocytů, mohou zde být uvolňovány vazokonstriktory ($TXA_2$, serotonin)
  2. **nervové vlivy — sympatoadrenální stimulace (katecholaminy)**
     - v subepikardiálních koronárních cévách způsobují katecholaminy vazokonstrikci (α-adrenergní receptory)
     - v subendokardiálních koronárních cévách způsobují vazodilataci ($\beta_2$-adrenergní receptory)

## Omráčený myokard

= přechodné období, během kterého jsou základní funkce myokardu různě postiženy, přestože se plně obnovila jeho perfúze, je snížena kontraktilita a diastolická relaxace

- plně reverzibilní dysfunkce, podstata není jasná — snad porušení homeostázy IC Ca

## Hibernující myokard

- důsledek chronické hypoxie, která dlouhodobě a významně sníží funkční schopnosti myokardu
- projevem je dlouhodobě snížená kontraktilita a diastolická poddajnost
- strukturní změny kardiomyocytů — úbytek sarkomer, SR a perinukleární hromadění glykogenu
- oblast hiberujícího myokardu může imitovat jizvu

# 87 — Patofyziologie ICHS

**AKUTNÍ KORONÁRNÍ SYNDROM, ANGINA PECTORIS.**

# Ischemická choroba srdeční (ICHS)

= **koronární nemoc, nemoc věnčitých (koronárních) tepen**

= **projev lokální tkáňové hypoxie až ischemie na podkladě patologického zúžení průsvitu koronární tepny** zásobující postiženou oblast myokardu

- ICHS odpovídá za asi polovinu všech úmrtí v rozvinutých zemích
- vedle snížené dodávky $O_2$ se může uplatňovat i **zvýšená spotřeba $O_2$** (zejména pak zvýšená tenze v myokardu z důvodu zvýšeného afterloadu — ten nastává například při stenóze aorty či při arteriální hypertenzi)
- příčiny ICHS:
  1. **ateroskleróza** — vůbec nejčastější příčina ICHS je **trombóza na pokladě aterosklerózy** — je z **95**% příčinou zúžení arterie, a tedy ICHS
  - další příčiny jsou vzácné:
  2. **spazmy**
  3. **arteritis** (**polyarteritis nodosa**, **Kawasakiho choroba**)
  4. **embolie**
  - velmi vzácná příčina:
  5. **trombóza koronární arterie bez aterosklerózy**

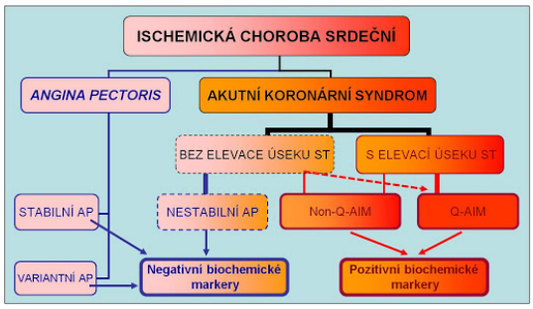
## Klasifikace klinických forem ICHS

**A) formy akutní**

1. **Akutní koronární syndromy (ACS)**
   — vznikají na podkladě nestabilního ateromu
   - **1.1. Nestabilní angina pectoris**
   - 1.2. Akutní infarkt myokardu (AIM)
2. Náhlá srdeční smrt

**B) formy chronické**

1. Asymptomatická ICHS
2. **Stabilní angina pectoris**
   — vzniká na podkladě stabilního aterosklerotického plátu
3. Stavy po IM
4. Dysritmická forma ICHS
5. Chronické srdeční selhání




## Diagnostika ICHS

- Dg. ICHS se opírá o 3 základní hlediska:
  1. anamnestické údaje a klinická symptomatologie — viz otázku 86
  2. dg. známky ischemie myokardu na EKG — viz otázku 89
  3. vyšetření biochemických laboratorních markerů ichemie myokardu v plazmě

# Plazmatické biochemické markery ischemie myokardu

- sérové hladiny kardiomarkerů obecně závisí na:
  1. **lokalizaci proteinu v kardiomyocytu**
     - při méně trvající ischemii se do plazmy uvolňují hlavně cytoplazmatické bílkoviny kardiomyocytů
     - při déletrvající ischemii se do plazmy uvolňují i strukturální bílkoviny kardiomyocytů → prvně se budou uvolňovat cytozolové proteiny, strukturní až později
     1. cytoplazmatické markery — **CK-MB**, **LD**, **Mb**, cytoplazmatické frakce cTnC, cTnI (kardiální izoforma TnC a TnI troponinu)
     2. strukturální markery — **cTnC**, **cTnI**
     3. mitochondriální markery — **AST** (resp. mitochondriální izoenzym)
  2. **na relativní molekulové hmotnosti**
     - proteiny s nižší molekulovou hmotností se uvolňují do plazmy rychleji
  3. **na biologickém poločase (tj. na rychlosti eliminace)**
     - menší molekuly jsou rychleji eliminovány

## Myoglobin (Mb)

- koncentrace v periferní krvi se zvyšuje za 2-4 h (někde se uvádí 0,5-2 h) po uzavření cévy
- negativita ještě po 4 h od vzniku bolestí svědčí spíše o záchvatu angíny než-li AIM
- výhodou je, že se uvolňuje nejdříve — vhodný pro časný záchyt (hodnotíme jeho negativitu)
- má 2 nevýhody:
  1. zvýšení přetrvává krátce (asi 24 h) = krátké dg. okno, pak se vrací k normě
  2. není zcela specifickým markerem — jeho zdrojem může být jakákoliv svalová tkáň v těle a rovněž se zvyšuje po fyzické zátěži

## Troponiny (cTnC, cTnI)

- pozitivní v periferní krvi po 3-4 h od vzniku bolestí, dosahuje vrcholu za 12-24 h, vrací se k normě za 7-14 dní
- používají se kardiální izoformy troponinu
- jsou to strukturální proteiny (ale menší část je i v cytoplazmě kardiomyocytu) — proto má taky cTnC bifázické zvýšení (1. je po uvolnění cytosolové frakce cca za 12 h; 2. zvýšení je po uvolnění cTnC z troponin-myosinového komplexu cca za 3 dny)
  - cTnI má ještě menší cytosolovou frakci, a proto u něj nebývá bifázické zvýšení
- je mnohem více specifičtější než Mb, ale přesto není specifičnost úplná (zvyšuje se při **poškození ledvin** aj.) + zvyšuje se rovněž po mimořádné fyzické zátěži (po maratonu třeba)
- vzestup troponinu (nebo lépe plocha pod křivkou vzestupu) koreluje s tíží poškození a s prognózou choroby

## CK-MB (myokardiální izoenzym kreatin-kinázy)

- je pozitivní po 3-4 h, dg. okno trvá asi 7 dnů
- CK-MB je přítomen i v kosterním svalu
- menší specifita než troponin — tak jako myoglobin může být zvýšen při nadměrné fyzické námaze, při renální insuficienci či při poškození kosterního svalstva

## LD $H_4$, $H_3M$ (laktát-dehydrogenáza)

- dnes obsolentní

## AST (aspartát-aminotransferáza)

- dnes obsolentní

# Angina pectoris

= přechodná srdeční bolest vyplývající z myokardiální ischemie

- retrosternální bolest, někdy se šíří do čelisti, krku nebo paží, může být také v epigastrie a v zádech
- symptomatologie — tlak, tíha, plnost, pocit stlačení, pálení, bolesti, dušnost

## 1. Stabilní námahová angina pectoris

- ischemické bolesti na prsou (**stenokardie**) vázané na zvýšenou námahu
- záchvaty vyvolává nedostatečná dodávka $O_2$ způsobená zúžením koronární tepny
- záchvat je přechodný, ustupuje po přerušení námahy a při odpočinku
- nevede k nekróze vláken, proto nenacházíme zvýšené biochemické markery
- dg. — anamnéza a zátěžová vyšetření (zátěžové EKG, zátěžová echokardiografie) + doplnění koronarografií

| Stupně angina pectoris — omezenní činnosti | |
|---|---|
| **Stupeň 1** | bolest při usilovné námaze, nikoliv při chůzi |
| **Stupeň 2** | bolest při rychlé chůzi do schodů, do kopce, chůzi do schodů krátce po jídle, při chladném počasí nebo větru, při emočním vypětí |
| **Stupeň 3** | bolest při chůzi normální rychlosti po rovině po 100-200 m, při stoupání do schodů z jednoho odpočívadla na druhé |
| **Stupeň 4** | bolest při jakékoliv běžné námaze, bolest i v klidu |

| Riziko zvratu do AIM při angina pectoris | |
|---|---|
| **Riziko AIM** | **Příznaky** |
| zvýšené | bolest nastupuje při menší námaze, nebo dříve; zvyšuje se TF, trvání nebo intenzita záchvatů bolesti; záchvaty bolesti jsou nové, poprvé se objevily v době <2 měsíce |
| vysoké | omezení stupně 3-4; bolesti v klidu a v noci; deprese ST ≤ 1 mm v několika svodech, věk nad 65 let |
| velmi vysoké | dlouhotrvající (>10 min) klidová bolest; příznaky SS (hypotenze, systolický šelest, S3), dynamické změny EKG (nové hluboké inverze T, ST≥1 mm), pozitivní biochemické markery |

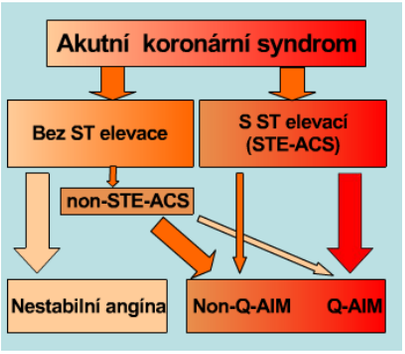
## 2. Spastická (variantní, Prinzmetalova) angina pectoris

- vzácná forma ICHS — Harrisonovy základy interny ji řadí mezi nestabilní anginu pectoris
- projevuje se přechodnými záchvaty bolestí, které nejsou vázány na námahu a objevují se v klidu
- za příčinu záchvatů se považují spasmy přívodné koronární tepny — postihují epikardiální úseky tepny
- dg. — přítomnost změn úseků ST na záznamech EKG pořízených v době záchvatu, koronarografický průkaz spasmů v době záchvatů; v záznamu EKG může mít i STE projevy, biochemické markery se nezvyšují

# Akutní koronární syndrom (ACS)

= pracovní název (dočasný), pod který se sdružuje **nestabilní angina pectoris** a **akutní infarkt myokardu** (AIM) — mají stejnou příčinu — **ruptura nestabilního aterosklerotického plátu v koronární tepně s nasedající intraluminální trombózou**

- právě trombus způsobuje akutní progresi již dříve přítomné stenózy koronární tepny nebo její uzávěr
- rozdíl mezi AIM a nestabilní anginou pectoris je v tom, zda dojde nebo nedojde k nekróze myokardu
- dg. u pacienta s ACS:
  1. naměřím-li STE či patologické Q
     = okamžitá indikace k zákroku
  2. nenaměřím-li STE → počkám na biochemické markery
  3. negativní markery → nestablní angina pectoris
  4. pozitivní markery → AIM




### Anamnéza a symptomy ACS

- výskyt >10 min epizody stenokardií v posledních 24 h
- bolest (nemusí být vždy, může chybět zejména u diabetiků)
- tachykardie
- slabost, nevolnost, nauzea, zvracení
- studený pot
- úzkost

## 1. Nestabilní angina pectoris

- ataky jsou vyvolány neúplně obturujícími překážkami (tromby), které se tvoří na nestabilních aterosklerotických plátech
- záchvaty (stenokardie) jsou **kratší** (obvykle 20 min) než u AIM a **chybí nekróza** (**nikdy není patologické Q a nezvyšují se biochemické markery**)
- stenokardie ustoupí spontánně nebo po aplikaci nitroglycerinu
- na EKG jsou reverzibilní ischemické změny — změny vlny T a úseku ST

## 2. Akutní infarkt myokardu (AIM)

1. **Non-STEMI** — AIM bez elevace ST úseku, ale s pozit. biochemickými markery
   - EKG němý AIM
   - s inverzí vln T
   - s depresí úseku ST
   - zpravidla se jedná o non-Q
2. **STEMI** (STE koronární syndrom) — AIM s elevací úseku ST a pozit. biochemickými markery
   - jen 15% všech atak
   - non-Q-AIM
   - Q-AIM (častější)

# 88 — Akutní infarkt myokardu

**MECHANISMUS VZNIKU, STÁDIA, DŮSLEDKY A KOMPLIKACE, DYSFUNKCE A REMODELACE KOMOR, PROJEVY NA EKG A V ZÁKLADNÍCH LABORATORNÍCH UKAZATELÍCH.**

# Akutní infarkt myokardu (AIM)

= **akutní nekróza okrsku kardiomyocytů** vznikající v **důsledku dlouhotrvající ischémie** — příčinou ischemie je nejčastěji náhlý uzávěr koronární tepny trombem na aterosklerotickém podkladě

## Patogeneze — postup okluze

- **1. krokem je aktivace trombózy**
  - lokální dysbalance faktorů — podíl endoteliální dysfunkce (↓NO, ↓$PGI_2$) + podíl zánětu v aterosklerotickém ložisku
- **mikroskopická fisura, ruptura nebo exulcerace plátu → neúplně obturující trombus**
  - aktivace trombocytů zahrnuje agregaci, zvýšené uvolňování $TXA_2$, vazbu fibrinu na jejich glykoproteinové receptory GP IIb/IIIa → výsledkem je vznik primární hemostatické zátky
  - **koaguleace → fibrinová zátka**
- poté vzniká **úplně obturující trombus**
- podíl spazmu arterie — zde jako 1. fáze hemostázy (někdy vystupuje sám)
- ↑TF vede ke zkrácení diastoly, a právě během diastoly je myokard prokrvován
- může dojít k opětnému zprůchodnění ← mechanické terapeutické roztažení, místní aplikace fibrinolyticky působících látek

## Hlavní buněčné změny po kritickém omezení přívodu krve a $O_2$

- ↓ATP → anaerobní metabolismus — myokard už není schopen utilizovat laktát, dochází ke štěpení vlastních rezerv glykogenu (ale je jich málo, proto dochází k ↓ATP a ↓KP) → nedostatek energetických zdrojů jde ruku v ruce s nedostatkem $O_2$ (jako vždycky)
  - ↓ATP → poruchy Na/K-pump → výstup $K^+$ z buněk, vstup $Na^+$ a $Ca^{2+}$ do buněk → **částečná nebo úplná depolarizace v místě ischemie**
  - **přetížení buněk influxem $Ca^{2+}$** (pozdní následná depolarizace, DAD), **intracelulární hypokalemie** (časná i pozdní následná depolarizace, EAD i DAD), **acidóza** — všechny tyto faktory zvyšují riziko arytmií
- hromadění laktátu s anaerobních pochodů → intra- i extracelulární acidóza v místě ischemie, šíří se i do okolí ložiska — vliv na vzrušivost a drářdivost vláken přímo nezasažených ischemií
- po dosažení kritické hranice ischemie dochází **po 20 min k nevratné nekróze** svalových vláken = infark myokardu — dochází k vyplavení cytoplazmatických složek spolu s dg. markery
  - nejdříve (tzn. nejdříve po 20 min) jsou zjistitelné jen v koronárním venózním splavu, později, jak jejich koncentrace postupně narůstá, je lze detekovat i v periferní krvi — zde je lze stanovit nejdříve po 2-4 h
- nekróza obvykle nezasahuje celé ložisko a celou tloušťku myokardu najednou — obvykle se šíří od endokardu k epikardu a od centra povodí příslušné tepny k periferii
  - průměrně trvá 6 h, než nekróza prostoupí tloušťkou celé stěny — velká část vláken tak může být včasnou léčbou zachována
- čím dřív je obnovena dodávka $O_2$, tím menší je rozsah poškození svalových vláken
- makroskopicky patrné patologické změny provázející ischemii myokardu vznikají až po 6 h, pokud nemocný umírá dříve, je pro histologický průkaz ischemie zapotřebí speciální barvení

## Dysfunkce myokardu

- nastává v momentě **poruch relaxace a kontrakce — již za 5 s po uzávěru cévy** (za tuto dobu už je nedostatek ATP)
  1. **hypokineze až akineze — snížení až vymizení kontrakce v ischemizovaném ložisku**
  2. **dyskineze — paradoxní systolické vyklenování v ischemizovaném ložisku**
  3. **hyperkineze — kompenzační zesílení kontrací v okolí v ischemizovaného ložiska**
- hlavním následkem časné dysfunkce je ↓EF a ↓SV — k ↓EF dochází už za 15 s po uzavření koronární arterie; klasifikace:

  EF > 55% — normální

  EF 45-55% — lehce snížená

  EF 35-45% — výrazně snížená

  EF < 35% — velký rozsah IM, špatná prognóza

  EF 15-20% — hodnoty kardiogenního šoku (poškození více jak 40% myokardu)

## Remodelace myokardu

- nekróza se hojí jizvou, zbytek komory je proto remodelován tak, aby kompenzoval výpadek zjizvené tkáně — při velkých nebo nevhodně umístěných jizvách je obtížné dosáhnout efektivní kompenzace
- přítomnost remodelace je prognosticky nepříznivým jevem, protože zvyšuje práci zachovalé svaloviny a ztěžuje vyprazdňování srdce → v dlouhodobém horizontu to může vést k SS
- remodelace má 2 hlavní formy:
  1. ložisková dilatace (aneuryzma) komory — může vést k ruptuře
  2. celková dilatace komory
- nejdůležitější preventivní opatření spočívají ve včasné rekanalizaci (umožňuje zachránit co nejvíce svaloviny) a snížení nitrokomorového tlaku (hlavně STK)

## Stádia AIM

1. **subendokardiální** (non Q)— endokard podléhá ischemii nejdřív
2. **intramurální** — ve stěně komory
3. **transmurální** (Q) — těžká forma postihující celou šíři stěny

## AIM bez elevací ST (NSTEMI)

- zahrnuje následující stavy:
  - non-Q-AIM
    - EKG němý AIM
    - AIM s inverzí vln T
    - AIM s depresí úseku ST
  - Q-AIM (velmi zřídka)

## AIM s elevacemi ST (STEMI)

- manifestuje se jako:
  - non-Q-AIM (malý počet případů)
  - Q-AIM (převažující počet případů)

## Diagnostika AIM

- **NSTEMI** — opírá se o zvýšené biochemické markery a klinické symptomy + výsledky ostatních vyšetření (echo, koronarografie); výjimečně se vyvíjí patologické Q (Q-AIM)
- **STEMI** — evidentní EKG známky perzistujících ST elevací a klinické symtomy
  - pacienti jsou okamžitě odesíláni na rekanalizaci cévy, aniž by se čekalo na laboratorní výsledky biochemických markerů (ta může dg. potvrdit i později)
- existují **klinicky němé IM** s náhodným dodatečným záchytem chronických změn (inverze T, deformace ST, patologické Q) na EKG (neplést s dg. nemé ischemie myokardu)

## Terapie AIM

- akutní opatření **MONAKO** — Morfin, $O_2$, Nitroglycerin, Aspirin, Klopidogrel, $O_2$
  - morfin — léčba bolesti
  - $O_2$ po dobu trvání dušnosti anebo bolesti
  - nitroglycerin — vazodilatace → ↓žilní návrat → ↓zátěže pro srdce → ↓spotřeba $O_2$
  - aspirin (ASA) — antikoagulancium pro zabránění další trombózy (rozžvýkat)
- **intervenční terapie** — obnovení dodávky $O_2$ nejlépe zajistí rekanalizační terapie
  - trombolýza — dnes na ústupu
  - **PCI** (perkutánní koronární intervence) — nejúčinnější a také nejčastější způsob terapie AIM — přes a. femoralis se zavede přístroj do koronární arterie, několikrát se nafoukne balónek, který má za cíl roztáhnout postiženou cévu + zavede stent
  - **CABG** (koronární arteriální náhradní štěp) — výjimečně ve velmi časné fázi AIM
- zklidnění pacienta
- β-blokátory při tachykardii — zabránění arytmií + antihypertenzivum

## Důsledky a komplikace AIM

- závisí na lokalizaci, rozsahu a postupu zjizvení
- komplikace dle prevalence:
  1. **arytmie**
     1. **primární arytmie** — nejčastější smrtelná komplikace AIM u pacientů, kteří ještě nebyli hospitalizování
     2. **sekundární arytmie** — mohou nastat při rozvoji srdečního selhání, kardiogenního šoku nebo při ruptuře myokardu
  2. **srdeční selhání** (s edémem plic, pokud je postižena LK) — výpadek části svaloviny snižuje SV, kritické snížení SV nastává při výpadku asi 30% svaloviny
     - pokud je postižena LK, budou projevy:
       a) **selhání dozadu** — kardiogenní plicní edém (↑tlak v zaklínění nad 25 mm Hg)
       b) **selhání dopředu** — těžká hypotenze až šok
  3. **dysfunkce papilárních svalů (popř. ruptura) → insuficience chlopně**
  4. **kardiogenní šok**
  5. **ruptura myokardu**
     a) **ruptura volné stěny → srdeční tamponáda**
     b) **ruptura septa → pravo-levý zkrat**
  6. **pseudoaneuryzma**
  7. **nitrosrdeční tromby → systémová embolie**
  8. **žilní trombóza → plicní embolie**

## Reperfuzní změny

### 1. Kyslíkový paradox

- tj. po reperfuzi ischemizované části se mnohem rychleji obnovuje funkce enzymů tvořících ROS (NADPH-oxidáza, xantin-oxidáza, CYP450) než funkce protektivních antioxidačních enzymů
- ROS vedou k lipoperoxidaci, poškození proteinů a NK → poškození a zánik buněk

### 2. Kalciový paradox

- přetížení Ca na podkladě ischemie (nedostatečná tvorba ATP → nedostatečná činnost Ca-pump)
- protektivně se dají podat β-blokátory kalciových kanálů

### 3. Zánět při AIM

- tkáňové makrofágy (v řádech minut) → zánětlivé cytokiny, aktivace endotelu
- neutrofilový infiltrát (v řádech hodin) → fagocytóza, respirační vzplanutí
- monocyty (v řádu dnů až týdnů)

# Zvláštní formy ICHS

## 1. Koronární syndrom X (mikrovaskulární angína)

= varianta stabilní anginy pectoris

- charakteristický dvojitě pozitivním zátěžovým testem (bolest + EKG změny), ale negativní angiografické vyšetření (a často také zátěžová echokardiografie) — tzn. má to příznaky anginy pectoris, ale nenacházíme organickou příčinu
- předpokládá se porucha malých arteriol (aterosklerózoou či funkční poruchou) snížující možnost dilatace (snižují koronární rezervu)

## 2. Němá ischemie myokardu

### a) Němá angina pectoris

= taková angina pectoris, kdy při zátěžovém EKG jsou EKG změny, ale není bolest

- příčinou chybění bolesti může být neuropatie (DM)

### b) Němý infarkt myokardu

= dodatečně zjištěný AIM (na základě náhodného EKG či echo vyšetření)

- důležité je, že i u AIM může chybět bolest — proto je spolehlivějším vodítkem dušnost, studený pot nebo slabost

# Projevy ACS na EKG

- **hlavním EKG markerem ACS je ST segment**
- **hlavním biochemickým markerem jsou troponiny**

### Akutní stenóza

- tzn. průtok krve koronární arterií je snížený, ale jinak zachovalý
- vzniká **subendokardiální ischemie**
- nevzniká transmurální nekróza, proto se ani neobjevuje patologické Q
- EKG — **STD** (méně často je ST v normě)

### Akutní okluze

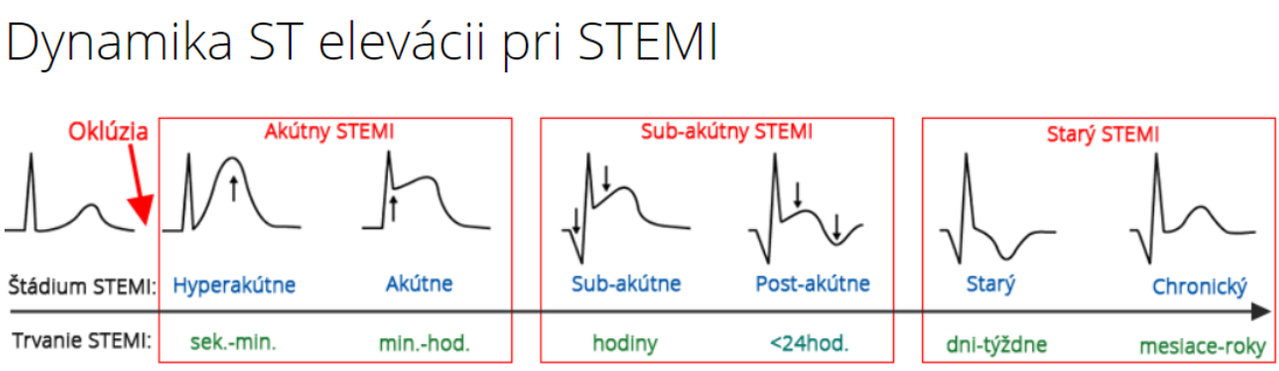
- tzn. průtok krve koronární arterií je zastavený
- vzniká **subepikardiální** ischemie
- již za 20 min vzniká **nekróza** a za asi 6 h je **nekróza transmurální**
- za 9 h se přidává **patologický Q kmit**
- EKG — **STE**

## NSTEMI

- nastává při subendokardiální ischemii, kdy je průtok arterií snížený
- na EKG mohou být tyto obrazy:
  1. **jen ST deprese (70%)**
  2. **inverzní T vlna (20%)**
  3. **STD + inverze T**
  4. **normální EKG obraz**
- NSTEMI vlastně dle EKG nelze rozlišit od nestabilní anginy pectoris (rozlišitelné jedině tím, že NSTEMI má **výšené kardiomarkery**, a to hlavně troponin)
- na EKG se NSTEMI nezobrazí, když je 1) hypertrofie LK, nebo 2) LBBB

## STEMI

- vzniká při subepikardiální ischemii, kdy je průtok zastavený
- nekróza je zprvu subepikardiální, ale postupně progreduje do transmurální nekrózy
- kmit R přecházející do elevovaného ST úseku je označován jako **Pardeeho vlna**
- chronologie:
  - **0 s akutní okluze — subepikardiální ischemie**
  - **do 5 min — hyperakutní vlny T**
  - **do 20 min — subepikardiální nekróza**
  - **do 6 h — transmurální nekróza**
  - **za 3-8 h — zvýšené troponiny**
  - **za 9 h — patologický kmit Q**



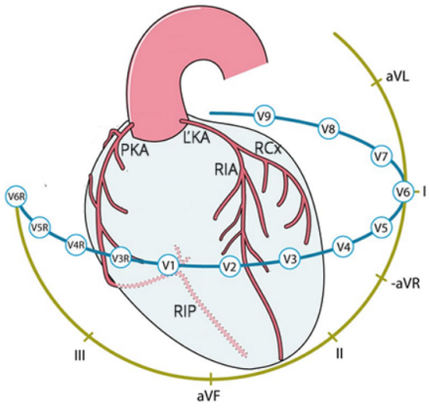

**EKG chronologie**

1. **akutní STEMI** — IM starý několik minut, max. hodin
   - na začátku (v prvních s až min) může být hyperakutní vlna T (hrotnatá vlna T)
   - za několik minut, max. hodin se objevuje ST elevace
   - nepozorujeme patologické Q
2. **subakutní STEMI** — IM starý několik hodin, max. dní
   - pozorujeme ST elevaci
   - pozorujeme patologický kmit Q
   - **subakutní přechází do starého (za několik dní až týdnů) a to je spjato s poklesem ST a možnou inverzí vlny T**
3. **starý STEMI** — IM starý několik dní až týdnů)
   - pozorujeme patologický Q kmit (tj. kmit Q roven či větší než ¼ R a roven či delší než 0,04s)
   - nepozorujeme ST elevaci
   - Současně u ST elevace můžeme pozorovat ST depresi v **recipročních (tj. protilehlých svodech)**

- **ST elevaci musíme pozorovat minimálně ve 2 sousedních svodech (stejně tak ST depresi)!**
  - lokalizovat na základě EKG lze pouze STEMI, nikoliv NSTEMI — lokalizace je na základě toho, ve kterém svodu se mi zobrazila patologie (viz tabulka)

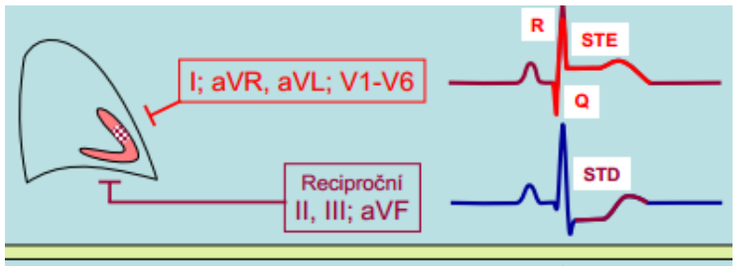
| Infarkt | ST elevácie | Recipročné zmeny | Okludovaná cieva |
|---|---|---|---|
| Septálny | V1-V2 | | RIA |
| Predný | V3-V4 (V2, V5) | II, III, aVF | RIA |
| Antero-septálny | V1-V4 | II, III, aVF | RIA |
| Laterálny | V5-V6 (I, aVL) | II, III, aVF | RCx |
| Vysoký laterálny | I, aVL | II, III, aVF | RIA |
| Spodný | II, III, aVF | V2, V3 (I, aVL) | PKA, RCx |
| Zadný | V7-V9 | V1-V3 | PKA, ĽKA |
| Pravej komory | V1, V4R | I, aVL | PKA |
| Predsieni | PTa (V5, V6, I) | PTa (I, II, III) | PKA |

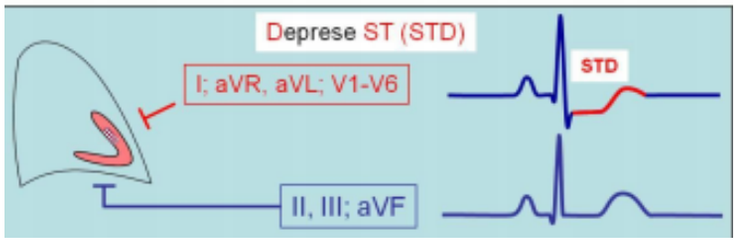
## Lokalizace IM

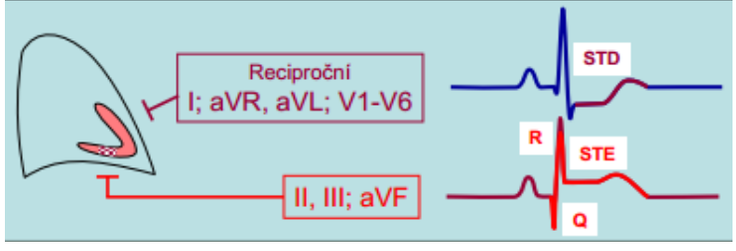


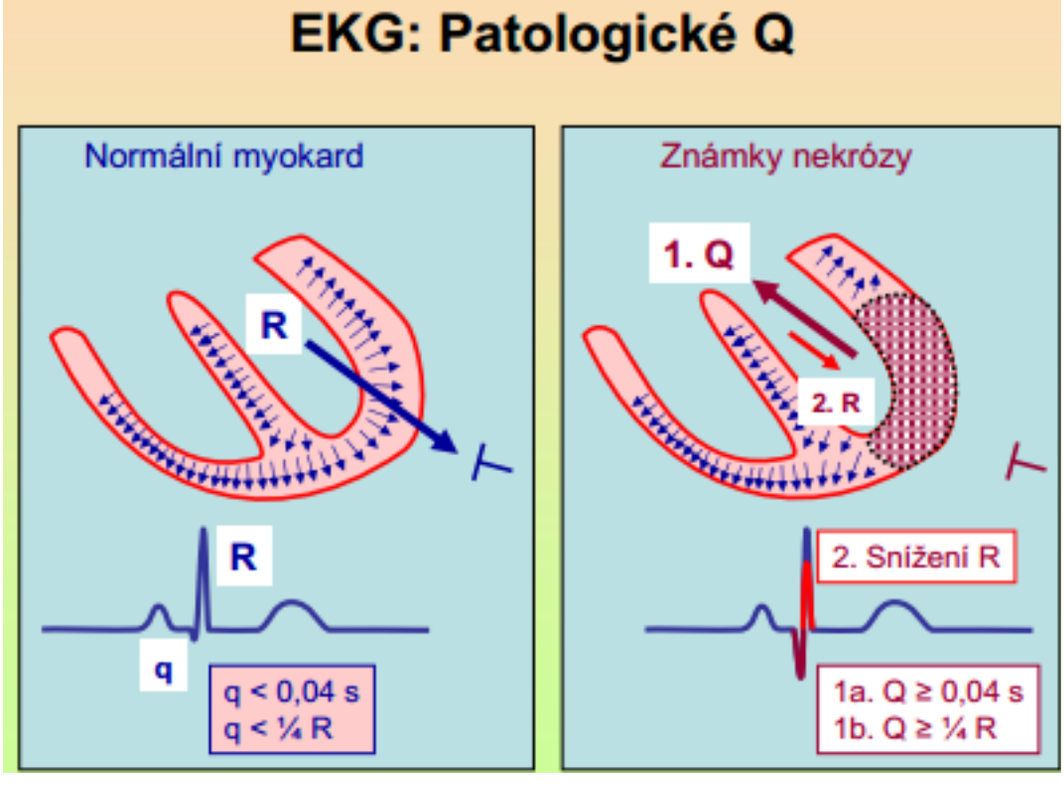

- **přední IM** (**RIA**) — změny ve svodech V3-V4, často i V2-V5
- **spodní IM** (**ACD**, **RCx**) — svody II, III, aVF
- **laterální IM** (**RD**) — svody I, aVL, V5-V6
- **pravý zadní** — dominantní kmity R ve svodu V1
- **neurčitý** — v případě non-Q-AIM, předešlých IM nebo malém rozsahu nekrózy

- **akutní změna — ST elevace + inverze T**
- **chronická změna — patologicky hluboký Q kmit**



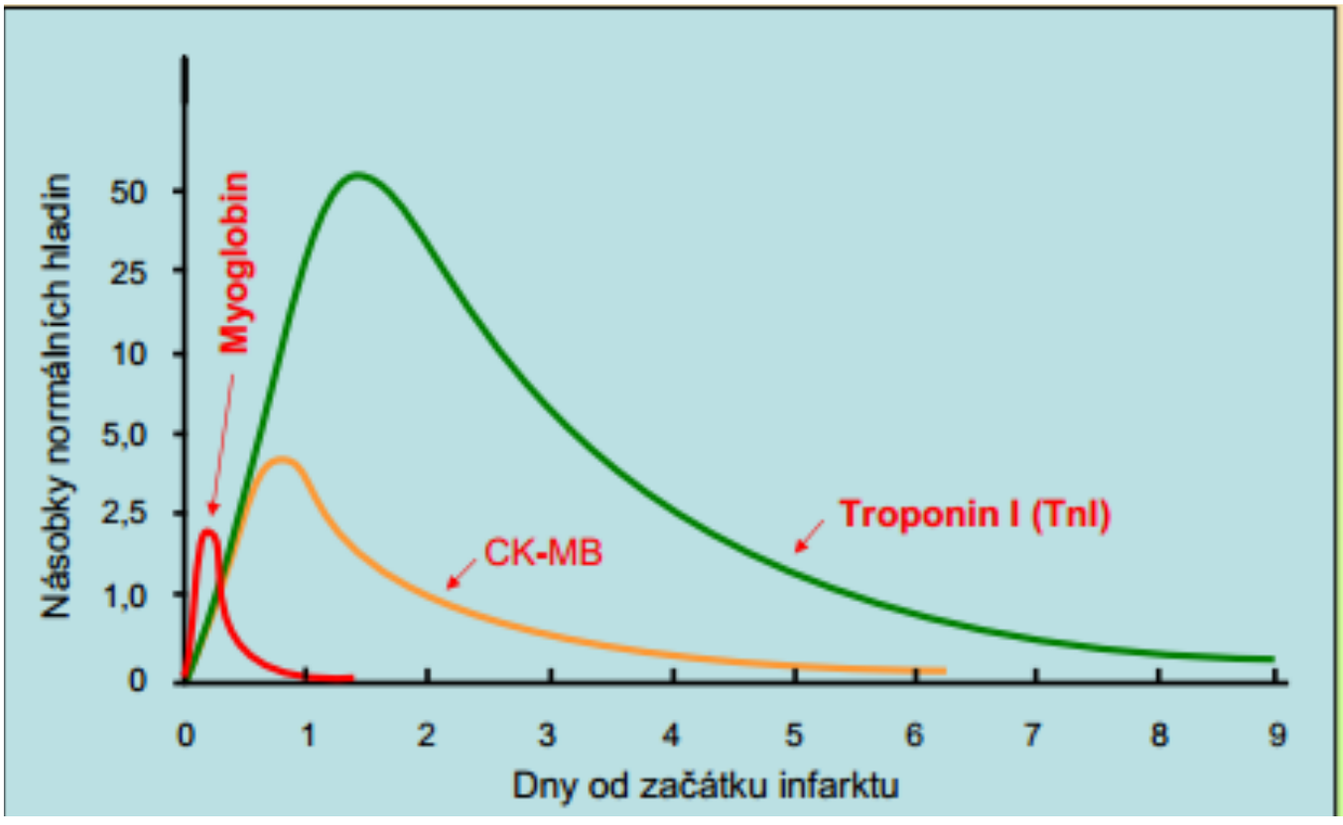



## Plazmatické biochemické markery ACS

- sérové hladiny kardiomarkerů obecně závisí na:
    1. **lokalizaci proteinu v kardiomyocytu**
        - při méně trvající ischemii se do plazmy uvolňují hlavně cytoplazmatické bílkoviny kardiomyocytů
        - při déletrvající ischemii se do plazmy uvolňují i strukturální bílkoviny kardiomyocytů → prvně se budou uvolňovat cytozolové proteiny, strukturní až později
        1. cytoplazmatické markery — **CK-MB**, **LD**, **Mb**, cytoplazmatické frakce cTnC, cTnI (kardiální izoforma TnC a TnI troponinu)
        2. strukturální markery — **cTnC**, **cTnI**
        3. mitochondriální markery — **AST** (resp. mitochondriální izoenzym)
    2. **na relativní molekulové hmotnosti**
        - proteiny s nižší molekulovou hmotností se uvolňují do plazmy rychleji
    3. **na biologickém poločase (tj. na rychlosti eliminace)**
        - menší molekuly jsou rychleji eliminovány

## Doporučený postup při podezření na AIM

- 2 odběry:
    1. rychlý — nejvýznamnější je **Mb**, hodnotíme hlavně jeho negativitu (tj. nezvýšenou hladinu), která vylučuje AIM — pozitivita znamená, že musíme provést 2. test
    2. definitivní — hodnotíme **troponiny**, CK-MB mass jedině v případě, že nemáme test na troponiny



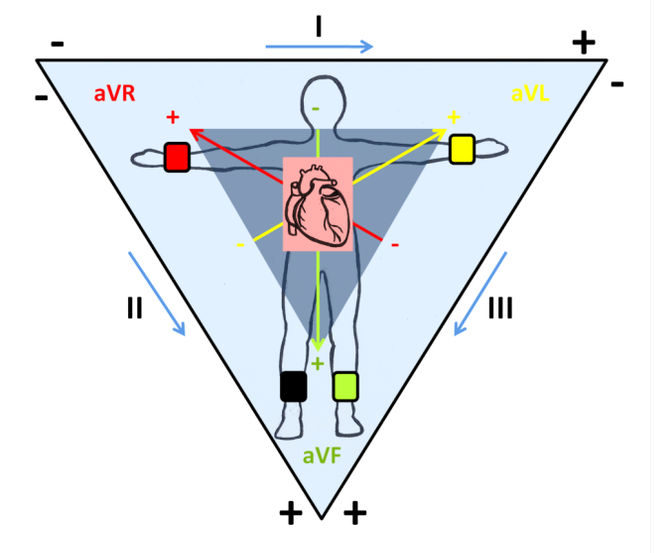
# 89 — Patofyziologické principy EKG

**PROJEVY VYBRANÝCH PATOLOGICKÝCH STAVŮ — NAPŘÍKLAD HYPERTROFIE SÍNÍ, RESP. KOMOR, KARDIOMYOPATIÍ, MYOKARDITID, IONTOVÉ DYSBALANCE, PŮSOBENÍ NĚKTERÝCH LÉKŮ, …**

## Princip EKG — pro patfyz přeskoč 12 stran

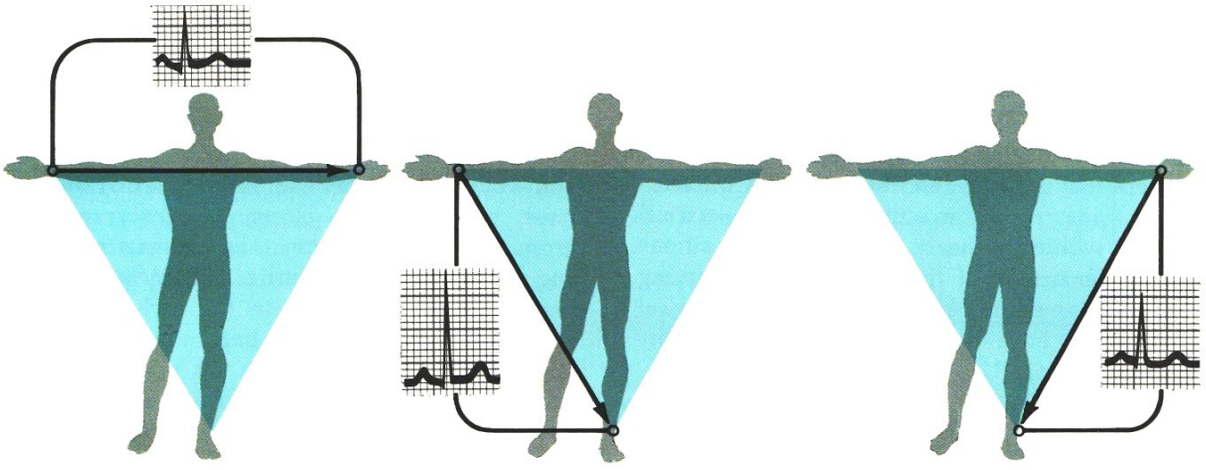
- EKG (**elektrokardiograf**) = přístroj na zaznamenávání elektrické aktivity srdce
  přístroj na měření se nazývá *elektrokardiograf* a záznam, který vytváří, *elektrokardiogram*
- tělesné tekutiny mají dobré vodivé vlastnosti — tělo je **objemový vodič**
  - elektrická aktivita srdce se projeví změnami elektrického napětí na povrchu těla
  - tyto změny vznikají sumací elektrických projevů všech kardiomyocytů
- **elektrický vektor** = součet změn membránových potenciálů všech kardiomyocytů v daném čase — tzn. v čase se mění a vektor vytváří EKG křivku
- záznam sestává z jednotlivých svodů = vznikají propojením dvou elektrod
  - **svod** = potenciálový rozdíl mezi dvěma elektrodami
  - EKG z jednoho svodu je graf velikosti průmětu elektrického vektoru v závislosti na čase
- EKG se snímá pomocí aktivní (explorativní) elektrody s indiferentní elektrodou na nulovém napětí (unipolární snímání), nebo pomocí dvou aktivních elektrod (bipolární snímání)
  - elektrody rozlišujeme:
    - **končetinové** — RA, LA, RL, LL
    - **hrudní** — V1-6
- **<u>úzus</u>** — depolarizace šířící se tělem směrem k aktivní elektrodě vytváří pozitivní výchylku, depolarizace šíříce se opačným směrem vytváří negativní výchylku

- v těle je v každném okamžiku součet napětí ve vrcholech rovnostranného trojúhelníku se zdrojem proudu ve středu roven nule
- takový trojúhelník (***Einthovenův***) lze aproximovat umístěním elektrod na obě paže a levou dolní končetinu — standardní končetinové svody
- jestliže tyto svody připojíme ke společné svorce, získáme indiferentní elektrodu, která zůstává na přibližně nulovém napětí



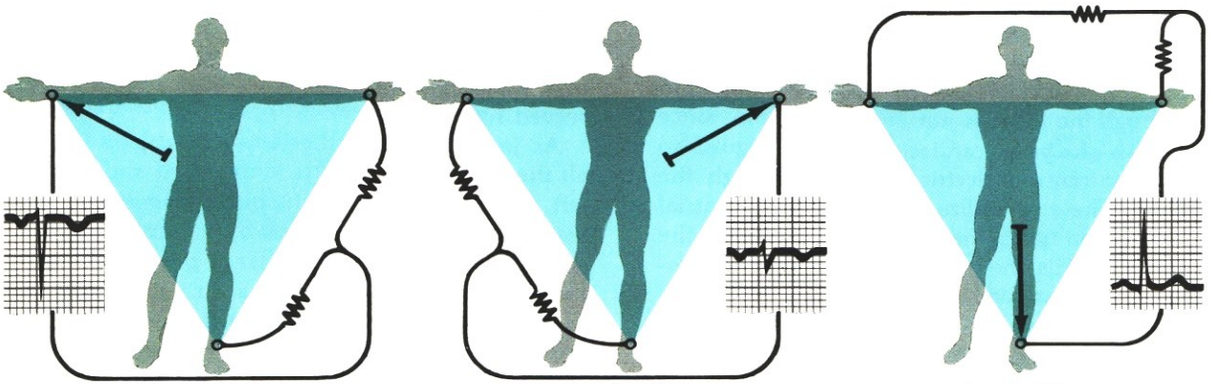
## Bipolární končetinové svody podle Einthovena

- svody vznikají propojením 2 končetinových elektrod
  - při bipolárním zapojení se měří rozdíl potenciálů mezi 2 aktivními elektrodami
- zobrazují aktivitu ve **frontální projekci**
- při standardním uspořádání jsou elektrody umístěné na obou horních končetinách a levé dolní končetině — na místech přibližných vrcholů rovnoramenného trojúhelníku — tvoří tzv. **Einthovenův trojúhelník** se srdcem umístěným ve středu
- **svod I** — mezi pravou a levou HK
- **svod II** — mezi pravou HK a levou DK
- **svod III** — mezi levou HK a levou DK



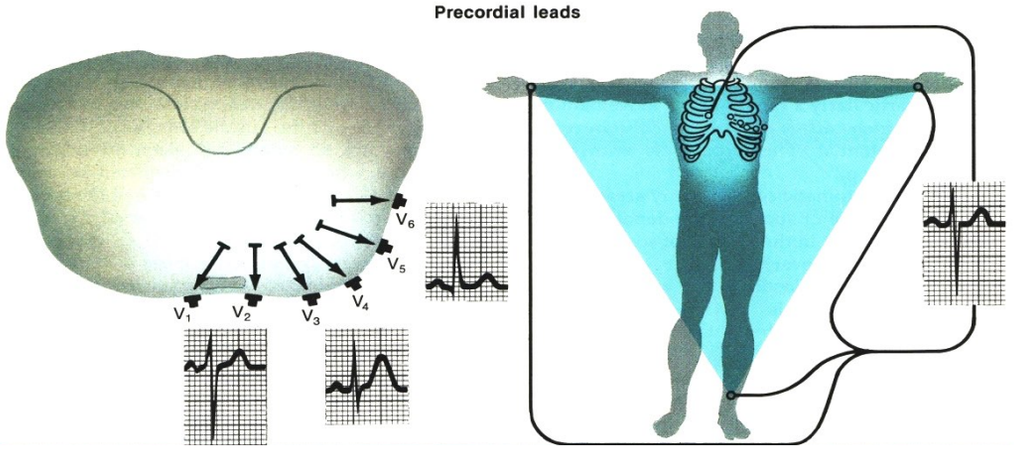
## Pseudounipolární zesílené končetinové svody podle Goldberga

- snímají změny potenciálu z jedné končetiny vůči zbylým dvěma — snímají rozdíl napětí mezi aktivní a indiferentní elektrodou
- zobrazují aktivitu ve **frontální projekci**
- původně měli tyto svody indiferentní nulovou elektrodu vytvořenou spojením všech tří elektrod přes odpor 5 kΩ do centrální svorky (stejně jako svody dle Wilsona) s aktivně umístěnou elektrodou na příslušné končetině — nevýhodou byla nízká amplituda kmitů — E. Goldberg modifikoval zapojení tak, že odpojil od centrální svorky vždy končetinu zapojenou současně na aktivní elektrodu — tím bylo dosaženo zvětšení amplitudy (písmeno „a” v názvech svodů pochází z anglického slova augmented, zesílený)
- **aVR** — z pravé HK
- **aVL** — z levé HK
- **aVF** — z levé DK

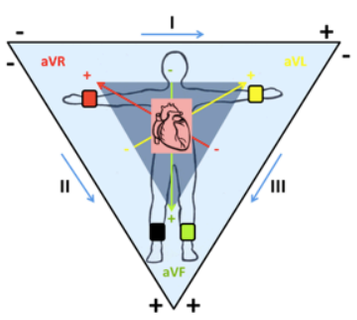
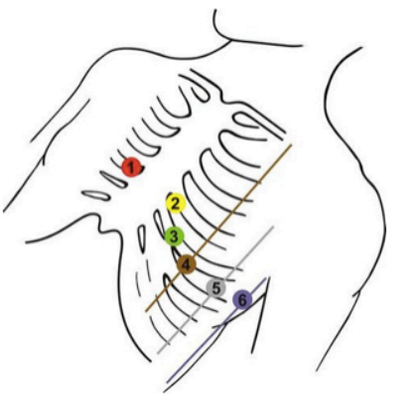


# Unipolární hrudní (prekardiální) svody podle Wilsona

- jsou mezi hrudní elektrodou a tzv. ***Wilsonovou svorkou*** (indiferentní, referenční elektroda, uměle vytvořena spojením 3 končetinových elektrod s odporem 5 kΩ, potenciál 0 V)
  - tzn. registrovaný potenciál je měřen danou hrudní elektrodou
- zobrazují aktivitu v **horizontální projekci**
- dohromady tedy umožňují prostorovou představu o elektrickém poli srdce
- **V1** — 4. mezižebří parasternálně vpravo
- **V2** — 4. mezižebří parasternálně vlevo
- **V3** — mezi V2 a V4
- **V4** — 5. mezižebří medioklavikulárně vlevo
- **V5** — v úrovni V4 v přední axillární čáře vlevo
- **V6** — v úrovní V4 ve střední axillární čáře vlevo

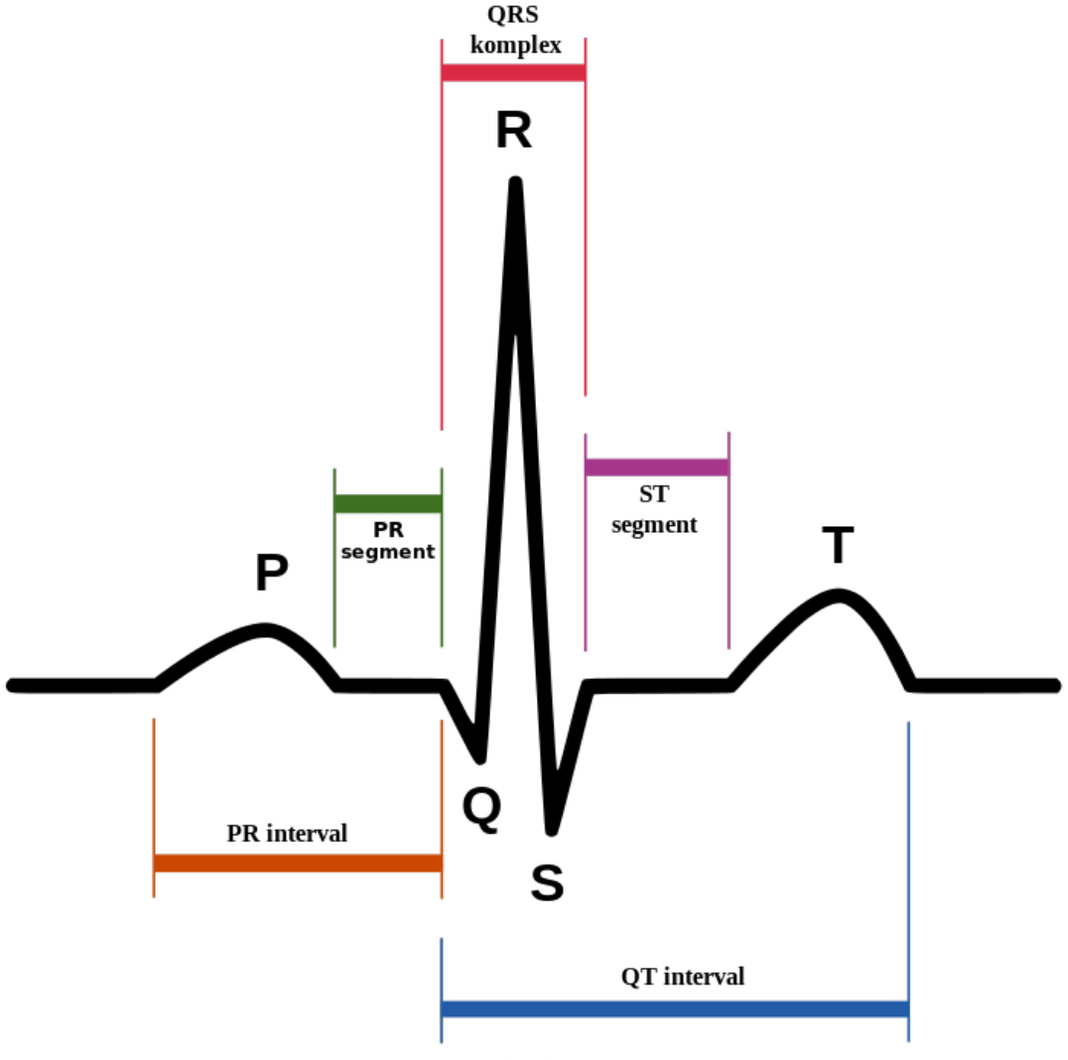



## 12-ti svodové EKG

| | svod | zapojení svodu | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| bipolární končetinové svody **Einthovenovy** | **I** | + | levá HK | − | pravá HK |  |
| | **II** | + | levá DK | − | pravá HK | |
| | **III** | + | levá DK | − | levá HK | |
| unipolární končetinové svody **Goldbergovy** | **aVR** | zvýšený svod na pravé HK | | | | |
| | **aVL** | zvýšený svod na levé HK | | | | |
| | **aVF** | zvýšený svod na levé DK | | | | |
| unipolární hrudní svody **Wilsonovy** | **V1** | 4. mezižebří parasternálně vpravo | | | |  |
| | **V2** | 4. mezižebří parasternálně vlevo | | | | |
| | **V3** | mezi V2 a V4 | | | | |
| | **V4** | 5. mezižebří medioklavikulárně vlevo | | | | |
| | **V5** | 5. mezižebří v přední axillární čáře vlevo | | | | |
| | **V6** | 5. mezižebří ve střední axillární čáře vlevo | | | | |

# EGK křivka

- principy vzniku křivky můžeme shrnout do 4 základních bodů
  1. elektrické pole srdce je vytvořeno sumací mnoha elementárních elektrických polí vzniklých v jednotlivých kardiomyocytech v průběhu akčního potenciálu tak, že část buňky je již depolarizována a část ještě ne — **dipól**
  2. **buněčný vektor směřuje od depolarizované části k polarizované**, tj. ve směru šíření AP je-li buňka zcela depolarizována (fáze plató) nebo polarizována (klidová fáze), vektor je nulový
  3. součtem všech buněčných vektorů v jednom okamžiku vznikne vektor, který prezentuje celé srdce v tomto časovém bodě — **elektrický srdeční vektor (ESV)**, jeho směr závisí na převládajícím šíření AP, velikost na počtu a strmosti nárustu dipólů
     v různých fázích srdeční revoluce je ESV rozdílný
  4. **amplituda výchylky**, která je naměřena v určitém EKG svodu, závisí pak jednak na velikosti okamžitého vektoru, jednak na jeho orientaci vůči tomuto svodu
- podle obecně přijaté koncence platí, že výchylka směrem nahoru se zapisuje, když se explorativní elektroda stává k indiferentní elektrodě pozitivní, a výchylka směrem dolů se zapisuje, když se explorativní elektroda stává negativní
  - jinými slovy směřuje-li depolarizace směrem k elektrodě, registruje se na ní kladná výchylka, směřuje-li depolarizace od elektrody, registruje se záporná výchylka
  - pro repolarizaci platí toto pravidlo obráceně!
- pokud vektor probíhá rovnoběžně s linií svodu, nedochází k žádné výchylce — na EKG registrujeme nulovou, tzv. izoelektrickou linii



## Vlna P

- **podmíněna depolarizací síní**
- výsledný směr okamžitého vektoru je **dolů doleva**
  - amplituda vektoru je relativně malá — 0-0,3 mV
  - protože tenká stěna síní obsahuje poměrně málo svalové hmoty
- normální délka trvání je **80-100 ms**
- při normální poloze srdce vzhledem k orientaci vektoru je největší ve svodu II

## Interval PQ

- **ukazatel síňokomorového převodu**
  - když dospěje vlna depolarizace do AV uzlu, dojde k zabrždění jejího dalšího postupu, což má význam pro oddělení systoly síní od systoly komor — tak, aby byla systola síní ukončena dřív, než začne systola komor
- na EKG se v této fázi zapisuje **izoelektrická linie**
- normální délka trvání je **120-200 ms**
  - na délce trvání se projevuje věk a tepová frekvence — u starších lidí může být interval fyziologický do 220 ms, u sportovců i výrazně delší

## Komplex QRS

- **vystihuje rozvedení vzruchu po komorách — důsledek depolarizace komor**
- po zadržení v AV uzlu přejde vzruch Hissovým svazkem a Tawarovými raménky na myokard mezikomorového septa a vyvolá depolarizaci ve směru od levé komory k pravé
  - okamžitý vektor míří **doprava dolů**
  - ve svodu I a II se píše negativní kmit Q, ve svodu III pozitivní kmit Q
- vzruch pak postupuje dále po převodním systému a vyvolává depolarizaci myokardu v oblasti srdečního hrotu
  - okamžitý vektor se otáčí **dolů doleva**
  - ve všech třech bipolárních svodech se píše pozitivní kmit R
- vzruch se následně šíří po pracovní svalovině obou komor, od endokardu (kde končí Purkyňova vlákna) k epikardu
  - směr okamžitého vektoru míří **doleva** (je dán především depolarizací myokardu mohutnější levé komory), v závěru depolarizace komor **doleva nahoru** (depolarizace bazálních částí levé komory, které se depolarizují jako poslední)
- normální délka trvání je **60-100 ms**
  - pozn.: rychlost šíření vzruchu na Purkyňových vláknech je rychlejší (asi 4 m/s) než v jiných částech převodního systému

## Kmit Q

- první negativní výchylka QRS komplexu
- normální kmit Q má amplitudu v rozsahu 0-25% kmitu R
- normální doba trvání je menší než **30 ms**

## Kmit R

- pozitivní výchylka následující po kmitu Q
- amplituda je závislá na místě snímání — může dosahovat několika mV, nebo může chybět
- normální doba trvání je **do 100 ms**

## Kmit S

- druhá negativní výchylka následující po kmitu R
  - chybí-li kmit R, označujeme tuto výchylku jako QS
- není to standardní výchylka, závisí na lokalizaci explorativní elektrody
- amplituda kmitu je 0-0,8 mV
- normální doba trvání je **do 50 ms**

## Interval ST

- časový úsek mezi koncem depolarizace a začátkem repolarizace komor
  - když se rozšíří depolarizace po celé svalovině komor, je po krátkou dobu elektrická aktivita srdce nulová (srdeční vlákna komor jsou ve fázi plató, mají tedy stejný elektrický náboj a nikde netečou žádné elektrické proudy)
- na EKG záznamu se píše interval ST jako **izoelektrický**

## Interval QT

- **reprezentuje elektrickou systolu — odpovídá trvání aktivace komor**
- tento interval se mění s tepovou frekvencí, s věkem a pohlavím jedince, s metabolismem minerálů (hlavně $Ca^{2+}$ a $K^{+}$) a je ovlivňován léky
- normální doba trvání je **340-420 ms**

## Vlna T

- **důsledek repolarizace komor**
- na fázi plató nazavuje repolarizace komorového myokardu, která narozdíl od depolarizace probíhá od epikardu k endokardu
  - protože je repolarizace děj elektricky opačný k depolarizaci, má sumační vektor směr od endokardu k epikardu stejně jako při depolarizaci
- je **konkordantní** (souhlasně výkyvná) s QRS komplexem, tedy většinou jde o pozitivní výchylku
- je velmi citlivým indikátorem stavu srdeční svaloviny
- normální doba trvání je **200 ms**
- napěťový rozsah je do 8,8 mV

## Vlna U

- nekonstantní vlna za vlnou T
- výskyt je závislý na tonusu vegetativního nervstva, minerálním metabolismu ($K^{+}$) a celé řadě dalších faktorů
- nejspíše je **způsobena repolarizací Purkyňových vláken**, které mají nápadně delší fázi plató ve srovnání s okolním myokardem
  - význam délky akčního potenciálu Purkyňových vláken spočívá v prodloužení jejich refrakterní fáze — fungují tak jako jednocestný filtr, který pustí vzruch jen jedním směrem, nikoliv zpět

# Hodnocení EKG záznamu

- při posuzování nejdříve určíme základní parametry, které se dají ze záznamu vyčíst — **rytmus**, **akce srdeční**, **frekvence**, **osa srdeční** (RAFO)
- dále následuje popis jednotlivých kmitů, vln, segmentů a intervalů
- standardní 12-ti svodové EKG popisujeme podle tzv. ***EKG desatera***:

## 1. Akce srdeční

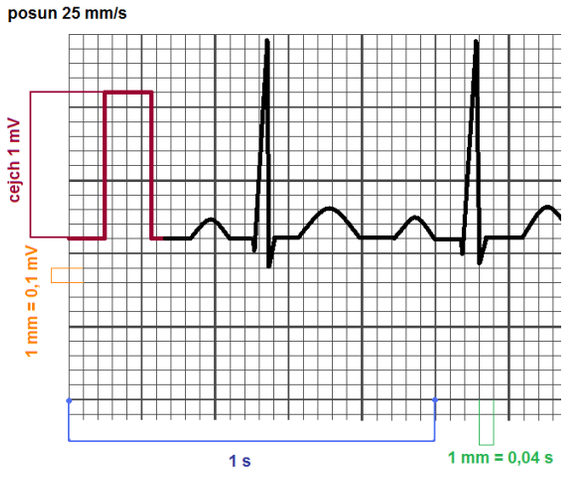
- **pravidelná**
  - v případě, kdy je vzdálenost R-R konstantní
- **nepravidelná**
  - vzdálenost R-R je různá (extrasystola)

## 2. Rytmus

- **sinusový rytmus** — fyziologický rytmus, vzruch vzniká v SA uzlu
  - **vzdálenost R-R je konstantní** — pravidelná akce srdeční
  - **přítomnost P vlny**
- **junkční** (nodální) **rytmus** — vzruch vzniká v AV uzlu, frekvence 40-60/min

## 3. Frekvence

- normální frekvece **60-90/min**
- **tachykardie** — frekvence > 90/min
- **bradykardie** — frekvence < 60/min
- <u>výpočet frekvence:</u>
  - rychlost posunu papíru — **25 mm/s**
  1. určíme vzdálenost R-R v mm
  2. vzdálenost R-R v mm převedeme na sekundy kdy **1 mm = 0,04 s**
  3. vydělíme 60 s zjištěným údajem v s
  4. získáme hodnotu srdeční frekvence




## 4. P vlna

- **pozitivní** / **negativní**
  - pozitivní ve svodech I, II, aVF a V2-V6
  - pozitivní, negativní či bipolární ve svodech III, V1 a aVL
  - negativní ve svodu aVR
- doba trvání **80-100 ms**
- amplituda do 0,25 mV

## 5. PQ interval

- doba trvání **120-200 ms**

## 6. QRS komplex

- doba trvání **do 110 ms** — štíhlý / široký
- **přítomnost a trvání Q kmitu** (do 0,03 s)
  — výjimkou je svod aVR
- **Sokolowovy indexy** (Sokolowova-Lyonova kritéria hypertrofie komor)

## 7. ST úsek

- **elevace** / **deprese**
  - elevace je normální, pokud:
    - nepřesahuje 0,1 mV ve svodech I, II, III, aVR, aVL, aVF
    - nepřesahuje 0,2 mV ve svodech V1-V6
  - deprese pod izoelektrickou linii je vždy patologická

## 8. T vlna

- fyziologicky je konkordantní (tj. stejná polarita jako QRS)
- popisujeme ve svodech I, II, III, aVR a V3-V6, norma:
  - I, II — pozitivní, konkordantní
  - III — konkordantní (polarita není důležitá)
  - aVR — negativní
  - V3-V6 — pozitivní
- hrotnatá (gotická) T vlna je typická pro akutní IM

## 9. QT interval

- doba trvání **0,25-0,5 s**

## 10. Elektrická osa srdeční (EOS)

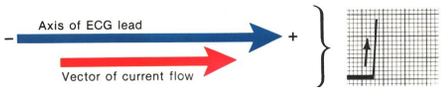
viz dále

# EKG křivka v různých svodech

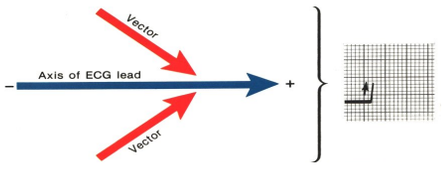
- u unipolárních svodů platí — směřuje-li depolarizace směrem k elektrodě, registruje se na ní kladná výchylka, směřuje-li depolarizace od elektrody, registruje se záporná výchylka
  - pro repolarizaci platí toto pravidlo obráceně!
- pro bipolární svody platí analogická pravidla — směřuje-li průmět depolarizačního vektoru ke kladnému pólu svodu, píše se ve svodu kladná výchylka a naopak
  - směřuje-li průmět repolarizačního vektoru ke kladnému pólu svodu, píše se ve svodu záporná výchylka a naopak
- pokud vektor probíhá rovnoběžně s linií svodu, nedochází k žádné výchylce — na EKG registrujeme nulovou, tzv. izoelektrickou linii

- EKG graf je v průběhu každé srdeční revoluce postupně vytvářen projekcí vektorů vůči snímajícím svodům
- **velikost a směr vektoru**, znázorňujícího průběh depolarizace (repolarizace) jednotlivých částí myokardu v čase (rychlost zápisu) je rozhodující pro orientaci, tvar a velikost jednotlivých částí EKG křivky

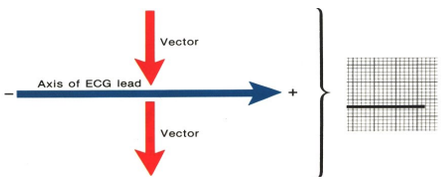
1. vektor zobrazující průběh potenciálu je rovnoběžný se svodem a orientovaný ve směru snímající elektrody (+)
   - projekce tohoto vektoru odpovídá velikosti kladné výchylky na EKG grafu (nad izoelektrickou linií)



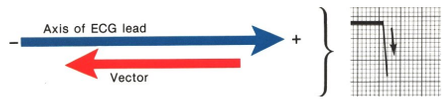

2. vektor zobrazující průběh potenciálu není rovnoběžný se svodem a je orientovaný ve směru snímající elektrody (+)
   - projekce tohoto vektoru odpovídá velikosti kladné (ale menší) výchylky na EKG grafu



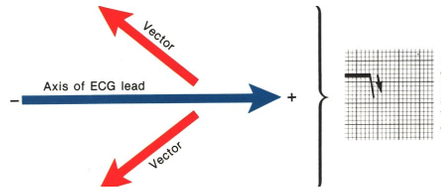

3. vektor zobrazující průběh potenciálu je kolmý na příslušný svod
   - projekce tohoto vektoru odpovídá izoelektrické linii na EKG grafu (nulová výchylka)



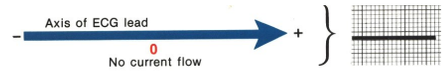

4. vektor zobrazující průběh potenciálu je rovnoběžný se svodem, ale je orientovaný v opačném směru od snímající elektrody (–)
   - projekce tohoto vektoru odpovídá velikosti záporné výchylky na EKG grafu



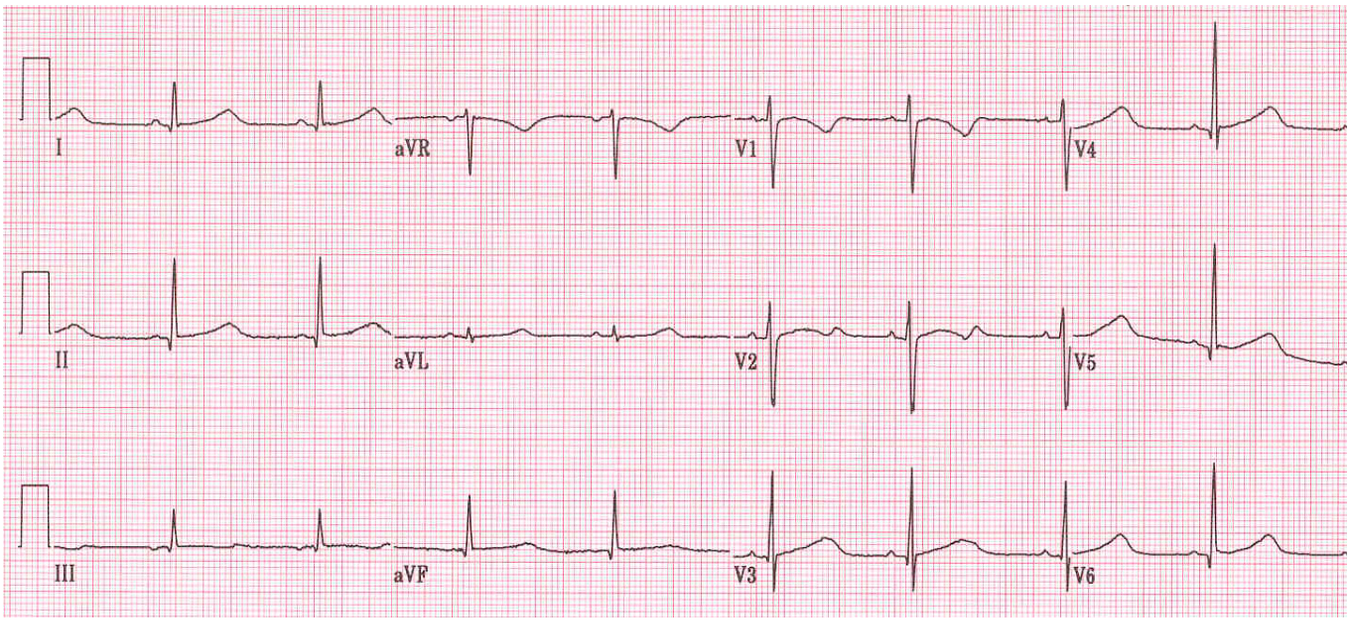

5. vektor zobrazující průběh potenciálu není rovnoběžný se svodem a je opačně orientovaný ve srovnání s bodem 2.
   - projekce tohoto vektoru tedy vytváří inverzní situaci ve srovnání s bodem 2.




6. soustava nevytváří žádný potenciál, proto nulový vektor je na záznamu zobrazen izoelektrickou linií



- pro interpretaci tvaru křivky v každém svodu je nutné zvážit posloupnost depolarizace jednotlivých částí srdce a vzájemnou polohu srdce a elektrody
  - síně jsou v hrudníku uloženy vzadu
  - komory tvoří bázi a přední stěnu srdce, pravá komora je přitom vzhledem k levé uložena anterolaterálně
- **svod aVR** se „dívá" do dutiny komor
  - síňová depolarizace, komorová depolarizace i repolarizace komor postupují od explorativní elektrody, a proto **vlna P, komplex QRS a vlna T jsou v tomto svodu všechny negativní** (tj. zapisují se dolů)
- **svody aVL a aVF** se dívají na povrch komory a výchylky jsou proto převážně **pozitivní** nebo bifázické
- **ve svodech V1 a V2 chybí kmit Q**
- iniciální částí komplexu QRS je malá výchylka nahoru, protože depolarizace komor se nejprve šíří střední částí septa zleva doprava směrem k explorativní elektrodě — vlna podráždění se pak stáčí septem dolů do levé komory, tj. od elektrody, a vytváří velký kmit S
  - nakonec se znovu obrací pokél komorových stěn vzhůru k elektrodě a křivka se vrací k izoelektrické linii
- naproti tomu svody z levého prekordia (V4-V6) mohou mít malý iniciální kmit Q (depolarizace septa zleva doprava), po ní velký kmit R (depolarizace levé komory) a nakonec malý kmit S ve V4 a V5 (pozdní depolarizace směřující k AV junkci)
- poloha srdce je i u zdravých osob značně variabilní a charakteristicky ovlivňuje konfiguraci EKG obrazu



# Elektrická osa srdce (EOS)

- **odpovídá směru maximálního okamžitého vektoru depolarizace ve frontální rovině**
- srdeční osu určuje **uložení srdce v mediastinu**, **morfologie funkčního myokardu komor** a **postup jeho depolarizace**
- myšlená přímka, která směřuje od srdeční báze k hrotu
  - směr srdeční aktivity je 3D — EOS je jeho 2D projekce
- podle ní lze přibližně určit polohu srdce v mediastinu
  - při poškození myokardu nebo při převodových poruchách může být srdeční osa výrazně odlišná od polohy srdce

## Určení EOS

- nejsnáze ji určíme z bipolárních končetinových svodů (I, II, III) uspořádaných do Einthovenova trojúhelníku
- postup:

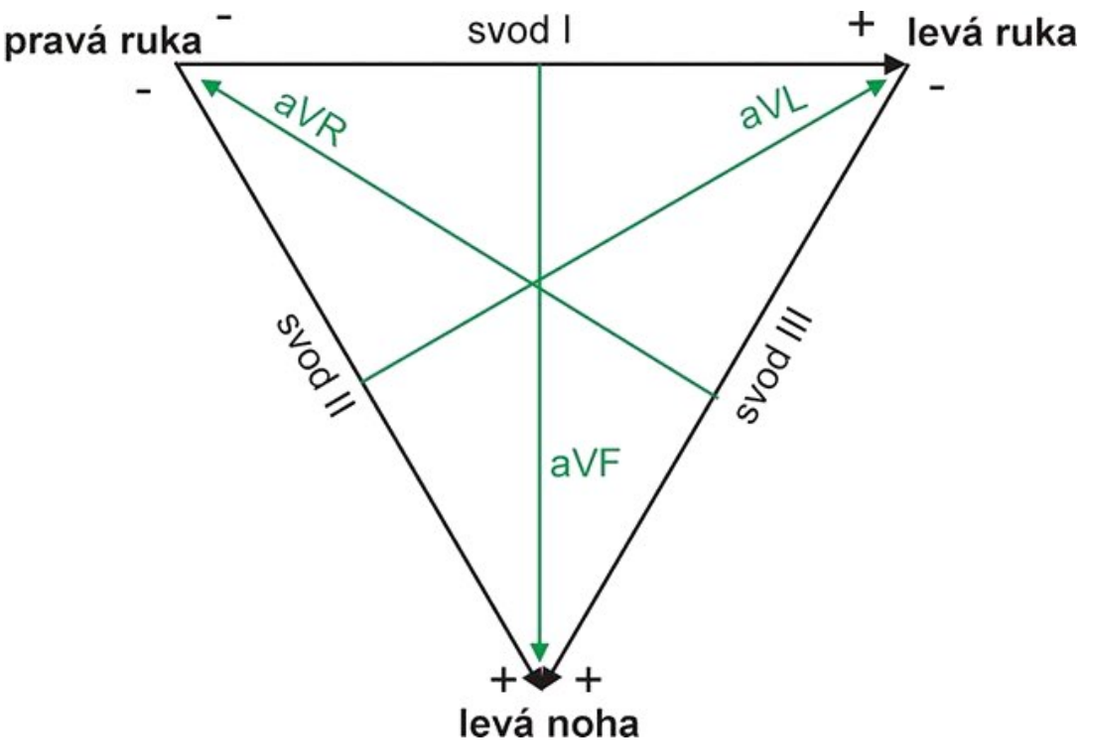
1. nejprve stanovíme velikost vektorové složky depolarizace ve svodech I, II a III
   — změříme výšku jednotlivých kmitů v QRS komplexu
   — od pozitivní výchylky R kmitu odečteme negativní výchylky kmitů Q a S
2. výslednou hodnotu naneseme pro všechny svody na příslušnou stranu trojúhelníku tak, že:
   — je-li výsledná výchylka kladná, směřuje vektor od záporného pólu svodu ke kladnému
   — je-li výsledný výchylka záporná, směřuje vektor od kladného pólu svodu k zápornému
3. směr elektrické osy srdeční je určen spojnicí počátku souřadnicového systému a průsečíku kolmic na jednotlivé strany trojúhelníku v místě konců vektorů

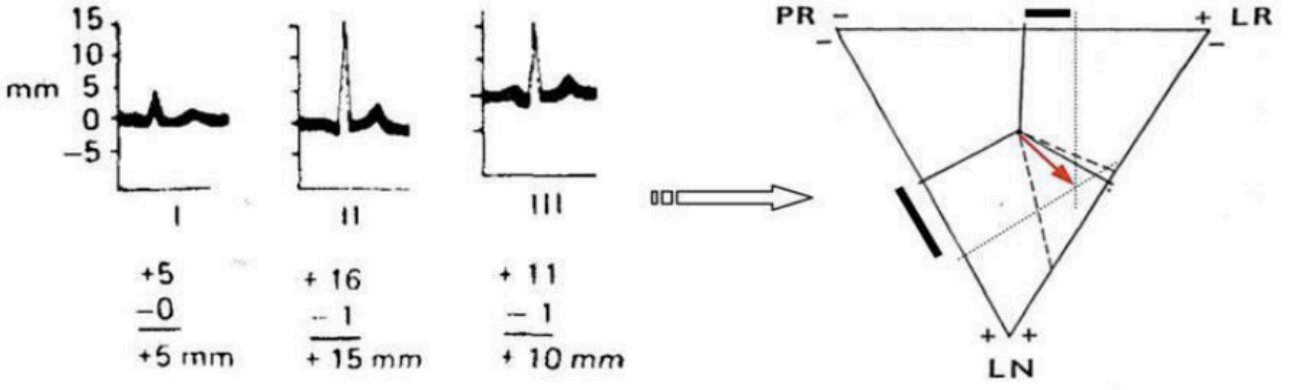
- ještě jednou a polopatě:

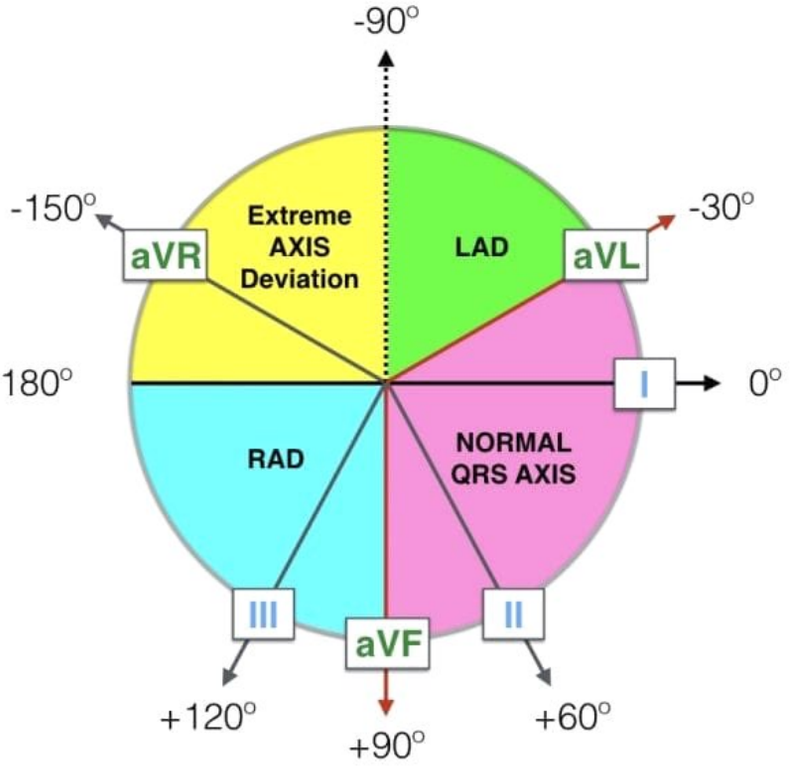
4. sestrojíme Einthovenův trojúhelník
5. na svodech I, II, III v EGK záznamu vytvoříme izoelektrickou linii
6. změříme délku Q, R a S kmitů ve všech svodech proti izoelektrické linii v jednotkách (například + 4 čtverečky) a následně odečteme od kmitu R hodnoty kmitu Q a S
7. výsledné hodnoty naneseme na střed strany trojúhelníku do příslušného svodu
   pozn.: znaménko hodnoty určuje směr šipky (jde ke stejnému znaménku)
8. z vrcholu každé šipky vyneseme kolmici ke straně trojúhelníku
9. vzniklý průsečík těchto kolmic označuje směr srdeční osy

## Hodnocení EOS

- u zdravých osob je souhrnný vektor QRS **nejčastěji ve sklonu 60°**
  — **intermediární polohový typ**
  - směr vektoru se může za fyziologických podmínek posunout jak do horizontální (0°), tak do vertikální (90°) polohy
- za normu ještě považujeme vychýlení v rozmezí –30° až +120°
  - při přetočení směru vektoru nad +120° — **deviace doprava**
    - je známkou zvýšené elektrické aktivity pravé komory
  - při přetočení směru vektoru pod –30° — **deviace doleva**
    - je známkou zvýšené elektrické aktivity levé komory
  - fyziologické odchylky srdeční osy — těhotenství, hypertenze, obezita, astenický typ habitu
- v klinické praxi platí, že je-li ve svodech I a aVF převažující kmit komplexu QRS pozitivní, je sklon elektrické osy normální

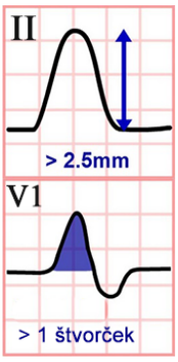

pravá ruka
-
svod I
+
levá ruka
-
-
aVR
aVL
svod II
svod III
aVF
+
+
levá noha


15
10
mm 5
0
-5
I
II
III
+5
-0
+5 mm
+ 16
- 1
+ 15 mm
+ 11
- 1
+ 10 mm
PR
LR
LN


-90°
-150°
-30°
Extreme
AXIS
Deviation
LAD
aVR
aVL
180°
I
0°
RAD
NORMAL
QRS AXIS
III
aVF
II
+120°
+90°
+60°

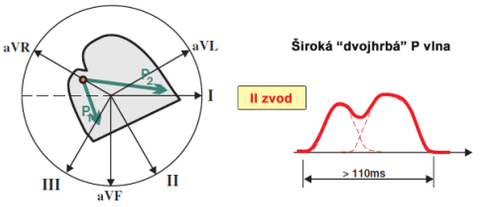
# Projevy vybraných patologických stavů na EKG

## 1. Hypertrofie PS



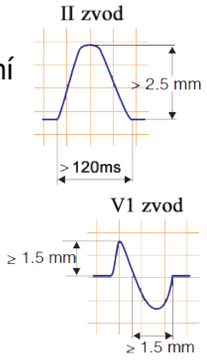

- příčiny — plicní hypertenze (u chronické mikroembolizace či CHOPN), stenóza či regurgitace trikuspidální chlopně, myxom
- **vektor depolarizace vycházející z SA uzlu je větší → zvýraznění vlny P zvláště ve svodech II, III a aVF — tzv. P-pulmonale**
  - **P-pulmonale** = vlna P ve svodu II větší než 2,5 mm, ve svodu V1 větší než 1,5 mm
- EOS se mírně posouvá doprava kvůli změně pozice septa

## 2. Hypertrofie LS




- příčiny — mitrální stenóza či regurgitace, myxom
- za norm. okolností probíhá depolarizace LS velmi rychle po depolarizaci PS — tzn. na EKG není depolarizace viditelná (je skrytá ve vlně P)
- **při hypertrofii se depolarizace LS opožďuje → dvouhrbá vlna P (P-mitrale), druhá polovina vlny P má pomalejší průběh**

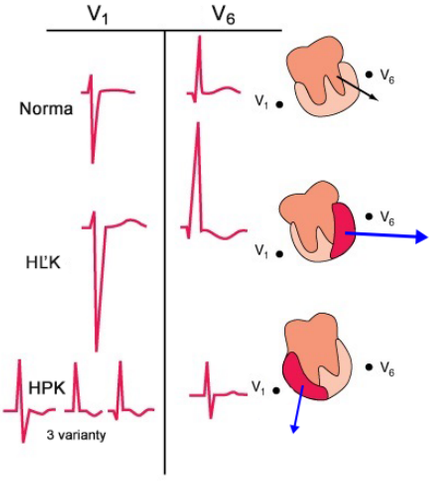
## 3. Zvýšená zátěž obou síní




- bez ohledu na etiologii (hypertrofie, dilatace, myxom), chronické selhávání LK → zvětšení síní (**biatriální hypertrofie**)
- vzniká EKG obraz **P-biatriale** (P-mitrale + P-pulmonale)
- **ve II svodu — amplituda > 2,5 mm, šířka > 120 ms**
  - může být jednovrcholová, či dvojvrcholová (ve tvaru M)
- **ve V1 svodu — bifázická, amplituda první vlny ≥ 1,5 mm, šířka druhé vlny ≥ 1,5 mm**

## 4. Hypertrofie PK

- příčiny — pulmonální stenóza, plicní hypertenze (CHOPN, chronická mikroembolizace)
- vlivem hypertrofie PK dochází k **deviaci EOS doprava** → to se projeví:
  1. **na svodu II, V1-V2, aVF — zvýšený kmit R**
  2. **na svodu I, V5-V6, aVL — snížený kmit R**
- nejvýraznější změny u hypertrofie LK i PK jsou na V1 a V6
- při objemovém přetížení PK — prodlužuje se doba vedení vzruchu v dilatované PK → připomíná RBBB




## 5. Hypertrofie LK

- příčiny — arteriální hypertenze, aortální stenóza
- vlivem hypertrofie LK dochází k **deviaci EOS doleva** → to se projeví:
  1. **ve svodech I, V5-V6, aVL — zvýšený kmit R**
  2. **ve svodech III, V1-V2, aVF — prohloubení kmitu S**
- **Sokolowův-Lyonův index — R (V6 či V5) + S (V1 či V2) ≥ 35 mm**
- **trvání QRS se v pozdějších fázích mírně prodlužuje → obraz LBBB**

## 6. Změna polohy srdce

- norm. osa QRS směřuje doleva dolů dozadu

**a) změna uložení doleva — aQRS rotace doleva**

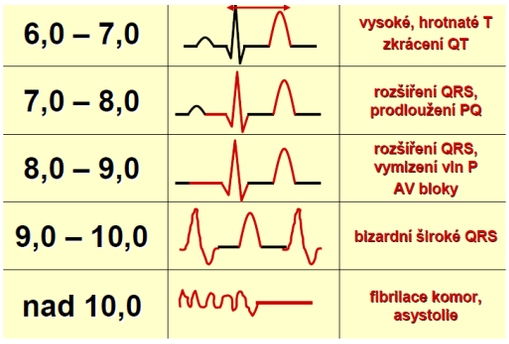
- při poloze vleže, na konci hlubokého expiria, v těhotenství a při obězitě

**b) změna uložení doprava — aQRS rotace doprava**

- při poloze vestoje, na konci hlubokého inspiria, u vysokých hubených jedinců

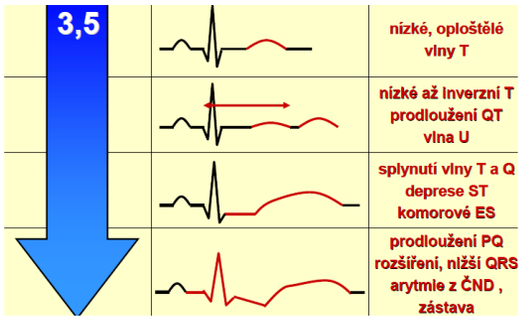
## 7. Vliv iontové dysbalance

### A. hyperkalemie (↑$K^+$)




- příčiny — infuze $K^+$, rozpad buněk (ery při chybné transfuzi, nebo například nádorových → uvolnění $K^+$ z ICT), selhání ledvin (nedostatečná sekrece $K^+$ do moči)
- norm. koncentrace $K^+$ je 3,4–5,6 mmol/l
- **vlny T jsou často vyšší než komplexy QRS a jsou široké** — připomínají Eiffelovu věž
- **bradykardie**

### B. hypokalemie (↓$K^+$)

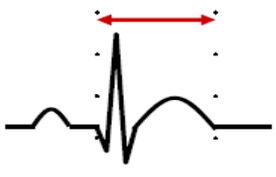



- **inhibuje $K^+$ kanály** (zajišťující přesun $K^+$ ven při repolarizaci) **a také inhibuje Na/K-pumpy → hromadění $Na^+$ v ICT → sekundární inhibice membránové Na/Ca-pumpy** (čerpá $Na^+$ dovnitř a $Ca^{2+}$ ven) → **hromadění $Ca^{2+}$ v ICT** → kladnější náboj v ICT → **snažší vyvolání depolarizace (↑batmotropie) → vede k EAD či DAD**
  - **EAD → komorová tachyarytmie typu torsade des pointes**
  - **DAD → komorová extrasystola, komorová tachyarytmie**
- EKG změny nastávají zpravidla při poklesu pod 2,7 mmol/l:
  - **dominantní vlna U (vyšší než vlna T), oploštělá až negativní vlna T (snížení repolarizace), prodloužení QT intervalu (riziko torzád), prodloužení PQ, mírná deprese ST, tachykardie**

### C. hypokalcemie (↓$Ca^{2+}$)

- prodlužuje 2. fázi AP
  - prodlouženo ST a QT
  - slabší kontrakce, protože je méně $Ca^{2+}$

### D. hyperkalcemie (↑$Ca^{2+}$)

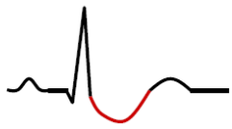


- zkracuje 2. fázi AP
  - zkrácení QT
  - Osbornova vlna — zářez na konci QRS
  - riziko DAD, riziko fibrilace komor

# 8. Projevy intoxikace

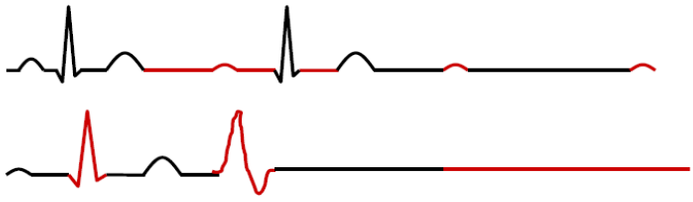
## A. otrava digitalisem

- digitalis inhibuje Na/K-pumpy → hromadění $Na^+$ v ICT → sekundární inhibice Na/Ca-pump (čerpají $Na^+$ dovnitř a $Ca^{2+}$ ven) → **hromadění $Ca^{2+}$ v ICT** → kladnější náboj v ICT → **snažší vyvolání depolarizace (↑batmotropie) → vede k DAD → komorové extrasystoly (bigeminicky vázané)**
- **miskovité deprese ST**
- **↓chronotropie a ↓dromotropie myokardu → sinusová bradykardie, AV bloky**



## B. otrava β-blokátory

- β-blokátory inhibují účinky SNS na myokard cestou blokády β-adrenergních receptorů — negativní chrono-, dromo-, ino- i batmotropní účinky
- sinusová bradykardie
- oploštění až vymizení vln P
- AV bloky
- rozšíření QRS
- komorové extrasystoly
- zástava



# 9. Projevy nemocí srdce

## A. Myokarditida

- snížení voltáže EKG
  - inverze vlny T
  - deprese ST
  - sinusová tachykardie, extrasystoly, AV bloky

## B. Fluidoperikard

- tekutina v osrdečníku, dobře vede elektrický proud → zkratování elektrických potenciálů myokardu → snížení voltáže EKG

## C. Perikarditida

- elevace ST ve všech svodech s nasedající pozitivní T vlnou

## D. Embolie do plicnice

- odpovídá obrazu akutní zátěže pravé komory
  - aQRS stočená doprava
  - negativní vlna T ve V1-V3
  - zřetelné Q ve svodu III
  - obraz RBBB

## E. Atrofie myokardu

- po opakovaných IM, zmenšení srdeční svaloviny
  - snížení voltáže QRS + široké QRS (zpomalení vedení)

## 10. Kardiomyopatie

- onemocnění srdečního svalu provázené poruchou jeho funkce
- na EKG se zobrazují poruchy vedení vzruchu
    - AV blokády, blokády Tawarových ramének
    - hrozí fibrilace síní
    - vyskytují se změny z hypertrofie
    - při restriktivní kardiomyopatii snížená voltáž QRS komplexu, a to hlavně na končetinových svodech
    - u arytmogenní kardiomyopatie pravé komory negativní T ve svodech V1-V3, komorová tachykardie

## 11. Těhotenství

- při zvětšování dělohy v průběhu těhotenství je elevována bránice a srdce je vytlačování kraniálně a doleva, s posunem srdeční osy horizontálně
    - EOS se sklání o 15-20° doleva
    - reverzibilní změny ST — deprese v končetinových i hrudních svodech
    - změny vlny T — ve svodu III plochá nebo negativní
    - někdy nízká voltáž QRS a hluboké Q ve svodu III
    - častější extrasystoly a záchvaty supraventrikulární paroxyzmální tachykardie

# 8. Patofyziologie **dýchacího systému**

# 90 — Přehled respiračních onemocnění

**PŘEHLED NEJČASTĚJŠÍCH A POPULAČNĚ NEJZÁVAŽNĚJŠÍCH RESPIRAČNÍCH NEMOCÍ — ETIOPATOGENEZE, RIZIKOVÉ FAKTORY. ROZDĚLENÍ PODLE TYPU PORUCHY (OBSTRUKČNÍ, RESTRIKČNÍ).**

# 1. Obstrukční poruchy

## Asthma bronchiale

- v ČR je asi 800 000 astmatiků, nicméně úmrtnost je v posledních letech nízká (100/rok)

= **chronické obstrukční zánětlivé onemocnění dýchacích cest**, které je provázeno vracející se **epizodickou záchvatovitou dušností v důsledku obstrukce**, která je nerovnoměrná

- záchvaty vznikají na podkladě hyperreaktivity bronchů, která je spojena s **bronchokonstrikcí, zánětlivou infiltrací s edémem, překrvením sliznice, hyperprodukcí hlenu se vznikem hlenových zátek a s odloupynými epiteliemi**

### Patogeneze

- na vzniku astmatu se podílejí **genetické faktory i vlivy vnějšího prostředí**
- v dětském věku je většinou přítomen **alergický eozinofilní zánět**, který navozuje remodelaci dýchacích cest

### 1. Atopické asthma (zevní, extrinct)

- příčinou je alergen, který spouští **hypersenzitivní reakci I. typu**
- alergen vyvolává zpravidla dvoufázovou reakci zúžení dýchacích cest:
  1. **časná odpověď** — do 15 min po expozici s alergenem
     - alergen se dostane do těla → dendritické buňky jakožto APC jej prezentují $T_{H2}$-lymfocytům → ty produkují **IL-4 a IL-5** → vedou k uvolnění mediátorů
     - uvolnění zánětlivých mediátorů vede k **bronchospazmu, zvýšené permeabilitě kapilár → edém sliznice a hypersekrece hlenu → výrazné zúžení lumen** (proto je asthma považováno za obstrukční typ onemocnění) → **expirační dušnost, hypoxemie, mírná hypokapnie** (kvůli zvýšenému úsilí dýchacích svalů)
  2. **pozdní odpověď** — za 4-6 h
     - je spojena s prostupem eozinofilů a neutrofilů díky zvýšené permeabilitě — tyto zánětlivé buňky produkují mediátory, které **poškozují endotel**

### 2. Neatopické asthma (nealergické)

- příčinou bronchiální hypersekrece může být tělesná zátěž, chemické látky, teplo a chlad, aspirin (aspirinové astma vlivem nadprodukce leukotrienů), β-blokátory, emoční vlivy atd.

### Funkční parametry

- ↑**RV,** ↑**FRC** (ERV + RV), **arteriální hypoxemie** a **mírná hypokapnie** (kvůli nerovnoměrnosti ventilace/perfuze)
  - nerovnoměrnost ventilace/perfuze je dána tím, že při záchvatu **nebývají postiženy všechny bronchioly naráz**, a tak jsou některé alveoly při zvýšeném dechovém úsilí hyperventilovány — tam je sice ↑$p_aO_2$, ale tím se nestačí kompenzovat snížená saturace kyslíkem, nicméně stačí to na vydýchání většího množství $CO_2$ → hypokapnie
- ↓**$FEV_1$**, ↓**Tiffenaův index** ($FEV_1$/FVC), ↓**PEF**

# CHOPN

- v ČR je asi 800 000 osob s CHOPN, každý rok na ni umírá 2500 osob

= závažné obstrukční onemocnění plic — jedná se o **skupinu nemocí, jejichž společným znakem je trvané snížení výdechové rychlosti** (tzn. ↓$FEV_1$ a dalších ukazatelů výdechu) — příčinou je zvýšený odpor dýchacích cest, nebo snížená elasticita plicního parenchymu (nebo obojí)

- jedná se o onemocnění s až 30x vyšším výskytem u kuřáků než u běžné populace, výskyt je častější u mužů
- je charakterizováno jako **chronický zánět** dolních dýchacích cest **s oxidačním stresem** a jako **nerovnováha mezi proteázovým a antiproteázovým systémem**
- CHOPN zahrnuje tyto nozologické jednotky:
  1. **chronická bronchitida**
  2. **plicní emfyzém**
- **etiologie**:
  a) exogenní příčiny — **kouření**, znečištěné ovzduší, opakované respirační infekce, práce v dolech…
  b) endogenní faktory — **věk**, **mužské pohlaví** (2:1), **individuální predispozice** (deficit α1-antitrypsinu)
- **patogeneze** — nejčastěji vlivem benzpyrenu a mnoha dalších škodlivých látek v kouři dochází k poškození sliznice bronchů a k rozvoji **chronického zánětu** (chronické bronchitidě)

## Chronická bronchitida

- pozorujeme **zúžení dýchacích cest** (bronchů) kvůli chronickému zánětu
- chronický zánět vede k:
  1. **hypertrofii hlenových žláz, a tudíž k hypersekreci hlenu**
  2. **metaplazii řasinkového epitelu v dlaždicobuněčný (prekanceróza)**
  3. **edému**
  4. **peribronchiální fibróze**
  5. **zánětlivé infiltraci s neutrofily a makrofágy** — produkují proteolytické enzymy (elastázy, kolagenázy atd.) → **poškozují dýchací cesty i plicní parenchym)**
     + sliznice je poškozována i matrixovými metaloproteázami a ROS
- všechny tyto charakteristiky vedou k zúžení dýchacích cest (k tomu se může přidat i **kolaps dýchacích** cest přednostně v bazích plic při expiriu, což je dáno poškozením stěny a tím, že při náhlém expiriu vzrůstá nitrohrudní tlak)
- příznaky:
  1. expirační dušnost, kašel, expektorace hlenu (hlavně u blue bloaters)
  2. ventilačně-perfuzní nerovnováha (↓V/Q) → **hypoxemie → cyanóza**
  3. **hypoxemie → vazokonstrikce → plicní hypertenze → cor pulmonale**
  4. **chronicky zvýšené dechové úsilí** → postupně nedostatečná alveolární ventilace → **hyperkapnie, RAc**

**Funkční parametry**

- snížení dynamických parametrů
- **↓$FEV_1$, ↓FVC, ↓Tiffenaův index ($FEV_1$/FVC)**
- **↑RV, TLC**
- normální difuzní kapacita pro $O_2$

## Plicní emfyzém (rozedma plic)

= změna plicního parenchymu charakterizovaná úbytkem alveolárních stěn uvnitř acinů

- **zánik intraalveolárních sept** a v nich probíhajících cév vede ke **splynutí alveolů** ve větší vzdušné prostory, které jsou však nedostatečně prokrvené, a **vzniká porucha difuze** $O_2$ (protože se zmenšuje plocha pro difuzi)

**Patogeneze**

1. **kouření stimuluje alveolární makrofágy → produkce chemokinů →** neutrofily se dostávají do alveolů, kde zvýšeně produkují **elastázy a ROS** při oxidativním vzplanutí (+ se uplatňují **matrixové metaloproteázy** z makrofágů)
2. **kouření snižuje aktivitu α1-antitrypsinu** jakožto hlavního anti-proteolytického faktoru (inhibuje elastázu)

**Typy emfyzému**

**A) Centroacinózní (obstrukční) typ**

= **proximální postižení acinů** (postižena je hlavně oblast respiračních bronchiolů)

- vzniká hlavně u **kuřáků**, protože dochází k tzv. „**air trappingu**" při výdechu kvůli kolabování bronchiolů (ke kolabování dochází kvůli oslabení stěny chronickým zánětem)

**B) Panacinární typ**

- splývání alveolů po rozrušení interalveolárních sept
- typický u pacientů s deficitem α1-antitrypsinu

**C) Distální typ**

- postiženy jsou především konečné části acinů, a tím vzniká **riziko pneumotoraxu** při kašli (kdy se mohutně zvyšuje nitrohrudní tlak)

# Cystická fibróza

= **AR** onemocnění, **mutace genu pro CFTR** (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) na p-raménku 7. chromozomu

- nejčastější smrtelné dědičné onemocnění bílé rasy (postižení umírají kolem 30 let)

## Patogeneze

- CFTR protein (chloridový kanál) zajišťuje v respiračním systému transport $Cl^-$ z ICT do lumen bronchu — tento přestup nepřímo (přes elektrochemický gradient) inhibuje ENaC pumpu, která pumpuje $Na^+$ z lumen do ICT, přičemž $Na^+$ je následováno vodou → za fyziologických okolností je díky funkčnímu CFTR řidší hlen v luminu
- při cystické fibróze dochází k poruše zabudování CFTR proteinu (chloridového kanálu) do cytoplazmatické membrány — **$Cl^-$ se tedy hromadí v ICT** → v ICT je zápornější náboj, což stimuluje aktivitu ENaC → **Na a voda jsou více odčerpávány z lumina do ICT → vzniká hustý vazký hlen**, který stagnuje v dýchacích cestách, zvyšuje odpor dýchacích cest a je ideálním prostředím pro množící se bakterie
- v potních žlázách zajišťuje CFTR přestup $Cl^-$ z potu (z vývodu potní žlázy) do ICT (čili naopak), ale ENaC zajišťuje přestup rovněž z potu do ICT — **při defektu CFTR se $Cl^-$ hromadí v potu, a tím se tam hromadí i $Na^+$ → silně slaný pot** (kvůli tomu tzv. nemoc slaných dětí)
  - funkční parametry podobně jako u astmatu a CHOPN — **↑RV, ↑TLC, ↓$FEV_1$**

# 2. Restrikční poruchy

## Plicní fibróza

= **restrikční onemocnění plic**, u něhož se **zvyšuje zastoupení vaziva** v plicním parenchymu → důsledkem je **↓compliance plic**

### Klasifikace a příčiny

1. **Idiopatická plicní fibróza**
2. **Plicní fibróza ze známých příčin**
   - azbestóza, silikóza a další pneumokoniózy, alergická alveolitida, po ozáření plic, ARDS, vyvolaná toxickými plyny či cigaretovým kouřem, aspirační pneumonie, poléková (například po léčbě metotrexátem)
3. **Plicní fibróza z granulomatózy**
   - sarkoidóza (systémové granulomatózní onemocnění)

### Patogeneze

- **v plicích vzniká zánětlivý proces, který je spjat s aktivací zánětlivých buněk a mimo jiné i <u>aktivací a zvýšenou proliferací fibroblastů</u>** → fibroblasty produkují kolagen a fibronektin → výsledkem je plicní fibróza
- příznaky:
  1. první se dostavuje **námahová dušnost**, později i **klidová dušnost**
  2. poslechový nález (**krepitace**)
  3. zprvu **latentní hypoxemie** (pouze při námaze), později **klidová hypoxemie (cyanóza)**, v konečném stádiu až **respirační insuficience II. typu (RAc)**

### Funkční vyšetření plic

- je typické pro restrikční plicní onemocnění (stejně jako pneumonie) — **↓VC, ↓TLC, ↓↓FVC, ↓$FEV_1$** přičemž **Tiffenaův index je normální nebo zvýšený**
- snížení difuzní kapacity plic o více než 30% (měřené za pomocí CO)
- snížená compliance (projeví se na křivce tlak-objem)

## Pneumonie

= akutní nebo chronický zánět plicního parenchymu nejčastěji na podlkadě infekčního agens

- příčiny:
  1. **infekční** — bakterie, viry, houby, paraziti
  2. **neinfekční (pneumonitida)** — aspirační, inhalační, alergická, poléková
- dělení dle lokalizace:
  A. **intersticiální zánět**
  B. **exsudativní zánět** s vyplněním alveolů zánětlivou tekutinou
- dělení dle kliniky:
  1) **komunitní pneumonie** — způsobeny komunitnímu původi (citlivější na ATB)
  2) **nozokomiální pneumonie** — způsobené nozokomiálními půdodci (rezistentnější na ATB) — ATB dle toho, zda se jedná o častnou (amoksiklav + gentamicin), nebo pozdní (karbapenemy + gentamicin)

### Patogeneze

- při zánětu (ať už v intersticiu, nebo nahromaděním exsudátu v alveolech) dochází k:
  1. **↓compliance postižené plíce** → vyšší úsilí pro zajištění tlaků — **dyspnoe**
  2. **prodloužení difuzní dráhy pro dýchací plyny → hypoxemie**
  3. znemožnění výměny plynů v postižené plíci **— funkční plicní zkrat**, neboli **porucha poměru ventilace/perfuze (kdy je porušena ventilace, ale zachovaná perfuze) → vznik venózní příměsi → hypoxemie**
- důsledkem je **respirační insuficience I. typu** (hypoxemická) s normo- či hypokapnií — jedná se o restričkní onemocnění plic (čili se snížením $FEV_1$ i FVC, a tedy s normálním či vyšším Tiffenaovým indexem, s ↓VC, a tedy i ↓TLC)
- predispozice:
  A. **imunodeficit** (AIDS, podávání imunosupresiv, cytostatik) — pacient bude náchylnější na atypické bakteriální původce, na mykotické i parazitární infekce
  B. **kouření** — snižuje samočistící schopnost řasinkového epitelu dýchacích cest
  C. **cystická fibróza** — nahromadění hlenu představuje optimální prostředí pro infekci
- komplikace — **ARDS**, **přechod do respirační insuficience II. typu**, **sepse**, **plicní absces**, **pleurální výpotek** či **hrudní empyém**

## ARDS

### Charakteristika

- **cévní složka — ↑permeabilita alveolárních kapilár**
  **→ akumulace tekutiny** v intersticiu i v alveolech, která je bohatá na proteiny (rozdíl oproti kardiogennímu edému plic)
- **epitelová složka — difúzní poškození epitelu alveolů, a tím porucha tvorby surfaktantu**

### Hlavní příčiny ARDS (u 30-40% pacientů s těmito nemocemi)

1. **infekce** (50%) — lokalizované (plicní) nebo generalizované (sepse, septický šok, SIRS)
2. **trauma** — těžká poranění, šok, polytraumata, ikdyž přímo nezasahují hrudník (MODS), zhmoždění plic po poranění hrudníku
3. **aspirace žaludečního obsahu**

### Další příčiny ARDS

1. **poškození ze strany alveolu** — vdechnutí toxických plynů a kouře (například při požáru), aspirace žaludečního obsahu, aspirace vody při tonutí, aspirace cizích těles, dlouhodobá inhalace vzduchu obohaceného kyslíkem s $F_iO_2$ 40%
2. **poškození ze strany endotelu kapilár** — sepse a septický šok, DIC, pankreatitida
3. **ostatní příčiny —** virové, bakteriální, parazitární pneumonie, cirkulační šok, plicní embolie, rozsáhlé popáleniny, zhmoždění a poranění hrudníku, posttransfuzní komplikace (syndrom TRALI — transfusion related acute lung injury), poranění hlavy, otrava heroinem

- rozvoj příznaků má dlouho dobu latence — typicky se rozvíjí do 48 h po působení příčiny poškození (v 50% případů do 24 h); bezpříznakové období může trvat až 5 dnů

### První symptomy

- prvním symptomem je **tachypnoe**, která přechází do **dyspnoe**
- $p_aO_2$ je už mezitím menší než 8 kPa → **hypoxemie** je první detekovatelnou objektivní specifickou změnou — hypoxemie u ARDS postupně přestává reagovat na terapii kyslíkem

### Kritéria pro dg.

1. **akutní začátek, hypoxemie** (poukazuje na těžkou poruchu výměny $O_2$)
2. **bilaterální difuzní plicní infiltráty na frontálním snímku RTG, snížená poddajnost plic**
3. nepřítomnost zvýšeného tlaku v levé síni (**normální tlak v zaklínění**) → vylučuje plicní edém z důsledku postkapilární plicní hypertenze

- pro dg. ARDS a odlišení od akutního poškození plic (což je míň závažné) se používá **poměr $p_aO_2/F_iO_2$** (norm. asi 500 mm Hg) — když je **menší nebo roven 200 mm Hg, jedná se o ARDS**, když je v rozmezí 200-300 mm Hg, jedná se o akutní poškození plic
  - tento poměr vlastně říká, jak moc je efektivní oxygenoterapie u daného stavu, tzn. o jak moc se zvýší $p_aO_2$, když zvýšíme frakci kyslíku ve vdechovaném vzduchu

## Patogeneze ARDS

1. **Exsudativní (akutní) fáze zánětu**
   a) **Stádium iniciace**
   b) **Stádium amplifikace**
   c) **Stádium poškození**
1. **Proliferativní (fibrotická) fáze**
2. **Fáze obnovy (reparace)**

## Komplikace a důsledky ARDS

1. **plicní hypertenze (prekapilární)**
   - příčiny — mikrotromby a tromby, vazokonstrikce (tromboxany, leukotrieny aj.), perivaskulární edém
2. **zvýšený odpor dýchacích cest a snížená poddajnost plis → zvýšená dechová práce**
   - příčiny — hlavně poškození alveolů, zánětlivý edém, hypersekrece, bronchospazmy
3. **hypoxemie**
   - vzniká kompletně z poruch ventilace, poměru ventilace/perfuze (mrtvý prostor, zkraty) a difuze
   - pokud je poškozena schopnost plic kompenzační hyperventilací hypoxemii vyrovnat, nastává **hyperkapnie** → respirační insuficience II. typu → **hypoxická hypoxie**

# Fluidotorax

= patologické nahromadění tekutiny v pleurální dutině (norm. 10-15 ml)

- dochází k němu, jestliže je **překročena kapacita lymfatického systému**
- může se zvýšit až na několik desítek litrů → pak **utiskuje plíci, dislokuje mediastinum a bránici**

## Patogeneze

- parietální pleura je zásobena ze systémového oběhu a lymfa odtéká do mediastinálních uzlin; viscerální pleura je zásobena z malého plicního oběhu a lymfa odtéká do hilových uzlin
- proudění je řízeno koloidně osmotickým tlakem a hydrostatickým tlakem v cévách parietální a viscerální pleury; bílkoviny resorbovány lymfatickým systémem
- klinický obraz — dechové potíže, bolesti pleurálního charakteru, kašel
- rozdělení podle tekutiny v pleurální dutině:

### a) transsudát

= nahromadění nezánětlivé tekutiny v pleurální dutině

- tekutina se do pleurální dutiny dostává:
  1) filtrací z kapilár v parietální pleuře
  2) z intersticia plic (hlavně při kardiogenním edému
  3) přes drobná spojení z dutiny břišní (při ascitu)
- příčiny:
  1. **levostranné srdeční selhání nejčastěji**
  2. **jaterní cirhóza** — pravostranný výpotek jako následek přesunu tekutiny přes bránici do pleurální dutiny v kombinaci s hypoproteinemií
  3. renální afekce — při **nefrotickém syndromu** je příčinou oboustranného výpotku snížení onkotického tlaku, při **akutním renálním selhání** hypervolemie a zvýšení kapilárního tlaku
  4. **Meigsův syndrom** — pravostranný výpotek, přítomnost ascitu a benigního tumoru ovaria
  5. **plicní embolie** — unilaterální výpotek v 30-50%, při zvýšení kapilárního tlaku v parietální pleuře

## b) exsudát

= **nahromadění zánětlivé tekutiny** (zakalenější než transsudát — bohatější na bílkoviny)

- je důsledkem zánětlivých a nádorových procesů v plicích a pleuře
- příčiny:
  1. **infekce plicního parenchymu** — časná komplikace zánětlivého procesu bakteriálního nebo mykotického původu
  2. **pankreatitida**
  3. **subfrenický absces** — zánět přilehlé bránice se vzestupem její permeability, výpotek s leukocytózou
  4. **plicní embolie** — ischemie z druhotným postižením kapilární sítě
  5. **projev některých difuzních chorob pojiva** — revmatoidní artritida, SLE
  6. **maligní výpotek** — přítomnost nádorových buněk v tekutině

## c) empyém

**= hnisavá forma zánětu pohrudnice**

- vzniká přímým šířením infekce z okolí, nebo v důsledku bronchopleurální píštěle
- klinický obraz — febrilní stav, bolest na hrudi, na RTG pleurický syndrom, hladinky plynu

## d) hemotorax

**= krev v pleurální dutině** jako následek poranění hrudníku

- hematokrit v punktátu je vyšší o 50% oproti hematokritu v periferní krvi
- příčiny — trauma, ruptura pleurální adheze, operace, iatrogenní, maligní proces

## e) chylotorax

**= lymfa v pleurální dutině** jako následek defektu ductus thoracicus

- dg. — průkaz TAG v pleurální tekutině, přítomnost chylomikronů → důsledkem je malnutrice a imunodeficit

# Pneumotorax

= nahromadění vzduchu v pleurální dutině

- etiologie:
  1. spontánní — primární (u vysokých hubených, mladých mužů s výskytem PNO v rodině) a sekundární (následek komplikací CHOPN, cystické fibrózy, histocytózy X)
  2. traumatický — penetrující a nepenetrující (poranění jícnu, bronchiální ruptura, fraktury žeber)
  3. iatrogenní — transparietální aspirační biopsie, katetrizace v. subclavie, akupunktura, mechanická ventilace přetlakem
- typy:
  1. **otevřený pneumotorax** — vlivem porušené hrudní stěny nebo prasknutím emfyzematózní buly (zejména při distálním typu emfyzému) proniká do pleurální dutiny vzduch → protože se tlak v pleurální dutině vyrovná s tlakem atmosferickým, nebude v pleurální dutině podtlak nezbytný pro zachování rozepnuté plíce → **důsledkem je kolaps plíce směrem k hilu**
     - kromě kolapsu plíce dojde i k **akutnímu zúžení arterií** v postižené plíci, a ty tedy klado uvětší odpor cirkulaci — tím dojde k přesměrování oběhu do zdravé plíce, a proto nevzniká těžká hypoxemie (kterou bychom očekávali u funkčního plicního zkratu
     - zdravá plíce přijímá celý dechový objem — je na to potřeba větší tlakové změny = větší práce dýchacích svalů — dyspnoe
     - ventilační rzerva je významně snížena
  2. **ventilovaný (tenzní) pneumotorax** — při nádechu proniká do pleurální dutiny vzduch a při výdechu se defekt uzavírá, čímž se vzduch hromadí v dutině → pleurální tlak se stává pozitivní (místo normálně negativního) → vzduch nahromaděný v mediastinu **ultačuje orgány** a posouvá je směrem na **nepostiženou stranu → dochází ke kompresi druhostranné plíce, dýchacích cest i dutých žil**
     - tento typ je závažnější, protože vede k **výrazné hypoxemii a poruše činnosti srdce** (↓SV) — hrozí hypoxie organismu
- klinický obraz — náhlá bolest na hrudi s navazující dušností, neslyšené dýchání s bubínkovým poklepem
- dg. — na RTG kolabovaná plíce
- terapie — záleží na rozsahu kolabované plíce a stavu uzávěru otvoru, kterým proudí vzduch, při uzavření otvoru dojde k absorpci vzduchu a reexpanzi kolabované plíce → nemocného sledujeme; rozsáhlý PNO s dechovými obtížemi či při přetlakovém PNO → hrudní drenáž

# 91 — Hypoxie organismu

**KLASIFIKACE. STAVY AKUTNÍ A CHRONICKÉ HYPOXIE JEDNOTLIVÝCH ORGÁNŮ (KOMPENZAČNÍ REAKCE). PATOFYZIOLOGIE KYSLÍKOVÉ TERAPIE (STRUČNĚ).**

- **hypoxie** = stav, kdy je v organismu nebo jeho části nedostatek $O_2$ pro tkáňový metabolismus (pro tvorbu ATP)
- **hypoxemie** = snížení obsahu $O_2$ v arteriální krvi ($p_aO_2$ < 75 mm Hg, < 10 kPa)
  - pozor, u hypoxické hypoxie je snížený obsah $O_2$ v krvi kvůli sníženému $p_aO_2$, ale u anemické hypoxie je rovněž hypoxemie, přestože $p_aO_2$ je normální
  - respirační systém prakticky nereaguje na pokles $p_aO_2$ až do 60 mm Hg (8 kPa)
- **latentní hypoxemie** = $p_aO_2$ v klidu je v normě, ale klesá při zátěži
- **asfyxie** = zástava dechu a srdeční činnosti při postupující hypoxii, kdy je v organismu nedostatek $O_2$ a hromadí se $CO_2$;

  = stádium sufokace, zástavě předchází ochabnutí svalů, hypotenze, arytmie
- **sufokace** (dušení) = nedostatek $O_2$ provázený hromaděním $CO_2$ (plicní edém, uzávěr horních cest dýchacích…)

- **spotřeba $O_2$ v klidu — 250 ml/min** (350 l/den), při intezivní činnosti 10x až 30x více
- **metabolický ekvivalent kyslíku** = spotřeba 3,5 ml/kg/min $O_2$
- **energetický ekvivalent kyslíku** = průměrné množství energie uvolněné při spotřebě 1 l $O_2$ (20,1 kJ/l)
- neexistují rezervy kyslíku — je nutná stálá dodávka, její přerušení vede ke klinické smrti
- tělo ale přece má jisté zásoby, které při klidové spotřebě vystačí na 5 min ($O_2$ v plicích a v krvi)

### Fyziologické hodnoty krevních plynů

| | | |
|---|---|---|
| • parciální arteriální tlak $O_2$ | **$p_aO_2$** | **10–13,3 kPa (75-100 mm Hg)** |
| • parciální arteriální tlak $CO_2$ | **$p_aCO_2$** | **5,3 ± 0,5 kPa** |
| • saturace Hb $O_2$ | **$SpO_2$** | **97%** |
| • parciální venózní tlak $O_2$ | **$p_vO_2$** | **5,3 kPa** |
| • parciální venózní tlak $CO_2$ | **$p_vCO_2$** | **6,1 kPa** |

### Význam kyslíku

- 85-90% $O_2$ je spotřebováno na aerobní energetický metabolismus pro výrobu ATP (nejvyšší spotřeba $O_2$ je v mitochondriích) — potřebné pro udržení iontových gradientů, pro funkci kontrolních elementů, pro biosyntézu
- mitochondrie jsou schopny produkovat potřebné množství ATP, když je $pO_2$ **vyšší než 0,13 kPa** (tzv. **kritická tenze kyslíku**)

## Kyslíkový transportní mechanismus

- v 1 l krve je fyzikálně rozpuštěno 5 ml $O_2$ (závisí na $p_aO_2$ v alveolech), což ale pro potřeby organismu nestačí — transportní kapacita krve pro $O_2$ je navýšena Hb
- faktory transportu plynů v krvi:
  4. celkový obsah Hb (a jeho kvalita)
  5. afinita Hb k $O_2$ (resp. látky ovlivňující tuto afinitu)
  6. perfuze (neboli prokrvení)
  7. gradient $pO_2$ mezi kapilárami a mitochondriemi

- na přenosu $O_2$ do tkání se účastní Hb obsažený v ery — důvodem je nízká rozpustnost $O_2$ v krvi a velmi pomalá difuze
- 1 molekula Hb váže 4 molekuly $O_2$ → 1 g Hb váže 1,34 ml $O_2$ — tedy celkový obsah $O_2$ v Hb je 1,34 ml/g · 150 g/l = **200 ml $O_2$/l krve**

| | |
|---|---|
| $pO_2$ vzduchu | 160 mm Hg |
| $pO_2$ alveolů | 100 mm Hg |
| $pO_2$ tepen | 95 mm Hg |
| $pO_2$ mitochondrií | 1 mm Hg |

### Mechanismus

- Hb naváže $O_2$ v plicích, kde je vysoký obsah $O_2$ (vysoký $pO_2$ — asi 13 kPa) → dojde téměř k 100% saturaci Hb → transport krví do tkání, kde je nízký obsah $O_2$ → $O_2$ je uvolněn z vazby na Hb pro potřeby tkáňového metabolismu
- **účinnost** přenosu $O_2$ je charakterizována **sigmoidním průběhem saturační křivky** — účinné vychytávání v plicích (vysoká afinita k $O_2$) a účinné uvolňování ve tkáních (nízká afinita)
- vazebná křivka Hb — rozdíl mezi oběhma dýchacími plyny (tj. $O_2$ a $CO_2$) spočívá ve vztahu parciálních tlaků obou plynů k vazbené kapacitě:
  - $CO_2$ — lineární závislost
  - $O_2$ — sigmoidní závislost — zabezpečuje rychlé sycení při malých změnách $p_aO_2$, plató umožňuje pokles $p_aO_2$ v alveolech z původní hodnoty 100 na 60 mm Hg, aniž by současně významně pokleslo sycení Hb kyslíkem
- Hb reaguje na požadavky tkání na dodávku $O_2$ prostřednistvím **allosterického přechodu** — vazba $O_2$ na první podjednotku Hb (pomalá — **T-konformace**) změní konformaci molekuly, takže vazby na zbývající tři podjednotky jsou rychlé a účinné (**R-konformace**)
- **Bohrův efekt** — snížení pH ve tkáních, signalizující nedostatek $O_2$ pro tkáňový metabolismus, podporuje deoxygenaci Hb
  - **posun saturační křivky doporava — snížení afinity → lepší uvolňování ve tkáních**
    - při ↓pH, ↑TT, ↑$CO_2$, ↑2,3-BPG
  - **posun saturační křívky doleva — zvýšení afinity → horší uvolňování ve tkáních**
    - při ↑pH, ↓TT, ↓$CO_2$, otrava CO (300x vyšší afinita než $O_2$)
- **Mb** — **zásobárna $O_2$** — ve tkáních vyžadujících velké zásoby $O_2$ pro krytí vysokých energetických nároků (**svaly**, **srdce**) — ve svalu relativně pevná vazba mezi Mb a $O_2$, kdy je $O_2$ uvolněn teprve tehdy, když jeho obsah ($pO_2$) významně poklesne intenzivní svalovou prací

## Regulace dýchacích plynů v organismu

- **periferní chemoreceptory** (glomus caroticum, chemoreceptory v arcus aortae, intersticiální buňky kůry ledvin) **— reagují na změny $O_2$**
- **centrální chemoreceptory** (ventrální část medully oblongaty) — **reagují na změny $CO_2$**
  - $CO_2$ snadno prostupuje přes HEB, v liquoru dochází k reakci **$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$** a právě ↓pH (↑$H^+$) podráždí chemoreceptory, které pak vedou aferentní signály k dýchacích svalům atd.
- **arterioly** — schopny reagovat na $pO_2$ **vazokonstrikcí či vazodilatací**
- **ery** — reagují na déletrvající změny $pO_2$ **změnami koncentrace 2,3-BPG** a následnými změnami afinity Hb k $O_2$

# Hypoxie

= stav, kdy je v organismu nebo jeho části nedostatek $O_2$ pro tkáňový metabolismus (pro tvorbu ATP)

## Příčiny hypoxie

1. **porucha ventilace (hypoventilace)** — alveolární ventilace nedostačuje metabolickým potřebám, klinicky vede k hypoxemii ($p_aO_2$ < 10 kPa) a hyperkapnii ($p_aCO_2$ > 6 kPa) — respirační systém reaguje na až pokles $p_aO_2$ pod 8 kPa
   - příčiny — porucha regulačních center, nervových motorických drah či poruchy dýchacích svalů, deformity hrudníku, poruchy plicních funkcí (resp. parenchymu)
2. **porucha difuze** — klinicky vede k hypoxemii, méně často k hyperkapnii
   - příčiny — prodloužená difuzní vzdálenost (plicní edém, intersticiální fibróza), zmenšení difuzní plochy (emfyzém, resekce, pneumonie…), zmenšení tlakového gradientu (poruchy ventiliace…), zkrácení kontaktního času na alveolokapilární měmbráně (hyperkinetická cirkulace)
3. **porucha ventilace/perfuze** (alveolární mrtvý prostor) **až zkrat** (venózní příměs až kompletní zkrat) — klinicky vede k hypoxemii, méně často k hyperkapnii (příčinou hyperkapnie je vždy porucha ventilace)

- nejdůležitějším důsledkem všech příčin je ohrožení aerobního metabolismu buněk — některé buňky mohou krýt energetickou potřebu odbouráním glukózy na kys. mléčnou (anaerobní metabolismus — nepatraná energetická účinnost 2:36 molekul ATP) a disociace kys. mléčné na lakát vede k **MAc** — nakonec vede k omezení funkce buněk a jejich ireverzibilnímu poškození
- hypoventilace, respirační poruchy a oběhová insuficience způsobují **cyanózu (když střední koncentrace deoxyHb v kapilárách dosáhne 50 g/l)**
- při hypoventilaci a respiračních poruchách je u **arteriální krev hypoxická**, mluvíme tedy o **centrální cyanóze**

# Klasifikace hypoxie dle příčin (Barcroftovo rozdělení)

1. **Hypoxická (respirační) hypoxie**
2. **Anemická (transportní) hypoxie**
3. **Stagnační (cirkulační) hypoxie**
4. **Histotoxická hypoxie**

| State | $p_aO_2$ | $p_aCO_2$ | extrakce $O_2$ | $c_a\ O_2$ (% $O_2$) | $c_v\ O_2$ (% $O_2$) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Norm.** | 100 mm Hg | 40 mm Hg | 60 ml/l | 200 ml/l | 140 ml/l |
| **Hypoxická** | ↓ | ↑ | n | ↓ | ↓ |
| **Anemická** | n | ↓ | n | ↓ | ↓ |
| **Stagnační** | n | ↓ | ↑ | n | ↓ |
| **Histotoxická** | n | ↑ | ↓ | n | ↑ |

# 1. Hypoxická (respirační) hypoxie

- nízká tenze $O_2$ v arteriální krví ($p_aO_2 < 13$ kPa) → snížení saturace Hb, a proto i obsah $O_2$ v krvi; extrakce normální — proto je nízký tlak $O_2$ ve venózní krvi jakožto i nízká saturace ve venózní krvi; obsah $O_2$ je samozřejmě taky nižší
- postihuje všechny orgány — systémová hypoxie
- příčiny:
    1. **nízký $pO_2$ ve vdechovaném vzduchu (vysokohorské prostředí)**
        - ve výšce se nemění procentuální zastoupení $O_2$ ve vzduchu (21%), ale celkový tlak vzuchu, a tedy i kyslíku, výrazně klesá
        - **akutní vysokohorská nemoc** — soubor příznaků vznikající při pobytu ve vysoké nadmořské výšce, jsou jimi:
            - **edém plic** — vzniká zejména pokud je vstup do vysoké nadmořské výšky spjat s fyzickou námahou — vzniká, protože některé plicní arterie nemají dostatečnou svalovinu, aby se při hypoxii stáhly → tlak poté poškozuje stěnu kapiláry, a to vede k přesunu tekutiny i krevních buněk do intersticia, potažmo do alveolů
            - **edém mozku** — vzniká jako důsledek vazodilatace mozkových arteriol při hypoxii mozku → do kapilár se dostává více krve, která na kapiláry působí vyšším tlakem → zvýšený přesun tekutiny do mozku
            - **zvracení a časté močení → dehydratace** (také ustupuje pocit žízně)
    2. **srdeční vady s pravo-levými zkraty**
    3. **onemocnění plic a orgánů** (které zajišťují ventilaci a perfuzi) — pneumotorax, astma bronchiale, CHOPN, cystická fibróza…)
- příznaky:
    - **centrální cyanóza** — vysoká koncentrace deoxyHb v arteriální krvi

# 2. Anemická (transportní) hypoxie

- vzniká v důsledku **nedostatečného množství funkčního Hb** (ať už celkové snížené množství Hb, tj. klasická anemie, anebo defektní Hb, tj. hemoglobinopatie)
- **$p_aO_2$ je normální, protože funkce plic, tlak v alveolech i saturace Hb jsou normální** (prostě není dostatek kvalitního transportního mechanismu) — proto je obsah $O_2$ v krvi snížen, a protože je extrakce zachována, $p_vO_2$ bude (o to) nižší
- základním znakem je **arteriální hypoxemie** — v krvi je nízký obsah $O_2$, ačkoliv jeho tlak je normální; důležité také je, že saturace je normální, a proto nám je oxymetr u anemické hypoxie naprd
- v průběhu kapiláry tenze $O_2$ velmi rychle klesá (**kapilárně-mitochondriální gradient je snížen**)
- příčiny:
    1. **anémie (sideropenická, megaloblastická)**
        - viz otázky 47 a 48
    2. **otrava CO**
        - CO se váže až 300x silněji k Hb a vzniká karboxyHb, který není schopen vázat $O_2$ (ten první), zbylý $O_2$ se váže k Hb silněji, což zhoršuje jeho difuzi
        - ostatní plyny jsou v normě, a proto nejsou aktivovány chemoreceptory
        - příznaky — bolesti hlavy, zmatenost, nauzea a zvracení
        - léčba — oxygenoterapie, hyperbarická komora

3. **methemoglobinemie**
    - dochází k oxidaci železa v Hb z forma $Fe^{2+}$ na $Fe^{3+}$
    - nejčastěji vzniká u novorozenců, když pijí vodu v vysokým obsahem dusičnanů — ty se přeměňují na dusitany a vedou k oxidaci Fe (zatím nemají aktivní NADPH-dependentní methemoglobin-reduktázu)
    - léčba — methylenová modř

## 3. Stagnační (oběhová) hypoxie

- způsobena **celkovou nebo místní poruchou cirkulace (perfuze)**, zatímco složení arteriální krve je normální
- příčiny — **šok, ischemie (snížení průtoku krve tkání) nebo stagnace krve způsobená tvorbou ateromů, embolií, obliterací cév nebo srdečním selháním**
- příznaky — studené a bledé (z ischemie) nebo cyanotické (stagnace) akry; při lokálním postižení intenzivní bolest (klaudikulační bolest, bolest při IM)

## 4. Histotoxická hypoxie

- vzniká, když **tkáně nejsou schopny utilizovat $O_2$**
- arteriální krev je normální, ale **extrakce je snížená**, a proto ve venózní krvi je větší $p_vO_2$ i saturace Hb → narůžovělá barva kůže
- dochází k tomu **při intoxikaci kyanidy, kobaltem, akoholem, jedy**
- příznaky — narůžovělá barva kůže, zvýšená citlivost na chlad (netvoří se ATP, tudíž ani teplo), nevolnost, zvracení, bolesti hlavy, dušnost, křeče

## Projevy hypoxie obecně

1. **fáze** — výrazné dechové úsilí, neklid, pocení, poruchy kognitivních funkcí, převaha sympatiku (hypotenze, tachykatdie, arytmie)
2. **fáze** — cyanóza, hypoxie a hyperkapnie (projeví se centrálním tlumivým vlivem), převaha parasympatiku (hypotenze, bradykardie)
3. **fáze** — výrazná cyanóza, poškození nervové a srdeční tkáně, ztráta vědomí, extrémní bradykardie, zástava oběhu **(cyanóza není u anemické a histotoxické!)**

## Buněčná reakce na hypoxii

- buňky přecházejí na **anaerobní glykolýzu** — produkce 2 ATP na molekulu glukózy (18x méně energie) + laktát (způsobuje acidózu)
- nedostatek ATP pak vede k poruchám Na/K-pump a udržení iontových gradientů na membránách (pumpy sežerou až 60% energie) → poruchy svalových a nervových funkcí, ↑$Ca^{2+}$ vede k ireverzibilnímu poškození buněk — v závislosti na rychlosti se hypoxie může projevit jako apoptóza, či nekróza

1. **exprese HIF (hypoxia-inducible factors)**
    - **VEGF** (vascular endothelial growth factor) — indukce růstu nových cév — zajištění lepšího zásobení hypoxické tkáně
    - **p53** — omezení proliferace buněk, dokud neskončí stresové podmínky
2. **sekrece EPO v ledvinách** → nové ery a více Hb
3. **↑2,3-BPG v ery**

## Kompenzační reakce na hypoxii

- během sekund:
    1. **pokles $p_aO_2$** → stimulace periferních chemoreceptorů → aferentace do dechového centra → eferentace k dechovým svalům → **hyperventilace**
    **+ aktivace sympatiku → tachykardie a zvýšení kontraktility → ↑SV**
- během hodin:
    2. **hromadění 2,3-BPG → posun křivky Hb doprava → lepší uvolňování $O_2$ ve tkáních**
- během týdnů:
    3. **zvýšená sekrece EPO → zvýšení počtu ery a Hb**
- přestože kompenzační mechanismy mohou kompenzovat mírnou hypoxii úplně (latentní hypoxie), bude hypoxie vždy provázena **snížením aerobní kapacity (↓$V_{O2max}$), tj. snížení maximální dosažitelné hodnoty spotřeby $O_2$ při fyzické námaze**

# Patofyziologie kyslíkové terapie

- základním pravidle terapie je primárně odstranit vyvolávající příčinu hypoxie (například odstranit pneumotorax, rozpustit trombus), ale to však není vždy možné, a proto přichází na scénu oxygenoterapie
- cílem oxygenoterapie je **obnovení dostatečného kapilárně-mitochondriálního gradientu pro $O_2$**
- **oxygenoterapie nepomůže při:**
    1. **pravolevé srdeční zkraty** — protože část krve vůbec neprotéká plícemi
    2. **funkční pravolevé plicní zkraty** — protože část krve protéká neventilovanou oblastí
    3. **ischemické stavy** — protože když tkáň není perfundována, nepomůže sebemenší obohacení krve o kyslík (pomoci můžou velmi vysoké parciální tlaky při hyperbarické oxygenoterapii)

1. **Normobarická oxygenoterapie** — inhalace vzduchu obohaceného kyslíkem nebo inhalace čistého kyslíku
    - cílem je většinou ↑saturace Hb a nikoliv ↑$p_aO_2$ (ten je dán množstvím rozpuštěného kyslíku v plazmě)
2. **Hyperbarická oxygenoterapie** — inhalace vzduchu v hyperbarické komoře, ve které je zvýšen tlak vzduchu, a pacient vdechuje čistý kyslík (kyslíkovou maskou)
    - významně se zvyšuje množství rozpuštěného kyslíku v plazmě, a tím $p_aO_2$ až na 300 kPa → stačí už jen fyzikálně rozpuštěný kyslík a Hb je k ničemu (je i ve venózní krvi saturován na 100%)
    - používá se při:
        1. **otravě CO** — při normobarické oxygenoterapii by množství fyzikálně rozpuštěného kyslíku bylo malé, a protože má CO vyšší afinitu k Hb, i přes dobrou saturaci zbylého Hb by pacient stále trpěl hypoxií
        2. **terapie anaerobních infekcí**
    - rizikem je ale **toxicita kyslíku** (proto lze hyperbarická oxygenoterapie provádět jen krátce) — závisí to na $p_aO_2$ a délce expozice tkání zvýšeným $p_aO_2$

# Patologie navozená oxygenoterapií

## 1. Útlum dechového centra

- nemocní s respirační insuficiencí mají ↓$p_aO_{ě}$, který jim (při poklesu hlavně pod 8 kPa) zajišťuje výraznou stimulaci dechového centra přes periferní chemoreceptory
- P s hypoxemií a hyperkapnií, tedy RAc — oxygenoterapie vede k útlumu periferních chemoreceptorů, a tím i k útlumu dechového centra → pacient snižuje dechové úsilí → výrazné prohloubení hyperkapnie → to ještě více tlumí dechová centra = bludný kruh

## 2. Barotrauma (tlakové poškození)

- pneumotorax
- podkožní emfyzém → pneumomediastinum

## 3. Volumotrauma (objemové poškození)

- poškození plic z důvodu přetížení (přepnutí) fungujících alveolů objemem dodávaného vzduchu při:
  - ARDS, kde je velká část alveolů atelektatická nebo vyplněná tekutinou
  - stavech, kde je část rozepjatých alveolů schopných přijímat mechanicky dodávaný vzduch nebo kyslík malá

## 4. Toxické účinky kyslíku

- normální parciální tlak $O_2$ je 150 mm Hg, kritická hodnota 300 mm Hg (= 40% $O_2$ v atmosféře, při normálním tlaku)
- více než 50% $O_2$ lze podávat bez následků jen několik dní, pak se projeví toxicita $O_2$
  - $O_2$ je toxický, protože vytváří ROS, a tím způsobuje lipoperoxidaci ve tkáních, ale i oxidativní poškození intercelulárních a intracelulárních struktur
  - **jako první bývají postiženy plíce — porušení alveolokapilární membrány → zvýší propusnost → průnik tekutin a proteinů + aktivují se zánětlivé procesy a ↓surfaktant → kolaps alveolů a edém, zánět, atelektáza (způsobí zkrat)**
  - **retrosternální fibroplazie s následnou slepotou u novorozenců** — ve sklivci je indukován fibrotický proces, který způsobuje odchlípnutí sítnice
  - útlum krvetvorby, vznik anemie
- opatření — omezit oxygenoterapii na nejnižší účinnou koncentraci a jen na dobu hypoxemie

### 1. akutní otrava kyslíkem — Paul-Bertův efekt

- 1-2 minutové záchvaty křečí a bezvědomí — následek vazokonstrikce mozkových cév, oxidativního poškození mozkové tkáně (obsahuje hodně lipidů)
- křeče začínají záškuby kolem úst a postupně se šíří, klesá TF, dýchání se zastavuje v inspiriu (apneusis)
- po odnětí masky křeče ustanou a postižený se zvpamatuje bez zjevných následků

### 2. chronická otrava kyslíkem — Lorrain-Smithův efekt

- toxické účinky zvýšeného $pO_2$ se neprojeví dříve jak za 1-2 dny
- **retrosternální dráždění a bolest, kašel, dušnost, pokles vitální kapacity, dechového objemu, nárůst odporu v dýchacích cestách, zpočátku tachypnoe, pak bradypnoe a bradykardie**
- v patogenezi se uplatňují spasmus bronchů a zvýšená bronchiální sekrece, ztluštění alveolární membrány, kolaps alveolů, edém plic, prostup leukocytů, bronchopneumonie (vyskytují se absorpční atelektázy — kyslík se vstřebává

rychleji než vzduch; endotel plicních kapilár je zranitelnější než epitel alveolů a selhává dříve)

- při oxygenoterapii je nutno respektovat následující kritické hodnoty:
  - kritická koncentrace $O_2$, pod níž ještě nedochází ke komplikacím — tj. asi 40% obsah $O_2$ v dýchané směsi (odpovídá hodnotě 300 mm Hg, 40 kPa)
  - dýchání vzduchu s koncentrací $O_2$ více jak 50% je bez následků možené jen po několik dní, pak se objevují toxické účinky kyslíku
  - hyperbarická oxygenoterapie, při níž se za přetlaku používá 100% $O_2$ — je možné podávat jen několik hodin

# 92 — Patofyziologie respirační insuficience

**+ RESPIRAČNÍ PORUCHY ABR**

# Respirační insuficience

= **selhávání dechových funkcí**, při nemž není dýchací ústrojí schopno zabezpečit dostatečnou výměnu plynů

- je způsobena akutními i chronickými postiženími plic nebo poruchami dýchání
- **hlavním kritériem jsou hodnoty krevních plynů v arteriální krvi — vždy ↓$p_aO_2$** a někdy i ↑$p_aCO_2$ (na základě toho dělíme respirační insuficienci na I. a II. typ), ale může být normální, nebo i snížené
  - **↓$p_aO_2$ → ↓saturace Hb** (druhý méně specifický znak respirační insuficience) → ↓obsah $O_2$ v krvi
  - při poklesu $p_aO_2$ pod 10 kPa se dostáváme na strmou část křivky Hb — tj. klinicky významné stavy respirační insuficience

**Klinické příznaky**

- **cyanóza** — více než 50 g/l redukovaného Hb — rozhoduje absolutní množství
- **námahová či klidová dušnost**
- **únava** atd.

## Klasifikace respirační insuficience

- podle projevů:
  1. **latentní** — hodnoty krevních plynů v klidu jsou normální, zhoršují se při zátěži
  2. **manifestní** — hodnoty krevních plynů jsou patologické již v klidu (↓$pO_2$)
- podle trvání:
  1. **akutní** — náhlý vznik (aspirace cizího tělesa, pneumotorax, astmatický záchvat)
  2. **chronická** — pomalu progredující (projevy komenzace CHOPN, plicní fibrózy…)
  3. **chronická s akutním zhoršením** — exacerbace CHOPN
- podle hloubky postižení:
  1. **respirační insuficience I. typu (hypoxemická, parciální) — ↓$p_aO_2$ a normální nebo dokonce ↓$p_aCO_2$**
     - u chorob s postižením plicního parenchymu (například ARDS, plicní fibrózy, pneumonie, plicní edém, krvácivé stavy, plicní embolie)
     - typický abnormální RTG nález v plicním parenchymu
     - hypoxie stimuluje přes periferní chemoreceptory dýchací centrum a následná hyperventilace vede k hypokapnii ($CO_2$ prostupuje snáze než $O_2$)
     - **hypoxemie** → vazokonstrikce plicního řečiště → zvýšení tlaku krve v plicích působí **plicní hypertenzi** — chronická vazokonstrikce → zátěž pro pravou srdeční komoru **→ možný rozvoj cor pulmonale**
     - hyperventilace → ↓$CO_2$ v arteriální krvi → ↓$H_2CO_3$ v krvi ~ ↓$H^+$ → RAl
  2. **respirační insuficience II. typu (ventilační, globální) — ↓$p_aO_2$ a ↑$p_aCO_2$** (kompenzovaná nebo dekompenzovaná RAc)
     - hlavní příčinou je hypoventilace, nebo nepoměr ventilace/perfuze
       - například CHOPN, postižení hrudní stěny a pleurální dutiny (pneumotorax), útlum dechového centra (intoxikace, trauma), nervosvalové poruchy

(myastenia gravis), myopatie dýchacích svalů, alveolární dysfunkce, městnavé srdeční selhání

- nebezpečí hyperkapnie
  - útlum CNS (včetně dechového centra)
  - vazodilatace v CNS → pokles intrakraniálního tlaku

## Příčiny

1. **pulmonální**
   1. **poruchy obstrukční** (laryngospazmus, nádor, infekční edém)
   2. **poruchy restrikční** (pneumonie, fibróza)
   3. **poruchy perfuze**
   4. **poruchy kongestivní** (plicní edém)
   5. **poruchy alveolo-respirační** (mrtvý prostor, zkrat, snížená difuzní kapacita)
2. **extrapulmonální**
   1. **porucha ventilace** (obstrukce horních cest dýchacích)
   2. **poruchy regulace dýchání**
   3. **slabost nebo paralýza dýchacích svalů** (předávkování některými léky, poranění míchy, poliomyelitis, svalová dystrofie, poruchy mozkového kmene)
   4. **poranění hrudníku** (fraktury žeber, popáleniny)
   5. **porucha poměru ventilace/perfuze** (CHOPN, restriktivní onemocnění, těžké pneumonie, atelaktázy)
   6. **poruha difuze** (plicní edém)
   7. **RDS, ARDS**

## Rozdělení poruch podle patofyziologických stavů

- existují 4 mechanismy vedoucí k poklesu $p_aO_2$:

1. **lokální nebo celková alveolární hypoventilace**
   - způsobí, že v hypoventilovaných alveolech je nižší $p_aO_2$

   a) **restrikční onemocnění plic** — pneumonie, atelektáza, TBC, sarkoidóza, pneumokonióza, fibróza, silikóza

   b) **obstrukční onemocnění plic** — CHOPN, astma, cystická fibróza, bronchiektazie

   c) **extraparenchymální příčiny hypoventilace — poruchy hrudní stěny** (pneumotorax, obezita, kyfoskolióza, Běchtěrevova nemoc), **poruchy neuromuskulární dráždivosti** (myastenia gravis, paréza bránice, poškození cervikální míchy, záněty dýchacích svalů), **poruchy CNS** (poruchy dechového centra)
2. **ventilačně-perfuzní nerovnováha**
   - hypoventilace jednoho alveolu nikdy dostatečně nekompenzuje hypoventilaci jiného alveolu z hlediska $O_2$ → mrtvá ventilace (alveoly jsou ventilovány, ale nejsou perfundovány)
   - u hypoventilovaných alveolů mají cévy vazokonstrikci, nicméně jsou i stavy, kdy je narušena ventilačně-perfuzní nerovnováha, protože jsou hypoventilované alveoly perfundovány (tedy není vazokonstrikce) — například u **septického šoku** či jiného vazodilatačního šoku, u **hepatopulmonálního syndromu** (vede k ortodeoxii)
3. **přítomnost pravolevého funkčního plicního nebo srdečního zkratu**
   - plicní zkrat je patologický stav, kdy krev proteče plícemi, ale nepřijde do kontaktu s alveolárním vzduchem — jedná se o funkční stav (nikoliv anatomický)

- dochází k tomu u nevzdušné, ale perfundované plíce:
    1. **atelektáza**
    2. **plicní edém s tekutinou v alveolech**
    3. **pneumonie s exsudátem**
    4. **kolaps plic při pneumotoraxu**
    5. **nádorové metastázy**
    6. **plicní embolie** (způsobí, že se zvýší odpor a krev pod vysokým tlakem proudí do spojek s bronchiální cirkulací a z nich do plicních vén)

4. **ztluštění alveolo-kapilární membrány**
    - $CO_2$ lépe difunduje než $O_2$
    - ke ztluštění membrány dochází při edému plic, fibróze, ARDS
    - ke snížení plochy pro difuzi dochází při emfyzému

### Porucha transportu dýchacích plynů

1. nedostatečnost respirační a oběhová — celková oběhová nedostatečnost (↓MSV) nebo porucha v malém oběhu
2. snížená kapacita krve pro dýchací plyny — nedostatek (anemie) nebo znehodnocení Hb (otrava CO)
3. porucha ve výměně plynů mezi krví a tkáněmi — snížení utilizace kyslíku tkáněmi (otrava HCN)

## Klinický obraz respirační insuficience

- nespecifický!

1. příznaky primárního onemocnění
2. příznaky hypoxemie a/nebo acidózy — dušnost, cyanóza
3. postižení CNS — neklid, úzkost, dezorientace zmatenost, poruchy vědomí
4. postižení KVS — tachykardie, arytmie, ischemie myokardu, cor pulmonale
5. orgánové selhávání — ledviny, játra
6. respirační kachexie

# 93 — Patofyziologie hypoxemie při onemocnění respiračního traktu

**PŮSOBENÍ NA ORGANISMUS (AKUTNÍ A CHRONICKÉ)**

# Hypoxemie

= **snížení obsahu $O_2$ v krvi** — může, ale nemusí, být provázeno ↓$p_aO_2$ pod 10 kPa

- hypoxemii **pozorujeme vždy při respirační insuficienci I. i II. typu**
  - respirační insuficience II. typu je zpravidla následek snížené ventilace (porucha ventilace/perfuze, plicní zkrat ani porucha difuze zpravidla nevedou k respirační insuficienci II. typu)
- je **jednou z možných příčin hypoxie** tkání a organismu
- příčiny:
  1. následek těžkého onemocnění respiračního systému — asthma, CHOPN, CF, těžká pneumonie, fibróza, sarkoidóza, pneumokonióza
  2. následek plicního edému (kardiální, nekardiální, ARDS)
  3. následek onemocnění srdce
  4. následek poruchy dýchání (spjato s hypoventilací) — pneumotorax, kyfoskolióza, Běchtěrevova choroba, útlum dechového centra, zánět dýchacích svalů, myastenia gravis, přerušení krční míchy, paréza bránice
  5. následek dýchání vzduchu s nízkým atmosferickým tlakem

## Akutní působení hypoxemie

- **při intersticiálních procesech a poruchách difuze (respirační insuficience I. typu):**
  — například pneumonie, fibróza, edém, embolie
  - **hypoxemie může stimulovat dechové centrum** (přes periferní receptory, které reagují na pokles $p_aO_2$ — glomus caroticum a arcus aortae) **a vést k hyperventilaci** — pak může být provázena hypokapnií
  - je snížena saturace Hb a vyšší procento deoxyHb (nad 50 g/l) způsobuje **cyanózu centrálního typu**
- **při hypoventilaci a současné hyperkapnii (respirační insuficience II. typu):**
  — například CHOPN, postižení pleury, útlum dechového centra, nervosvalové poruchy, alveolární dysfunkce, městnavé srdeční selhání
  - následkem je **hyperkapnie → RAc** — projeví se působení Ac na organismus
    - v CNS — dezorientace, spavost, spánková inverze, zpomalené reakce + při vyšším vzestupu $p_aCO_2$ **tlumivý účinek na dechová centra** (narkotický účinek) → ještě větší zhoršení (bludný kruh)
    - hyperkapnie vede k **vazodilataci** → edém mozku; teplá a prokrvená kůže

## Chronické působení hypoxemie

- **stimuluje tvorbu EPO → více ery → polyglobulie přispívá cyanóze** (máme více ery, a tím í více Hb, ale vzhledem k primárnímu onemocnění se nebude oxygenovat, takže dříve dosáhneme >50 g/l deoxyHb) + **polyglobulie zvyšuje viskozitu krve → trombofilní stav** (možný vznik DIC)
- **anaerobní metabolismus = více laktátu → vede k MAc** (snížené pH postunuje křívku Hb doprava → lepší uvolnění $O_2$ do tkání — tzn. nesnižovat Ac terapeuticky)

## Kompenzační reakce na hypoxii

- během sekund:
    1. **pokles $p_aO_2$** → stimulace periferních chemoreceptorů → aferentace do dechového centra → eferentace k dechovým svalům → **hyperventilace**
       **+ aktivace sympatiku → tachykardie a zvýšení kontraktility → ↑SV**
- během hodin:
    2. **hromadění 2,3-BPG → posun křivky Hb doprava → lepší uvolňování $O_2$ ve tkáních**
- během týdnů:
    3. **zvýšená sekrece EPO → zvýšení počtu ery a Hb**
- přestože kompenzační mechanismy mohou kompenzovat mírnou hypoxii úplně (latentní hypoxie), bude hypoxie vždy provázena **snížením aerobní kapacity (↓$V_{O2max}$), tj. snížení maximální dosažitelné hodnoty spotřeby $O_2$ při fyzické námaze**

## Příčiny hypoxemie

1. **porucha ventilace (hypoventilace)** — alveolární ventilace nedostačuje metabolickým potřebám, klinicky vede k hypoxemii ($p_aO_2$ < 10 kPa) a hyperkapnii ($p_aCO_2$ > 6 kPa) — respirační systém reaguje na až pokles $p_aO_2$ pod 8 kPa
    - příčiny — porucha regulačních center, nervových motorických drah či poruchy dýchacích svalů, deformity hrudníku, poruchy plicních funkcí (resp. parenchymu)
2. **porucha difuze** — klinicky vede k hypoxemii, méně často k hyperkapnii
    - příčiny — prodloužená difuzní vzdálenost (plicní edém, intersticiální fibróza), zmenšení difuzní plochy (emfyzém, resekce, pneumonie…), zmenšení tlakového gradientu (poruchy ventiliace…), zkrácení kontaktního času na alveolokapilární měmbráně (hyperkinetická cirkulace)
3. **porucha ventilace/perfuze** (alveolární mrtvý prostor) **až zkrat** (venózní příměs až kompletní zkrat) — klinicky vede k hypoxemii, méně často k hyperkapnii (příčinou hyperkapnie je vždy porucha ventilace)

- nejdůležitějším důsledkem všech příčin je ohrožení aerobního metabolismu buněk — některé buňky mohou krýt energetickou potřebu odbouráním glukózy na kys. mléčnou (anaerobní metabolismus — nepatraná energetická účinnost 2:36 molekul ATP) a disociace kys. mléčné na lakát vede k **MAc** — nakonec vede k omezení funkce buněk a jejich ireverzibilnímu poškození
- hypoventilace, respirační poruchy a oběhová insuficience způsobují **cyanózu (když střední koncentrace deoxyHb v kapilárách dosáhne 50 g/l)**
- při hypoventilaci a respiračních poruchách je u **arteriální krev hypoxická**, mluvíme tedy o **centrální cyanóze**

# 94 — Patofyziologie hypo- a hyperventilace

**HYPO- A HYPERKAPNIE — PŮSOBENÍ NA ORGANISMUS (AKUTNÍ A CHRONICKÉ).**

## Ovlivnění alveolární ventilace

- **↑$CO_2$ — reakce dýchání již při nepatrné změně** (již při akutní změně o 1 mm Hg stoupá ventilace o 2-3 l/min) **vzniká na podkladě stimulace centrálních chemoreceptorů ve ventrální části oblongaty** (ty jsou de facto stimulovány nepřímo na základě poklesu pH liquoru), **nicméně při chronické hyperkapnii se následkem zvýšení $HCO_3^-$ v liquoru** (který neutralizuje pH) **tato stimulace tlumí** ($HCO_3^-$ prochází pomaleji přes HEB, a proto se akutně zvyšuje stimulace, chronicky snižuje)
  - centrální receptory jsou také stimulovány i při snížení pH vlivem MAc (obecně je ale výměna $H^+$ a $HCO_3^-$ mezi liquorem a plazmou pomalejší než přestup $CO_2$ do liquoru)
  - **obecně je tedy reakce centrálních receptorů vyšší při akutní hyperkapnii a naopak kvůli pomalému přestupu $HCO_3^-$ je reakce chemoreceptorů snížená při chronické hyperkapnii**
    - je to proto, protože v plazmě je vzestup $CO_2$ provázen vyšším vzestupem $HCO_3^-$ nežli v liquoru — dáno tím, že v plazmě se uplatňují i nebikarbonátové pufry, a tedy hyperkapnie vede k tomu, že je v plazmě zprvu vysoká koncentrace bikarbonátů, než v liquoru, ale postupně se bikarbonáty přesouvají a pufrují $H^+$, a to je důvod, proč při chronické hyperkapnii dochází postupně k útlumu dechového centra
- **↓$O_2$** — vzestup alveolární ventilace není tak prudký a rychlý, k výrazné odpovědi dochází při poklesu pod 8 kPa, což je hodnota hluboko pod hranicí normálu (je to dáno citlivostí chemoreceptorů v glomus caroticum), do 8 kPa je i saturační křivka plochá, čímž se udržuje v těle vysoký obsah $O_2$ i pokud klesá jeho parciální tlak
- ↓pH — patrná odpověď až při poklesu pod 7,1, kdy se ventilace prudce zvýší

### Centrální chemoreceptory

- v nepřímém kontaktu s liquorem, **ovlivňují je změny $pCO_2$**
- $CO_2$ dobře proniká do liquoru, reaguje s vodou za vzniku **$H^+$, které působí na receptory**
- **pří zvýšení $pCO_2$ se zvýší plicní ventilace, při chronické hyperkapnii se tato stimulace následkem zvýšení koncentrace $HCO_3^-$ v liquoru, a tím větší neutralizaci $H^+$, snižuje**
- u jedince s normálním $pO_2$ je afrentace z centrálních chemoreceptorů určující pro ventilační úsilí
- citlivost k $H^+$ se zvyšuje při současném snížení $p_aO_2$

### Periferní chemoreceptory

- receptory v glomus caroticum a arcus aortae
- reagují na pokles $p_aO_2$ pod 10 kPa — obsahují buňky, jejichž membrána se při snížení dodávky kyslíku depolarizuje následkem poklesu tvorby ATP v mitochondriích
  - nejsou aktivní při normálním nebo zvýšeném $p_aO_2$
  - hyperkapnie jejich reaktivitu zvyšuje
- vlákny n. glossopharyngeus (z karotických) nebo n. vagus (z aortálních) vedou do dechových center

### Reaktivita dechových center

- reaktivitu tlumí acidóza, ↑$pCO_2$, tkáňová hypoxie v mozkovém kmeni, barbituráty, morfin
- nemocní s respirační insuficiencí mají snížený $p_aO_2$ — pod 10 kPa (zvláště pod 8 kPa) dochází k silné stimulaci periferních chemoreceptorů → respirační aparát vyvolá značné úsilí i za cenu narušení ABR

# Hypoventilace

= **stav, kdy alveolární ventilace nedostačuje metabolickým potřebám** (potřeba kyslíku v klidu je 250 ml/l, při námaze až 30x vyšší)

- klinicky vede k **hypoxii** ($p_aO_2$ < 10 kPa) a **hyperkapnii** ($p_aCO_2$ > 6 kPa)
- **příčiny** — poruchy regulačních center, poruchy nervových motorických drah, poruchy dýchacích svalů, poruchy hrudníku (deformity), poruchy plicních funkcí
- respirační systém reaguje na pokles $p_aO_2$ až od 8 kPa — reakce:
  - snížení $O_2$, zvýšení koncentrace $CO_2$, a tím i $H_2CO_3$ → **RAc**
  - zvýšená arteriální koncentrace $CO_2$ → vazodilatace cév v mozku — **hrozí edém**
  - zvýšení $H^+$ → průnik do buněk následovaný opouštěním $K^+$ → svalová slabost, dlouhodobé změny kardiomyocytů
  - hypoxemie a acidóza → vazokonstrikce v plicním řečišti s ↑TK → zátěž pro pravou komoru → hypertrofie (cor pulmonale) → → selhání

# Hyperventilace

= nadměrné, příliš rychlé nebo příliš hluboké dýchání vzhledem k metabolickým potřebám; fyziologicky při práci

- klinicky vede k **hypokapnii** a **RAl**
- **příčiny** — kompenzace MAc, psychogenní (hysterický záchvat), bolest, horečka, hypertyreóza, poškození CNS (trauma, meningitidy, nádory, CMP), neadekvátní hyperreaktivita buněk dýchacích center
- při delší hyperventilaci jsou **typické příznaky** — roztřesenost, závratě, pocit nedostatku dechu, mravenčení v prstech, slabost v nohou, palpitace, při dlouhodobé hyperventilaci únava dýchacích svalů, což má za následek pocit svírání až bolest na hrudi

# Hyperkapnie

= zvýšení $pCO_2$ nad 45 mm Hg (6 kPa)

**= je vždy projevem alveolární hypoventilace nebo selhávání oběhu (stagnační hypoxie)**

- množství $CO_2$ i $pCO_2$ závisí na množství vytvářeném v organismu (200-300 ml/min) a intenzitě vylučování do alveolárního vzduchu (kde je parciální tlak 0,03 kPa) — **intenzita alveolární ventilace je převažující faktor, který určuje množství $CO_2$ v organismu**
- **poruchy respirace nemohou způsobit izolovanou hyperkapnii** (tedy bez hypoxie) — v alveolárním vzduchu jsou jen 2 proměnné plynné složky ($O_2$ a $CO_2$) — vyšší tenze $CO_2$ sníží alveolární tenzi $O_2$ (hyperkapnie může zesilovat alveolární hypoxii)
- izolovaná hyperkapnie bez hypoxie může vzniknout:
  1. při respirační kompenzaci primární MAl
  2. při alveolární hypoventilaci během dýchání hyperoxické směsi
- hyperkapnie vede k **rozšíření mozkových cév a zvýšení intrakraniálního tlaku**, někdy lze pozorovat edém papily
- nejtěžším výsledkem kumulace účinku hyperkapnie, hypoxemie a acidózy je **hyperkapnické kóma** — acidifikace vnitřního prostředí působí tlumivě až narkoticky na CNS, což může snížit reaktivitu dechových center — bludný kruh

# Hypokapnie

= snížení $p_aCO_2$ v důsledku hyperventilace v klidu, nebo při plicních chorobách

- způsobuje úbytek kyselých látek v krvi, a tedy **RAl** projevující se **tetanií**
- **příčinou je vždy hyperventilace ve vztahu k množství $CO_2$** — následek volní hyperventilace pod vlivem mozkové kůry, podkorovým ovlivněním činnosti dechových center (hysterie, stres), následek nadměrné stimulace dechových center patologií (při MAc), stimulace periferních chemoreceptorů (↓$pO_2$)

# 95 — Patofyziologie výměny krevních plynů

**PORUCHY RESPIRACE, KONCENTRACE PLYNŮ, ARTERIOVENÓZNÍ DIFERENCE, PORUCHY CIRKULACE, SATURACE.**

# Poruchy respirace

- respirace je zabezpečena:
  1. **ventilací a perfuzí plic**
  2. **difuzí plynů**
  3. **distribucí inspirovaného vzduchu tracheobronchiální stromem do alveolů**
  4. **kontrolou dýchání**
- regulace rytmu a frekvence dýchání — nervově a chemicky:
  - **dechové centrum** je uloženo na rozhraní oblongaty a pons Varoli
  - je pod vlivem aferentních vlivů z **plicních mechanoreceptorů** citlivých na rozpínání, **centrálních chemoreceptorů** (v oblongatě, citlivé na obsah $CO_2$ a $H^+$ v liquoru), **periferních chemoreceptorů** (glomus caroticum, arcus aortae; citlivé na $p_aO_2$), cortexu a thalamu, arteriálních a venózních baroreceptorů
  - toto centrum ovlivňuje svými eferentami dechové svaly (mezižeberní, bránici) a určuje dechovou frekvenci — manifestována do jednoho z typů dýchání
- **dyspnoe** — subjektivní pocit dušnosti, který vyjadřuje rozpor (diskrepanci) mezi potřebou respirace a schopností dýchacích svalů (a celého organismu) tuto potřebu zabezpečit
- **obstrukčně ventilační poruchy** — poruchy proudění v dýchacích cestách, zvýšení odporu
  - příčiny — astma, emfyzém, bronchiektázie, cystická fibróza
- **restrikčně ventilační poruchy** — redukce objemu plic (↓VC), vedou k hypoxemii, dyspnoi, plicní hypertenzi
  - příčiny — poruchy hrudníku a dýchacích svalů, onemocnění plic, onemocnění pohrudnice, zmenšení hrudníkové dutiny, resekce plic

## Hyperventilace — ↑respirace

- svědčí pro — **MAc**, **hypoxemii** (event. hyperkapnii, ale ta je způsobena hypoventilací), ↓$Ca^{2+}$ a ↓$Mg^{2+}$ v liquoru
- ventilaci dále zvyšuje — bolest, intenzivní dráždění kůže chladem nebo teplem, nárůst nebo mírný pokles TT, ↓TK a tělesná práce
- stimulujícími faktory mohou být adrenalin a noradrenalin v krvi, histamin, ACh, prostaglandiny v CNS, progesteron, testosteron, kortikotropin

## Hypoventilace — ↓respirace

- svědčí pro — **MAl**, **hyperkapnii**, **pariferní hyperoxii**, **hypoxii v CNS**, ↑$Ca^{2+}$, ↑$Mg^{2+}$ v liquoru
- snížení ventilace dále nastává u hlukobé hypotermie nebo ↑TK
- stimulujícími faktory mohou být ganglioplegika (inhibitory nikotinových receptorů ve vegetativních gangliích VNS), vysoké koncentrace atropinu, katecholaminů, endorfinů a glycinu v CNS
- rozhodující vliv na ventilaci má pH liquoru
- fyziologicky dochází k poklesu respirace ve spánku

# Arteriovenózní diference

= **rozdíl mezi množstvím plynů v tepenné a žilní krvi**

- **AV diference kyslíku záleží na metabolické aktivitě tkání a je ovlivněna rovněž uvolňováním $O_2$ z Hb** — to se zvyšuje s rostoucí teplotou, poklesem pH a zvýšením množství 2,3-BPG v ery (disociační křivka Hb se posunuje dopara)
- **vysokou AV diferenci** má například myokard, **nízkou AV diferenci** mají například kosterní svaly v klidu nebo orgány, kde oběh kromě nutriční složky má i složku funkční
- pomáhá posoudit závažnost hypoxie a informuje o využití kyslíku
- norm. hodnota AV diference $O_2$ je 50 ml $O_2$ (30-50 ml $O_2$)

## Typy hypoxií a jejich AV diference

1. **hypoxická (respirační) hypoxie — AV diference <u>stejná</u>**
2. **stagnační (cirkulační) hypoxie — ↑AV diference** (krev stagnuje a tkáň odebírá $O_2$)
3. **anemická hypoxie — AV diference <u>stejná</u>**
4. **histotoxická hypoxie — ↓AV diferece** (tkáň není schopna utilizovat $O_2$ z krve)

# Poruchy perfuze

- fyziologicky — **více je perfundovaná dolní oblast plic (baze)**, méně horní oblast (apex)
- v oblastech s hypoxií je perfuze nízká kvůli **hypoxické plicní vazokonstrikci** — krev je distribuována do více ventilovaných oblastí (změny distribuce způsobí nemoci postihující cévy — vaskulitidy, emfyzém)
- v plicním řečišti je **malý odpor**
- při každém srdečním cyklu je **všechna krev z pravého srdce vypuzována do plic** (jako jediný orgán)
- perfuze krve je nutná pro — výměnu dýchacích plynů, filtr pro krev, rezervoár krve pro levé srdce, zásah do endokrinní regulace (například přítomnost ACE, která konvertuje AT I na AT II), absorbce mnoha látek

## Ventilačně perfuzní abnormality

1. **skupina chorob** — alveoly jsou normálně ventilovány, ale nejsou perfundovány (tzn. **↑alveolární mrtvý prostor**) → klinicky povedou k **hypoxemii**, méně často i k hyperkapnii
   - **plicní emfyzém** (emfyzematózní typ CHOPN) — alveoly jsou hyperventilovány, ale kapiláry jsou redukovány, takže alveoly mají nízkou perfuzi
   - **embolizace do plicnice** — embolus ucpe cévu, takže proto není normálně ventilovaný alveolus perfundován
   - **hypotenze při srdečním selhání** — zeména ve stoje, kdy jsou nedostatečně perfundovány apexy plic, ale dobře perfundovány jsou baze plic, které jsou však málo ventilovány
2. **skupina chorob** — alveoly jsou normálně perfundovány, ale nejsou dostatečně ventilovány (tzn. **funkční plicní zkrat**)
   - **chronická bronchitida** (bronchitický typ CHOPN) — málo ventilované alveoly s velkou perfuzí
   - **pneumonie** — je zde větší pokles ventilace nežli perfuze
   - **pneumotorax**, **plicní edém**, **ARDS**, **RDS z nezralosti plic**, **plicní embolie** (otevírají se spojky s bronchiální cirkulací)
3. **skupina chorob — narušena jak ventilace, tak perfuze → zprvu hypoxemie, později i hyperkapnie**
   - **bronchopulmonální choroby** — zvyšuje se jak mrtvý prostor, tak se vytváří i zkrat
   - **atelektáza** (kolaps plic u novorozenců) — není dostatek surfaktantu pro rozepnutí plic

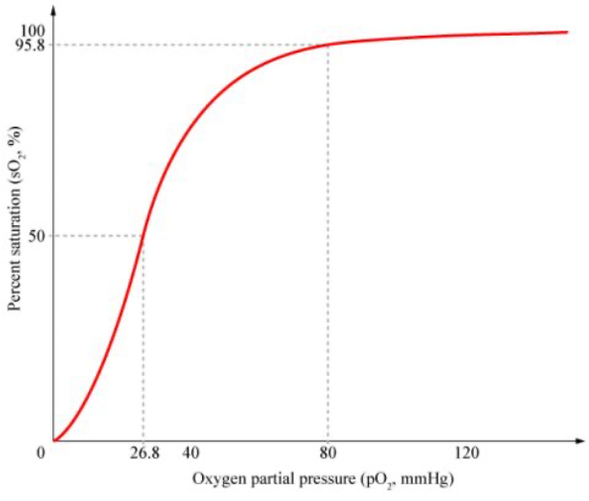
# Saturace Hb

- v 1 l krve je fyzikálně rozpuštěno 5 ml $O_2$ (závisí na $p_aO_2$ v alveolech), což ale pro potřeby organismu nestačí — transportní kapacita krve pro $O_2$ je navýšena Hb
- faktory transportu plynů v krvi:
  1. celkový obsah Hb (a jeho kvalita)
  2. afinita Hb k $O_2$ (resp. látky ovlivňující tuto afinitu)
  3. perfuze (neboli prokrvení)
  4. gradient $pO_2$ mezi kapilárami a mitochondriemi
- **na přenosu $O_2$ do tkání se účastní Hb obsažený v ery — důvodem je nízká rozpustnost $O_2$ v krvi a velmi pomalá difuze**
- 1 molekula Hb váže 4 molekuly $O_2$ → 1 g Hb váže 1,34 ml $O_2$ — tedy celkový obsah $O_2$ v Hb je 1,34 ml/g · 150 g/l = **200 ml $O_2$/l krve**

| | |
|---|---|
| $pO_2$ vzduchu | 160 mm Hg |
| $pO_2$ alveolů | 100 mm Hg |
| $pO_2$ tepen | 95 mm Hg |
| $pO_2$ mitochondrií | 1 mm Hg |

## Mechanismus

- Hb naváže $O_2$ v plicích, kde je vysoký obsah $O_2$ (vysoký $pO_2$ — asi 13 kPa) → dojde téměř k 100% saturaci Hb → transport krví do tkání, kde je nízký obsah $O_2$ → $O_2$ je uvolněn z vazby na Hb pro potřeby tkáňového metabolismu
- **účinnost** přenosu $O_2$ je charakterizována **sigmoidním průběhem saturační křivky** — účinné vychytávání v plicích (vysoká afinita k $O_2$) a účinné uvolňování ve tkáních (nízká afinita)
- vazebná křivka Hb — rozdíl mezi oběhma dýchacími plyny (tj. $O_2$ a $CO_2$) spočívá ve vztahu parciálních tlaků obou plynů k vazbené kapacitě:
  - $CO_2$ — lineární závislost
  - $O_2$ — sigmoidní závislost — zabezpečuje rychlé sycení při malých změnách $p_aO_2$, plató umožňuje pokles $p_aO_2$ v alveolech z původní hodnoty 100 na 60 mm Hg, aniž by současně významně pokleslo sycení Hb kyslíkem
- Hb reaguje na požadavky tkání na dodávku $O_2$ prostřednistvím **allosterického přechodu** — vazba $O_2$ na první podjednotku Hb (pomalá — **T-konformace**) změní konformaci molekuly, takže vazby na zbývající tři podjednotky jsou rychlé a účinné (**R-konformace**)
- **Bohrův efekt** — snížení pH ve tkáních, signalizující nedostatek $O_2$ pro tkáňový metabolismus, podporuje deoxygenaci Hb
  - **posun saturační křivky doporava — snížení afinity → lepší uvolňování ve tkáních**
    - při ↓pH, ↑TT, ↑$CO_2$, ↑2,3-BPG
  - **posun saturační křívky doleva — zvýšení afinity → horší uvolňování ve tkáních**
    - při ↑pH, ↓TT, ↓$CO_2$, otrava CO (300x vyšší afinita než $O_2$)



## Anemická hypoxie

- vzniká v důsledku **nedostatečného množství funkčního Hb** (ať už celkové snížené množství Hb, tj. klasická anemie, anebo defektní Hb, tj. hemoglobinopatie)
- **$p_aO_2$ je normální, protože funkce plic, tlak v alveolech i saturace Hb jsou normální** (prostě není dostatek kvalitního transportního mechanismu) — proto je obsah $O_2$ v krvi snížen, a protože je extrakce zachována, $p_vO_2$ bude (o to) nižší
- základním znakem je **arteriální hypoxemie** — v krvi je nízký obsah $O_2$, ačkoliv jeho tlak je normální; důležité také je, že saturace je normální, a proto nám je oxymetr u anemické hypoxie naprd
- v průběhu kapiláry tenze $O_2$ velmi rychle klesá (**kapilárně-mitochondriální gradient je snížen**)
- příčiny:
    1. **anémie (sideropenická, megaloblastická)**
        - viz otázky 47 a 48
    2. **otrava CO**
        - CO se váže až 300x silněji k Hb a vzniká karboxyHb, který není schopen vázat $O_2$ (ten první), zbylý $O_2$ se váže k Hb silněji, což zhoršuje jeho difuzi
        - ostatní plyny jsou v normě, a proto nejsou aktivovány chemoreceptory
        - příznaky — bolesti hlavy, zmatenost, nauzea a zvracení
        - léčba — oxygenoterapie, hyperbarická komora
    3. **methemoglobinemie**
        - dochází k oxidaci železa v Hb z forma $Fe^{2+}$ na $Fe^{3+}$
        - nejčastěji vzniká u novorozenců, když pijí vodu v vysokým obsahem dusičnanů — ty se přeměňují na dusitany a vedou k oxidaci Fe (zatím nemají aktivní NADPH-dependentní methemoglobin-reduktázu)
        - léčba — methylenová modř

# 96 — Poruchy alveolokapilární membrány

**ZMĚNY VLASTNOSTÍ, REDUKCE PLOCHY, ZTLUŠTĚNÍ, ZVÝŠENÍ PROPUSTNOSTI — DOPADY NA ORGANISMUS, PŘÍKLADY.**

# Difúze

= transportní děj, při kterém se v daném prostředí pasivně přesouvají molekuly dané látky z místa o vysoké koncentraci do místa s nízkou koncentrací

- **plyny difundují z oblasti vyššího do oblasti nižšího tlaku**
  - rychlost difúze závisí na koncentračním gradientu a na vlastnostech bariéry
- **respirační jednotka** = úsek plic, kde dochází k výměně plynů mezi alveoly a kapilárami
  - začíná respiračním bronchiolem, který přechází v ductus alveolaris, atria, alveolární váčky a nakonec plicní sklípky
  - cílem je zabezpečit sycení krve $O_2$ a odvod $CO_2$

## Faktory ovlivňující difuzi — Fickův vzorec

$$D = (\Delta p \cdot k \cdot S)/l$$

- **Δp — tlakový gradient**
  - je dán rozdílem parciálních tlaků plynů na obou stranách membrány
  - počáteční difuzní gradient pro $O_2$ činí 60 mmHg, pro $CO_2$ 6 mmHg
- **k — difúzní koeficient plynu (difuzní konstanta)**
  - závisí přímo na rozpustnosti plynu (podle Henryho zákona)
- **S — difuzní plocha**
  - plocha alveolokapilární membrány u dospělého je 70-100 $m^2$
- **l — tloušťka alveolokapilární membrány** — vzdálenost, kterou musí plyn překonat
  - 0,6 μm
- změny vedou ke změnám rychlosti difuze

## Difuzní kapacita plic

- vyjadřuje schopnost plic vyměňovat plyny — pro daný plyn je přímo úměrná velikosti plochy alveolokapilární membrány a nepřímo na její tloušťce — **vyšetřuje se pomocí CO**
  - pro $O_2$ v klidu = 25 ml/min/mm Hg
  - pro $CO_2$ = 400 ml/min/mm Hg

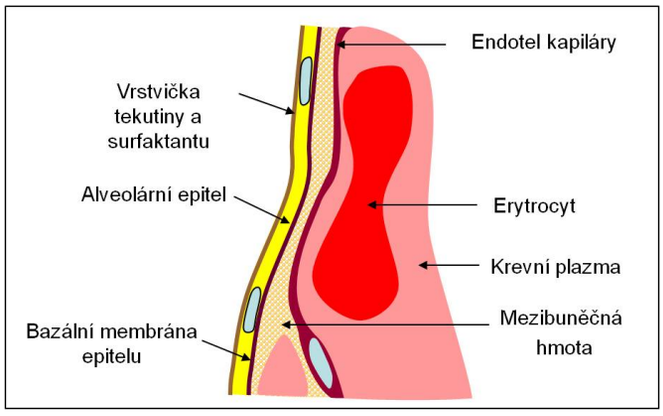
# Alveolokapilární membrána

- je ventilačně-perfuzní jednotkou a místem, kde probíhá difuze plynů
- patologické změny na úrovní alveolokapilární membrány se **manifestují poruchou výměny $O_2$ a hypoxemií z důvodu narušení difuzní kapacity** — výstupem je respirační insuficience I. typu, často zprvul latentní (zpravidla bez hyperkapnie, $CO_2$ má vyšší rozpustnost ve vodě, a tedy i vyšší difuzní koeficient)
- celková plocha alveolokapilární membrány je 60-160 $m^2$

- u zdravého jedince je zvýšená potřeba okysličení krve při zvýšené spotřebě a při námaze — manifestuje se právě na úrovni **zvětšení difúzní plicní kapacity** (zvětšení dechového objemu se manifestuje **rozepětím alveolů** (↑S), **zúžením AK membrány** (↓l) a především **urychlením průtoku**, což umožňuje difuzi plynů i na posledních ⅔ kapiláry

## Vrstvy alveolokapilární membrány

1. vrstva surfaktantu na vnitřním povrchu alveolů
2. alveolární epitel
3. membrana basalis epitelu
4. intersticium mezi bazálními mebránami endotelu a epitelu
5. membrana basalis endotelu
6. endotel kapiláry
   - tloušťka asi 1,6 μm




## Alveolární výstelka

- **pneumocyty I. typu** (membranózní) — tvoří alveolární stranu bariéry vzduch-krev
  - odpovědné za vstřebávání $Na^+$, vody a ostatních iontů a proteinů
  - málo odolné — při poškození umírají mnohem dříve než pneumocyty II. typu, potom zbývá jen obnažená membrána basalis
  - mohou proliferovat díky poškozením aktivovaným pneumocytům II. typu
- **pneumocyty II. typu** (granulární) — sekrece surfaktantu
  - kubické buňky, počtem v poměru 1:1 k buňkám I. typu, ale kryjí asi jen 2-5% plochy
  - při některých chorobách (fibróza) pokrývají téměř celý povrch alveolů (vázne difuze)
  - aktivují se při poškození a dávají vznik pneumocytům I. typu
- **pneumocyty III. typu** — mají kartáčový lem, pravděpodobně receptorové funkce

# Surfaktant

= **povrchově aktivní látka snižující povrchové napětí**; směs fosfolipidů, bílkovin a iontů produkovná pneumocyty II. typu

- snižuje povrchové napětí na rozhraní tekutina-vzduch v alveolech — **udržuje tím poddajnost plic, a tím snižuje dechovou práci** spojenou s rozpínáním alveolů
  - nepřítomnost nebo nedostatečná sekrece surfaktantu vede ke kolapsu alveolů, jejich nevzdušnosti s následnou poruchou dýchání — RDS u předčasně narozených dětí (produkce surfaktantu začíná v 6.-8. měsíci těhotenství)
- udržuje alveoly „suché" a brání transudaci tekutiny do alvevolu
- má antimikrobiální a imunologické vlastnosti — obsahuje imunoglobuliny
- produkce je stimulována β-adrenergními agonisty, purinergními agonisty a aktivátory proteinkinázy C (PKC)

## Povrchové napětí

= síla na povrchu tekutiny, která vede ke snižování povrchu na minimum, tzn. do tvaru koule

$$p = 2ST/r$$

p — tlak uvnitř alveolu

ST — povrchové napětí

r — poloměr alveolu

- **Laplaceův zákon** — kdyby nebylo ve stěně alveolů, které při výdechu zmenšují svůj objem, udržováno nízké povrchové napětí, v souladu s Laplaceovým zákonem by kolabovaly

### Transport iontů, vody a proteinů

- alveolární buňky jsou na apikální straně vybaveny výkonnými transportními mechanismy — **epiteliálními kanály ENaC**, které významně usnadňují **přesun $Na^+$** napříč epitelem do intersticia (za ionty Na následuje pohyb vody zpět do intersticia paracelulárními zkraty)
- pneumocyty I. typu jsou navíc vybaveny **aquaporiny 5** pro transcelulární pohyb vody
- proteiny se vstřebávají z alveolů do intersticia transcelulární cestou
- díky těmto mechanismům dochází k velmi rychlém vstřebávání vody a iontů do intersticia — například u tonoucího ve sladké vodě
- proti hromadění tekutiny v alveolokapilární membráně působí mechanismy, které se souhrnně nazávají **bezpečnostní faktor** — má 3 hlavní složky:
    1. rezervní prostor v perivaskulárním vazivu — v případě potřeby se může zvětšit až 1,4x
    2. dynamická složka určená samotnou tekutinou pronikající do intersticia, která ředí tkáňový mok; tím se:
        1. zvyšuje hydrostatický tlak v intersticiu, což brání přesunu další tekutiny do intersticia
        2. posiluje funkce osmotického gradientu ve směru do cév
    3. dynamická složka určená nárůstem kapacity lymfatické drenáže pro odvod tekutiny z plic — může se zvětšit až 10x

# Poruchy alveolokapilární membrány

## 1. Redukce účinné plochy

- příčiny:
    1. **chirurgická resekce plic** (například kvůli nádoru)
    2. **pneumotorax**
    3. **plicní emfyzém**
    4. **plicní fibróza**
    5. **ventilačně-perfuzní nerovnováha:**
        1. ↑**mrtvý prostor** (ventilace > perfuze)
            - emfyzém, embolizace, hypotenze (srdeční selhání), embolie plic
        2. **funkční plicní zkrat** (ventilace < perfuze)
            - bronchitický typ CHOPN, pneumonie, pneumotorax, plicní edém, ARDS a RDS, distribuční šok, hepatopulmonální syndrom, embolie plic

## 2. Ztluštění alveolokapilární membrány

→ prodloužení difuzní vzdálenosti

- příčiny:
    1. **fibrotizace (plicní fibróza)**
    2. **intersticiální plicní edém**
        a) **kardiální edém** při selhávání LK (edém z postkapilární plicní hypertenze)
        b) **poruchy lymfatické drenáže** (nádory, silikóza)
        c) **snížení onkotického tlaku krve** (hypoproteinemie z různých příčin)
        d) **porucha permeability kapilár způsobená toxiny**
    3. **exsudativní proces v intersticiu (intersticiální pneumonie)**
    4. **intraalveolární edém** (například při progresi ARDS z původního intersticiálního)

- příznaky — stimulace J-receptorů → ↑ventilační úsilí; dušnost, povrchní a rychlejší dýchání, cyanóza
- jak redukce plochy, tak ztluštění membrány **zpravidla nevedou k hyperkapnii, protože difuzní koeficient pro $CO_2$ je mnohem vyšší**, a tak $CO_2$ snáze difunduje i přes vzniklé potíže
- tyto poruchy tedy **zpravidla vedou k respirační insuficienci I. typu**, pouze při rozsáhlých poruchách vzniká respirační insuficience II. typu (hyperkapnie)

## 3. Zvětšení propustnosti pro vodu a proteiny krevní plazmy

- příčiny — buď poškozením epitelu, zánětem v intersticiu, nebo poškozením endotelu:
  1. **vdechnutí toxických plynů** (poškození alveolárního epitelu)
  2. **aspirace žaludešního obsahu**
  3. **aspirace tekutin**
  4. **intersticiální zánět** (zdroj ROS a proteolytických enzymů)
  5. **mikrotrombotizace (například při DIC)**
  6. **cirkulující cytotoxiny**
  7. **levostranné srdeční selhání → postkapilární plicní hypertenze** (překrvení plic) — kromě edému může dojít i k **poškození plicních kapilár** → tím se zvýší **propusnost pro bílkoviny** (a edém plic tak vzniká nejen na podkladě snížené resorpce na venózním konci kapilár, ale i na podkladě zvýšení onkotického tlaku intersticia) → **intersticiální edém**, pak-li že je velký, může prolomit epitelovou výstelku alveolů → **intraalveolární edém**
     - u intraalveolárního edému je riziko toho, že pneumocyty I. typu budou dostatečně resorbovat tekutinu, ale proteiny se budou hromadit, protože zpětná resorpce proteinů z alveolů je omezená → **koagulace proteinů intraalverolárně** → může vést k **trvalému ztluštění alveolokapilární membrány, zvýšení tuhosti alveolů** a také mohou vyvolat **sekundární fibrotizaci alveolů**

## 4. Změny fyzikálních vlasností (zejména poddajnosti)

- příčiny:
  1. **RDS** (nedostatek surfaktantu u předčasně narozených dětí)
  2. **překrvení plic**
  3. **intersticiální edém nebo zánětlivý exsudát**
  4. **fibrotizace**

# 97 — Poruchy perfuze plic

**PŘÍČINY, PŘÍKLADY, NÁSLEDKY + HEPATOPULMONÁLNÍ SYNDROM.**

# Perfuze plic

- prmiární funkcí perfuze plic je výměna dýchacích plynů
- v plicním řečiště je **malý odpor**
- při každém srdečním cyklu je **všechna krev z pravého srdce vypuzována do plic** (jako jediný orgán)
- perfuze krve je nutná pro — výměnu dýchacích plynů, filtr pro krev, rezervoár krve pro levé srdce, zásah do endokrinní regulace (například přítomnost ACE, která konvertuje AT I na AT II), absorbce mnoha látek

**Rozdíly perfuze v plicích**

- fyziologicky — **více je perfundovaná dolní oblast plic (baze)**, méně horní oblast (apex)
- v oblastech s hypoxií je perfuze nízká kvůli **hypoxické plicní vazokonstrikci** — krev je distribuována do více ventilovaných oblastí (změny distribuce způsobí nemoci postihující cévy — vaskulitidy, emfyzém)

**Typy ventilačně-perfuzních poruch**

1. **bronchitický typ** — málo ventilované alveoly s vysokým průtokem
2. **enfyzematózní typ** — hyperventilované alveoly s nízkým průtokem
3. **atelektáza** — pokles ventilace i perfuze
4. **pneumonie** — větší pokles ventilace než perfuze (zkrat)

## Poruchy perfuze

### 1. Zvětšení fyziologické venózní přímesi

- venózní příměs = příměs krve z funkčního oběhu do nutritivního, který ústí do plicních žil → do levého srdce
- mezi nutritivním systémem (bronchiální arterie) a funkčním oběhem (a. plumonalis) existují spojky, které za fyziologických podmínek vedou jen k mírné venózní příměsi (do 2%), ale za patologických podmínek může spojkami protékat více krve, a tím bude venózní příměs větší (nad 6%)
- příčiny:
    1. zánět bronchů (bronchitida)
    2. bronchiektázie
    3. embolizace do plicnice

### 2. Embolizace do plicnice

- embolus vede k **narušení poměru ventilace/perfuze**, a to tak, že **vede k vytvoření alveolárního mrtvého prostoru** (tj. prostoru, který je ventilován, ale není perfundován), protože embolus brání toku krve do těchto alveolů
- lokálně zvýšený odpor přesměruje tok krve do nepostižených částí plic → v této části se zvyšuje tlak — **prekapilární plicní hypertenze**
- embolizace může otevřít spojky s bronchiální cirkulací, a tím zvýšit venózní příměs → $\downarrow p_aO_2$
- komplikace — **selhání pravé komory** kvůli prekapilární hypertenzi (tj. kvůli nadměrnému afterloadu pro pravou komoru), **hypoxie** kvůli ventilačně perfuzní

nerovnováze + v postižené části nastává úbytek surfaktantu, a tedy vznikají **atelektatická ložiska** (proto může hypoxemie přetrvávat i měsíc po embolii)

- příčiny:
  1. **trombembolie při hluboké trombóze žil DKK či pánevních žil**
  2. **tuková embolie při dislokované zloměnině (až po 3 dnech je hypoxemie)**
  3. **embolie plodovou vodou**
  4. **vzduchová embolie (kesonová nemoc, zavedení CŽK)**
  5. **trombembolie při srdeční fibrilaci (tromby z oušek)**
- příznaky — respirační insuficience I. typu:
  1. dyspnoe
  2. tachypnoe
  3. bolest na hrudi
  4. kašel až hemoptýza
  5. synkopy
  6. tachykardie
  7. hypotenze až kardiogenní šok
  8. horečka
  9. zpocená, bledá a cyanotická kůže

## 3. Arteriální hypotenze

- hypotenze vede rovněž k **poruše ventilace-perfuze, a to zejména ve stoje** (ortodeoxie), kdy jsou vlivem gravitace perfundovány hlavně baze plic, které jsou však fyziologicky méně ventilovány
- příčiny:
  1. srdeční selhání
  2. hypovolemie z různých příčin

## 4. Překrvení plic

- **selhání levé komory vede k překrvení plic → riziko kardiálního edému plic + překrvené plíce jsou málo poddajné** (nižší compliance), což vede ke zvýšení úsilní dýchacích svalů pro zabezpečení ventilace, a tedy k dušnosti

## 5. Plicní hypertenze

- obecně vzniká stejně jako systémová arteriální hypertenze — tedy změnou poměru mezi náplní cirkulace a periferním odporem plicního řečiště
- může být jak akutní (z plicní embolizace), tak chronická

### 1. primární plicní hypertenze

- způsobena patologickými změnami plicní cirkulace — vrozená či získaná mutace způsobuící proliferaci hladkých svalových buněk v medii plicních arteriol

### 2. reaktivní forma plicní hypertenze

- patogeneze — **arteriální hypoxemie (s ↓$p_aO_2$) vede k vazokonstrikci cév v plicním řečišti** → ↑TK → plicní hypertenze
- příčiny:
  1. plicní choroby (hlavně chronická bronchitida, event. emfyzém)
  2. pobyt ve vysokohorském prostředí (akutní vysokohorská nemoc)
  3. hypoxie kvůli morbidní obezitě, syndromu spánkové apnoe či neuromuskulární poruchy

3. **sekundární plicní hypertenze**
    1. **hyperkinetická plicní hypertenze**
        - **srdeční levo-pravý zkrat** (defekt septa síní, defekt septa komor, neuzavřený ductus arteriosus) → **plícemi protéká větší množství krve → plíce reagují přestavbou arteriol se ztluštěním svaloviny** → zúžení průsvitu = ↑odpor → plicní hypertenze
    2. **prekapilární plicní hypertenze**
        - tlak v plicních kapilárách a v postkapilárních úsecích (tlak v zaklínění) je normální
        - dochází k nevratné pravostranné srdeční hypertrofii a pravostrannému srdečnímu selhání
        - příčiny:
            1. primání plicní hypertenze a i reaktivní forma
            2. opakovaná trombembolie do plic (masivní embolie vede k akutnímu selhání pravé komory)
            3. resekce plic a plicní fibróza → plicní parenchym je redukován → krev protéká více pouze existujícími úseky plic → plicní hypertenze
    3. **postkapilární plicní hypertenze**
        - **příčinou je ↑tlaku v lévé síni** → na zvýšení tlaku v postkapilárách musí plíce reagovat zvýšením odporu (TK) v prekapilárách tak, aby byl zachován dostatečný gradient → zvýšená zátěž pro pravou komoru → **hypertrofie pravé komory** (pokud tedy hypertenze nevznikla akutně, pak by byla dilatace a selhání)
        - příčny ↑tlaku v levé síni:
            1. selhání levé komory
            2. stenóza/insuficience mitrální chlopně
            3. kardiomyopatie
        - vysoký tlak prekapilárně, postkapilárně i v zaklínění → převýšení onkotických sil → edém plic
        - odlišení edému postkapilárního od edému z jiných příčin — měření tlaku v zaklínění (kanyla v nejužších cévách — zaklíní se — meříme tlak za kanylou, před ní je obstrukce → u postkapilárního je ↑tlak, u edému z jiných příčin je norm.)

# Hepatopulmonální syndrom

- vzniká u závažných jaterních poškození (cirhóza, fulminantně probíhající hepatitida, transplantace jater se silnou rejekcí štěpu)

**Patogeneze**

- při závažných jaterních onemocněních pozorujeme portální hypertenzi a ascites; játra si chtějí zajistit dodávku kyslíku, a proto dochází ke **zvýšené produkci vazodilatátorů** (které jsou navíc méně degradovány) + při portální hypertenzi **obchází vazodilatátory játra portokaválními anastomózami** → vazodilatátory putují skrze srdce do plic → **vazodilatace hlavně v lépe perfundovaných oblastech plic** (tj. v bazích) — pacient bude raději ležet, aby měl vazodilataci v celém rozsahu plic, ve stoji zažívá **ortodeoxii**
- **vazodilatace v plicích vede až k tvorbě arterio-venózních spojek, které pak mohou být zdrojem plicních zkratů (shuntů), a tím navýší venózní příměs**
- příčina vazodilatace je pravděpodobně zvýšená tvorba NO, která se po transplantaci snižuje
- projevuje se dušností a změnami, které provázejí chronickou hypoxii (cyanóza, polycytemie, paličkovité prsty)
- léčba — u některých oxygenoterapie, pokud jsou zkraty, ta nepomůže

# 98 — Patofyziologie mech. aspektů dýchání

**ČINNOST DÝCHACÍCH SVALŮ, ZÚŽENÍ DÝCHACÍCH CEST; POSOUZENÍ ZMĚN PLICNÍ MECHANIKY — PRŮTOK, OBJEM, FUNKCE. TYPICKÁ ZJIŠTĚNÍ U RESTRIKČNÍCH A OBSTRUKČNÍCH NEMOCÍ PLIC.**

- většinu patologických stavů provází změna mechanických vlastností respiračního aparátu
- ventilace je ovlivněna — 1) vytvářením tlakových gradientů činností dýchacích svalů, 2) plicní poddajností, 3) odporem dýchacích cest

## Činnost dýchacích svalů

A. **zvýšená činnost dýchacích svalů** — při některých onemocněních **může přispívat k hyperkapnii**, protože zvýšená činnost svalů je zdrojem $CO_2$
   - příčiny — stavy spojené se snížením poddajnosti, nebo se zvýšením odporu DC: **pneumonie, plicní edém, plicní fibróza, chronická bronchitida, emfyzém**
   - **usilovné dýchání je spjato se zapojením pomocných inspiračních svalů** (tj. větší zapojení interkostálních svalů, mm. scaleni a m. sternocleidomastoideus) **i zapojením exspiračních svalů** například při obstrukci DC (tj. vnitřní interkostální svaly, svaly břišní stěny)
   - aby byly dýchací cesty průchodné a nedošlo při expiriu k jejich smrštění, může se také při expiriu uplatnit kontrakce bránice a svalů v oblasti glottis

B. **snížená činnost dýchacích svalů** — projevuje se rychlým mělkým dýcháním, paradoxním pohybem bránice a břišní stěny; hromaděním $CO_2$, akutním vznikem hyperkapnie nebo jejím zhoršením
   - příčiny:
     1. **po únavě dýchacích svalů — následkem dlouhodobě zvýšené činnosti, myastenia gravis, syndrom Guillan-Barré** (AIO s demyelinizací PNS)
     2. **po oboustranné paralýze bránice — poškození jader n. phrenicus, léze cervikální míchy**
   - **paradoxní pohyb bránice a břišní stěny** (paradoxní dýchání) — stav, kdy se bránice při nádechu vyklenuje nahoru (místo dolů) a břicho se zatahuje — dochází k tomu vlivem podtlaku v hrudníku vzniklém činností jiných inspiračních svalů
     - vzniká například při oboustranné paralýze nebo únavě

### Receptory respiračního aparátu

- **mechanoreceptory**
  - v plicním parenchymu
  - zprostředkovávají tzv. **Hering-Breuerův reflex** — přibrždůje inspirium při větším rozepnutí plic
  - některé patologické stavy vedou k tomu, že aby byla zachována dostatečná plicní ventilace, musí se dosáhnout vyšších tlakových změn → to více stimuluje mechanoreceptory a výsledkem je **pocit dušnosti**
- **J-receptory**
  - jsou citlivé k překrvení plic nebo k hromadění intersticiální tekutiny — v takových případech ↓dechové objemy (plitší dýchání) a ↑TF
- receptory obranných reflexů
  - v nosní sliznici, laryngu
  - vyvolávají dočasnou zástavu plicní ventilace, laryngospazmus, bronchospazmus a kašel při podráždění plyny, tekutinami, anebo potravou v dýchacích cestách

## Plicní objemy statické

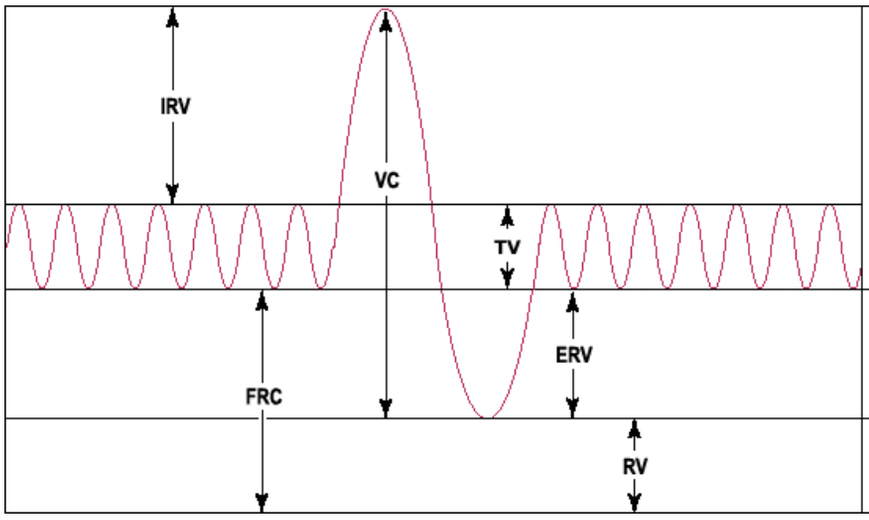
- **$V_T$** = dechový objem (tidal volume) — objem vzduchu, který je při klidovém dýchání inspirován a exspirován — většinou se měří z polohy klidového exspiria
  - **$V_T$ = 500 ml**
- **IRV** = inspirační rezervní objem — objem, který ještě můžeme vdechnout po ukončení klidového inspiria
  - **IRV = asi 3 l**
- **ERV** = exspirační rezervní objem — objem, který ještě můžeme vydechnout po ukončení klidového exspiria
  - **ERV = asi 1,1 l**
- **RV** = reziduální objem — objem, který zůstane v plicích po maximálním výdechu (asi ⅓ VC)
  - **RV = asi 1,2 l**

## Plicní kapacity

- bez časové jednotky, součet 2 a více plicních objemů
- **VC** = vitální kapacita — změna objemu vzduchu mezi maximálním nádechem a maximálním výdechem
  - **VC = $V_T$ + IRV + ERV = asi 4,6 l**
- **IC** = inspirační kapacita
  - **IC = $V_T$ + IRV = asi 1,6 l**
- **FRC** = funkční reziduální kapacita — objem, který zůstává v plicích po normálním výdechu
  - **FRC = ERV + RV = asi 3,3 l**
- **TLC** = celková plicní kapacita
  - **TLC = RV + $V_T$ + IRV + ERV = asi 6 l**

## Plicní objemy dynamické

- **$V_E$** = minutová ventilace plic — objem ventilovaný za 1 minutu
  - **$V_E = V_T \cdot DF$ = 6-8 l/min**
- **MVV** = maximální volní ventilace, též MMV, maximální minutová ventilace — objem ventilovaný za 1 minutu při maximální hyperventilaci
  - **MMV = 150 l/min**
- **$FEV_1$** = jednosekundová vitální kapacita — objem usilovného výdechu za 1 s
  - **Tiffeneae-Pinelli index** = procento z vitální kapacity
    = **$FEV_1$/VC** — fyziologická hodnota kolem 80%
- **dechová rezerva** — rezerva dýchacího systému během zátěže při zvýšených nárocích organismu na dodávku kyslíku
  - **dechová rezerva = $V_E$ / MMV = 40-53%**
- **$FEV_{25}$** = maximální výdechový průtok při 25% FVC v litrech za sekundu
  - $FEV_{50}$ a $FEV_{75}$ = maximální výdechový průtok při 50% a 75% FVC
- **$FEV_{25-75}$** = **střední výdechový průtok** — průměrný maximální výdechový průtok, ve střední části výdechu v rozmezí 25-75% FVC




| | | | |
|---|---|---|---|
| Inspirační kapacita (IC) | Vitální kapacita (VC) | Inspirační rezervní objem (IRV) | Celková plicní kapacita (TLC) |
| | | Dechový objem (TV) | |
| Exspirační rezervní objem (ERV) | | Funkční reziduální kapacita (FRC) | |
| Reziduální objem (RV) | Reziduální objem (RV) | | |

## Plicní compliance

- **míra roztažnosti plic**, neboli ochota plic přizpůsobit se změnám hrudního koše — jinými slovy hodnota, která udává, jak velká změna objemu nastane na jednotku změny transpulmonálního tlaku
- při objemu plic, který odpovídá konci klidového výdechu, je tlak v dýchacích cestách roven 0 (relaxační objem odpovídající FRC) — při větších objemech je tlak pozitivní, naopak při menších negativní

$$\mathbf{C = \Delta V / \Delta P} \qquad [l/kPa]$$

  - fyziologická hodnota **200 ml/ 1 cm $H_2O$**

## Změny mechaniky dýchání kvůli změně compliance

1. **snížená C plic**
   a) **infiltrace parenchymu**
      - plicní fibróza
      - edém plic
      - exsudát při pneumonii
      - nádor
   b) **↓surfaktant**
      - RDS a ARDS
      - tonutí
   c) **hyperinflace plic**
      - CHOPN
      - astma bronchiale
   d) **hypoinflace plic**
      - pneumotorax
      - atelektáza
2. **zvýšená C plic**
   a) **prořídnutí parenchymu**
      - emfyzém
3. **snížená C hrudníku**
      - kyfoskolióza, obezita, rozsáhlé jizvy, změny parietální pleury

# Porovnání výsledků vyšetření plicních objemů

## 1. Obstrukční choroby plic

- jsou způsobeny zvýšením odporu (zúžením průsvitu) v DC
- charakteristické výdechovou dušností (při obstrukci DDC), even. nádechovou dušností (při zúžení HDC)
- dg. dle spirometrie:
    1. **výrazné ↓$FEV_1$ (pod 80% normy)**
        - lehká porucha 60-80%
        - střední porucha 40-60%
        - těžká porucha <40%
    2. **↑RV, a tím i ↑TLC**
    3. **VC norm. nebo mírně snížená**

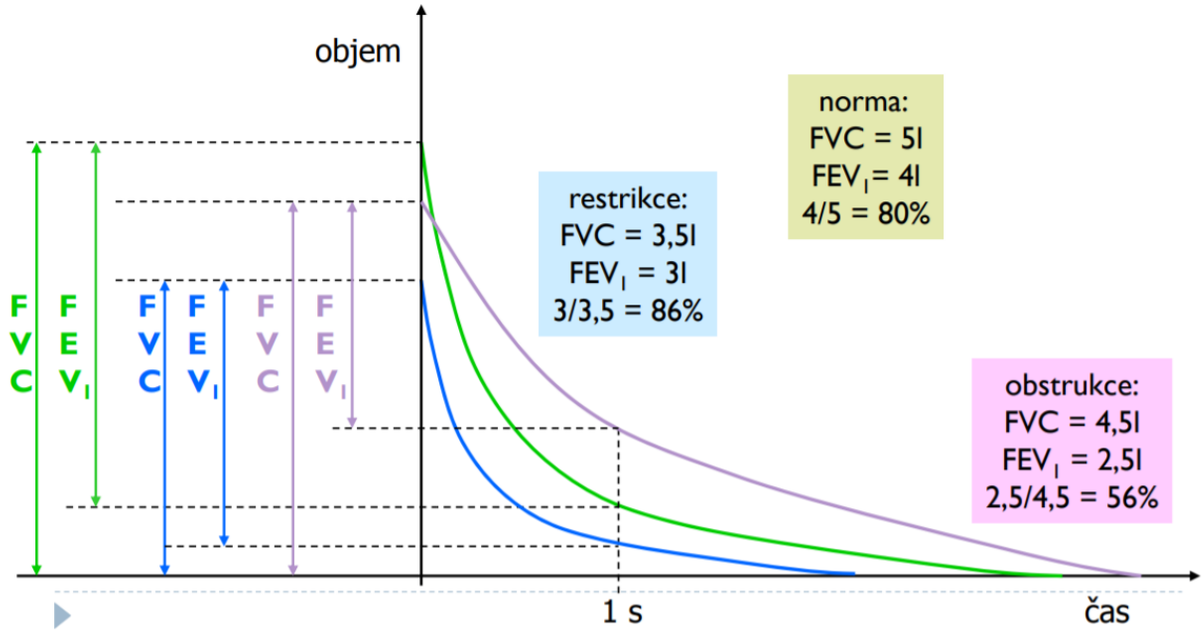
    → **proto výrazné ↓Tiffenaova indexu ($FEV_1$/VC)**
- příklady obstrukčních onemocnění plic:
    1. postižení dolních cest dýchacích — výdechová dušnost
        - **CHOPN, astma bronchiale, cystická fibróza, bronchiektazie, bronchiolitida**
    2. postižení horních cest dýchacích — nádechová dušnost
        - **laryngitida, laryngospazmus, epiglottitida, útlak cizím tělesem, nádorem, strumou, obrna hlasových vazů**

## 2. Restrikční choroby plic

- charakteristické redukcí (ztrátou) funkčního plicního parenchymu (tj. schopného alveolární ventilace)
- může být buď anatomická (resekce plic), nebo funkční (pneumonie)
- dg. dle spirometrie:
    1. **↓VC → ↓TLC**
    2. **sekundárně ↓$FEV_1$** (kvůli ↓VC)

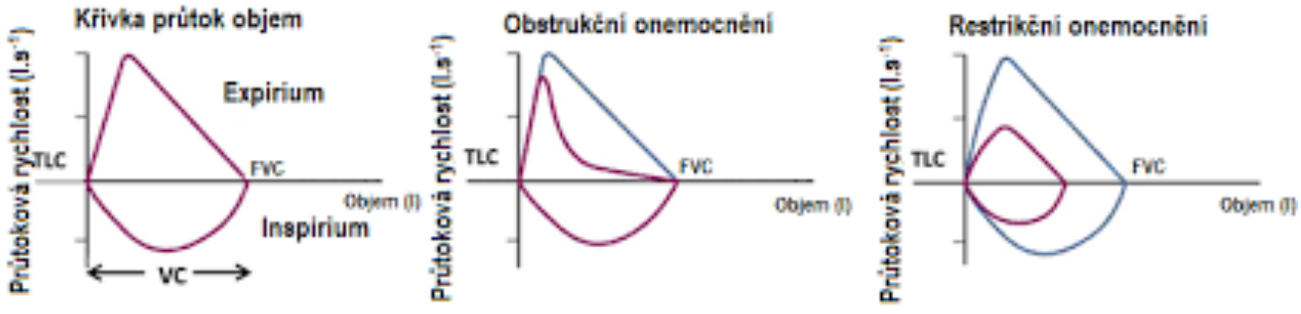
    → **proto je Tiffenaův index norm. nebo i vyšší**
- příklady restrikčních onemocnění plic:
    1. plicní
        - **resekce plic, pneumonie, plicní fibróza, pneumokoniózy, sarkoidóza, nádory, atelektáza**
    2. mimoplicní
        a) postižení pleurální dutiny
            - **pneumotorax, fluidotorax, pleurální srůsty**
        b) postižení hrudní stěny
            - **kyfoskolióza, obezita, Bechtěrevova choroby**
        c) postižení dýchacích svalů
            - **obrna n. phrenicus, syndrom Guillan-Barré, myastenia gravis, léze cervikální míchy, myodystrofie**

# Porovnání křivky objem-čas




# Porovnání křivky průtok-objem

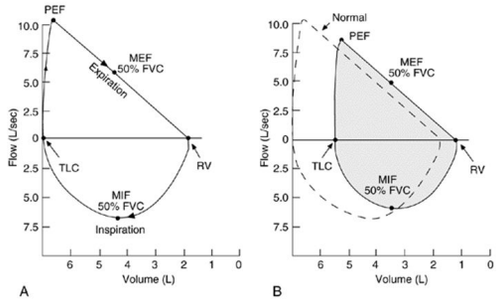
- při restrikčním je prostě křivka stejná, ale menší, u obstrukčního je typické vykousnutí křivky




**Smyčky průtok- objem příklad restrikce**

Norma

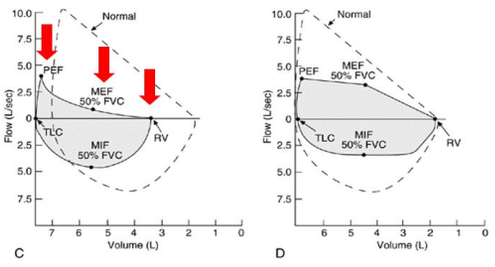
**Restrikce** plicního parenchymu

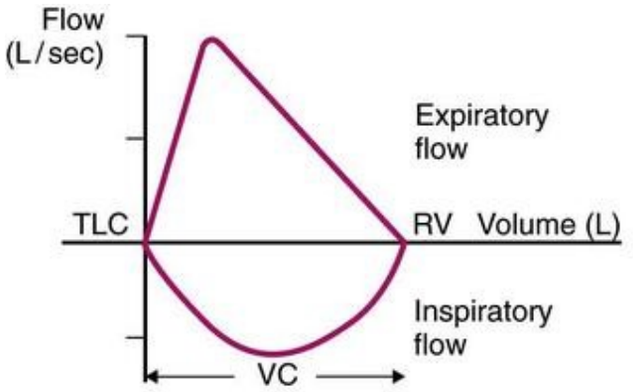



**Smyčky průtok- objem příklad obstrukce**

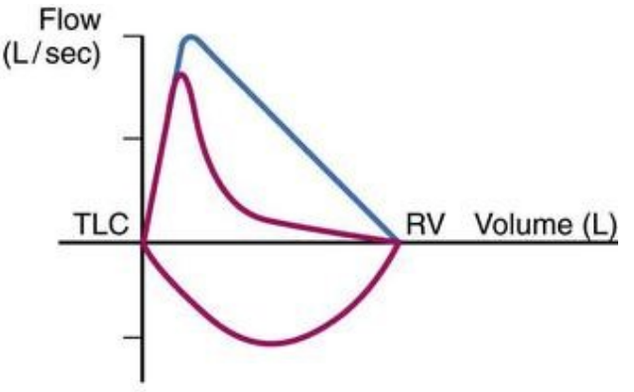
**Astma, CHOCHBP**

Nepohyblivá obstruckce v horních dýchacích cestách

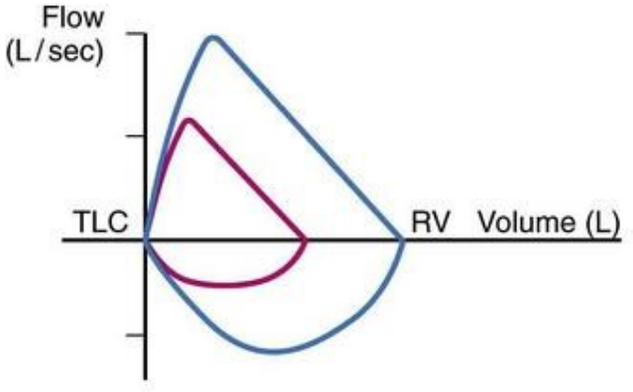




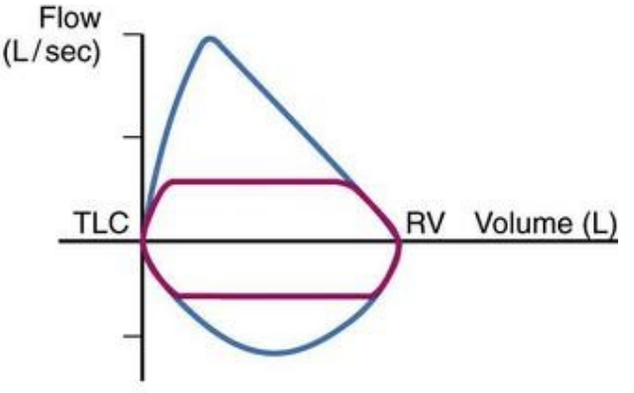

A. Normal



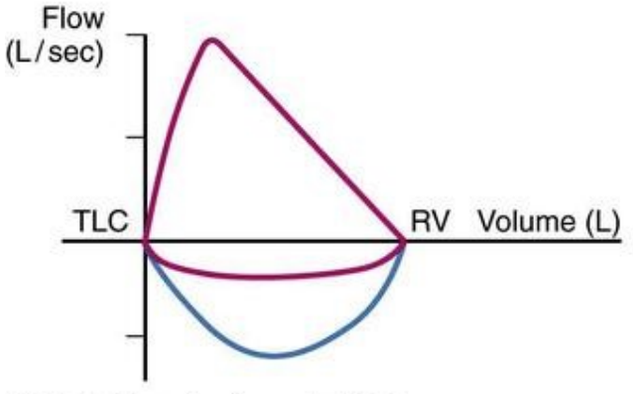

B. Emphysema



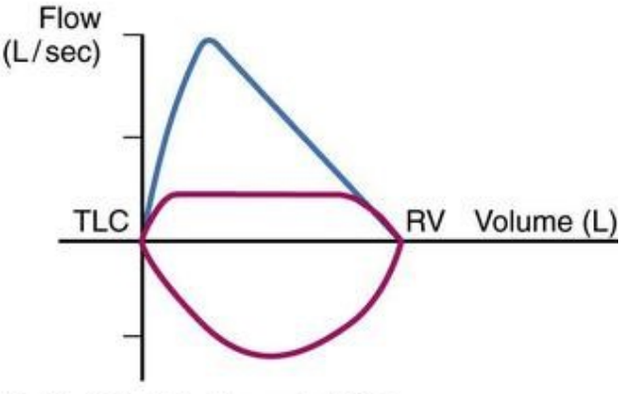

C. Unilateral main-stem bronchial obstruction



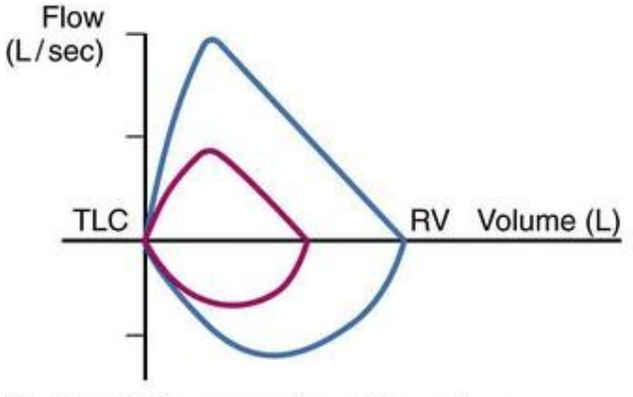

D. Fixed UAO



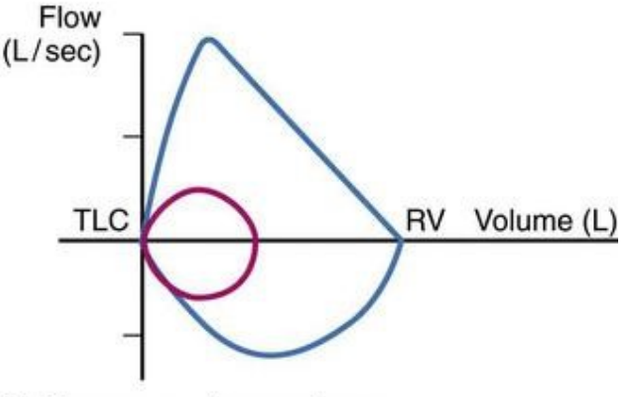

E. Variable extrathoracic UAO




F. Variable intrathoracic UAO




G. Restrictive parenchymal lung disease




H. Neuromuscular weakness

# Změny parametrů při plicních onemocněních

| | TLC | RV | FVC | $FEV_1$ | $FEV_1/FVC$ | PEF | $FEF_{25-75}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Obstrukce | N | ↑ | ↓ | ↓↓ | ↓ | ↓↓ | ↓ |
| Restrikce | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | N | ↓ | N |

## Výsledky vyšetření svědčící pro restrikční nebo obstrukční onemocnění

- restrikce — stavy, kdy se zmenšují plicní objemy odvozené od VC a TLC — je zmenšen celkový objem plic
- obstrukce — zvýšený odpor proudění vzduchu, zvětšení dynamických odporů, ventilace v oblasti IRV

## Změny spirometrických veličin

| Poruchy | TLC | RV | VC | $FEV_1/FVC$ | MIP | MEP |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Obstrukční | N až ↑ | ↑ | ↓ | ↓[1] | N | N |
| Restrikční | | | | | | |
| Parenchymové | ↓ | ↓ | ↓ | N až ↑ | N | N |
| Extraparenchymové inspirační | ↓ | N až ↓ | ↓ | N | ↓ N[2] | N |
| Extraparenchymové inspirační + exspirační | ↓ | ↑ | ↓ | Různé | ↓ N[2] | ↓ |

[1] Citlivější ukazatel je $FEF_{25-75\,\%}$. Může být snížen už u mírné obstrukční poruchy s dosud normálními $FEV_1/FVC$

[2] ↓ U poruchy vyvolané slabostí svalů. N u poruchy vyvolané deformací hrudníku.

N – normální, MIP – maximální inspirační tlak; MEP – maximální exspirační tlak

# 99 — Typy dýchání, poruchy dýchání

**PŘÍČINY, DŮSLEDKY VČETNĚ MANIFESTACE, KOMPENZAČNÍ MECHANISMY.**

## Fyziologie

- **normální dýchání, eupnoe — 14-16 dechů/min**
  - u sportovců z důvodu vyššího dechového objemu má eupnoe hodnoty i pod 10 dechů/min
  - při zátěži se může dechová frekvence navýšit až 5x
- u mužů převažuje **abdominální** typ dýchání (dechové vlny se manifestují až k suprapubické oblasti), u žen převažuje **kostální** typ dýchání

### Regulace dýchání

- kontrola rytmu a frekvence probíhá nervově i chemicky
- **dechové centrum** je uloženo na rozhraní oblongaty a pons Varoli
  - je pod vlivem aferentních vlivů z **plicních mechanoreceptorů** citlivých na rozpínání, **centrálních chemoreceptorů** (v oblongatě, citlivé na obsah $CO_2$ a $H^+$ v liquoru), **periferních chemoreceptorů** (glomus caroticum, arcus aortae; citlivé na $p_aO_2$), cortexu a thalamu, arteriálních a venózních baroreceptorů
  - toto centrum ovlivňuje svými eferentami dechové svaly (mezižeberní, bránici) a určuje dechovou frekvenci — manifestována do jednoho z následujících typů dýchání
  - typ dýchání je ovlivněn i patologií plic, hrudní stěny, svalů atd.

# Typy dýchání

- **eupnoe** — normální klidové dýchání, 14-16/min
  - **kostální typ** — u žen, zabezpečeno rozepínáním hrudníku
  - **abdominální typ** — u mužů, zabezpečeno pohyby bránice s rytmickými pohyby břišní stěny
  - **kombinovaný typ** — kostální i abdominální, při zátěži
- **tachypnoe** — zrychlené dýchání, >16/min
  - příčiny — horečka, sepse, hypertyreóza, alergie, kompenzace MAc, obstrukční choroby plic …
- **bradypnoe** — zpomalené dýchání, <14/min
  - příčiny — otrava léky (barbituráty, morfin), hypotyreóza
- **hyperpnoe** — prohloubené dýchání (dýchání v rámci IRV a ERV)
- **hypopnoe** — mělké povrchní dýchání → při rychlé a povrchním dýchání je kvůli fyziologickému mrtvému prostoru snížena alveolární ventilace — nedostatečné okysličení krve
- **apnoe** (apnoická pauza) — dočasná zástava dechu trvající minimálně 20 s; může vést k hypoxii s cyanózou, ši acidózou (například syndrom spánkové apnoe, často doprovázejí Pickwickův syndrom)
- **apneusis** — zástava dýchání v inspiriu (porucha řízení dýchání v mozkovém kmeni, chybění tlumivých vlivů plic)
- **asfyxie** — dušení z nedostatku vzduchu, vede k hypoxii a hyperkapnii
- **„gasping"** — lapavé dýchání
- **ortopnoe** — dušnost vleže, která vede ke změně polohy, typická pro astma cardiale (chronické selhávání levé komory, které vede k překrvení plic) — komplikací je plicní edém
- **platypnoe (ortodeoxie)** — zhoršení dýchání ve vzpřímené pozici, například u hypotenze nebo u hepatopulmonálního syndromu z jaterního selhání (v obou případech jsou ve stoje perfundovány baze plic, které ale nejsou ventilovány)
- **dyspnoe (dušnost)** — namáhavé dýchání s pocitem dušení a dechové nedostatečnosti, do dýchání se zapojuje i pomocné dechové svalstvo (mm. scaleni a m. sternocleidomastoideus)

- příčiny:
  - **d) plicní** — CHOPN, astma, pneumonie, plicní fibróza z důsledku pneumokoniózy…
  - **e) srdeční** — srdeční selhání s městnáním v plicním oběhu a rozvojem plicního edému (levostranné srdeční selhání, mitrální stenóza, kardiomyopatie)
  - **f) psychogenní** — hysterie, hyperventilační tetanie
  - **g) neuromuskulární** — neurodegenerativní svalová onemocnění, myastenia gravis, trauma, periferní obrna svalů
  - **h) hematologické** — anemie
- typy dušnosti:
  1. **akutní dušnost** — náhle vzniklá, například po aspiraci cizího tělesa, masivní plicní embolii, při masivním plicním edému, po traumatu
  2. **subakutní dušnost** — typicky u **pneumonie**
  3. **chronická dušnost** — typicky u **CHOPN**, chronické plicní **fibrotické procesy**, chronické **srdeční selhávání**

## Kussmaulovo dýchání (acidotické)

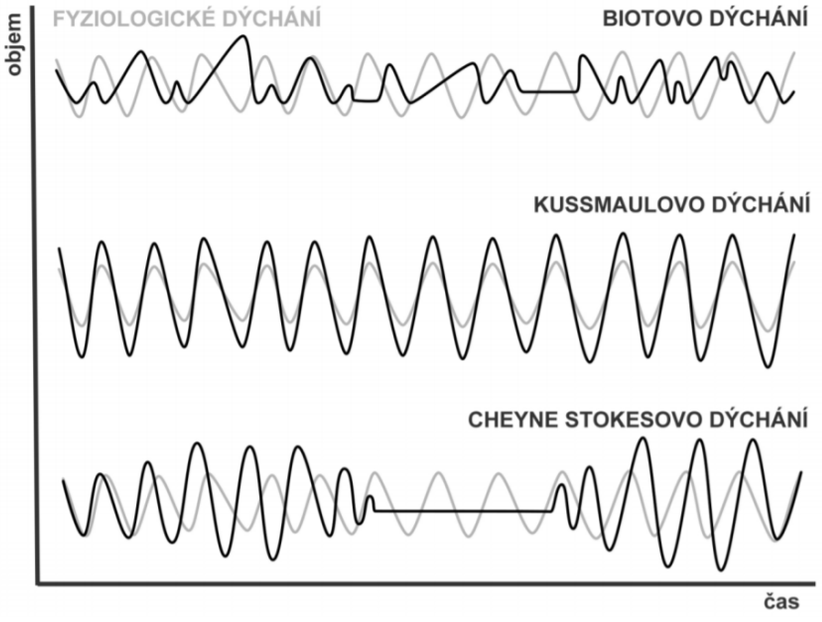
- adekvátní reakce řízení dýchání na **MAc**
- Dechové pohyby jsou silný prohloubeny, dýchání je však pravidelné — hyperpnoe a značně zvětšená minutová ventilace
- například při **diabetickém komatu**, **renálním selhání**

## Cheyn-Stokesovo dýchání

- nepravidelné dýchání se vzestupnou fází, sestupnou fází a posléze i apnoickou pauzou
- **příčiny — poškození dechového centra** (nitrolební hypertenze, CMP, uremie, encefalitidy, pobyt ve vysokohorském prostředí) → opožděná reakce dechového centra na změny krevních plynů
  - nejdříve se zvyšuje hladina $CO_2$ v krvi kvůli nedostatečné funkci dechového centra, poté zvýšená hladina podráždí centrální chemoreceptory, a ty vyšlou signál do dechového centra → to způsobí epizodu hlubokého a rychlého dýchání, při níž je $CO_2$ vydýchán → stimulace z centrálních receptorů ustává a porušené dechové centrum vede zase k tomu, že pacient dýchá méně a $CO_2$ se postupně hromadí → cyklus se opakuje

## Biotovo dýchání

- abnormální dýchání charakteristické nepravidelnými, různě hlubokými dechovými vlnami s různě dlouhými apnoickými pauzami, také lapavé dýchání
- **příčiny — pokles dráždivosti dechového centra** (meningitidy, encefalitidy, otrava alkaloidy)



# 100 — Akutně vzniklé poruchy respirace

**UZÁVĚR DÝCHACÍCH CEST, PLYNNÉ SMĚSI NEOBSAHUJÍCÍ KYSLÍK, NÁHLÝ POKLES ATMOSFERICKÉHO TLAKU, EMBOLIZACE A. PULMONALIS, TONUTÍ, ASPIRACE ŽALUDEČNÍHO OBSAHU.**

## Uzávěr dýchacích cest

- nejčastější příčiny — zapadnutí jazyka, aspirace cizího tělesa, laryngospasmus, akutní epiglottitida u dětí (H. influenzae)
- **ztráta vědomí behem 2 min, zásatava srdce za 5-10 min bezdeší**

## Plynné směsi bez kyslíku

- příčiny — záměny tlakové láhve pro UPV, pobyt v jeskyni nebo v dolech
- patogeneze — v alveolech akutně poklesne alveolární tlak $O_2$ → **obrátí se gradient pro kyslík, a ten bude přestupovat z krve do alveolu** (potažmo z tkáně do krve a z ní do alveolu)
- **ztráta vědomí do 10 s při poklesu $p_aO_2$ pod 4 kPa, zástava srdce při poklesu $p_aO_2$ pod 2,7 kPa ($SpO_2$ pod 35%)**
- **náhlá hypoxie v mozku → masivní aktivace sympatiku → přechodný vzestup TK (Cushingův reflex)**

## Náhlý pokles atmosférického tlaku

- příčiny — porucha těsnosti kapin v letadle
- patogeneze — v alveolech akutně poklesne alveolární tlak $O_2$ → **obrátí se gradient pro kyslík, a ten bude přestupovat z krve do alveolu** (potažmo z tkáně do krve a z ní do alveolu) — o něco pomalejší, protože i v 10 km n. m. je parciální tlak $O_2$ alespoň 5,3 kPa
- poměrně rychle hrozí bezvědomí

## Spánková apnoe

= dočasná zástava dechu (apnoická pauza) ve spánku trvající 15-90 s, po níž následuje krátké probuzení — $p_aO_2$ poklesne pod 6 kPa, saturace pod 70%

- apnoická pauza vede k přechoné hypoxemii → hypoxie vede k probuzení a náhlé obnově dýchání — **v okamžiku probuzení dochází k aktivaci sympatiku (vlivem hypoxie a ↑$p_aCO_2$) → přechodné ↑TF a ↑TK → proto komplikace**

- často provází Pickwickův syndrom, může k ní docházet i u zdravých osob během REM fáze spánku
- predispozice — muži s krátkým krkem a obezitou (někdy i 300x za noc)
- příčiny — **nejčastěji vznik přechodné obstrukce dýchacích cest v důsledku ochabnutí svalů v oblasti nazofaryngu (<u>obstrukční forma</u>), méně často porucha ventilace během spánku (<u>funkční forma</u>)**
- u obstrukční formy pozorujeme zvýšené respirační úsilí, u funkční formy ne
- příznaky:
    1. zástavy dechu ve spánku, lapání po dechu, opakované probouzení (i chrápání)
    2. bolesti hlavy po probuzení
    3. únava, insomnie, nadměrná spavost
    4. xerostomie
    5. příznaky deprese

- důsledky a komplikace:
    1. systémová arteriální hypertenze
    2. ICHS (syndrom spánkové apnoe mnohonásobně zvyšuje riziko KVS chorob)
    3. CMP
    4. srdeční arytmie, srdeční selhání
    5. plicní hypertenze, cor pulmonale
    6. sekundární polycytemie
- terapie — přenosné respirátory, chirurgické úpravy anatomie horních cest dýchacích, léčba obezity, abstinence alkoholu před spánkem

## Pneumothorax

- **příčiny** — primárně trauma, sekundárně u plicních chorob (prasknutí emfyzematózní buly, cystická fibróza), iatrogenně při zavádění CŽK či při hrudní punkci, primárně idiopatické
- typy:
    1. **otevřený pneumotorax** — vlivem porušené hrudní stěny nebo prasknutím emfyzematózní buly (zejména při distálním typu emfyzému) proniká do pleurální dutiny vzduch → protože se tlak v pleurální dutině vyrovná s tlakem atmosferickým, nebude v pleurální dutině podtlak nezbytný pro zachování rozepnuté plíce → **důsledkem je kolaps plíce směrem k hilu**
        - kromě kolapsu plíce dojde i k **akutnímu zúžení arterií** v postižené plíci, a ty tedy klado uvětší odpor cirkulaci — tím dojde k přesměrování oběhu do zdravé plíce, a proto nevzniká těžká hypoxemie (kterou bychom očekávali u funkčního plicního zkratu
        - zdravá plíce přijímá celý dechový objem — je na to potřeba větší tlakové změny = větší práce dýchacích svalů — dyspnoe
        - ventilační rzerva je významně snížena
    2. **ventilovaný (tenzní) pneumotorax** — při nádechu proniká do pleurální dutiny vzduch a při výdechu se defekt uzavírá, čímž se vzduch hromadí v dutině → pleurální tlak se stává pozitivní (místo normálně negativního) → vzduch nahromaděný v mediastinu **ultačuje orgány** a posouvá je směrem na **nepostiženou stranu → dochází ke kompresi druhostranné plíce, dýchacích cest i dutých žil**
        - tento typ je závažnější, protože vede k **výrazné hypoxemii a poruše činnosti srdce** (↓SV) — hrozí hypoxie organismu

## Embolizace do a. pulmonalis

- příčiny:
    1. trombembolie při hluboké trombóze žil DKK či pánevních žil
    2. tuková embolue při dislokované zloměnině (až po 3 dnech je hypoxemie)
    3. embolie plodovou vodou
    4. vzduchová embolie (kesonová nemoc, zavedení CŽK)
    5. trombembolie při srdeční fibrilaci (tromby z oušek)
- embolus vede k **narušení poměru ventilace/perfuze**, a to tak, že **vede k vytvoření alveolárního mrtvého prostoru** (tj. prostoru, který je ventilován, ale není perfundován), protože embolus brání toku krve do těchto alveolů
- lokálně zvýšený odpor přesměruje tok krve do nepostižených částí plic → v této části se zvyšuje tlak — **prekapilární plicní hypertenze**
- embolizace může otevřít spojky s bronchiální cirkulací, a tím zvýšit venózní příměs → $\downarrow p_aO_2$

- komplikace — **selhání pravé komory** kvůli prekapilární hypertenzi (tj. kvůli nadměrnému afterloadu pro pravou komoru), **hypoxie** kvůli ventilačně perfuzní nerovnováze + v postižené části nastává úbytek surfaktantu, a tedy vznikají **atelektatická ložiska** (proto může hypoxemie přetrvávat i měsíc po embolii)
- příznaky — respirační insuficience I. typu:
    1. dyspnoe
    2. tachypnoe
    3. bolest na hrudi
    4. kašel až hemoptýza
    5. synkopy
    6. tachykardie
    7. hypotenze až kardiogenní šok
    8. horečka
    9. zpocená, bledá a cyanotická kůže

## Tonutí

- **„suché" tonutí** — tonoucí často máchá rukama (zvýšená svalová práce = zvýšená spotřeba $O_2$), v 10-20% případů dojde k **laryngospazmu**, a proto nedochází k takové aspiraci vody
    - **má vyšší naději na kardiopulmonální resuscitaci**
- **„mokré" tonutí** — dochází k aspiraci tekutiny — pokud je voda **sladká, je rychle resorbována do oběhu**, ale pokud je aspirována s**laná voda s osmolaritou vyšší než plazma, nasávána je plazmatická tekutina do plic**
- v obou případech nastává **ztluštění alveolo-kapilární membrány a snížení koncentrace surfaktantu → hypoxemie** (respirační insuficience I. typu), a to i přestože je úspěšná KPR
- **riziko vzniku ARDS** — vede k edému a mluvíme o sekundárním utopení

## Aspirace žaludečního obsahu

- nízké pH aspirovaného žaludečního obsahu poleptá alveoly → **destrukce alveolárního epitelu** → porucha sekrece surfaktantu (vznik atelektatických ložisek) + porucha alveolokapilární membrány → **těžká hypoxemie, funkční pravolevý zkrat, snížení complience, riziko pneumonie a ARDS**

# 101 — ARDS, RDS

**ETIOLOGIE, PATOGENEZE, NÁSLEDKY**

# Akutní syndrom dechové tísně (ARDS)

- synonyma — akutní respirační distresový syndrom, respirační distrestový syndrom dospělých (dříve), šoková plíce, syndrom propustných kapilár, kongestivní atelektáza, plíce Da Nang
- výskyt 1,5–13:100000 případů za rok
- **výsledek nepřiměřené zánětlivé reakce** v plicní tkáni, která vede k těžké hypoxemii, hypoxii a velmi často až ke smrti

**Charakteristika**

- **cévní složka — ↑permeabilita alveolárních kapilár**
  → **akumulace tekutiny** v intersticiu i v alveolech, která je bohatá na proteiny (rozdíl oproti kardiogennímu edému plic)
- **epitelová složka — difúzní poškození epitelu alveolů, a tím porucha tvorby surfaktantu**

**Hlavní příčiny ARDS** (u 30-40% pacientů s těmito nemocemi)

1. **infekce** (50%) — lokalizované (plicní) nebo generalizované (sepse, septický šok, SIRS)
2. **trauma** — těžká poranění, šok, polytraumata, ikdyž přímo nezasahují hrudník (MODS), zhmoždění plic po poranění hrudníku
3. **aspirace žaludečního obsahu**

**Další příčiny ARDS**

1. **poškození ze strany alveolu**
   - vdechnutí toxických plynů a kouře (například při požáru)
   - aspirace žaludečního obsahu
   - aspirace vody při tonutí
   - aspirace cizích těles
   - dlouhodobá inhalace vzduchu obohaceného kyslíkem s $F_iO_2$ 40%
2. **poškození ze strany endotelu kapilár**
   - sepse a septický šok
   - DIC
   - pankreatitida
3. **ostatní příčiny**
   - virové, bakteriální, parazitární pneumonie
   - cirkulační šok
   - plicní embolie
   - rozsáhlé popáleniny
   - zhmoždění a poranění hrudníku
   - posttransfuzní komplikace (syndrom TRALI — transfusion related acute lung injury)
   - poranění hlavy
   - otrava heroinem

- rozvoj příznaků má dlouho dobu latence — typicky se rozvíjí do 48 h po působení příčiny poškození (v 50% případů do 24 h); bezpříznakové období může trvat až 5 dnů

**První symptomy**

- prvním symptomem je **tachypnoe**, která přechází do **dyspnoe**
- $p_aO_2$ je už mezitím menší než 8 kPa → **hypoxemie** je první detekovatelnou objektivní specifickou změnou — hypoxemie u ARDS postupně přestává reagovat na terapii kyslíkem
- známkou jsou difuzní intersticiální nebo alveolární **zastínění na RTG**

### Kritéria pro dg.

1. **akutní začátek, hypoxemie** (poukazuje na těžkou poruchu výměny $O_2$)
2. **bilaterální difuzní plicní infiltráty na frontálním snímku RTG, snížená poddajnost plic**
3. nepřítomnost zvýšeného tlaku v levé síni (**normální tlak v zaklínění**) → vylučuje plicní edém z důsledku postkapilární plicní hypertenze

- pro dg. ARDS a odlišení od akutního poškození plic (což je míň závažné) se používá **poměr $p_aO_2/F_iO_2$** (norm. asi 500 mm Hg) — když je **menší nebo roven 200 mm Hg, jedná se o ARDS**, když je v rozmezí 200-300 mm Hg, jedná se o akutní poškození plic
  - tento poměr vlastně říká, jak moc je efektivní oxygenoterapie u daného stavu, tzn. o jak moc se zvýší $p_aO_2$, když zvýšíme frakci kyslíku ve vdechovaném vzduchu

# Patogeneze ARDS

## 1. Exsudativní (akutní) fáze zánětu

- pokud není smrtící, přejde do 2. fáze a do 3. fáze, nebo rovnou do 3. fáze, anebo pacient zemře

**a) Stádium iniciace**

- primární patologický proces (například sepse) → **velké uvolnění zánětlivých mediátorů** (cytokinů) z imunitních buněk (neutrofily, monocyty, alveolární makrofágy) i poškozených neimunitních buněk (endotel)

**b) Stádium amplifikace**

- zánětlivé mediátory **navozují dysfunkci endotelu**, a tím stimulují efektorové buňky (neutrofily) → **zánětlivá infiltrace plicní tkáně → uvolnění zánětlivých mediátorů, ROS a proteáz → poškození alveolokapilární membrány**

**c) Stádium poškození**

- zánětlivým procesem je poškozena alveolokapilární membrána:
  - první je poškozen endotel → **↑permeabilita** → prostoupení **plazmatické tekutiny a proteinů (včetně fibrinogenu, který se mění na firbin) do intersticia i do alveolu** → vzniká **výrazný edém plic** (posílený o onkotický tlak) zprvu intersticiální a později alveolární → **plazmatické proteiny s fibrinem vytvářejí <u>hyalinní membrány</u> v alveolech** — ty dále stimulují zánět
  - postupně je poškozen také alveolární epitel → tím se **oslabuje jeho funkce zpětné resorpce vody a solutů** z alveolu a je **porušena tvorba surfaktantu**
- patofyziologicky tedy vzniká:
  1. **plicní edém**, který ztlušťuje alveolokapilární membránu a snižuje compliance
     - snížení compliance znamená vyšší úsilí dýchacích svalů, aby se dosáhlo potřebných změn tlaku — proto je pacient dušný
  2. **hyalinní membrány**, které ztlušťují alveolokapilární membránu
  3. **plicní zkrat**, který je příčinou hypoxemie (s ↓$p_aO_2$)
  4. **atelektatická ložiska** kvůli nedostatku surfaktantu a kvůli edému — kvůli nim ARDS moc neodpovídá na oxygenoterapii

- hypoxemie je stimulem pro aktivitu dechového centra, proto vzniká jen respirační insuficience I. typu, ale atelektatická ložiska (resp. nevzdušnost plic) mohou být být příčinou vzniku respirační insuficience II. typu
- **hypoxie vzniká kvůli** 1) poruše difuze, 2) poruše ventilace, a tím i poruše poměru ventilace/perfuze (narůstá počet zkratů, roste venózní příměs), 3) neefektivitě oxygenoterapie

### 1. Proliferativní (fibrotická) fáze

- nastává, pokud pacient přežije 1. fázi a ARDS nepokračuje přímo do reparativní fáze
- přetrvává **plicní otok** (aspoň částečně), přetrvává **zánět (aktivace fibroblastů) provázený fibrózou a ukládáním kolagenu**
- bazální membránu pokrávají hlavně pneumocyty II. typu → obnova epitelu
- po funkční stránce **přetrvává hypoxie**, **zvětšuje se mrtvý prostor**, **zhoršuje se compliance**, **vyvíjí se plicní hypertenze**

### 2. Fáze obnovy (reparace)

- trvá dny až týdny
- mizí edém, mizí hypoxemie, zlepšuje se poddajnost, ustává zánět
- **může přetrvávat intersticiální fibróza s těžkými změnami plicní tkáně** (pokud proběhla 2. fáze) a respiračních funkcí
- k obnově epitelu dochází ze zachovalých pneumocytů II. typu, z nichž vznikají pneumocyty I. typu

## Komplikace a důsledky ARDS

1. **plicní hypertenze (prekapilární)**
   - příčiny — mikrotromby a tromby, vazokonstrikce (tromboxany, leukotrieny aj.), perivaskulární edém
2. **zvýšený odpor dýchacích cest a snížená poddajnost plis → zvýšená dechová práce**
   - příčiny — hlavně poškození alveolů, zánětlivý edém, hypersekrece, bronchospazmy
3. **hypoxemie**
   - vzniká kompletně z poruch ventilace, poměru ventilace/perfuze (mrtvý prostor, zkraty) a difuze
   - pokud je poškozena schopnost plic kompenzační hyperventilací hypoxemii vyrovnat, nastává **hyperkapnie** → respirační insuficience II. typu → **hypoxická hypoxie**

## Základy terapie

- **neexistuje žádná specifická terapie** — důležité je dbát na účinnou léčbu stavů, které ARDS navodily + zaměřit se na účinnou podporu dýchání a oxygenyci krve umělou plicní ventilací
- farmakologická terapie symptomaticky:
  - **glukokortikoidy** — některé studie uvádějí sporný efekt v časných fázích ARDS
  - **surfaktant v aerosolové formě** — účinky sporné
  - **inhalace NO** → vazodilatace v plicích, zlepšení oxygenace, v oběhu inaktivovat hemoglobinem, tudíž nemá systémové účinky
- prognóza:
  - mortalita 50-70%
  - častná úrmtí do 72 h — hlavně pro původní onemocnění
  - pozdní úmrtí po 3 dnech — MODS, sekundární infekce, sepse, respirační selhání
  - při přežití dochází za 3-6 měsíců k obnově respiračních funkčí, u 50% trvalé následky

# Syndrom dechové tísně novorozence (RDS)

- příčinou je **anatomická a funkční nezralost plic u předčasně narozených dětí**

**Patogeneze**

- surfaktant se tvoří u plodu až v 24.-28. týdnu těhotenství
- u nezralých plodů je **tvorba surfaktantu nedostatečná** → nadměrně zvýšené povrchové napětí v plicích → plicní **alveoly kolabují, nebo se vůbec nerozvinou (atelektáza plic)** → dochází k **respirační insuficienci II. typu**
- dochází rovněž k tvorbě **hyalinních membrán** z odloupaných nekrotických epitelií a rovněž pozorujeme **intersticiální edém**

**Klinický obraz**

- **tachypnoe a dyspnoe**
- **grunting („vrnění")** — zvukový fenomén vyvolaný výdechem proti zavřené glottis — tento typ výdechu napomáhá udržet vyšší tlak v DC, a tím zabraňuje jejich kolapsu
- **tachykardie**
- **centrální cyanóza**
- **vtahování mezižeberních svalů** — aby mohl novorozenec roztáhnou zkolabované alveoly, musí vyvinout velmi nízký tlak v pleurální dutině, proto má velké dechové úsilí; velké snížení tlaku spolu s velkou compliance hrudníku vede k zatahování mezižeberních svalů dovnitř
- **RTG nález**
- **hypoxemie, hyperkapnie, RAc**

**Terapie**

- **oxygenoterapie**
- **podání surfaktantu**

# 102 — Patofyziologie plicního edému

**PŘÍČINY, ROZVOJ, DŮSLEDKY.**

# Plicní edém

- **edém** = patologické nahromadění tekutiny v intersticiu (mezibuněčném prostoru)
- **plicní edém** = patologické nahromadění tekutiny v intersticiu plic, nebo v intersticiu a současně v alveolech plic → intersticium se ztlušťuje (normální tloušťka je <2 μm)
- **překrvení** (**kongesce**) **plic** = zvýšení množství krve v plicní cirkulaci
- každý edém (včetně plicního) může nastat ze 3 příčin:
    1. narušení Starlingových sil
    2. ↑permeabilita kapilár
    3. porucha lymfatické drenáže

## Intersticiální tekutina

- vzniká filtrací plazmy v (plicních) kapilárách podle zákonitostí Starlingových sil
- intenzita filtrace závisí na:
    1. **hydrostatickém tlakovém gradientu mezi krví v plicních kapilárách a intersticiální tekutinou v alveolokapilární membráně**
    2. **rozdílu onkotických tlaků mezi krví v plicních kapilárách a intersticiální tekutinou**
    3. **propustnosi kapilární stěny pro vodu a proteiny**
- za hodinu proteče plícemi asi 150 l plazmy, intenzita filtrace je normálně velmi malá (10-20 ml/h) — většina profiltrované tekutiny je odváděna zpět do venózní krve lymfatickým systémem
- obsahuje až 75% proteinů → osmotický gradient vysušuje alveolární prostor → zvětšuje se intersticiální prostor (ztlušťuje se alveolokapilární membrána), roste hmotnost plic, klesá poddajnost

## Příčiny plicního edému

### A) kardiogenní plicní edém (nejčastější)

- **z postkapilární plicní hypertenze — důsledek zvýšeného tlaku v levé síni**
- ↑hydrostatický tlak v kapilárách → snížení resorpce na venózním konci, **↑TK v zaklínění**
- příčiny:
    1. **selhání levé komory**
        a) **diastolické (při hypertrofii levé komory)** — protože levá komora již při 130-140 ml dosáhne kritické hodnoty end-diastolické tlaku 30 mm Hg (dáno tím, že hypertrofovaná levá komora je mnohem méně poddajná)
        — diastolické selhání, protože systolické funkce jsou v normě
        b) **systolické (při dilataci levé komory)** — protože levá komora se naplní mnohem větším objemem a při 250 ml nastává kritický vzestup end-diastolické tlaku 30 mm Hg
        — systolické selhání, protože systolický volum je od začátku zmenšen
    2. **mitrální stenóza nebo insuficience**
    3. **hypervolemie** (například kvůli renálnímu selhání, kvůli nadměrné infuzi)
    4. možná i stenóza aortální chlopně, koarktace aorty

## B) nekardiogenní plicní edém

1. **Porucha permeability kapilár způsobená toxiny (↑permeabilita)**
   - **<u>je normální tlak v zaklínění</u>**
   - je-li poškozen i alveolární epitel a unikají do intersticia proteiny (neselektivně), vzniká ARDS — příčiny ARDS viz otázku 101
2. **Snížení onkotického tlaku plazmy (hypoproteinemie)**
   - je součástí celkových onemocnění a generalizovaných otoků (prvně pozorujeme na očních víčcích)

   a) ze zvýšených ztrát bílkovin — **nefrotický syndrom**, **popáleniny** (ztráta plazmy), **exsudativní enteropatie**

   b) ze snížené syntézy bílkovin — **jaterní onemocnění**, **proteinová malnutrice**
3. **Porucha lymfatické drenáže**
   - důsledek **zánětů při nádorových onemocnění**, důsledek **silikózy**
4. **Snížení nitrohrudního tlaku**
   - při masivním kolapsu plicních alveolů
   - zvýšení transpulmonálního tlaku (například po rychlém odstranění výpotku)

# Patogeneze

- stádia plicního edému:

1. **stádium — <u>intesticiální</u> edém**
   - ztluštění alveolokapilární membrány až 10x
   - **pokud není porušen alveolární epitel, je edém pouze intersticiální**, protože alveolární epitel je zcela nepropustný pro proteiny
   - **v intersticiu je normálně vysoká koncentrace proteinů** (údajně 75% koncentrace v plazmě) — to zajišťuje osmotický gradient pro odsávání vody z alveolů (**vysušování**)
   - **v oblasti plicních hilů je nižší tlak**, proto se tam přesouvá tekutina
   - intersticium komunikuje s viscerální pleurou → tekutina proniká do pleurální dutiny → odtud je odváděna lymfatickým systémem
   - důsledek nahromadění tekutiny v pleurální dutině je **pleurální výpotek (fluidotorax)**
2. **stádium — <u>alveolární</u> edém**
   - hromadění tekutiny v alveolech → ztluštění alveolokapilární membrány a prodloužení difuzní dráhy + omezení dýchací plochy pro difuzi
   - je způsoben **buďto narušením alveolárního epitelu** vdechnutými toxickými látkami, zánětem v intersticiu (ARDS) a/nebo tím, že **výrazné nahromadění tekutiny v intersticiu tzv. prolomí epitelovou bariéru** (tj. způsobí takové rozvolnění pevných struktur, že hydrostatický tlak intersticiální tekutiny převáží a začne pronikat do alveolu)

## Důsledky

- **ztluštění alveolokapilární membrány + zmenšení difuzní plochy, a tím zhoršená difuze kyslíku**
- **vyplnění alveolů tekutinou se zachovaným průtokem krve → vznik pravo-levého plicího zkratu**
- poškození alveolů — **↓tvorba surfaktantu** → snížená compliance → zvýšená dechová práce
- **snížení compliance plic otokem** → větší úsilí dýchacích svalů pro zajištění dostatečné změny tlaků → **dyspnoe**

## Příznaky

- **dušnost**, dýchání se stává povrchní a rychlejší
- **suchý dráždivý kašel,** později **vykašlávání růžového sputa**
- **cyanóza**
- **snížená saturace Hb**
- **hypokapnie a mírná RAl** (hyperkapnie nebývá, protože zvýšeným dechovým úsilím je vydýcháváno více $CO_2$) = **respirační insuficience I. typu**

## Terapie

- **oxygenoterapie**
- **poloha v sedě**
- snížení stresu (útlum sympatiku) — **morfin**
- snížení žilního návratu — furosemid, vazodilatancia, 3 rotující gumové podvazy končetin
- digitalis, aminofylin
- terapie příčiny

# 103 — Patofyziologie pneumonie a plicní fibrózy

# Pneumonie

= akutní nebo chronický zánět plicního parenchymu nejčastěji na podlkadě infekčního agens

- příčiny:
  1. **infekční** — bakterie, viry, houby, paraziti
  2. **neinfekční (pneumonitida)** — aspirační, inhalační, alergická, poléková
- dělení dle lokalizace:
  A. **intersticiální zánět**
  B. **exsudativní zánět** s vyplněním alveolů zánětlivou tekutinou
- dělení dle kliniky:
  1) **komunitní pneumonie** — způsobeny komunitnímu původi (citlivější na ATB)
     a) **typičtí původci — amoxicilin**
        - *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella caratthalis, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae*
     b) **atypičtí původci — makrolidy**, **tetracykliny**
        - *Chlamydophila pneumoniae, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Legionella sp.*
  2) **nozokomiální pneumonie** — způsobené nozokomiálními půdodci (rezistentnější na ATB) — ATB dle toho, zda se jedná o častnou (amoksiklav + gentamicin), nebo pozdní (karbapenemy + gentamicin)
     - *Klebsiella pneumoniae, E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumanni, Streptococcus aureus* (VRSA, MRSA)

## Patogeneze

- při zánětu (ať už v intersticiu, nebo nahromaděním exsudátu v alveolech) dochází k:
  1. **↓compliance postižené plíce** → vyšší úsilí pro zajištění tlaků — **dyspnoe**
  2. **prodloužení difuzní dráhy pro dýchací plyny → hypoxemie**
  3. znemožnění výměny plynů v postižené plíci **— funkční plicní zkrat**, neboli **porucha poměru ventilace/perfuze (kdy je porušena ventilace, ale zachovaná perfuze) → vznik venózní příměsi → hypoxemie**
- důsledkem je **respirační insuficience I. typu** (hypoxemická) s normo- či hypokapnií — jedná se o restriční onemocnění plic (čili se snížením $FEV_1$ i FVC, a tedy s normálním či vyššícm Tiffenaovým indexem, s ↓VC, a tedy i ↓TLC)
- predispozice:
  A. **imunodeficit** (AIDS, podávání imunosupresiv, cytostatik) — pacient bude náchylnější na atypické bakteriální původce, na mykotické i parazitární infekce
  B. **kouření** — snižuje samočistící schopnost řasinkového epitelu dýchacích cest
  C. **cystická fibróza** — nahromadění hlenu představuje optimální prostředí pro infekci
- komplikace — **ARDS**, **přechod do respirační insuficience II. typu**, **sepse**, **plicní absces**, **pleurální výpotek** či **hrudní empyém**

### Klinický obraz

- **respirační příznaky** — dušnost, tachypnoe a hyperpnoe, kašel (zprvu dráždivý, později produktivní), bolest na hrudi, vzácněji hemoptýza, **cyanóza**
- **celkové příznaky** — horečka (popř. zimnice), schvácenost, bolesti hlavy, artralgie, dyspepsie, zmatenost
- **laboratorní příznaky** — ↑CRP, hemokultura, mikrobiologické vyšetření sputa, zvýšení hematokritu, ABR rozvrat
- **RTG plic**

# Plicní fibróza

= **restrikční onemocnění plic**, u něhož se **zvyšuje zastoupení vaziva** v plicním parenchymu → důsledkem je **↓compliance plic**

### Klasifikace a příčiny

1. **Idiopatická plicní fibróza**
2. **Plicní fibróza ze známých příčin**
    1. azbestóza, silikóza a další pneumokoniózy
    2. alergická alveolitida
    3. po ozáření plic
    4. ARDS
    5. vyvolaná toxickými plyny či cigaretovým kouřem
    6. aspirační pneumonie
    7. poléková (například po léčbě metotrexátem)
3. **Plicní fibróza z granulomatózy**
    8. sarkoidóza (systémové granulomatózní onemocnění)

### Patogeneze

- **v plicích vzniká zánětlivý proces, který je spjat s aktivací zánětlivých buněk a mimo jiné i aktivací a zvýšenou proliferací fibroblastů** → fibroblasty produkují kolagen a fibronektin → výsledkem je plicní fibróza
- příznaky:
    1. první se dostavuje **námahová dušnost**, později i **klidová dušnost**
    2. poslechový nález (**krepitace**)
    3. zprvu **latentní hypoxemie** (pouze při námaze), později **klidová hypoxemie (cyanóza)**, v konečném stádiu až **respirační insuficience II. typu (RAc)**

### Funkční vyšetření plic

- je typické pro restrikční plicní onemocnění (stejně jako pneumonie) — **↓VC, ↓TLC, ↓↓FVC, ↓$FEV_1$** přičemž **Tiffenaův index je normální nebo zvýšený**
- snížení difuzní kapacity plic o více než 30% (měřené za pomocí CO)
- snížená compliance (projeví se na křivce tlak-objem)

# 104 — Patofyziologie CHOPN

**SOUVISLOST S ASTHMA BRONCHIALE; CYSTICKÁ FIBRÓZA**

# Asthma bronchiale

- v ČR je asi 800 000 astmatiků, nicméně úmrtnost je v posledních letech nízká (100/rok)

= **chronické obstrukční zánětlivé onemocnění dýchacích cest**, které je provázeno vracející se **epizodickou záchvatovitou dušností v důsledku obstrukce**, která je nerovnoměrná

- záchvaty vznikají na podkladě hyperreaktivity bronchů, která je spojena s **bronchokonstrikcí, zánětlivou infiltrací s edémem, překrvením sliznice, hyperprodukcí hlenu se vznikem hlenových zátek a s odloupynými epiteliemi**
- záchvaty se objevují v klidu často v noci, nebo časně ráno
- podnětem pro hyperreaktivitu průdušek mohou být alergeny, dráždivé složky ovzduší, chlad, fyzická námaha, infekce (hlavně virové)

## Patogeneze

- zánět dýchacích cest je přítomen ii pokud je pacient bez klinických příznaků
- na vzniku astmatu se podílejí **genetické faktory i vlivy vnějšího prostředí**
- v dětském věku je většinou přítomen **alergický eozinofilní zánět**, který navozuje remodelaci dýchacích cest

### 1. Atopické asthma (zevní, extrinct)

- příčinou je alergen, který spouští **hypersenzitivní reakci I. typu**
- alergen vyvolává zpravidla dvoufázovou reakci zúžení dýchacích cest:
  1. **časná odpověď** — do 15 min po expozici s alergenem
     - alergen se dostane do těla → dendritické buňky jakožto APC jej prezentují $T_{H2}$-lymfocytům → ty produkují **IL-4 a IL-5**
       - IL-4 stimuluje produkci **IgE** → ty se vážou na IgE-receptor na povrchu mastocytů → **mastocyty uvolní granula s histaminem, leukotrieny** (LTC4, LTD4, LTE4) **a prostaglandiny**
       - IL-5 stimuluje **eozinofily** → ty produkují **cytokiny** a **leukotrieny**
     - uvolnění zánětlivých mediátorů vede k **bronchospazmu, zvýšené permeabilitě kapilár → edém sliznice a hypersekrece hlenu → výrazné zúžení lumen** (proto je asthma považováno za obstrukční typ onemocnění) → **expirační dušnost, hypoxemie, mírná hypokapnie** (kvůli zvýšenému úsilí dýchacích svalů)
  2. **pozdní odpověď** — za 4-6 h
     - je spojena s prostupem eozinofilů a neutrofilů díky zvýšené permeabilitě — tyto zánětlivé buňky produkují mediátory, které **poškozují endotel**
- zprvu jsou změny provázející zánět kompletně reverzibilní, ale postupem času dochází (vlivem chronického zánětu) k ireverzibilním změnám:
  - hypertrofie hladkých svalů
  - ztluštění bazální membrány
  - zvýšená vaskularizace a angiogeneze
  - buněčná zánětlivá infiltrace
  - snížení elasticity

### 2. Neatopické asthma (nealergické)

- příčinou bronchiální hypersekrece může být tělesná zátěž, chemické látky, teplo a chlad, aspirin (aspirinové astma vlivem nadprodukce leukotrienů), β-blokátory, emoční vlivy atd.

## Klinické symptomy

1. **stavy stíženého dýchání či výdechové dušnosti, často s hvízdáním či sípáním ve výdechu**
2. typický vznik v druhé polovině noci nebo po námaze
3. tíseň a tlak na hrudi, pocit nedostatku vzduchu, často provázeno dráždivým suchým kašlem
4. kašel nebo pískoty vyvolané fyzickou zátěží, noční kašel mimo období respiračních infektů

## Funkční parametry

- ↑**RV,** ↑**FRC** (ERV + RV), **arteriální hypoxemie** a **mírná hypokapnie** (kvůli nerovnoměrnosti ventilace/perfuze)
  - nerovnoměrnost ventilace/perfuze je dána tím, že při záchvatu **nebývají postiženy všechny bronchioly naráz**, a tak jsou některé alveoly při zvýšeném dechovém úsilí hyperventilovány — tam je sice ↑$p_aO_2$, ale tím se nestačí kompenzovat snížená saturace kyslíkem, nicméně stačí to na vydýchání většího množství $CO_2$ → hypokapnie
- ↓**$FEV_1$**, ↓**Tiffenaův index** ($FEV_1$/FVC), ↓**PEF**

### Terapie

- **kortikoidy** — potlačení záchvatu
- **bronchodilatancia**
- vyvarování se styku s alergeny
- speleoterapie (léčba pobytem v podzemí, například krasových jeskyních)

## Status asthmaticus

= generalizovaná bronchokonstrikce, která je dlouhodobá a nereaguje na klasickou léčbu — život ohrožující stav s nutností UPV

- vede k respirační insuficienci II. typu (hypoxemie + hyperkapnie + RAc)

# Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

- v ČR je asi 800 000 osob s CHOPN, každý rok na ni umírá 2500 osob

= závažné obstrukční onemocnění plic — jedná se o **skupinu nemocí, jejichž společným znakem je trvané snížení výdechové rychlosti** (tzn. ↓$FEV_1$ a dalších ukazatelů výdechu) — příčinou je zvýšený odpor dýchacích cest, nebo snížená elasticita plicního parenchymu (nebo obojí)

- jedná se o onemocnění s až 30x vyšším výskytem u kuřáků než u běžné populace, výskyt je častější u mužů
- je charakterizováno jako **chronický zánět** dolních dýchacích cest **s oxidačním stresem** a jako **nerovnováha mezi proteázovým a antiproteázovým systémem**
- CHOPN zahrnuje tyto nozologické jednotky:
  1. **chronická bronchitida**
  2. **plicní emfyzém**
- **etiologie**:
  a) exogenní příčiny — **kouření**, znečištěné ovzduší, opakované respirační infekce, práce v dolech…
  b) endogenní faktory — **věk**, **mužské pohlaví** (2:1), **individuální predispozice** (deficit α1-antitrypsinu)
- **patogeneze** — nejčastěji vlivem benzpyrenu a mnoha dalších škodlivých látek v kouři dochází k poškození sliznice bronchů a k rozvoji **chronického zánětu** (chronické bronchitidě)

## Chronická bronchitida

- pozorujeme **zúžení dýchacích cest** (bronchů) kvůli chronickému zánětu
- chronický zánět vede k:
  1. **hypertrofii hlenových žláz, a tudíž k hypersekreci hlenu**
  2. **metaplazii řasinkového epitelu v dlaždicobuněčný (prekanceróza)**
  3. **edému**
  4. **peribronchiální fibróze**
  5. **zánětlivé infiltraci s neutrofily a makrofágy** — produkují proteolytické enzymy (elastázy, kolagenázy atd.) → **poškozují dýchací cesty i plicní parenchym)**
     + sliznice je poškozována i matrixovými metaloproteázami a ROS
- všechny tyto charakteristiky vedou k zúžení dýchacích cest (k tomu se může přidat i **kolaps dýchacích** cest přednostně v bazích plic při expiriu, což je dáno poškozením stěny a tím, že při náhlém expiriu vzrůstá nitrohrudní tlak)
- příznaky:
  1. expirační dušnost, kašel, expektorace hlenu (hlavně u blue bloaters)
  2. ventilačně-perfuzní nerovnováha (↓V/Q) → **hypoxemie → cyanóza**
  3. **hypoxemie → vazokonstrikce → plicní hypertenze → cor pulmonale**
  4. **chronicky zvýšené dechové úsilí** → postupně nedostatečná alveolární ventilace → **hyperkapnie, RAc**

**Funkční parametry**

- snížení dynamických parametrů
- **↓$FEV_1$, ↓FVC, ↓Tiffenaův index ($FEV_1$/FVC)**
- **↑RV, TLC**
- normální difuzní kapacita pro $O_2$

# Plicní emfyzém (rozedma plic)

= změna plicního parenchymu charakterizovaná úbytkem alveolárních stěn uvnitř acinů

- **zánik intraalveolárních sept** a v nich probíhajících cév vede ke **splynutí alveolů** ve větší vzdušné prostory, které jsou však nedostatečně prokrvené, a **vzniká porucha difuze** $O_2$ (protože se zmenšuje plocha pro difuzi)

## Patogeneze

1. **kouření stimuluje alveolární makrofágy → produkce chemokinů →** neutrofily se dostávají do alveolů, kde zvýšeně produkují **elastázy a ROS** při oxidativním vzplanutí (+ se uplatňují **matrixové metaloproteázy** z makrofágů)
2. **kouření snižuje aktivitu α1-antitrypsinu** jakožto hlavního anti-proteolytického faktoru (inhibuje elastázu)

## Typy emfyzému

**A) Centroacinózní (obstrukční) typ**

= **proximální postižení acinů** (postižena je hlavně oblast respiračních bronchiolů)

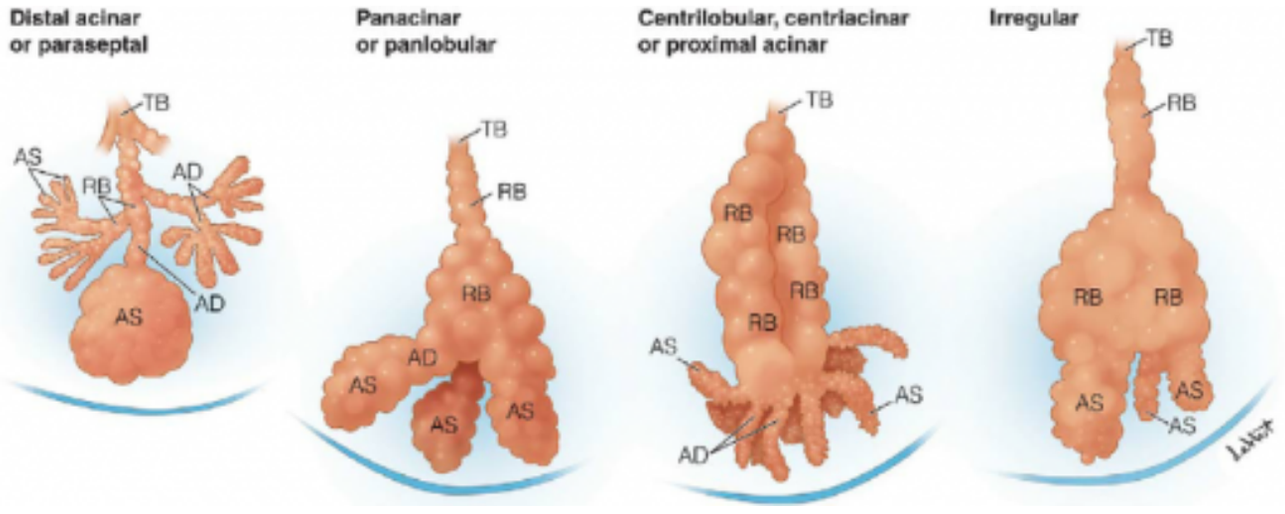
- vzniká hlavně u **kuřáků**, protože dochází k tzv. „**air trappingu**" při výdechu kvůli kolabování bronchiolů (ke kolabování dochází kvůli oslabení stěny chronickým zánětem)

**B) Panacinární typ**

- splývání alveolů po rozrušení interalveolárních sept
- typický u pacientů s deficitem α1-antitrypsinu

**C) Distální typ**

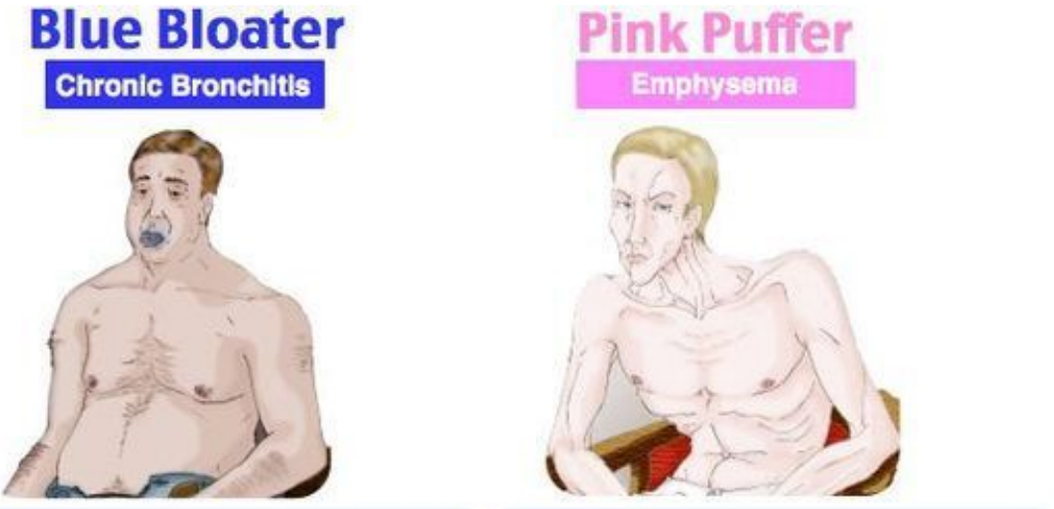
- postiženy jsou především konečné části acinů, a tím vzniká **riziko pneumotoraxu** při kašli (kdy se mohutně zvyšuje nitrohrudní tlak)



## Typy CHOPN

1. **Bronchitická forma CHOPN (blue bloater)**
   - **$p_aO_2$** — nízké (proto blue)
   - **$p_aCO_2$** — norm., později vyšší
   - **plicní hypertenze** vzniká dříve
   - **cor pulmonale** vzniká dříve
   - **dušnost** vzniká později
2. **Emfyzematózní forma CHOPN (pink puffer)**
   - **$p_aO_2$** — normální (alespoň zprvu, potom taky nižší)
   - **$p_aCO_2$** — norm., později vyšší
   - **plicní hypertenze** zpočátku nepřítomna
   - **cor pulmonale** vzniká později
   - **dušnost** vzniká dříve a je výrazná

- **poměrně často pozorujeme jak chronickou bronchitidu, tak i emfyzém — je to tím, že na obojím se podílí hlavně kouření**




**Symptoms**
- Chronic , productive cough
- Purulent sputum
- Hemoptysis
- Mild dyspnea initially
- Cyanosis (due to hypoxemia)
- Peripheral edema (due to cor pulmonale)
- Crackles, wheezes
- Prolonged expiration
- Obese

**Complications**
- Secondary polycythemia vera due to hypoxemia
- Pulmonary hypertension due to reactive vasoconstriction from hypoxemia
- Cor pulmonale from chronic pulmonary hypertension

**Symptoms**
- Dyspnea
- Minimal cough
- Increased minute ventilation
- Pink skin, Pursed-lip breathing
- Accessory muscle use
- Cachexia
- Hyperinflation, barrel chest
- Decreased breath sounds
- Tachypnea

**Complications**
- Pneumothorax due to bullae
- Weight loss due to work of breathing

# Cystická fibróza (CF, mukoviscidóza)

= **AR** onemocnění, **mutace genu pro CFTR** (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) na p-raménku 7. chromozomu

- nejčastější smrtelné dědičné onemocnění bílé rasy (postižení umírají kolem 30 let)

## Patogeneze

- CFTR protein (chloridový kanál) zajišťuje v respiračním systému transport $Cl^-$ z ICT do lumen bronchu — tento přestup nepřímo (přes elektrochemický gradient) inhibuje ENaC pumpu, která pumpuje $Na^+$ z lumen do ICT, přičemž $Na^+$ je následováno vodou → za fyziologických okolností je díky funkčnímu CFTR řidší hlen v luminu
- při cystické fibróze dochází k poruše zabudování CFTR proteinu (chloridového kanálu) do cytoplazmatické membrány — **$Cl^-$ se tedy hromadí v ICT** → v ICT je zápornější náboj, což stimuluje aktivitu ENaC → **Na a voda jsou více odčerpávány z lumina do ICT → vzniká hustý vazký hlen**, který stagnuje v dýchacích cestách, zvyšuje odpor dýchacích cest a je ideálním prostředím pro množící se bakterie
- v potních žlázách zajišťuje CFTR přestup $Cl^-$ z potu (z vývodu potní žlázy) do ICT (čili naopak), ale ENaC zajišťuje přestup rovněž z potu do ICT — **při defektu CFTR se $Cl^-$ hromadí v potu, a tím se tam hromadí i $Na^+$ → silně slaný pot** (kvůli tomu tzv. nemoc slaných dětí)

## Důsledky a komplikace

1. **častější infekce (pneumonie, bronchitidy)**
2. **vyšší riziko bronchiektázie**
3. **slaný pot**
4. **hromadění sekretu ve žlázách → tvorba cyst → pankreatitida + DM**
5. **u novorozence uzávěr žlučových cest → steatorea + prodloužený novorozenecký ikterus + mekonický ileus**
6. **infertilita**
   - smrt často po 30. roce života
   - funkční parametry podobně jako u astmatu a CHOPN — **↑RV, ↑TLC, ↓$FEV_1$**

### Diagnostika

- prenatální dg. — genetické vyšetření — testování rodičů, vzorek plodové vody, placenty
- zvýšené množství soli (hlavně $Cl^-$) v potu (>60 mmol/l) — tzv. **nemoc slaných dětí**

### Terapie

- léčba symptomatická
- vyléčit lze pouze poškození plic, a to transplantací

# 105 — Patofyziologie pleurální dutiny

**PNEUMOTHORAX + SYNDROM SPÁNKOVÉ APNOE**

# Patofyziologie pleurální dutiny

- pleurální dutina je štěrbinovitý prostor mezi viscerální a parietální pleurou, ve které je udržován **podtlak zabezpečující dostatečné rozpínání plic** při rozpínání hrudníku a zabraňující kolapsu plic
- z patologických stavů v pleurální dutině může dojít k:
  1) fluidotoraxu (hydrotorax) = nahromadění tekutiny v dutině
  2) pneumotoraxu = nahromadění vzuchu v pleurální dutině
  3) fibrotoraxu = nahromadění vaziva v pleurální dutině
  4) nádorů a zánětům pleury (pleuritidy)

## 1) Fluidotorax (hydrotorax)

= patologické nahromadění tekutiny v pleurální dutině (norm. 10-15 ml)

- dochází k němu, jestliže je **překročena kapacita lymfatického systému**
- může se zvýšit až na několik desítek litrů → pak **utiskuje plíci, dislokuje mediastinum a bránici**

### Patogeneze

- parietální pleura je zásobena ze systémového oběhu a lymfa odtéká do mediastinálních uzlin; viscerální pleura je zásobena z malého plicního oběhu a lymfa odtéká do hilových uzlin
- proudění je řízeno koloidně osmotickým tlakem a hydrostatickým tlakem v cévách parietální a viscerální pleury; bílkoviny resorbovány lymfatickým systémem
- příčiny:
  A) celkové — dysbalance bílkovin či $Na^+$
  B) lokální — zvýšený tlak v plicních kapilárách, zvýšená permeabilita (zánětem), snížená lymfatická drenáž
- klinický obraz — dechové potíže, bolesti pleurálního charakteru, kašel
- zvláštní formy pleurálního syndromu — pleuritis sicca, pluritis exsudativa maligna / benigna, pleuritis exsudativa tuberculosa, paramaligní výpotek, syndrom žlutých nehtů

- rozdělení podle tekutiny v pleurální dutině:

### b) transsudát

= nahromadění nezánětlivé tekutiny v pleurální dutině

- tekutina se do pleurální dutiny dostává:
  1) filtrací z kapilár v parietální pleuře
  2) z intersticia plic (hlavně při kardiogenním edému
  3) přes drobná spojení z dutiny břišní (při ascitu)
- příčiny:
  1. **<u>levostranné srdeční selhání nejčastěji</u>**
  2. **jaterní cirhóza** — pravostranný výpotek jako následek přesunu tekutiny přes bránici do pleurální dutiny v kombinaci s hypoproteinemií

3. renální afekce — při **nefrotickém syndromu** je příčinou oboustranného výpotku snížení onkotického tlaku, při **akutním renálním selhání** hypervolemie a zvýšení kapilárního tlaku
4. **Meigsův syndrom** — pravostranný výpotek, přítomnost ascitu a benigního tumoru ovaria
5. **plicní embolie** — unilaterální výpotek v 30-50%, při zvýšení kapilárního tlaku v parietální pleuře

## c) exsudát

= **nahromadění zánětlivé tekutiny** (zakalenější než transsudát — bohatější na bílkoviny)

- je důsledkem zánětlivých a nádorových procesů v plicích a pleuře
- příčiny:
  1. **infekce plicního parenchymu** — časná komplikace zánětlivého procesu bakteriálního nebo mykotického původu
  2. **pankreatitida**
  3. **subfrenický absces** — zánět přilehlé bránice se vzestupem její permeability, výpotek s leukocytózou
  4. **plicní embolie** — ischemie z druhotným postižením kapilární sítě
  5. **projev některých difuzních chorob pojiva** — revmatoidní artritida, SLE
  6. **maligní výpotek** — přítomnost nádorových buněk v tekutině

## d) empyém

**= hnisavá forma zánětu pohrudnice**

- vzniká přímým šířením infekce z okolí, nebo v důsledku bronchopleurální píštěle
- klinický obraz — febrilní stav, bolest na hrudi, na RTG pleurický syndrom, hladinky plynu
- terapie — cílená ATB, hrudní drenáž

## e) hemotorax

**= krev v pleurální dutině** jako následek poranění hrudníku

- hematokrit v punktátu je vyšší o 50% oproti hematokritu v periferní krvi
- příčiny — trauma, ruptura pleurální adheze, operace, iatrogenní, maligní proces
- terapie — drenáž hrudníku

## f) chylotorax

**= lymfa v pleurální dutině** jako následek defektu ductus thoracicus

- dg. — průkaz TAG v pleurální tekutině, přítomnost chylomikronů → důsledkem je malnutrice a imunodeficit
- terapie — chirurgická revize se sešitím ductus thoracicus

## 2) Pneumotorax (PNO)

= nahromadění vzduchu v pleurální dutině

- etiologie:
  1. spontánní — primární (u vysokých hubených, mladých mužů s výskytem PNO v rodině) a sekundární (následek komplikací CHOPN, cystické fibrózy, histocytózy X)
  2. traumatický — penetrující a nepenetrující (poranění jícnu, bronchiální ruptura, fraktury žeber)
  3. iatrogenní — transparietální aspirační biopsie, katetrizace v. subclavie, akupunktura, mechanická ventilace přetlakem
- typy:
  1. **otevřený pneumotorax** — vlivem porušené hrudní stěny nebo prasknutím emfyzematózní buly (zejména při distálním typu emfyzému) proniká do pleurální dutiny vzduch → protože se tlak v pleurální dutině vyrovná s tlakem atmosferickým, nebude v pleurální dutině podtlak nezbytný pro zachování rozepnuté plíce → **důsledkem je kolaps plíce směrem k hilu**
     - kromě kolapsu plíce dojde i k **akutnímu zúžení arterií** v postižené plíci, a ty tedy klado uvětší odpor cirkulaci — tím dojde k přesměrování oběhu do zdravé plíce, a proto nevzniká těžká hypoxemie (kterou bychom očekávali u funkčního plicního zkratu
     - zdravá plíce přijímá celý dechový objem — je na to potřeba větší tlakové změny = větší práce dýchacích svalů — dyspnoe
     - ventilační rzerva je významně snížena
  2. **ventilovaný (tenzní) pneumotorax** — při nádechu proniká do pleurální dutiny vzduch a při výdechu se defekt uzavírá, čímž se vzduch hromadí v dutině → pleurální tlak se stává pozitivní (místo normálně negativního) → vzduch nahromaděný v mediastinu **ultačuje orgány** a posouvá je směrem na **nepostiženou stranu → dochází ke kompresi druhostranné plíce, dýchacích cest i dutých žil**
     - tento typ je závažnější, protože vede k **výrazné hypoxemii a poruše činnosti srdce** (↓SV) — hrozí hypoxie organismu
- klinický obraz — náhlá bolest na hrudi s navazující dušností, neslyšené dýchání s bubínkovým poklepem
- dg. — na RTG kolabovaná plíce
- terapie — záleží na rozsahu kolabované plíce a stavu uzávěru otvoru, kterým proudí vzduch, při uzavření otvoru dojde k absorpci vzduchu a reexpanzi kolabované plíce → nemocného sledujeme; rozsáhlý PNO s dechovými obtížemi či při přetlakovém PNO → hrudní drenáž

## 3) Fibrotorax

= lokální nebo difuzní ztluštění pohrudnice fibrózní tkání, někdy kalcifikacemi

- příčinou může být neléčený pleurální výpotek, hemotorax, TBC, azbestóza
- terapie — dekortikace

## 4) Nádory pleury (pleurální mezoteliom)

**a) benigní mezoteliom** — v ⅓ asymptomatický průběh, jinak kašel, bolesti, dušnost, paličkovité prsty, artralgie

**b) maligní mezoteliom** — vliv profesionální expozice azbestu, dechové potíže, kašel, úbytek na váze, na RTG přítomnost výpotku a ztluštění pohrudnice

**c) metastatické nádory** — kombinace symptomů základního nádorového procesu a pleurálního výpotku

# Spánková apnoe

= dočasná zástava dechu (apnoická pauza) ve spánku trvající 15-90 s, po níž následuje krátké probuzení — $p_aO_2$ poklesne pod 6 kPa, saturace pod 70%

- apnoická pauza vede k přechoné hypoxemii → hypoxie vede k probuzení a náhlé obnově dýchání — **v okamžiku probuzení dochází k aktivaci sympatiku (vlivem hypoxie a ↑$p_aCO_2$) → přechodné ↑TF a ↑TK → proto komplikace**

- často provází Pickwickův syndrom, může k ní docházet i u zdravých osob během REM fáze spánku
- predispozice — muži s krátkým krkem a obezitou (někdy i 300x za noc)
- příčiny — **nejčastěji vznik přechodné obstrukce dýchacích cest v důsledku ochabnutí svalů v oblasti nazofaryngu (<u>obstrukční forma</u>), méně často porucha ventilace během spánku (<u>funkční forma</u>)**
- u obstrukční formy pozorujeme zvýšené respirační úsilí, u funkční formy ne
- příznaky:
  1. zástavy dechu ve spánku, lapání po dechu, opakované probouzení (i chrápání)
  2. bolesti hlavy po probuzení
  3. únava, insomnie, nadměrná spavost
  4. xerostomie
  5. příznaky deprese
- důsledky a komplikace:
  1. systémová arteriální hypertenze
  2. ICHS (syndrom spánkové apnoe mnohonásobně zvyšuje riziko KVS chorob)
  3. CMP
  4. srdeční arytmie, srdeční selhání
  5. plicní hypertenze, cor pulmonale
  6. sekundární polycytemie
- terapie — přenosné respirátory, chirurgické úpravy anatomie horních cest dýchacích, léčba obezity, abstinence alkoholu před spánkem

# 9. Patofyziologie
# ledvin

# 106 — Nefrotický a nefritický syndrom

**ETIOPATOGENEZE, PROJEVY, NÁSLEDKY**

- nefrotický a nefritický syndrom jsou 2 syndromy **provázející glomerulopatie**
- mezi další syndromy spjaté s glomerulopatií patří například **preeklampsie** u těhotných žen

# Glomerulopatie

## I. Primární glomerulopatie

= poškození glomerulu je základní onemocnění

- je **imunopatologického charakteru**

**Patogeneze**

- v těle se vytváří **imunokomplex antigen-protilátka**, který se navazuje na některou součást glomerulu, anebo se vytváří protilátka přímo proti antigenu glomerulu (tj. vlastní AIO ledvin) a vzniká imunokomplex → navázaný imunokomplex **aktivuje komplement** → vytvoří se lytická komponenta **C5b-C9**, která přímo **poškozuje glomerulus** + chemotaktická komponenta **C5a**, která přiláká granulocyty a makrofágy → **vzniká zánět (glomerulonefritida)**
- většinou vzniká **chronická glomerulonefritida** (jen vzácně akutní glomerulonefritida) → zánět je spjat s **aktivací trombocytů, mezangiálních buněk i makrofágů** → aktivované buňky **produkují růstové faktory** jako bFGF, PDGF či TGF-β (ten je zrovna z makrofágů) → tyto růstové faktory vedou ke **změně mezangiálních buněk na mezangioblasty** (myofibroblasty) → mezangioblasty **produkují složky extracelulární matrix** (kolegen, laminin, proteoglykany a glykosaminoglykany) → dochází k **expanzi matrix → fibrotizace** (**sklerotizace**) **glomerulů** (**glomerulosklerózа**)
- **glomerulosklerózа** (neboli ztluštění glomerulární membrány fibrozitací) znamená poškození glomerulu a vede k **↓GF**

## II. Sekundární glomerulopatie

= poškození glomerulu je až následek jiného základního onemocnění

- příčinou poškození je:
  1) **DM — glykace proteinů ve vas efferens → hyalinní ztluštění vas efferens → hyperfiltrace poškozující glomeruly** → zánět → produkce růstových faktorů → přeměna menzangiocytů na mezangioblasty → tvorba matrix → glomerulosklerózа
  2) **systémová arteriální hypertenze — postupné ztlušťování vas afferens → ischemické poškození glomerulů** → zánět → makrofágy → TGF-β → přeměna menzangiocytů na mezangioblasty → tvorba matrix → glomerulosklerózа
     - obecně je příčinou poškození glomerulů u DM a hypertenze hyperperfuze a hyperfiltrace
  3) **amyloidóza**
  4) **SLE (lupusová nefropatie), revmatická horečka** — příčinou jsou rovněž imunopatologické mechanismy (tvorba imunokomplexů, popř. imunocytopatologické reakce)

# Nefritický syndrom

= soubor těchto příznaků:

1) **<u>hematurie</u> — hlavní (výrazný) symptom**
   - **poškozené glomeruly propouštějí erytrocyty**
2) **oligurie až anurie** — může se projevit edémy (nebývají velké)
   - vzniká, protože **při poškození glomerulů se snižuje GF**
   - otoky vznikají jako **důsledek retence tekutin**, jsou patrné na víčkách a tvářích
3) **arteriální hypertenze** — z retence tekutin
   - **důsledek ↓GF a retence tekutin + aktivace RAA**
4) **mírná proteinurie (do 3,5 g/den)** narozdíl od nefrotického syndromu (tam je proteinurie výrazná)
   - **rovněž důsledek poškození glomerulů**
5) **azotemie** — zvýšení hladiny močoviny, kreatininu a kys. močové v krvi
   - **důsledek ↓GF**

- jedná se varovné příznaky, které značí onemocnění ledvin, jež může vyústit až v chronické (event. akutní) renální selhání
- další možné příznaky
   1) tupá bolest v bedrech — po napínání ledvinného pouzdra
   2) hypertenzní encefalopatie s křečemi — dnes vzácně
   3) srdeční selhání s plicním edémem jako komplikace hypertenze

## Příčiny

- příčinou jsou různá onemocnění ledvin, zejména některé glomerulonefritidy:

1) **akutní poststreptokoková glomerulonefritida** — onemocnění nastávající 2-4 týdny po prodělané a neléčené streptokokové infekci (například akutní tonsilofaryngitida, impetigo…)
   - vytváří se imunokomplexy, které se ukládají v bazální membráně glomerulů a aktivují komplement
   - postinfekční nonstreptokoková glomerulonefritida — v podstatě to samé, akorát infekci způsobili stafylokoky, pneumokoky, meningokoky, klebsielly, herpesviry, HBV nebo EBV
2) **IgA nefropatie (Bergerova choroba)** — IgA se produkují v odpovědi na nákazu respiračního systému či GIT
3) **Good-Pasteurův syndrom** — AIO s tvorbou protilátek IgG proti bazální membráně glomerulů, jedná se o alergickou reakci II. typu

## Diagnostika

- moč — **hematurie**, mírná proteinurie (do 3,5 g/den)
- **močový sediment — ery, leu, tubulární buňky, Hb válce**
- **krev** — **azotemie** (↑kreatinin, ↑urea, ↑kys. močová) **až urémie**, **ASLO** (antistreptolyzin O) a **ADN-B** (antideoxyribonukleáza B), přechodný **pokles C3 a C4** složek komplementu

# Nefrotický syndrom

= soubor těchto příznaků:

1) **masivní proteinurie** (**nad 3,5 g/den**, někdy až 35 g/den) — převážně **albuminurie**
2) **hypoalbuminemie** — důsledek albuminurie
3) **otoky** — důsledek hypoproteinemie
4) **hypercholesterolemie (nad 8 mmol/l)**, event. hypertriacylglycerolemie

- jedná se o závažný soubor příznaků, který se vyskytuje častěji u dětí, u kterých je jeho nejčastější příčinou tzv. nemoc minimálních změn glomerulů

## Příčiny

- primární i sekundární glomerulonefritidy
- ze sekundárních například DM, hypertenze, revmatoidní artritida, amyloidóza, infekční onemocnění, krevní choroby, nádory, léky…

## Patogeneze

- pokud je **proteinurie** natolik velká, že ji játra nejsou schopna kompenzovat ani přes zvýšenou syntézu proteinů, dochází k **hypoproteinemii** (hypoalbuminemii) → **snížení onkotického tlaku plazmy → vznik otoků**
- otoky znamenají přestup intravaskulární tekutiny do intersticia → **pokles cirkulujícího volumu → pokles GF + aktivace RAA → retence vody a solutů** (to ale napomáhá vzniku otoků)
- **hypercholesterolemie** vzniká, protože při zvýšené syntéze albuminu játry (kterou se snaží kompenzovat jeho ztráty) se současně **zvyšuje syntéza lipoproteinů — důsledkem je ↑VLDL, a tedy hypercholesterolemie**

## Komplikace

1) **trombózy** — při těžším průběhu prochází kromě bílkovin i koagulační a antikoagulační faktory → játra rychleji doplňují koagulační faktory → **trombofilní stav**
   - léčba otoků diuretiky vede k hemokoncentraci → ↑viskozita krve → protrombotický stav
   - imobilizace pacienta → protrombotický stav
2) **ateroskleróza** — k akceleraci aterosklerózy **přispívá hypercholesterolemie**
3) **anemie** — vzniká při ztrátě transferrinu a snížené produkci EPO
4) infekce — **proteinurie znamená i ztrátu imunoglobulinů močí**
5) **srdeční selhání** — například jako důsledek trombembolie do plic
6) **progrese do chronického renálního selhání**

# Preeklampsie

= **arteriální hypertenze, proteinurie a celkové edémy** po 20. týdnu těhotenství (většinou v 2. polovině těhotenství; výskyt zejména u prvorodiček)

- často také **↓GF → azotemie**
- po ukončení těhotenství úprava
- za příčinu je považována porucha funkce placenty, která se stane zdrojem vazokonstrikčních látek

# 107 — Patofyziologie akutního selhání ledvin

**PŘÍČINY, FÁZE, PŘÍZNAKY, METABOLICKÉ DŮSLEDKY.**

# Akutní selhání ledvin (ASL)

- syndrom (tedy soubor příznaků) akutního renálního selhání je **způsoben významným ↓GF a poklesem exkrečních funkcí obou ledvin**
- **diuréza klesá** pod 500 ml/den (oligurie) nebo až pod 150 ml/den (anurie); norma je 1500-2000 ml/den
- **oligurie či anurie jsou velmi časté** u akutního renálního selhání, ale nemusí být vždy přítomny — například při významném poškození tubulů (jedem či hypoxií z ischemie) je jejich resorpční schopnost natolik snížena, že i malá GF vede k normální diuréze = neoligourická forma akutního selhání ledvin

## Obecné rozdělení příčin

- všechny příčiny mají společné to, že se **akutně ↓GF**

1) **prerenální**
   - **hypovolemie** (kvůli krvácení, zvracení, pocení, popáleninám…)
   - **akutní srdeční selhání** (s hypotenzí)
2) **intrarenální**
   - **hepatorenální syndrom** (silná intrarenální vazokonstrikce)
   - **NSAID** (blokádou syntézy prostaglandinů)
   - **akutní glomerulonefritida**
   - **rhabdomyolýza**, **intravaskulární hemolýza**, **paraproteinemie** = zablokování tubulů (vysrážení proteinů)
   - **toxické poškození ledvin** (zduření tubulárních buněk → ucpání tubulů)
3) **postrenální**
   - **oboustranná obstrukce odtoku moči**

## 1) Prerenální příčiny

- **nejčastější**
- **způsobeny hypotenzí, která vede k <u>hypoperfuzi ledvin</u>** — k hypoperfuzi ledvin dochází až při snížení MAP pod 75 mm Hg (norma MAP = 93,3 mm Hg)

### Patogeneze

- **↓TK,** resp. **↓MAP → <u>aktivace baroreceptorů</u> → <u>aktivace sympatiku</u> → <u>vazokonstrikce vas afferens</u> → <u>↓GF</u> = obraz akutního renálního selhání**
- hypoperfuze při hypotenzi může vést i k nedostatečnému přívodu kyslíku → poškození ledvin = **akutní tubulární nekróza** (hlavních buněk proximálních tubulů)
- (ale jinak samostatné ↓GF snižuje nároky na funkci tubulárních buněk a tedy i snižuje jejich spotřebu kyslíku, proto také **ischemie nevede k vyplavení EPO**, protože úměrně k ischemii se snižuje metabolismus buněk)
- zatímco TK jsme například volumoterapií schopni obnovit, a tím obnovit i GF, po poškození tubulárních buněk hypoxií nastane jejich regenerace nejdříve za několik dnů — proto akutní tubulární nekróza je prognosticky špatná

## 2) Intrarenální příčiny

- intrarenální poškození ledvin je způsobeno procesy, které se rozvíjí přímo v ledvinách

**a) akutní glomerulonefritida** (~rychle se zhoršující chronická glomerulonefritida) — může vzniknout patologické zvýšení cévní rezistence → ↓GF + může vést k akutní tubulární nekróze (protože peritubulární kapilární plexus je zásoben krví, která protekla glomeruly, tzn. zvýší-li se odpor před nebo v glomerulech, sníží se průtok v peritubulárním plexu)

**b) toxické či hypoxické poškození buněk ledvinných tubulů — dojde k edému a odloupání buněk → částečné nebo úplné ucpání tubulů**

**c) rhabdomyolýza** — po velkém zhmoždění kosterních svalů → **↑Mb** v krvi → Mb je malá molekula a prochází přes glomerulární membránu → postupným průběhem ledvinného tubulu se koncentrace zvyšuje → **vytváří se gel** (tomu napomáhá ↓pH) a **ucpává tubuly**

**d) paraproteinemie — plazmocytom (mnohočetný myelom)** → zmnožení klonu plazmocytů → **tvorba lehkých řetězců** → ty pronikají skrze glomerulární membránu → v tubulu utváří tzv. **Bence-Jonesovu bílkovinu → ucpání tubulů**

**e) masivní intravaskulární hemolýza** — **↑Hb** proniká přes glomerulární membránu → ucpává tubuly

## 3) Postrenální příčiny

- **akutní porušení odtoku moče z obou ledvin** = obstrukce močových cest (popř. z jedné u pacienta s jednou ledvinou)
  - pokud tomu dojde u jedné ledviny, druhá kompenzuje
- přerušení odtoku je lokalizováno do vývodných cest močových (močovod, močový měchýř, uretra — hypertrofie prostaty) — **nejčastěji močovými kameny**
- patogeneze — **vzestup hydrostatického tlaku za překážkou → přenesené zvýšení tlaku v tubulu → přenesené zvýšení tlaku v Bowmanově pouzdře → ↓GF**

# ASL se zachovalou funkcí ledvinných tubulů

- při ASL **z prerenálních příčin pozorujeme alespoň ze začátku zachovalou funkci ledvinných tubulů** — prokážeme například zvýšením poměru močoviny/kreatininu v plazmě (↓GF → močovina je z tubulů všechna resorbována zpět do plazmy, zatímco kreatinin se všechen vyloučí + ještě se přidá jeho tubulární sekrece), dále prokážeme stanovením frakční exkrece Na+ (ta je normální menší než 1%)
- **kompenzace — ↓GF → aktivace RAA → resorpce Na+ → nízká koncentrace Na+ v moči** (pod 20 mmol/l; norma 160 mmol/l) **+ resorpce vody → oligurie či anutie s vysokou osmolalitou moči** (nad 350 mosm/kg)**, kterou vytváří hlavně močovina**
- příčiny:

**a) intrarenální vazokonstrikce** — popáleniny, hypotenze při sepsi, reakce na jód, jaterní selhání, NSAID, podání adrenalinu

**b) postižení renálních kapilár** — akutní glomerulonefritida, akutní vaskulitida, akutní obhojování transplantované ledviny

**c) porucha odtoku moči** (v tubulu i ve vývodných cestách) — obstrukce Mb nebo Hb, oboustranná obstrukce močových cest močovými kameny

# ASL s porušenou funkcí ledvinných tubulů

- může vést k neoligurickému akutnímu selhání ledvin
- prokážeme:

1. osmolalita moči < 350 mmol/l
2. koncentrace $Na^+$ v moči > 40 mmol/l
3. poměr koncentrace kreatininu v moči : v plazmě < 20 (normálně 75-100)
4. frakční exkrece $Na^+$ > 1%

## Důsledky ASL

- syndrom ASL se vyvíjí během několika dní
- důsledky shrnutě:

1) **oligurie → hyperhydratace → zátěž na srdce až selhání srdce → kongesce, edém plic**
2) **↑SV** (kvůli hyperhydrataci) **s hyperhydratací → <u>otoky</u>**
3) **↓exkrece $K^+$ → <u>hyperkalemie</u> → vysoké T, zkrácení QT, široké QRS, prodloužení PQ → až fibrilace komor, asystolie, arytmie**
4) **snížené vylučování silných netěkavých kyselin + hyperkalemie → MAc (s ↑AG) —** nebývá natolik závažná, aby sama ohrožovala pacienta (bývá kompenzována hyperventilací)
5) **↓GF** → hromadění močoviny, kys. močové, kreatininu, AMK = **azotmeie → <u>uremický syndrom</u>**
6) **zadržování vody, tvorba metabolické vody, příjem hypoosmolárních tekutin → naředění plazmy → <u>hyponatremie a hypoosmolární plazma</u>** → buňky nasávají vodu → **<u>edém mozku</u>** → ↑intrakraniální tlak → špatný průtok krve → **ischemie a hypoxie mozku → bolesti hlavy, nauzea, zvracení, poruchy vědomí**

## Fáze a klinický obraz ASL

- ASL trvá i po obnově perfuze ledvin, prerenální ASL se může upravit ihned
- průběh můžeme rozdělit na 3 fáze:

1) **iniciální fáze — fáze počátečního poškození** (oligoanurie x neoligoanurie) — 1-2 týdny
   - nedostatečná diuréza a natriuréta vedou k **hyperhydrataci**
   - **zvyšuje se střední cirkulační plnicí tlak a venózní návrat — proto ↑SV a ↑TK**
   - objevují se **otoky** (roste tělesná hmotnost), mohou být patrné zprvu na tkáních s řídkým podkožním vazivem (v obličeji, kolem očí)
   - srdce je zatěžováno jak zvýšeným plněním (↑preload), tak obtížnějším vyprazdňováním (↑afterload) — smrtící **levostranné srdeční selhání** se manifestuje **kongescí plic až plicním edémem**
   - **nedostatečné vylučování $K^+$** vede k **hyperkalemii → zpomalení depolarizace** (široké QRS) **a zrychlená repolarizace** (vysoké T) — může být smrtící (**srdeční arytmie** — více jak 7 mmol/l narušuje elektrofyziologický stav buněk převodního systému a buněk pracovního myokardu)
   - **nedostatečné vylučování silných netěkavých kyselin** (kys. močové z metabolismu purinů, kys. fosforečné z metabolismu fosforečných esterů ze stravy, kys. sírové z metabolismu AMK) → **těžká MAc**
   - **↑neproteinový dusík (NPN)** = plazmatické složky (kreatinin, urea, kys. močová, AMK)+ další produkty metabolismu → v různé míře působí toxicky a přispívají ke komplikacím stavu
   - při pokračujícím příjmu tekutin (včetně vzniklé metabolické vody) se zvětšuje množství vody v organismu více než množství solutů → zřeďování tělesných tekutin, snížení jejich osmolality (laboratorně se to projeví hyponatremií) → zvětšení objemu nejen plazmy, ale i množství intersticiální tekutiny a objem buněk → ↑tělesná hmotnost a objem orgánů — edém mozku → ↑intrakraniální tlak → špatný průtok krve → ischemie a hypoxie mozku → bolesti hlavy, nauzea, zvracení a poruchy vědomí
2) **fáze rozvinutého ASL**
   1) **fáze časné diurézy**
      - **diuréza je větší než 300 ml/den, zatím ↓GF + porucha tubulárních funkcí**

- NPN stále vysoké hodnoty
- od 2. týdne se mohou objevit uremické komplikace

2) **fáze pozdní diurézy**
   - **polyurie** (postižení tubulů), **↓NPN**, **normalizace GF**, dlouhodobě **zůstává porucha tubulárních funkcí** (porucha koncentrační schopnosti 3-12 měsíců)
   - prognóza závisí na včasné diagnóze základního onemocnění a jeho léčení, pozor na komplikace v průběhu nemoci (sepse, krvácení apod.)

3) **fáze reparace**
   - **zahrnuje úplné uzdravení anebo adaptaci na úbytek nefronů**
   - dlouhodobě přetrvává **porucha tubulárních funkcí**, koncentrační schopnost se může pomalu zlepšovat ještě v průběhu celého následujícího roku, vývoj však může vyústit i v chronické onemocnění
   - prognóza závisí na včasné diagnóze a účinné léčbě jak ledvinného poškození, tak základního onemocnění

# Uremický syndrom

- **vzniká v důsledku hromadění dusíkatých látek v organismu** a poruch vodní a elektrolytové rovnováhy při akutním či chronickém selhání ledvin
- zahrnuje klinické příznaky ze zaplavení organismu odpadními látkami:
  - **nervové** — únava, slabost, apatie, somnolence až letargie, nebo naopak podrážděnost, zmatenost, křeče, bolesti hlavy
  - **respirační** — dušnost, pleuritida
  - **gastrointestinální** — zvracení, průjmy, erozivní gastritida, stresový vřed, membranózní enteritida, kolitida, krvácení
  - **krevní** — normochromní normocytární anemie z hemolýzy, krvácení anebo hemodiluce, poruchy hemostázy z trombocytopatie, trombocytopenie anebo poruch koagulace
  - **pohybové** — osteomalacie, osteitis fibrosa, osteoporóza, bolesti kloubů, artritida
  - **kožní** — bledost, žlutá pigmentace, svědění
  - **metabolické** a **laboratorní** — kys. močová v plazmě i moči

# 108 — Patofyziologie chronického selhání ledvin, renální anemie a hormonálních poruch

**PŘÍČINY, PŘÍZNAKY, METABOLICKÉ A KLINICKÉ DŮSLEDKY**

# Chronické renální selhání

- vzniká nejčastěji jako důsledek chronických **zánětlivých procesů glomerulů nebo intersticia, které progredují v úbyterk glomerulů a nefronů**
  - může vzniknout i při progresivním poškození glomerulů při hypoperfuzi a hyperfiltraci ledviny provázející DM či arteriální hypertenzi
  - příčinou mohou být i vrozené onemocnění s tvorbou mnohočetných cyst v ledvině
- zprvu se rozvíjí **chronická insuficience ledvin**, která je charakteristická změnou vnitřního prostředí organismu, které však nevyžaduje dialýzu — jako chronické renální selhání považujeme až stav, kdy je nutná dialýza či transplantace ledviny

## Pokles GF (↓GF)

- GF může a nemusí být snížena (norm. asi 90-120 ml/min)
- příčina — **změnšení celkové filtrační plochy (<u>úbytkem glomerulů či celých nefronů</u>)** — tím se odlišuje od akutního (u akutního lze GF rychle obnovit, u chronického ne)
- **ledviny mají velkou funkční rezervu** — ani snížení počtu funkčních nefronů o 50% nemusí být provázeno významným ↓GF, protože **ve zbylých nefronech se ↑GF** (v důsledku jejich hyperperfuze — za předpokladu zachování průtoku)
  - až **snížení počtu funkčních nefronů o více než 50% způsobuje významné ↓GF**
  - postupný zánik funkčních nefronů vede k adaptaci ve zbylých nefronech → krátkodobé změny umožní přechodnou stabilizaci vnitřního prostředí (stádium chonické renální insuficience), ale dlouhodobé změny vedou k dalšímu poškození → až ztráta funkce a glomeruloskleróza
  - funkční přestava reziduálních nefronů spočívá v celkovém poklesu GF, **vzestupu sérového kreatininu**, a ten může být kompenzován změnou intenzity tubulárních procesů
- pokud GF neklesne pod polovinu norm. hodnoty (tj. pod 60 ml/min), **nemusí se chronické onemocnění projevovat žádným příznakem** renálního selhání (protože vztah mezi GF a exkrečními funkcemi ledvin nemá lieární, ale <u>hyperbolický</u> charakter) — proto onemocnění, tkerá jsou příčinou konečného stádia (tj. chronického renálního selhání) probíhají často po mnoho let latentně
- k insuficienci ledvin dochází většinou až při ↓GF pod 30 ml/min (tj. ¼ norm. funkce)

## Stádia chronického onemocnění ledvin

### 1. stádium renálního poškození (impairment)

- tj. tehdy, jestliže **zbývá asi 50% funkčních neuronů**
- **↑GF, ↑diuréza** paradoxně taky — průtok zbylými nefrony se zdojnásobil (↑GF) a zpětná resorpce vody v tubulech není dostatečná — pacienti si často stěžují na **nykturii** (v noci se budí, aby šli močit, pak jdou většinou hned spát) — hemostáza zatím není narušena, ale **ledviny už nejsou schopny koncentrovat moč** (↑diuréza)

### 2. stádium chronické renální insuficience (ChRI)

- <u>**↓GF**</u> (středně závažné snížení, ale stejně je o 25% vyšší než norm.)
- dochází k změnám ve složení ECT i v metabolicko-endokrinních funkcí ledvin

- **pohybovka** — ↓vitamin D → osteomalacie, osteitis fibrosa, osteoporóza (renální osteodystrofie), svalová slabost, dna
- **kůže** — svědění, žlutá pigmentace (hemolytická anemie), otoky
- **ABR** — MAc s ↑AG — většinou vzniká postupně, chronicky je dobře pompenzována (moč může být kyselá, protože je nedostatečná sekrece $NH_3$ do moči — nedostatek močového pufru) (Maruna ot. č. 859 říká, že je jen MAc a ne kombinace s RAl)
- **endokrinní** — sekund. hyperparathyreóza, nedostatek EPO, zvýšená rezistence na inzulin, amenorea
- **elektrolyty** — hyperkalemie (↑K pouze v terminálním stádiu, jinak je ↓GF kompenzováno ↑sekrece $K^+$ v distálním tubulu a ve střevě), hypofosfatemie (povede logicky v plazmě k ↓Ca — hypokalcemii), hypermagnezemie (↑Mg), hyponatremie (↓Na také až v terminálním stádiu), ↓$HCO_3^-$ + azotemie (takže ↑kys. močová, močovina, kreatinin, AMK)
  - **foetor azotemicus** — vylučování močoviny slinami → rozklad pomocí bakterií na $NH_3$ → zápach z úst
- **vnitřní prostředí** — hypervolemie, hyperlipidemie (↑TAG, ↑cholesterol)
  - pozn.: u některých P (s chronickým renálním selháním vznikajícím **na podkladě nefropatie ztrácející sůl**) může nastat **zvýšená ztráta $Na^+$ → ↓objemu ECT**
    - **<u>nefropatie ztrácející sůl</u>** — onemocnění ledvin, kdy je primárně patologický proces v ledvinné dření (například pyelonefritida, intersticiální nefritida, hydronefróza polycystická choroba ledvin) → **hrozí deplece $Na^+$** a riziko **izotonické dehydratace** (po omezení příjmu NaCl ve stravě)

# Renální anemie

**= normocytární normochromní anemie**

- příčinou je snížená tvorba ery a zvýšená destrukce ery → ↓↓ery

**a) snížení tvorby ery — relativně snížená tvorba EPO**

- EPO se vytváří při hypoxii buněk v ledvině — při ↓GF se snižuje spotřeva $O_2$ v tubulárních buňkách, a ty nezažívají hypoxii (protože nemusí tolik resorbovat) → neprodukují EPO

**b) zvýšená destrukce ery — mechanická hemolýza či hemodialýzy** + vliv toxického poškození ery například působením hyperparathyreoidismu (↑PTH zvyšuje fragilitu ery)

**+** přispívá:

- ke snížení tvorby toxické působení **uremických toxinů** (spermin, spermidin, stědněmolekulární PTH) na kostní dřeň
- ke snížení tvorby produkce **zánětlivých cytokinů** při chronickém zánětu
- většinou s ChSL je i **malnutrice** — chybí látky potřebné pro syntézu (Fe, vitaminy B12, B9, C)

# Hormonální poruchy při ChSL

1. při selhání ledvin dochází k **retenci fosftátů** (**hyperfosfatemii**), a tím k **<u>↓Ca</u> (hypokalcemii)**, která stimuluje vyplavení PTH → **primární hyperparathyreoidismus** (**<u>↑PTH</u>**)
2. navíc je při selhání ledvin porušena funkce hydroxylace 25-hydroxycholekalciferolu → **<u>↓kalcitriol</u>** → ↓↓Ca (přispívá hypokalcemii)
3. vlivem ischemie bude **nedostatečná tvorba EPO** → renální anemie (normocyt normochr.)

4. snížené odstraňování inzulinu vede k ↑**inzulinu** **(hyperinzulinemii)** → může vést k **hypoglykemii** (↓glukóza)
5. snížené odstraňování prolaktinu vede k ↑**prolaktinu** (**hyperprolaktinemii**) → vede k ↓**gonadotropinu** (snížené vyplavování) → důsledkem je ↓**androgenů i** ↓**estrogenů** (u mužů impotence, u žen amenorea)

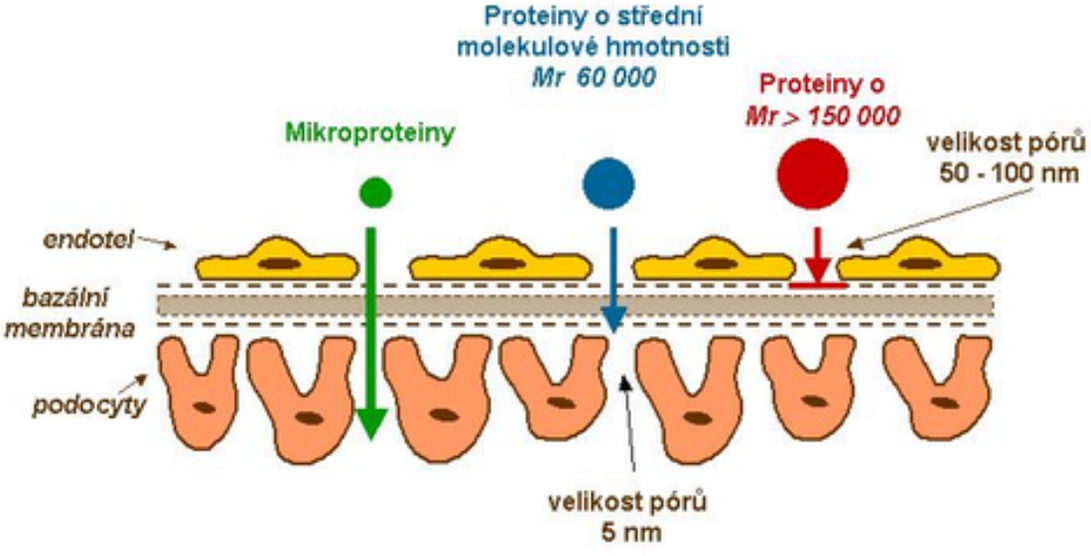
# 109 — Proteinurie a hematurie

**PŘÍČINY, KRITÉRIA HODNOCENÍ, PŘÍKLADY + DALŠÍ ZÁKLADNÍ LABORATORNÍ UKAZATELE POSTIŽENÍ LEDVIN A JEJICH FUNKCE.**

- proteinurie i hematurie jsou diagnostické resp. klinické příznaky, které mohou poukazovat na postižení ledvin, nezřídka vznikají i z extrarenálních příčin
- proteinurie i hematurie z renálních příčin jsou důsledkem poškozené glomerulární membrány

## Fyziologie filtrační membrány

- filtrační membrána má 4 vrstvy:
  1) fenestrované endotelie kapilárního klubíčka glomerulu (fenestrace asi 60 nm) + lamina rara int. — obsahuje molekuly proteoglykanu a heparansulfátu (nesou záporný náboj) → **projdou pouzde nekorpuskulární složky krve a záporný náboj odpuzuje záporně nabité proteiny krevní plazmy**
  2) lamina densa (resp. bazální membrána) — základem kolagen IV, průměr póru 3-20 μm
  3) lamina rara externa — vrstva proteoglykanu a heparansulfátu, na ni nasedá vrstva podocytů (**zachycuje látky, které prošly předchozími etážemi, prošlé proteiny mohou být endocytovány podocyty**)
  4) štěrbinová membrána (nefrin — nefrotický syndrom finského typu) → tenké vláknité makromolekuly mezi podocyty, **tvoří síto, propustnost do 3 μm** + povrch podocytů ze strany Bowmanova pouzdra je pokryt poměrně silnou vrstvou glykoproteinů vytvářejících glykokalyx (glykoproteiny nesoucí na povrchu molekuly kys. neuraminové (sialové) — záporný náboj)
- závislost filtrace na hmotnosti molekuly:
  - **molekuly < 7 kDa** — volně procházejí (β-mikroglobulin)
  - **molekuly 7-70 kDa** (Mb, α β dimer Hb, albumin) — **omezeně**, při selektivní proteinurii
  - **molekuly > 70 kDa** (fibrinogen, IgG, IgM) — nepoškozenou membránou **neprocházejí**
- závislost filtrace na negativním náboji
  - všechny negativní náboje tvoří tzv. **elektrostatickou repulsní bariéru** → odpuzuje negativní proteiny, **bývá narušena zánětem!** → membrána začne selektovat proteiny jen na základě velikosti jejich molekul → **selektivní proteinurie**



# Proteinurie

= patologický symptom, kdy jsou zvýšeny proteiny v moči nad fyziologickou mez

- **normálně je glomerulární membrána pro proteiny takřka nepropustná** — fyziologická proteinurie je < 0,2 g/den
  - horní hranice fyziologické koncentrace proteinů v definitivní moči je 150-200 mg/den
- množství a složení proteinů v moči závisí na:
  1. propustnosti glomerulární membrány
  2. resorpční schopnosti tubulárních buněk (schopnost resorbovat proteiny)
  3. renální hemodynamice
- dle množství proteinů dělíme:
  - **mikroalbuminurie** — klinicky významná > 0,3 g/den
  - **mírná proteinurie** — < 2 g/den
  - **středně těžká proteinurie** — 2–3,5 g/den
  - **nefrotická proteinurie** — > 3,5 g/den
- glomeruly denně filtrují do primární moči kolem 1-1,5 g albuminu a plazmatických proteinů s molekulovou hmotností menší než albumin
- proteiny s větší hmotností než albumin přecházejí do primární moči jen velmi omezeně — zaručuje to jednak jejich velikost, jednak negativní náboj na povrchu glomerulární membrány, který proteiny odpuzuje
- klasifikace proteinurií dle místa příčiny:

## 1) Prerenální (preglomerulární) proteinurie

- vzniká při vysokých plazmatických koncentracích nízkomolekulárních bílkovin, které i za fyziologických podmínek mohou přecházet do ultrafiltrátu — **nemusí být přítomna ani porucha glomerulární membrány ani porucha tubulární resorpce**
- proteinurie nastane, až **když je překročena resorpční kapacitu proximálního tubulu**
- příčiny:
  1. **intravaskulární hemolýza** — podjednotky (dimery globulinů) Hb v moči (až když se překročí kapacita haptoglobinu)
  2. **rhabdomyolýza a Crush syndrom** — Mb v moči
  3. **mnohočetný myelom (plazmocytom)** — lehké řetězce Ig v moči (tzv. Bence-Jonesova bílkovina)
  4. **začátek některých nádorových a zánětlivých onemocnění** — β2-mikroglobulin (součást MHC I)
- <u>funkční (přechodná) proteinurie</u>
  - není porucha glomerulární membrány — **většinou způsobena změnou hemodynamických poměrů** (tj. hlavně zvýšením hydrostatického tlaku) v glomerulu při fyzické námaze, psychické zátěži, horečce nebo srdečním selhání
  - je přechodná, neselektivní
  - **ortostatická (posturální) proteinurie** — u mladých štíhlých lidí mající hyperlordózu bederní pátaře, mizí vleže

# 2) Renální proteinurie

## a) Glomerulární proteinurie

- podle selektivity:

**1. <u>selektivní proteinurie</u>**

- vyznačuje se intaktní laminou densou, je způsobena **zánikem negativního náboje, který vytvří lamina rara int.** (dochází ke ztrátě glykokalyxu)
- důsledkem je **zvýšená propustnost glomerulární membrány pro malé a středně velké proteiny** (albumin, transferrin; proteiny do 100 kDa), ale proteiny s velkou molekulovou hmotností jsou zadrženy
- v moči hlavně albumin (**<u>albuminurie</u>**) — ten má nejvyšší negativní náboj

**2. <u>neselektivní proteinurie</u>**

- větší strukturní postižení glomerulární membrány včetně lamina densa, poškození podocytů a membrán mezi jejich výběžky
- v moči albumin i plazmatické proteiny s větší molekulou (transferrin, Ig, fibrinogen) i 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 glomerulonefritid

## b) Tubulární proteinurie

- proteinurie způsobená:

**a) sníženou tubulární resorpcí normálně přefiltrovaných bílkovin** (v buňkách prox. tubulů)

- buňky mohou být poškozeny metabolickými (Fanconiho syndrom) anebo toxickými vlivy (těžké kovy, ATB, cytostatika, analgetika, protizánětlivé léky)
- v moči nejvíce zastoupen β2-mikroglobulin a dále α1-mikroglobulin, lehké řetězce Ig (to jsou všechno proteiny resorbované buňkami prox. tubulů)
  - β2-mikroglobulin (lehký řetězec MHC I molekul), α1-mikroglobulin — syntetizovány v játrech

**b) proteiny uvolněnými z tubulárních buněk**

- například enzymy z tubulárních buněk

# 3) Postrenální proteinurie

- příčinou je krvácení, nádor nebo zánět ve vývodných cestách močových → přímý průnik plazmy a v ní obsažených bílkovin do definitivní moči
- v moči nacházíme makromolekulární bílkoviny o vysoké molekulové hmotnosti, které ani při neselektivní proteinurii nepronikají přes glomerulární membránu (například α2-makroglobulin, IgM)

# Hematurie

- označuje přítomnost erytrocytů v moči
- obecné příčiny:
  1) **krvácení z vývodných cest močových**
  2) **průnik erytrocytů glomerulární membránou**
     - pokud pronikají glomerulární membránou, jsou erytrocyty deformované (to se projeví při vyšetření močového sedimentu)
- dělení podle intenzity:
  a) **mikroskopická hematurie** — prokazatelná mikroskopicky vyšetřením močového sedimentu, neviditělná příměs krve v moči (více než 4 ery na zorné pole v sedimentu pod mikroskopem)
     - často asymptomatická, může vznikat při intenzivní fyzické námaze
  b) **makroskopická hematurie** — viditelné červené zbarvení moči, je-li příměs krve alespoň 1 ml na litr moči (pozor na vaginální krvácení u žen)
- dělení podle místa příčiny:
  1) **prerenální hematurie**
     - příčinou jsou **trombocytopenie nebo koagulopatie** (například hemofilie) a s nimi spjatá **hemoragická diatéza** = spontánní krvácení (anebo krvácení neúměrné příčině)
     - také způsobeno léky (například z ATB cefalosporiny, sulfonamidy, aminoglykosidy, peniciliny; NSAID)
     - CAVE! při hemolytické anemii pozorujeme hemoglobinurii (popř. hemosiderinurii)
  2) **renální hematurie**
     1) **glomerulové choroby**
        - akutní a chronické glomerulonefritidy — například kvůli IgA nefropatii, SLE, revmatické artritidě
        - maligní hypertenze, hereditární nefropatie (Alportův syndrom)
        - u choroby glomerulů může a nemusí být současně proteinurie
     2) **tubulointersticiální choroby**
        - infekce, intersticiální nefritida, polycystické ledviny, trauma, nádor, nefrolitiáza
     3) **postrenální hematurie**
        - nacházíme zpravidla nedeformované ery a zpravidla nenacházíme proteinurii
        - příčiny — cystitida, urolitiáza, tumor (například papilom, často první symptom), uretritida, onemocnění prostaty, úrazy, cizí tělesa, anomálie močových cest

# 110 — Patofyziologie tubulointerstic. onemocnění

**INFEKCE, ALERGIE, TOXICKÉ / LÉKY INDUKOVANÉ REAKCE, INTRATUBULÁRNÍ A POSTRENÁLNÍ OBSRTUKCE.**

# Tubulointersticiálních onemocnění (TIO)

**= skupina chorob, u nichž jsou postiženy především tubuly a intersticium**

- postižení může mít různou etiopatogenezi, morfologický projev bývá často velmi podobný (na základě morfologie nelze spolehlivě soudit na etiopatogenezi)
- **při poškození ledvinných tubulů (různé intenzity) většinou dochází i k poškození intersticia** — souhrnně tzv. **tubulointersticiální nefropatie (TIN)**; sekundárně bývají často postiženy i glomeruly
  - TIN může být příčinou akutního či chronického selhání ldvin

## Obecné projevy porušené funkce tubulů

- **glykosurie** při norm. glykemii (tj. 3,8–5,6 mmol/l)
- **aminoacidurie** — vylučování AMK do moči (normálě jsou v prox. tubulu resorbovány)
- **tubulární proteinurie** (β2-mikroglobulin, lyzozym)
- **polyurie**
- **nadměrné ztráty $Na^+$** — tzv. **sůl ztácející nefropatie** (norm. frakční exkrece Na+ je < 1%)
- **poruchy vylučování $H^+$ a $NH_3^+$ — renální tubulární acidóza**
- **hypokalemie, anebo hyperkalemie**
  - K+ je normálně prakticky všechen resorbován zpět do krve — proto porucha resorpční funkce → hypokalemie
  - buňky distálního tubulu aktivně secernují K+ do tubulární tekutiny, hyperaldosteronismus vede ke snížené aktivní sekreci K+ → hyperkalemie
- **↓koncentrační schopnost ledvin**
- **↓zřeďovací schopnost ledvin**
- **↑počet válců v močovém sedimentu**

## Obecné projevy tubulointersticiálních nefritid

- **proteinurie** různého stupně
- **hematurie** (erytrocyturie) obvykle neglomerulární
- **leukocyturie** — u bakteriálních (popř. tam, kde nasedá sekundárně infekce)
- **dysurické potíže**

## Morfologie tubulointersticiální nefritidy

- morfologické znaky tubulointersticiální nefropatie:
  1) **hypertrofie tubulů (na počtáku)**
  2) **zánětlivý infiltrát v intersticiu**
  3) **proliferace intersticiálních fibroblastů** → hromadění kolagenu → **fibrotizace intersticia a atrofie tubulů**
- významnou roli v patogenezi hraje **angiotenzin II**, který stimuluje buňky prox. tubulů a proliferaci fibroblastů (proto se používají farmaka blokující AG II)

# Infekční tubulointersticiální nefritida

- **nejčastější typ**
- infekce bakteriální, virová, parazitární i mykotická — **nejčastěji vzniká na podkladě ascendentního šíření infekce vývodných cest močových**
- zánět vznikající na podkladě infekce je zdrojem **ROS, proteáz, cytotoxických T-lymfocytů, komplementu, cytokinů** (působící apoptoticky či fibroticky) → všechny poškozují parenchym → **fibrotizace a atrofie tubulů**
- k poškození dochází buď přímo působením infekčního agens (a jeho toxinů) nebo sekundárně působením imunitního systému a zánětlivých reakcí

## 1. Akutní infekční TIN = akutní pyelonefritis

- pyelonefritida je **zánět ledvinné pánvičky a následně parenchymu ledvin** při současné bakteriurii
- život ohrožující onemocnění, je-li příčinou obstrukce — nebezpečí **urosepse**
- vyvolávající agens — nejčastěji *E.coli* UPEC (až 75%), *Klebsiella spurium*, *Proteus mirabilis, Enterobacter*
- cesta šíření infekce:
  1. **ascendentně, porogenně** — nejčastěji
  2. **hematogenně** při bakteriemii (zde *S. aureus*, *Pseudomonas*)
- ascendentní infekce
  - hlavně *E.coli* — při obstrukci refluxu v odvodných močových cestách, cystitis, pyelitis, instrumentální vyšetření
  - většinou jde o **asymetrické, jednostranné postižení, ložiskové subkapsulární abscesy** (na papilách), při DM **polyneuropatii** (zhoršené vyprazdňování močového měchýře) **glykosurie**, **oslabení imunity**

**Disponující faktory**

- obstrukce (striktury, kameny, tumory, hypertrofie prostaty, prolaps dělohy)
- vezikoureterální reflux
- poruchy inervace močového měchýře (autonomní parasympatická)
- instrumentální výkony, katetrizace
- DM
- pohlaví (♂ < ♀)
- malé děti

**Klinický obraz**

- nespecifické příznaky — zchvácenost, zimnice, třesavka, horečka, nauzea, zvracení
- specifičtější příznaky — bolest v bedrech, dysurické píže, oligurie

**Komplikace**

1) **urosepse** — při akutním průběhu
2) **pyonefróza** — ledvinná pánvička (ledvina) naplněná hnisem (při plíživém průběhu)
3) **přechod do chronicity** — jen u obstrukce močových cest, poruchách odtoku moči

**Laboratorní nálezy**

- moč — hematurie, bakteriurie, alkalická moč, pozitivní kultivace, minimální proteinurie
- moč. sediment — leukocytární válce
- krev — leukocytóza, ↑sedimentace, ↑proteiny akutní fáze (CRP, prokalcitonin)

### 2. Chronická infekční TIN

- následek opakovaných infekčních zánětů ledvin různé intenzity
- **nejčastější příčina chronického selhávání ledvin**

**Disponující faktory**

- **obstrukce** (striktury, kameny, tumor)
- **vezikoureterální reflux**

- makroskopicky — asymetrické postižení jedné nebo obou ledvin, ploché jizvy, deformované kalichy, pánvička může být rozšířená
- příznaky jako horečka, bolesti v bedrech často neurčité, v anamnéze rekurentní infekce
- často mírná proteinurie (< 1 g/den)
- poruchy koncentrační schopnosti
- v sedimentu granulární válce
- bakteriurie může a nemusí být přítomna

## Akutní hypersenzitivní TIN

- příčina — nejčastěji **toxikoalergická** (tj. alergie na léky); může vzniknou i jako alergická reakce na infekční agens = **parainfekční TIN**
- léky — ATB (peniciliny, sulfonamidy), NSAID
  - vzniká často až po 6 týdnech po podání léčiva
  - na vznik a rozvoj onemocnění nemá vliv dávka nebo doba užívání
- příznaky:
  1) **febrilie**
  2) **kožní změny**
  3) **artralgie**
  4) dysurické obtíže nejsou, protože stav není vyvolán infekcí
- laboratorní vyšetření:
  - moč — neglomerulární hematurie, eosinofilurie, proteinurie různého rozsahu (< 2 g/den až nefrotický syndrom)
  - krev — eozinofilie
  - sono — normální obraz ledvin
  - biopsie — granulomy
- terapie:
  - spočívá v odstranění alergenu
  - pokud to samotné nestačí, podávají se kortikosteroidy

# Alergické, toxické a lékově indukované reakce

- většinou je provázena **intersticiální nefritidou**
- netoxické:
  a) **endogenní — Mb, Hb, Bence-Jonesova bílkovina** (u mnohočetného myelomu)**, Ca, kys. močová**
  b) **těžké kovy — Hg, Pb, As, Cu ,Cd**
  c) **léky — ATB** (amfotericin B, aminoglykosidy, tetracykliny, sulfonamidy, acyklovir), **cytostatika** (cis platina, metotrexát), **NSAID** (ASA)
  d) **chemikálie a drogy — ethylenglykol, toluen, heroin, amfetaminy**
- v 80% vzniká **akutní tubulární nekróza**, aniž jsou postiženy glomeruly
  - při nekróze se odlupují epitelie a ty ucpávají tubuly
  - výkon ledvin je pak odkázán na zbylé funkční nefrony
  - pokud je zbylých funkčních nefronů málo, nastává **selhání ledvin** — P může zemřít i během týdne
- důsledky — **akutní ledvinné selhání → chronické ledvinné selhání**
- odloupané epitelie jsou dlouho po odeznění příčiny pomalu odklízeny — pomalý návrat funkcí nefronů

# Intratubulární a postrenální obstrukce

- **obliterace edematózními epiteliemi, precipitovanou (vysráženou) bílkovinou nebo při zablokování odtoku moče ureterem**
- obstrukce může být **nad nebo pod vezikuloureterálním spojením** (spojení močovodu a močového měchýře); je-li nad, je postižena jen jedna ledvina; je-li nad, jedná se o bilaterální postižení ledvin; v případě obstrukce uvnitř tubulu se porucha týká jen daných nefronů

## Patogeneze

- **dochází k hromadění moči nad překážkou → ↑hydrostatický tlak v pánvičce i tubulech → dilatace těchto struktur → ↑tlak se propaguje do tubulů a až do Bowmanova pouzdra → ↓GF, ↓průtok krve ledvinou → <u>ischemie ledvin</u>**
- dlouhodobým důsledkem je **<u>atrofie nefronů</u>**
- ledvina může být poškozována intersticiálním zántem + častými sekundárními bakteriálními infekcemi
- při náhlé obstrukci → počáteční vazodilatace v renální cirkulaci → počáteční zvýšený průtok krve (1-3 h) → následuje progresivní vazokonstrikce lokálním AG II a TXA2 → zřejmě dochází také ke kontrakci mezangiálních buněk → ↓celkové filtrační plochy → kontrakce mezangia následně snižována tvorbou PGE2 a PGI2

## Důsledky

- **↓GF** → ↓reabsorpce $Na^+$ ve vzestupném raménku Henleovy kličky (ta pak není schopna zajistit dostatečnou osmolaritu dřeně) → ↓osmotický dřeňový gradient → **zhoršená schopnost koncentrovat moč**
- ↓GF → ↓$Na^+$ v distálním tubulu → **porucha exkrece $K^+$ a $H^+$**, protože ty jsou za $Na^+$ směňovány
- zvýšení tlaku a dilatace tubulů → porucha tight junctions → ↑permeabilita

### Příznaky

1) **anurie a akutní renální selhání — při oboustranné obstrukci** (event. při jednostranné u pacienta s 1 ledvinou)
2) **vznik / zhoršení arteriální hypertenze** — jednak retencí tekutin a jednak aktivací RAA
3) **chronické renální selhání — při částečné chronické obstrukci — s polyurií, azotemií, hyperkalemií a hypercholesterolemickou MAc**
4) **anurie střídající se s polyuriemi** — když je nějaká proměnlivá obstrukce

- **uvolnění obstrukce** — po uvolnění může dojít k **postobstrukční diuréze**, což je způsobeno náhlým ↑GF se současnou poruchou resorpční funkce tubulů, může být zvýšena frakční exkrece jednotlivých iontů (Na, K, Mg), protože je snížená koncentrační schopnost ledvin

# Cysty ledvin

- představují poměrně častý nález na ultrazvuku břicha
- většinou nejsou nijak klinicky významné
- běžné cysty ledvin vznikají během života z ne zcela známých příčin
- ze vzácných příčin vzniku ledvinných cyst jmenujeme polycystickou chorobu ledvin (v ledvinách se vyskytují mnohočetné cysty) a vzácné cystické formy nádoru ledvin
- běžné cysty ledvin jsou obvykle jen náhodným nálezem na ultrazvukovém vyšetření

### Komplikace

1) **infekce, která se rozšíří na ledvinu za vzniku pyelonefritidy**
2) **porucha odtok moči** — v případě útlaku pánvičky nebo blízkého močovodu
3) **hydronefróza (**dilatace pánvičky a kalichů kvůli městnání moče)
4) cysta uložená blízko při povrchu **může prasknout**, což se projeví **krátkodobou bolestí**

- zmíněná polycystická choroba ledvin může být spojena s **postupným selháváním ledvin**
- zmíněné nádory jsou nebezpečná onemocnění, která naštěstí většinou nemívají podobu cyst, a proto se je daří ultrazvukem poměrně dobře odlišit

# 111 — Patofyziologie urolitiázy

**ETIOPATOGENEZE, TYPY KAMENŮ, KOMPLIKACE.**

# Urolitiáza

= tvorba a přítomnost močových konkrementů („močových kamenů"), která může probíhat v různých částech močového ústrojí

a) **nefrolitiáza** — v dutém systému ledvin (například v pánvičce)

b) **ureterolitiáza** — v močovodu

c) **cystolitiáza** — v močovém měchýři

d) **uretrolitiáza** — v močové trubici

- složení — krystalické jádro a organická matrix

## Etiopatogeneze

- urolitiáza **vzniká narušením funkční rovnováhy mezi vylučováním odpadních látek a konzervací vody v organismu**
- člověk denně vyloučí v rozpuštěné formě 60-70 g odpadních látek (z toho 40% anorganických) — toto množství kolísá dle množství přijmuté stravy nebo následkem metabolické nerovnováhy
- například množství Ca a fosfátů se zvyšuje při zvýšeném odbourávání kostí (například z příčin hyperparathyreózy, dlouhodobé imobilizace); množství urátů se zvyšuje po zahájení protinádorové léčby (léčba cytostatiky), koncentrace litogenních látek se zvyšuje při dehydrataci (↓příjem tekutin, nadměrné pocení)
- **konkrement vzniká z hypersaturovaného roztoku počáteční precipitací** (vysrážením) rozpuštěných iontů či molekul do podoby krystalického jádra — **jádro pak roste procesem apozice a následně také aglomerací** (shlukováním) více současně vznikajících krystalů

### Faktory podporující vznik močových kamenů

1) **dehydratace** — tím se zvyšuje koncentrace litogenních látek v moči
2) **nadprodukce proligotenních látek** — $Ca^{2+}$, $PO_4^{3-}$, kys. močová, oxaláty, cystin
3) **nedostatek protilitogenních látek** — nedostatek Mg, citrátu, pyrofosfátu, Zn, některé mukopolysacahridy
4) **změny pH moči**
   - **acidifikace — podporuje precipitaci kys. močové**
     - nastává např. při ztrátě $HCO_3^-$ při průjmech, užívání některých léků (acetazolamid)
   - **alkalizace — podporuje precipitaci $Ca^{2+}$ a $PO_4^{3-}$**
     - nastává například při chronické bakteriální infekci, při renální tubulární acidóze
5) **stáza moči** — příčinou je **a) mechanická překážka** (striktury, hypertrofie prostaty, útlak nádorem), **b) funkční neurogenní problém** (nervově podmíněná porucha)
6) **přítomnost cizího tělesa** — slouží jako jakási základna pro srážení a shlukování krystalů (katetr, stent)
7) **užívání krystalotvorných léků** — sulfonamidy, triamteren, indinavir
8) **mužské pohlaví (2-3x častěji)**

## Rizikové faktory

- porucha na straně exkrece odpadních látek

1. **hyperkalciurie**

   = močí je $Ca^{2+}$ vylučováno více než 300 mg/den při příjmu v potravě 1000 mg/den

   a) **extrarenální příčiny** — primární hyperparathyreóza, hypervitaminóza D (nadměrný příjem nebo nadměrná tvorba při sarkoidóze), imobilizace, kostní metastázy, diuretika, sarkoidóza, RTAc, ↑absorpce kalcia v GIT

   b) **intrarenální příčiny** — resorpce $Ca^{2+}$ v tubulech při poškození Henleovy kličky či distálního tubulu

2. **hyperoxalurie**

   = vylučování oxalátu více než 60 mg/den

   a) **primární** — vrozená metabolická porucha se zvýšenou biosyntézou a zvýšením vylučování oxalátů

   b) **dietní** — ↑šťavelany ve stravě (kakao, špenát**)**

   c) **střevní** — malabsorpční syndromy → přednostní vazba $Ca^{2+}$ na jiné než oxalátové anionty (například na MK, fosfáty) → ↑vstřebávání oxalátů

   d) **toxická** — ethylenglykol nebo megadávky vitaminu C jakožto prekurzory oxalátů

3. **hyperurikosurie**

   = vylučování kys. močové více než 800 mg/den

   a) **primární** — Lesch-Nyalův syndrom (DPM purinů), dna, myeloproliferativní choroby, nádory zvláště po ozáření nebo léčbě cytostatiky

   b) **dietní** — ↑příjem purinů ve stravě (maso, vnitřnosti)

   c) **↑endogenní produkce** — hematoproliferativní onemocnění
   (CAVE zahájení chemoterapie → rozpad nádorových buněk → uvolnění velkého množství nukleoproteinů → renální selhání z obstrukce tubulů a sběrných kanálků)

4. **cystinurie**

   • důsledek vrozené metabolické poruchy — hemozygoti vylučují značné množství cystinu

5. **hypocitraturie**

6. **hypercystinurie**

   = AR dědičná porucha resorpce cystinu v prox. tubulu

7. **hyperxantinurie**

   = AR dědičný defekt xantinoxidázy (katalyzátor přeměny hypoxantinu a xantinu na kys. močovou)

# Komplikace

- přítomnost konkrementů může být asymptomatická, nemusí činit žádné potíže

1. **hematurie**

   • mikroskopická i makroskopická ← poranění vývodných cest

2. **renální kolika**

   = velmi intenzivní, náhle vzniklá bolest v bederní krajině s typickou iradiací do třísla, často je provázena vegetativní symptomatologií s nauzeou a zvracením obstrukce močových cest

→ **<u>pyelonefritida</u>** (kvůli stagnující moči ↑riziko infekce) → až **urosepse**

→ **<u>hydronefróza</u>** (patol. dilatace ledvinné pánvičky a kalichů) → **až tlaková atrofie parenchymu ledvin → selhání ledvin**

# Typy kamenů (pořadí dle četnosti)

## 1) kalcium-oxalátové kameny (60%)

- chemicky **šťavelan vápenatý**
- vzniká **v kyselé i zásadité** koncentrované moči
- **při nedostatečném příjmu vody a dehydrataci, stázi moči**, ojediněle jako důsledek vylučování oxalátu při oxalurii (šťavelany v moči)

## 2) urátové kameny

- chemicky **kys. močová a soli (uráty)**
- vzniká **v kyselém prostředí** (kys. močová se hůře rozpouští a lépe precipituje)
- **při hyperurikemickém syndromu, konzumaci stravy s vysokým obsahem purinů**, často etiologie idiopatická, často u léčby nádorových onemocnění a polycytémií cytostatiky, dna, maligní myeloproliferativní syndromy

## 3) fosfátové kameny (zánětlivé)

- chemicky **fosforečnan amonno-hořečnatý**
- u infekcí mikroby, kteří produkují ureázu → štěpí močovinu → amoniak → ↑pH močí → precipitace fosfátů

## 4) xantinové kameny

## 5) cystinové konkrementy

- vrozená metabolická porucha s poruchou střevní absorpce a renální sekrece cystinu a některých dalších dibazických AMK

## 6) infekční konkrementy

- chemicky apatit či struvit
- předpokladem chronická či recidivující uroinfekce či obstrukce močových cest

# 112 — Patofyziologie ledvinných onemocnění z extrarenálních příčin

## 1) Hepatorenální syndrom

**= život ohrožující komplikace závažného onemocnění jater (fibróza, cirhóza)**

- hepatorenální syndrom pozorujeme **téměř výhradně u pacientů s ascitem**
- jedná se o **funkční poruchu ledvin** (morfologicky jsou ledviny intaktní) — **porucha rovnováhy mezi produkcí vazodilatačně a vazokonstrikčně působících látek**

**Symptomy**

- příznaky těžkého jaterního selhání
  - často přítomny i ascites a jaterní encefalopatie
- známky těžké **renální hypoperfuze** → poškození ledvin je funkční
  - oligurie
  - proteinurie
  - takřka žádný Na v moči (při nízké GF je všechen resorbován již v proximálním tubulu)
  - hyperosmolární moč (výrazný účinek ADH)
    - hladina dusíku a kreatininu v plazmě roste (selhávání ledvin)

**Patogeneze**

- **portální hypertenze a selhání jater** vedou ke **snížení metabolizace vazodilatačních látek** → v důsledku toho dochází k **systémové arteriální hypotenzi** + **hyperkinetické cirkualci**
  - k hypotenzi vede i **hypovolemie z ascitu**
- systémová arteriální hypotenze vede **k aktivaci sympatiku → renální vazokonstrikce** (aby se zamezilo ztrátám tekutin)
- postupně **výrazně klesá průtok ledvinami → důsledkem je ↓GF a aktivace RAA → oligurie + zadržování Na a vody v těle** (uzavírají bludný kruh, protože voda i Na jdou do ascitu → hyponatremie a hypovolemie)
- důsledkem toho je úmrtí pacienta na **selhání ledvin**, má nepříznivou prognózu
- v krvi bude hyponatremie kvůli úniku plazmatické tekutiny
- někdy je začátek vyprovokován krvácením do GIT, paracentézeou, razantní diuretickou terapií, infekcí

### Laboratorní nálezy

- **hypoproteinemie**
- **hypovolemie** + **hypotenze**
- **hyponatremie** → nápadný pokles Na v moči (< 5 mmol/l — nižší než je obvyklé u prerenálního selhání, kde bývá kolem 50-70 mmol/l)
- **oligurie**, **proteinurie**
- ↑**urea** a ↑**kreatinin** v plazmě

## 2) Hemolyticko-uremický syndrom (HUS)

= polyetiologický syndrom zahrnující triádu symptomů:

1) **neimunní Coombs negat. hemolytickou anemii**
2) **trombocytopenii**
3) **akutní renální selhání**

- HUS je **nejčastější příčinou akutního renálního selhání u kojenců a batolat**
- příčina — **z 90% infekce EHEC** (enterohemoragická E.coli produkující shiga-like toxin, verotoxin), existují i HUS infekce pneumokokem + **při poruchách regulace komplementu**, **při deficitu ADAMTS 13 proteázy** (štěpící vWF) čili při trombotické trombocytopenické purpuře

**Patogeneze**

- gastrointestinální infekce EHEC — **EHEC produkuje shiga-like toxin → poškozený střevní epitel vstřebává ze střeva toxin do krve → toxin se váže na receptor endotelu → v endotelu ledvin blokuje proteosyntézu, indukuje apoptózu a podporuje zánět** — poškození endotelu glomerulárních kapilár → lokální intravaskulární koagulace (trombóza)

**Symptomy**

- krvavý průjem, zvracení, dehydratace, horečka, oligurie, hemoglobinurie (jako důsledek hemolytické anemie), anemický syndrom, otoky (kvůli selhání ledvin), arteriální hypertenze, neurologické příznaky

## 3) Hyperkalcemie

- příčiny — **chronická hyperparathyreóza** (prim., sek.), **plazmocytom či metastázy v kostech, intoxikace vitaminem D** (z nadměrného příjmu či při sarkoidóze), **rozsáhlá poranění, transfúze, dieta**
- důsledky — hyperkalcemie vede ke **zvýšenému vylučování $Ca^{2+}$ ledvinami → ukládání $Ca^{2+}$ v ledvinách → tubulointersticiální poškození** (nejprve porucha Henleovy kličky, dist. tubulů a sběracích kanálků, poté zánět přestupuje do intersticia, nekróza buněk) → **intrarenální stáza moči a nefrokalcinóza** (= ukládání $Ca^{2+}$ v parenchymu ledviny) → **ledvinné selhání**
  + dlouhodobá kalciurie → **urolitiáza**

## 4) Chronický deficit draslíku (hypokalémie) = kaliopenická nefropatie

- příčiny — **hyperaldosteronismus**,…
- důsledky — v tubulech se objevují **nekrotické změny** (glomeruly neporušené), **↓koncentrační schopnost ledvin** (protože 20% $K^+$ je resorbováno ve vzestupném raménku Henleovy kličky, která zajišťuje osmotický gradient dřeně) → **polyurie**
- příznaky — **polydypsie, polyurie, nykturie → dlouhodobá deplece $K^+$**

## 5) Diabetes melitus

a) **hyperglykemie → osmotický diuréza — glykosurie** (při překročení ledivnného prahu pro glukózu) — glukóza s sebou strhává vodu → **hypovolemie kompenzovaná polydipsií** (nadměrná žízeň), nicméně hrozí hyperosmolární dehydratace a hypotenze

b) **diabetická glomerulonefroskleróza (Kimmel-Wilsonův syndrom) =** mikroangiopatie **—** glykace proteinů ve vas efferens → **hyalinní ztluštění vas efferens → hyperfiltrace** — ta poškozuje glomeruly → **vznik zánětu** → makrofágy — produkce růstových faktorů bFGF, PDGF, TGF-β → přeměna mezangiocytů na mezangioblasty a tvorba matrix → **glomeruloskleróza → ↓GF + aktivace RAA → hypertenze, která**

**podporuje hyperperfuzi a hyperfiltraci — vzniká bludný kruh → konečným důsledkem je selhání ledvin**

c) **zvýšená glykemie také nepřímo zvyšuje riziko rozvoje pyelonefritidy**

## 6) Arteriální hypertenze

- **maligní poškození ledvin nad 180 torr**
- **postupné ztlušťování vas afferens → ischemické poškození glomerulů → vznik zánětu** → makrofágy — produkce růstových faktorů bFGF, PDGF, TGF-β → přeměna mezangiocytů na mezangioblasty a tvorba matrix → **glomerulosklerόza → ↓GF + aktivace RAA → hypertenze, která podporuje hyperperfuzi a hyperfiltraci — vzniká bludný kruh → konečným důsledkem je selhání ledvin**
- obecně při hypertenzi i DM jsou **poškozovány glomeruly hypoperfuzí a hyperfiltrací** (se zvýšeným přestpuem plazmatických proteinů; rovněž může být příčinou odstranění jedné ledviny)
- patogeneticky dochází ke **glomerulosklerόze** → ↓filtrační plocha a ↑odpor v glomerulech → ještě větší prokrvení zbylých funkčních glomerulů
- **ablační nefropatie** — mechanismus progresivního poškození nefronů (glomerulů) hyperperfuzí, při poklesu počtu glomerulů (příčina zániku glomerulů při CHSL)

## 7) Hyperurikemie (dna) — nefropatie

- **urolitiáza** (postrenální příčina) — přesycení moči uráty, nízké pH moči a malá diuréza → konkrementy kys. močové a mononátrium-urátu; u 10-25% nemocných, 1000x víc než normální populace
- **intersticiální dnavá nefritis** — způsobena ukládáním natrium-urátu + lymfocytární infiltrací → **fibróza v oblasti papil a dřeně**; zhoršuje se koncentrační schopnost ledvin (albuminurie — 20-40% nemocných, mírná renální hypertenze)

## 8) Renální sarkoidóza

- renální poškození je vzácným projevem sarkoidózy
- probíhá jako **granulomatózní zánět parenchymu ledvin**, výjimečně se manifestuje jako granulomatózní ischemická nefritida či poškození glomerulů

## 9) Renální amyloidóza

- **amyloidóza** = systémové onemocnění spočívající v ukládání konkrementů patologické bílkoviny (amyloidu) v orgánech — může být primární (doprovází nádory — myelom, lymfom…) či sekundární (doprovází chronické zánětlivé onemocnění — revmatoidní artritida…)

## 10) Nefropatie při neoplastických onemocněních

- **idiopatická membránová glomerulopatie** — fokální nebo segmentální proliferativní glomerulonefritida, nebo amyloidóza, klinicky se projevuje nefrotickým syndromem
- dochází k ukládání cirkulujích imunokomplexů složených z nádorových antigenů a protilátek
- poškození vzniká jak na základě metastáz, tak na tákladě metabolických změn způsobených nádorem
- u lymfomů, leukémií a adenokarcinomů plic, tlustého střeva, žaludku a prsa

## 11) Srdeční insuficience

- **→ hypoperfuze ledvin → ↓GF → sek. hyperaldosteronismus → retence $Na^+$, vylučování $K^+$ → deplece $K^+$**

## 12) Crush syndrom i hemoglobinurie

- **→ myoglobinurie (← rhabdomyolýza) → vytváření gelu v tubulech, Mb válce v sedimentu → porucha funkce ledvinných tubulů → ↓GF →→ selhání ledvin**

## 13) Plazmocytom

- **poškození ledvin ve formě amyloidózy**
- v glomerulech je snížená buněčnost a postupně jsou infiltrovány amorfními depozity amyloidu (protein s typickou strukturou) + **Bence-Jonesovou bílkovinou**

## 14) Kryoglobulinemie

- **spojená s přítomností cirkulujících Ig, které ve studeném prostředí precipitují** (IgG, IgM) — precipitují v glomerulárních kapilárách, proto se může vyvíjet obraz **akutního selhání ledvin, rychle progredující glomerulonefritidy či nekrotického syndromu**
- hladina komplementu bývá v séru ↓
- může se vyskytnout purpura, artralgie, nekrotizující kožní poruchy, horečka, hepatosplenomegalie
- příčinou mohou být hepatitida B, bakteriální, virové či mykotické onemocnění

## 15) Fabryho choroba

= vrozená **porucha metabolismu glykosfingolipidů** s nahromaděním **trihexozylceramidu** v kůži, očích, KVS a ledvinách (hematurie, proteinurie)

## 16) Alportův syndrom

= dědičné onemocnění, kdy se vytváří **defektní kolagen**, který je součástí bazální membrány glomerulů → důsledkem **glomerulopatie → nefritický i nefrotický syndrom**

# Postrenální extrarenální příčiny poruch funkce ledvin

- blokovaná ledvina (obstrukční uropatie)
- urolitiáza — nefrolitiáza, ureterolitiáza, cystolitiáza
- útlak ureteru — tumory gynekologické a gastrointestinální, hypertrofie prostaty
- vezikoureterální reflux

# Prerenální extrarenální příčiny poruch funkce ledvin

## A) hemodynamické příčiny

- absolutní hypovolemie (z dehydratace, krvácení, popálenin, průjmů; hypovolemický cirkulační šok)
- ascites (z onemocnění jater, malignit)
- relativní hypovolemie se snížením efektivního objemu cirkulující krve (redistribuce krve), například anafylaktický šok, endotoxinový šok, septický šok, SIRS, MODS
- hepatorenální syndrom
- pokročilé srdeční selhání — kardiogenní šok, kardiorenální syndrom

## B) postižení renálních cév

- uzávěr / stenóza a. renalis — trombóza / embolie
- poléková porucha intrarenální cirkulace — ACEi, AT1
- uzávěr / stenóza v. renalis — trombóza

- rozhodující je dostatečná perfuze ledvin — kolísání průtoku přívodní a. renalis (resp. vas afferens) ovlivňuje GF, a tím objem vylučované močí a funkci celého nefronu
- stejně tak je tvorba moči ovlivněna aktuálním průsvitem vas efferens — konstrikce vede k ↑GF, vazodilatace k ↓GF
- ke snížení průtoku krve a. renalis dochází například při centralizaci oběhu (pokročilé stádium srdečního selhání), šokových a dalších stavech (dehydratace u starších) — působením katecholaminů a angiotenzinu dochází ke spazmu drobných intrarenálních vas afferens i efferens → ledvina (zejména korová část) ischemizuje + lokálně se mohou uplatňovat aterosklerotické uzávěry — akutním stavem je například embolie přívodných renálních tepen
- obdobný mechanismus je třeba zmínit při akutním renálním slehání při nevhodné léčbě AChE inhibitory na terénu snížené vaskulární rezervy ledvin (stenózy a. renalis, pokročilá nefroskleróza, či diabetické postižení) — při léčbě AChE inhibitory vede vazodilatace vas efferens k ↓GF i snížené funkci celého nefronu → ochuzení prokrvení kůry ledvin ve prospěch prokrvení dřeně
- u výše zmíněných stavů pak dochází ke globální (neselektivní) poruše ledvin vlivem ↓GF
- ischemie často vede k ischemické nekróze tubulů
- projevem je oligurie a s tím spojený nárůst kreatinemie a dalších dusíkatých katabolitů, MAc, riziko hyperkalemie

# 10. Patofyziologie **žláz s vnitřní sekrecí**

# 113 — Patofyziologie hypothalamického systému

**PORUCHY REGULAČNÍCH MECHANISMŮ, NEUROENDOKRINNÍ PORUCHY HYPOTHALAMU OVLIVŇUJÍCÍ METABOLISMUS A PŘÍJEM POTRAVY.**

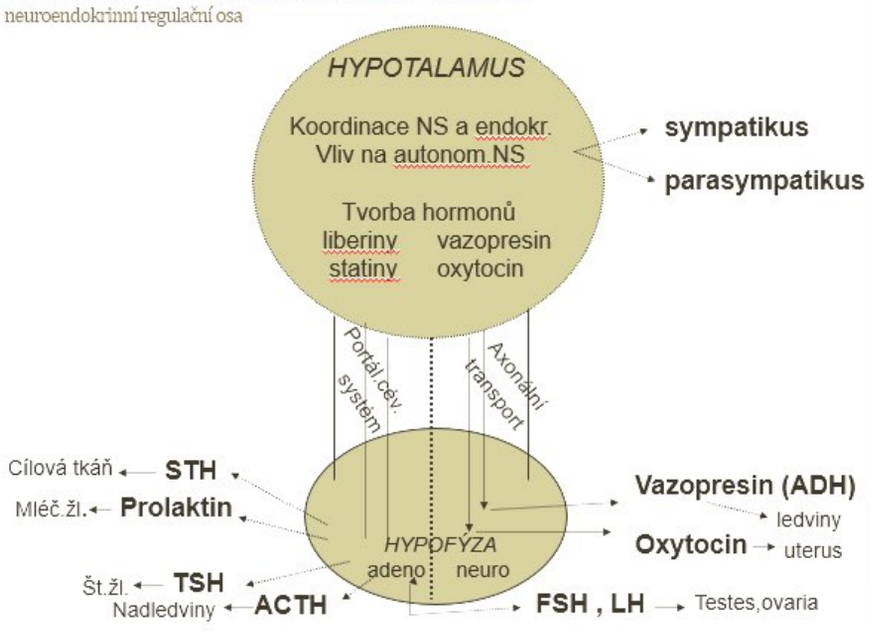
# Neuroendokrinní regulační osa

- **hypothalamus → hypofýza → periferní endokrinní žlázy** → cílové tkáně
- osa zahrnuje i zpětnovazebné regulace

# Hypothalamus

= část diencephala a součást limbického systému

- hypothalamo-hypofyzární systém představuje **nadřazené centrum endokrinního systému**
- s hypofýzou je hypothalamus spojen 2 způsoby:
  1) **cévně portálním oběhem s adenohypofýzou**
  2) **neurálně nemyelinizovanými axony z ncl. supraopticus a ncl. paraventricularis s neurohypofýzou**
- obsahuje řídící centrum ANS
- sám je pod přímou kontrolou CNS — přichází k němu aferentace z frontálního laloku telencefala, limbického systému (zrakové, sluchové a čichové podněty), mozkového kmene




## Fyziologické funkce hypothalamu

1) **termoregulace** — obsahuje termoregulační centrum
2) **regulace osmalality plazmy** produkcí **ADH**
3) **regulace činnosti ANS, a tím udržování homeostázy** — olivňuje tím:
   a) **metabolismus tuků a cukrů**
   b) **reprodukční funkce**
   c) **pohyby žaludku**
   d) **spánkový cyklus**
   e) **metabolismus tělesné vody**

4) **regulace příjmu potravy — obsahuje centrum hladu** (produkuje orexin A a B, které působí hlad, neuropeptid Y, který zvyšuje chuť k jídlu — tzn. působí opačně než leptin) a centrum sytosti → poruchy vedou k obezitě, nebo mentální anorexii, bulimii
5) **regulace adenohypofýzy — produkce liberinů a statinů.**
    1. **TRH = thyreotropin**
    2. **CRH = adrenokortikotropin**
    3. **GHRH = somatotropin**
    4. **GnRH = gonadotropin**
    5. **GHIH = somatostatin**
    6. **prolaktostatin = dopamin**
        - prolaktin inhibuje sekreci LH a FSH — proto při kojení nedochází k ovulaci?
        - prolaktin a růstový hormon (STH) jsou 2 hormony adenohypofýzy, které neovlivňují další endokrinní žlázu, ale působí přímo na cílové tkáně
        - hypotalamické hormony jsou secernovány v pulzech — frekvenci ovlivňuje i cirkadiánní rytmus
6) **regulace stresové reakce** — integrací imunitních, zánětlivých a endokrinních procesů
7) **regulace růstu**, a to produkcí somatotropinu či somatostatinu
8) **produkce oxytocinu**
9) **regulace neurohumorálních mechanismů jako odpověď na emoce**
10) **zahájení pohlavního dospívání** → puberta, sekundární pohlavní znaky
11) **ovlivnění sexuálního chování**

## Poruchy hypothalamu

- příčiny:
    1. nádory (germinom, gliom, hamartom) a metastázy jiných nádorů
    2. cysty
    3. hemoragie
    4. ischemie
    5. úrazy
    6. pooperační stavy
    7. ozařování
    8. sarkoidóza, TBC a jiné infiltrační procesy
    9. AIO
    10. výživové poruchy
    11. nadměrný stres (psychogenní)
- symptomy poruch hypothalamu:
    - symptomy z poruch sekrece hormů řízených adenohypofýzou (event. ADH)
    - poruchy regulace příjmu potravy a udržování hmotnosti
    - poruchy termoregulace
    - poruchy sexuáního chování
    - poruchy spánku
    - de facto infekce a zánětlivá onemocnění → horečka, anorexie, apatie

## Hypofunkce hypothalamu — hypofunkční endokrinní hypothalamické syndromy

### 1. Hypothalamický hypopituitarismus

- nedostatečná sekrece hypothalamických liberinů může být vrozený i získaný defekt
- nejčastěji je to porucha sekrece:
    1. GnRH (gonadoliberin) — vede k nedostatečné sekreci pohlavních hormonů z adenohypofýzy → hypogonadismus → porucha pohlavního dospívání a rozmnožování
        - Kallmanův syndrom — embryonální porucha vývoje hypothalamus s nedostatkem neuronů syntetizujících GnRH
    2. GHRH (somatoliberin) — vede k nedostatečné sekreci STH z adenohypofýzy → hypothalamický nanismus
- kromě těchto příčin existuje i psychogenní příčina, kdy nadměrný stres inhibuje činnost hypothalamu (podobně taky nědměrná fyzická aktivita či výživová porucha) — důsledkem je nejčastěji porucha sexuálních a rozmnožovacích funkcí a porucha růstu → amenorea, ↓libido, sterilita a malý vzrůst

### 2. Centrální diabetes insipidus

- příčinou je postižení ncl. supraopticus a ncl. paraventricularis — nádorem, úrazem i AIO
- příznaky:
    - **polyurie** (až 20 l/den)
    - **porucha koncentrace moči → hyperosmolární plazma**
    - **hypoosmolární moč** (<200 mosm/l)
    - **hypernatremie**
- komplikace — **hypernatremie** osmoticky odsává vodu z buněk, které se tím zmenší → zmenšení objemu mozku → narušení cév → intrakraniální krvácení, porucha funkcí CNS → snížená reakce na slovní, fyzické podněty, křeče a někdy až kóma
- dg. — provedeme test koncentrační schopnosti ledvin — zastavíme příjem tekutin, pacient stále močí, a proto se mu zvýší osmolalita plazmy
    - poté jej musíme odlišit od periferního diabetu insipidu, a proto podáme analogum ADH (adiuretin) — u centrálního diabetu insipidu budeme pozorovat změnu osmolality moči (koncentrovanější moč), kdežto u periferního typu se nic nezmění

## Hypofunkce hypothalamu — hyperfunkční endokrinní hypothalamické syndromy

### 1. Pubertas praecox

= předčasné zahájení pohlavního dospívání v důsledku předčasné sekrece GnRH

- příčiny:
    - nádor hypothalamu
    - zánět hypothalamu
    - idiopatické
- **pseudopubertas praecox** — to samé, akorát příčinou je nadměrná sekrece androgenů z kůry nadledvin, anebo adenomy gonád — tzn. porucha periferních endokrinních žláz

### 2. Nadměrná produkce ADH (SIADH, Schwartz-Bartterův syndrom)

- nadprodukce ADH → nadměrná retence vody + diluční hyponatremie → ↑intravaskulární objem → jako kompenzace ↑ANP → zvýšená natriuréza (dáno i hyposekrecí aldosteronu) → hyponatremie vede k **edému mozku** → intrakraniální hypertenze (bolest hlavy, nauzea, vomitus, poruchy vizu, poruchy vědomí; hrozí ischemie mozku a herniace mozku)
- příčiny:
  - nádory
  - postižení CNS
  - pneumonie
  - TBC
  - CHOPN
  - léky (paracetamol)
- pozor, neplést si s Bartterovým syndromem — tj. defekt Na/K/2Cl transportéru, který vede k odchodu $Na^+$ močí, a tím k aktivaci RAA a k sekundárnímu hyperaldosteronismu

### 3. Terciární hyperfunkční syndromy

- de facto jakékoliv syndromy z nadprodukce liberinů z hypothalamu → to vede k hyperplazii příslušných buněk v adenohypofýze a k nadprodukci adenohypofyzárních hormonů se svými důsledky

## Neendokrinní hyperfunkční syndromy hypothalamu

- například **nadměrná sexualita, hypertermie, hypothalamická obezita** — příčinou může být neendokrinní postižení hypothalamu

## Vzácné klinické syndromy

1. **Fröhlichův syndrom**
   - hypothalamická obezita + hypogonadismus
2. **Prader-Williho syndrom** — hypothalamická obezita + hypogonadismus + retardace
   - genetická porucha 15. chromozomu u chlapců
   - hypothalamická obezita + hypogonadismus + mentální retardace + nižší vzrůst
3. **Laurenc-Moon-Biedlův syndrom**
   - hypothalamická obezita + hypogonadismus + centrální diabetes insipidus + retinitis
4. **Kallmanův syndrom**
   - hypothalamická obezita + hypogonadismus + anosmie (čichotupost)
5. **syndrom hypothalamické hypodipsie**
   - **hypernatriemie** (nedostatečný pocit žízně při zvýšení osmolarity), porucha příjmu tekutin

# 114 — Patofyziologie hypofyzárního systému

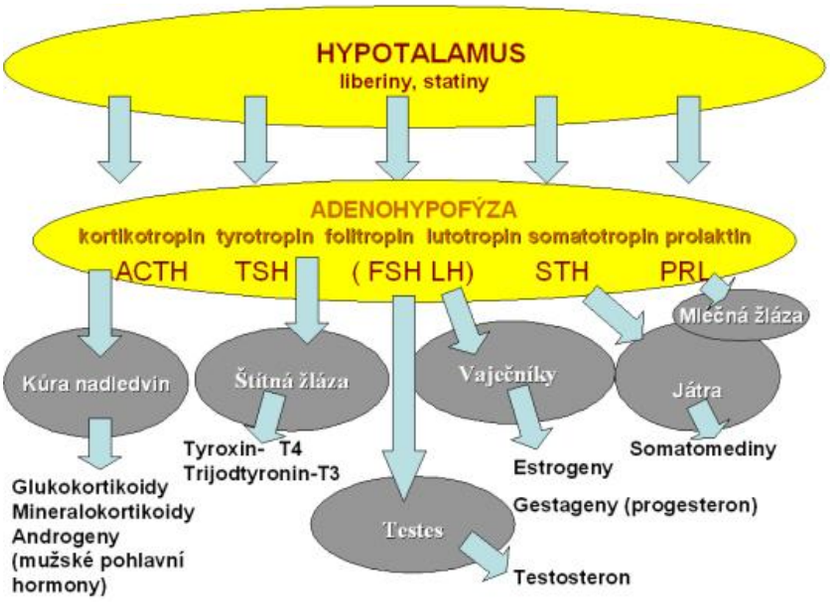
**PORUCHY NA ÚROVNI NEUROHYPOFÝZY A ADENOHYPOFÝZY.**

# Hypofýza (podvěsek mozkový)

- uložena na spodině hypothalamu v tureckém sedle kosti klínové
- složena ze 2 částí:
  1. **ventrální — adenohypofýza**
     - portálním oběhem spojena s hypothalamem — její činnost ovlivňují jednak hypothalamické liberiny a statiny, jednak negativní zpětná vazba
     - vzniká migrací buněk z Ratkeho výchlipky — někdy se stane, že část buněk zůstane po cestě zachována, a tak vzniká ektopický hypofyzární adenom
  2. **dorzální — neurohypofýza**
     - není endokrinní žlázou jako takovou, ale nervovou tkání — skladuje a secernuje hormony vytvořené v hypothalamických magnocelulárních buňkách — ADH (vazopresin) hlavně z ncl. supraopticus, oxytocin hlavně z ncl. paraventricularis

## **Adenohypofýza** (glandula pituitaria)

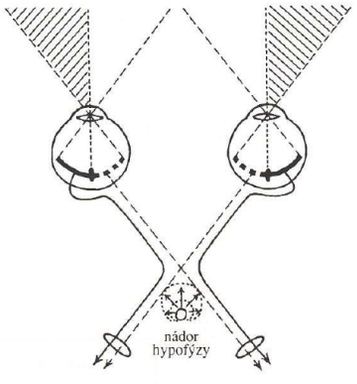
- produkuje 6 hormonů z 5 různých typů buněk pod vlivem hypothalamických liberinů a statinů
  1. **somatotropin** (somatotropní buňky) — při hyperprodukci gigantismus, při hypoprodukci nanismus + sklon k hypogonadismu
  2. **prolaktin** (buňky secernující prolaktin) — při hyperprodukci galaktorea, hypogonadismus a amenorea
  3. **LH, FSH** (gonadotropní buňky) — při hypoprodukci hypogonadismus
  4. **TSH** (tyreotropní buňky) — při hyperprodukci hyperplazie a hyperfunkce thyroidey (difuzní struma), při hypoprodukci hypofunkce thyroidey a letargie
  5. **ACTH, MCH** (kortikotropní buňky) — při hyperprodukci Cushingova nemoc, při hypoprodukci snížená reakce na stres
- regulace adenohypofýzy:
  A. složitou negativní zpětnou vazbou (přímo hypofýza kromě prolaktinu, přes hypothalamus)
  B. reflexně



- hyperfunkce či hypofunkce adenohypofázy z různých příčin má jednak dopad na organismus (somatotropin, prolaktin), jednak způsobuje sekundární syndromy ovlivněním sekrece periferních žláz (ostatní hormony)
- STH — stimulem pro vyplavení je hypoglykemie, fyzický i psychický stres, nedostatek energetických zdrojů (MK), naopak inhibičně působí hyperglykemie
    - většina jeho účinků je zprostředkován přes **somatomedin C,** což je **protein**, který se pod vlivem STH tvoří v **játrech**
    - somatomedinů je více a jejich primární struktura je podobná inzulinu, proto se jim též říká inzulin-like growth factoros (IGF)

## Hyperfunkce adenohypofýzy (hyperpituitarismus)

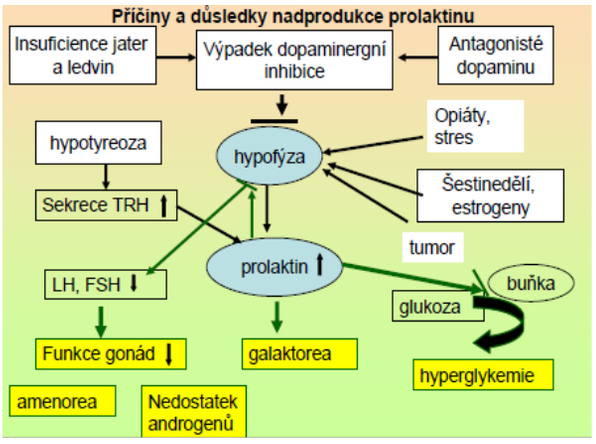
- převažující parciální nadbytek 1 hormonu
- příčiny:
    1. **benigní nádory (adenomy) — nejčastější**
        - jsou odvozené od jedné epitelové buňky adenohypofýzy, a protože tato buňka, která zmutovala, nemusí být endokrinně aktivní, neprojeví se adenom endokrinní adenom
        - některé adenomy produkují neúčinné formy hormonů → projeví se jen tlakem do okolí, ba dokonce i hypopituitarismem
        - většina adenomů je ale endokrinně aktivní:
            a) **prolaktinový hyperpituitarismus — nejčastější**
            b) STH hyperpituitarismus
            c) ACTH hyperpituitarismus
            d) TSH hyperpituitarismus a FSH, LH hyperpituitarismus — vzácné
        - klinický obraz:
        - **nadprodukce hormonu**
        - **potlačení sekrece ostatních hormonů**
        - **tlakové příznaky** z růstu nádoru → bolesti hlavy, poruchy vizu, rhinorea, centrální diabetes insipidus, porucha okohybných nervů
        - porucha okohybných nervů — nejčastější syndrom **bitemporální hemianopie** (oboustranné zúžení zorného pole), tzv. **tunelové vidění** — v v chiasmatu se naruší křížící se nervová vlákna optických nervů, která inervují mediální oblast retiny (periferní část zorného pole)




    2. maligní nádory (adenokarcinomy)
    3. infiltrační záněty (TBC, sarkoidóza)
    4. nadprodukce liberinů v hypotalamu (hypothalamický hyperpituitarismus)
- zvláštní patogenezi má nadprodukce prolaktinu — sekrece prolaktinu je totiž fyziologicky tlumena dopaminem (prolaktostatin) — porucha spojení mezi hypothalamem nebo léky tlumící sekreci dopaminu či blokující dopaminové receptory → odbrždění, a tedy zesílená sekrece prolaktinu

## 1. Prolaktinový hyperpituitarismus

- nejčastější příčina hyperfunkce adenohypofýzy (hyperpituitarismu)
- příčiny:
  1. adenom (prolaktinom)
  2. stimulačně působící nadprodukce tyreoliberinu, serotoninu, VIP
  3. tricyklická antidepresiva (tlumí produkci dopaminu)
  4. stres
  5. pseudoprolaktinom — jiný adenom hypofýzy, který poškozuje spojení s hypothalamem, a tedy zamezuje přísunu dopaminu, a tím sekudnárně vede k nadprodukci prolaktinu




- prolaktin **snižuje sekreci gonadoliberinu v hypothalamu** → ↓FSH, ↓LH → **↓estrogen, ↓testosteron**
- **projevy u žen:**
  - **galaktorea** — vylučování mateřského mléka mimo období laktace
  - **↓účinky estrogenů** → hypogonadismus (anovulační menstruační cyklus, sekundární amenorea, infertilita) + osteoporóza
- **projevy u mužů:**
  - **gynekomastie** i galaktorea (ale většinou nebývá)**, ztráta libida, impotence**
  - k relativně necharakteristickým příznakům u mužů dochází často až k rozvoji nitrolební hypertenze a zrakovým příznakům (útlak)

## 2. Somatotropinový hyperpituitarismus

- příčina — adenom hypofýzy → produkce STH je kontinuální (norm. se secernuje v pulzech, které zesilují ve spánku, při fyzickém zatížení a stersových situacích — řízeno somatoliberinem a somatostatinem)
- účinky:
  1. **růstové** — podpora proliferace progenitorových či kmenových buněk kostí
  2. **metabolické**
     1. **akutní — účinky podobné inzulinu** — vstup glukózy a AMK do buněk, podpora proteosyntézy
     2. **po několika hodinách** — lipolýza, glukoneogeneze a glykogenolýza → ↑glykemie
  3. **další účinky** — stimulace sekrece EPO, reabsorpce Ca ve střevě, ale i stimulace vylučování Ca ledvinami
- projevy v závislosti na době, kdy se syndrom rozvine:

  a) **gigantimus** — zvýšená sekrece STH v dětství a před ukončením pubertálního a postpubertálního růstu organismu (tj. před uzavřením růstových chrupavek) — stimulace diferenciace prechondrocytů v chondrocyty — ty jsou zdrojem IGF-1 → stimulace proliferace chondrocytů → růst dlouhých kostí

  b) **akromegalie** — zvýšená tvorba STH po uzávěru růstových chrupavek; vede k:
  - zvětšení akrálních částí obličeje, rukou a nohou, mezery mezi zuby, **makroglosie,** zhrubnutí hlasu, nadměrné pocení, mastná kůže, **zvětšení tělesné hmotnosti**
  - hypertrichóza (ochlupení)
  - **hypertenze**, **kardiomegalie** → **srdeční selhání** (zkrácení života)

### 3. ACTH hyperpituitarismus (Cushingova nemoc, centrální hyperkortikalizmus)

- nejčastější forma Cushingovy nemoci (viz otázku 118)
- příčiny:
    1. **adenom adenohypofýzy produkující ACTH** → stimulace kůry nadledvin, její hyperplazie a zvýšená tvorba glukokortikoidů, androgenů a v menší míře mineralokortikoidů
    2. **chronický alkoholismus** — alkohol zvyšuje produkci kortikoliberinu → pseudocushingův syndrom indukovaný alkoholem (napodobuje centrální hyperkorikalismus)
- projevy jsou způsobené zvětšením objemu adenohypofýzy, deficitem jiných hormonů adenohypofýzy
- velmi zvýšená hladina POMC (prekurzor ACTH a MSH) → zvýšená kožní pigmentace

### 4. TSH hyperpituitarismus

- příčina — adenom produkující TSH
- projevy — hyperplazie tyreoidey (struma) a centrální syndrom hyperfunkce štítné žlázy

### 5. Gonadotropní hyperpituitarismus

- neprodukují účinné formy FSH a LH
- kontinuální produkce
- u žen se může projevit centrální amenoreou (utlumení gonadoliberinu v hypotalamu)

## Hypofunkce adenohypofýzy (hypopituitarismus)

- převažují panhypopituitarismy — postihují všechny typy buněk
- příčiny:
    1. úraz, ischémie, nekróza, hemoragie, operace hypofyzárních nádorů (většinou sníží i sekreci ADH)
    2. tichý adenom či jiný typ nádoru, který utlačuje okolní struktury (nejdříve se sníží STH → ↓FSH a ↓LH → ↓TSH a ↓ACTH)
    3. přerušení hypotalamo-hypofyzárního spojení (kromě prolaktinu, ten se zvýší)
    4. hypoprodukce některého liberinu hypotalamu (**útlum sekrece jen konkrétního hormonu**)
- nebezpečný je zejména pokles ACTH a ADH – je snížená reakce na různé druhy stresorů; náhle vzniklý diabetes insipidus → **cirkulační selhání** z dehydratace
- nedostatek STH v dětství a dospívání → nanismus

### Simmondsova nemoc (kachexie)

- hypoprodukce gonadotropinů (FSH, LH), hypothyreóza, hypoprodukce hormonů kůry nadledvin, absence STH (sklon k hypoglykemii), růst nádoru, celková kachexie

### Sheehanův syndrom (poporodní nekróza hypofýzy)

- hypofýza během těhotenství hypertrofuje → zvýšení metabolismu a závislosti na dostatečném průtoku krve a dodávce $O_2$ → porod = ztráta krve → poporodní hypotenze → ↓průtoku krve portálním oběhem hypofýzy → poškození až nekróza (nekróza 90% funkční tkáně = Sheehanův sy)
- příznaky:
    - ↓prolaktin → porucha laktace
    - ↓FSH, ↓LH → amenorea po šestinedělí, ztráta ochlupení
    - ↓TSH → hypothyreóza (zimomřivost, somnolence, apatie)
    - ↓ACTH → hypofunkce kůry nadledvin → ↑unavitelnost, hypotenze, ↓odolnost na zátěž

# Neurohypofýza

- fyziologické funkce:
  1. uvolnění ADH ($V_{1A}$, $V_{1B}$, $V_2$ receptory)
  2. uvolnění oxytocinu
- hypoprodukce ADH → diabetes insipidus
- hyperprodukce ADH → SIADH

## Diabetes insipidus

### 1. Centrální diabetes insipidus

- **primární** (porucha hypothalamu) či **sekundární** (porucha neurohypofýzy)
- 3 typy podle příčiny na úrovni neurohypofýzy:
  1. idiopatický (30-40%) — snad AIO
  2. hereditární (1-5%) — mutace genu pro prekurzor ADH
  3. sekundární — tumory, úrazy hlavy, operace

### 2. Periferní diabetes insipidus (nefrogenní)

- vyznačuje se nechopností ledvin reagovat na ADH

  **A. vrozený** — XR dědičnost, mutace genu pro ADH receptor $V_2$, nebo genu pro aquaporin 2

  **B. získaný**
  1. hypokalemie
  2. nefrokalcinóza při hyperkalcemii
  3. amyloidóza
  4. mnohočetný myelom (Bence-Johnsonova bílkovina)
  5. chronická renální insuficience
  6. terapie solemi lithia
- klnický nález při diabetes insipidus:
  - **enormní žízeň** (vede k polydipsii)
  - **polyurie** (u neléčeného i 20 l/den)
  - **psychické poruchy** z nedostatku spánku
  - **hypotenze** (z hypovolemie)
  - vazokonstrikce a centralizace oběhu
- laboratorní nález:
  - osmolarita moči < 200 mosm/l (hypotonická moč)
- dopad na organismus (bez léčby):
  - hyperosmolární dehydratace
  - hypernatremie (snížená slovní interakce, klonické křeče až kóma)

## Schwartz-Bartterův syndrom (SIADH)

- nadměrná sekrece ADH (bez vztahu k osmolalitě plazmy)
- příčiny:
  1. **nádory hypothalamo-hypofyzární oblasti**
  2. trauma hlavy
  3. farmaka
  4. **ektopická produkce ADH**
  5. idiopatická
- projevy a dopady:
  - nadměrná retence vody ledvinami — ↓vylučování moči → **urolitiáza**
  - hypotonická (hyponatremická) hyperhydratace → tělo se snaží kompenzovat produkcí ANP → natriuréza pro udržení izovolemie (diluční hyponatremie)
    - **hyponatremie** — letargie, slabost, zmatenost až kóma, myoklonus, asterixis, celkové křeče
    - hypotonická hyperhydratace → edém mozku s intrakraniální hypertenzí → bolesti halvy, nauzea, zvracení, somnolence až koma
  - klinicky závisí na stupni a rychlosti vývoje hyponatremie

**CAVE, akutní hypernatremie se řeší terapeuticky rychle, ale chronická (vznikající déle než 48 h) se řeší pomalou terapií, protože hrozí akutní demyelinizační syndrom**

# 115 — Patofyziologie hypertyreoidismu

**PŘÍČINY, ROZVOJ PORUCH, DŮSLEDKY.**

# Štítná žláza (glandula thyroidea)

= endokrinní orgán složený ze 2 laloků spojených isthmem (někdy navíc i lobus pyramidalis) umístěný před a po bocích chrupavek laryngu a trachey

- histologicky má folikulární uspořádání — **jediná endokrinní žláza, která tvoří hormony do zásoby**
- její funkce je **závislá na dodávce jódu**

## Funkce štítné žlázy

- svými hormony ovlivňuje (stimuluje) metabolismus všech buněk (všech orgánů)
- hormony jsou **nezbytné pro prenatální vývoj CNS** (nedostatek hormonů či jódu vede ke kretenismu) + **nezbytné pro normální růst**
- porucha její funkce patří spolu s DM k **nejčastějším onemocněním endokrinního systému**

## Hormony štítné žlázy

- štítná žláza obsahuje 2 typy buněk:
  1. **folikulární buňky** — vychytávají jód, syntetizují tyreoglobulin (to, co vyplňuje folikuly) a uvolňují hormony T3 a T4 z tyreoglobulinu
  2. **parafolikulární buňky (C-buňky)** — syntetizují kalcitonin
- **thyreoglobulin** — prekurzor T4 a T3
- **T3 (trijodthyronin) a T4 (tetrajodthyronin)**
  - váží se na intranukleární receptory buněk a ovlivňují expresi genů
    1. **zvyšují aktivitu Na/K-pump**
    2. **zvyšují spotřebu $O_2$** (zvyšují bazální metabolismus buněk), tím:
       a) **zvyšují minutovou plicní ventilaci**
       b) **zvyšují produkci EPO**
    3. **zvyšují produkci tepla**
    4. **zvyšují SV** (působí pozitivně ino-, chrono-, batmo- i dronotropně na myokard)
       - tím, že zvyšují expresi β-adrenergních receptorů, a tím potencují účinek SNS a katecholaminů
    5. **nezbytné pro vývoj CNS a pro růst**
    6. **podporují lipolýzu, proteolýzu ve svalech a vstřebávání sacharidů z GIT**
    7. **stimulují tvorbu LDL receptorů**
- **kalcitonin** — snižuje plazmatickou koncentraci $Ca^{2+}$

## Regulace sekrece hormonů

- sekrece je stimulována skrze TSH z adenohypofýzy (a ten skrze TRH z hypothalamu)
- sekrece závisí i na hladině jódu v organismu

## Patofyziologické syndromy štítné žlázy

1. **Hypothyreóza**
2. **Hyperthyreóza (tyreotoxikóza)**
3. **Struma (difuzně zvětšená)** — způsobeno prodloužením účinku TSH
4. **Uzly štítné žlázy** — benigní či maligní procesy
5. **Abnormální funkční testy u euthyroidních pacientů** — způsobeny poruchou transportu či metabolismu secernovaných hormonů

### Dg. poruch štítné žlázy

- stanovíme hladiny T3 a T4
- stanovíme hladinu TSH — **↓TSH u hyperthyreózy** (ledaže by byl adenom hypofýzy s produkcí TSH, ale to je vzácné), ↑TSH u hypothyreózy
- někdy jsou prokazatelné i protilátky:
    1. **proti thyreoglobulinu**
    2. **proti receptoru pro TSH — buď jej stimulují, nebo blokují**
    3. **proti thyreoidální peroxidáze**
    4. proti T3 a T4 — najdeme je sice často, ale **nevedou k patologii**

# Hyperthyreóza

= **syndrom vyvolaný nadprodukcí hormonů štítné žlázy**

- laboratorní nálezy — ↑volný fT3 a fT4, ↑thyreoglobulin, ↓TSH
- příčiny:
    1. **Graves-Basedowova choroba — nejčastější (85%)**
    2. **adenom hypofýzy produkující TSH**
    3. **toxický adenom štítné žlázy**
    4. choriokarcinom, mula hydatidosa (nádor zárodečných buněk) → ↑hCG
    5. porucha hypothalamu s nadprodukcí TRH
    6. karcinom štítné žlázy vytvářející funkční metastázy
- příznaky:
    - buněčné — ↑metabolismus → zvýšené nároky na $O_2$
    - KVS — ↑SV, tachykardie → riziko arytmie (hlavně fibrilace síní)
    - respirační — ↓VC → riziko respiračního selhání (také kvůli slabosti dýchacích svalů)
    - oční — exoftalmus (typicky u Basedow-Gravesovy choroby) + další postižení
    - nervové — ↑SNS, hyperaktivita, třes, emoční labilita, neklid, ↓schopnost koncentrace
    - GIT — ↑motilita + ↑chuť k jídlu až hyperfagie (ale ↑metabolismus, takže ↓hmotnost)
    - kostní — ↑aktivita osteoklastů → riziko osteoporózy
    - kožní — teplá a vlhká kůže (vazodilatace v kůži)
    - svalové — atrofie a tuková infiltrace
    - metabolické — ↑lipo- i ↑proteokatabolismus, ↑příjem glukózy + ↑degradace inzulinu → po zátěži glykemie rychle stoupne a zase rychle klesne; ↓cholesterol
    - reprodukční — oligomenorea + ↓fertilita mužů i žen
        - ↑SHBG (sex hormone binding globulin) → zvyšuje se celková hladina estradiolu i testosteronu, ale současně je snížen poměr testosteron/estradiol

## Graves-Basedowova choroba

- nejčastější příčina hypertyreózy (85%)
- je to AIO štítné žlázy, kdy se tvoří autoprotilátky proti TSH receptorů, které jej stimulují
  - opakem je Hashimotova tyreoitida, která vede k hypothyreóze
- tvoří se 3 typy takových protilátek:
  1. proti TSH receptorům, které stimulují uvolnění T3 a T4
  2. proti TSH receptorům, které stimulují proliferaci buněk → struma
  3. proti peroxidáze štítné žlázy
- charakteristická triáda příznaků:
  1. **exoftalmus**
  2. **struma** (kvůli otoku za bulbem)
  3. **tachykardie**
- příznaky:
  - nervozita, nesoustředěnost
  - zvýšená teplota, pocení, intolerance tepla, úbytek váhy, zvýšení chuti k jídlu
  - zvýšená aktivita SNS → tachykardie, palpitace, dysrytmie, hypertenze
  - zvýšení motility GIT, průjmy
  - hyperreflexie, jemný třes rukou
  - proximální myopatie — svalová slabost a atrofie především pletencového svalstva
  - osteoporóza
  - endokrinní orbitopatie — otok měkkých tkání za bulbem způsobí exoftalmus
    - aktivace sympatiku zvýší tonus m. levator palpebrae sup., vázne pohyb víček dolů (Graefeho příznak)
    - lagoftalmus (nedovírání víček) → vysychání rohovky a její eroze
    - postižení očních svalů — diplopie

## Toxický adenom štítné žlázy

- je způsoben mutací genů, které vyvolávají stejné účinky, jako kdyby se na TSH receptory navázal ligand (čili TSH)
- vzniká vzniká autonomní adenom, který nepodléhá regulačnímu účinku TSH
- příznaky — hypercirkulace + kardiální příznaky

## Tyreotoxická krize

= náhlé masivní vyplavení hormonů štítné žlázy, nebo náhlý pokles TBG (thyroxin binding globulin)

- příčiny — stresory, infekce, úraz
- není korelace mezi hladinou hormonů a závažností krize
- příznaky — teplota až 41°C, tachykardie a fibrilace (SS), průjem, profuzní pocení → dehydratace → hypovolemický šok

## Struma

= zvětšení štítné žlázy

- může být u hypothyreózy i hyperthyreózy, nebo vlivem nedostatku jodu, zánětů, nádorů

# 116 — Patofyziologie hypotyreoidismu

**PŘÍČINY, ROZVOJ PORUCH, DŮSLEDKY.**

# Hypothyreóza

= soubor příznaků vznikající při snížené funkci štítné žlázy

- **laboratorní nálezy — ↓T3** a **T4,↑TSH** (kromě sekundární a terciární hypotyreózy, tj. kromě poruchy hypofýzy a hypothalamu – tam nacházíme ↓TSH)
- příčiny:
  - **A) vrozené**
    1. **hypoplazie až aplazie štítné žlázy**
    2. **enzymatické defekty pro syntézu T3 a T4**
    3. **rezistence vůči účinku T3 a T4**
  - **B) získané**
    1. **Hashimotova thyreoitida — nejčastější** (v zemích s nedostatkem jódu v potravě)
    2. **↓přívod jódu**
    3. **ozáření hlavy a krku (při terapii malignit)**
    4. **chemikálie a léky**
    5. **hypopituitarismus nebo poruchy hypothalmu**
- klinický obraz (projevy) závisí na tom, ve kterém ontogenetickém období došlo k deficitu hormonů štítnice
- projevy: (± opak hyperthyreózy)
  - buněčné — ↓metabolismus → váhový přírůstek (ikdyž je většinou menší chuť k jídlu)
  - celkové — únava + ↓TT → zimomřivost (pacient hůře snáší chladno)
  - KVS — a) po akutně vzniklé hypothyreóze (totální thyreoidektomie) → ↓SV; b) při chron. hypothyreóze bradykardie + kardiomyopatie kvůli hromadění mukopolysacharidů do septa a stěn komor → ↓kontraktilita → ↓SV → zvětšení srdce až srdeční selhání
  - respirační — oslabení dýchacích svalů → snížená ventilační odpověď na hypoxii a hyperkapnii → až chronická alveolární hypoventilace
  - krevní — normocytární normochromní anemie (může nastat kvůli nedostatečné erytropoéze — btw Maruna uvádí že makrocytární, viz otázka č. 75)
  - GIT — ↓motilita + + zácpa + ↓chuť k jídlu (ale ↓metabolismus, takže ↑hmotnost)
  - ledvinné — ↓průtok → ↓GF
  - kožní — suchá a chladná + **myxedém** (kvůli hromadění mukopolysacharidů, které vedou k retenci vody a $Na^+$) + **žlutohnědá** (kvůli tomu, že při nedostatku T3 a T4 se v játrech nedostatečně přeměňuje karoten na vitamin A)
  - svalové — slabost a křeče
  - metabolické — ↑cholesterol + ↑lipidy (kvůli nedostatku LDL receptorů a ↓aktivitě LPL)
  - reprodukční — ↓gonadotropní hormony + ↑prolaktin → porucha rozmnožování, vynechání menzes a anovulační cykly, galaktorea a amenorea, infertilita a gynekomastie u můžu
  - růstové (u dětí) — **porucha vývoje CNS** (v intrauterinním vývoji, u novorozence, u malého dítěte), **porucha růstu** (protože pro syntézu a sekreci STH jsou nezbytné T3 a T4)

## Hashimotova thyreoitida

- **nejčastější příčina hypothyreózy**

**= AIO s tvorbou protilátek, a to hlavně proti thyreoglobulinu**

  - protní příšinou (stejně jako u Graves-Basedowovy choroby) je **defekt supresorových CD8+ $T_C$-lymfocytů** → více se uplatňují CD4+ $T_H$-lymfocyty → stimulují B-lymfocyty k diferenciaci v plazmatické buňky **produkující 3 typy autoprotilátek + vzniká zánět štítné žlázy + dochází i k apoptóze**

- celkem se vytváří 3 typy protilátek:
  1. **proti thyreoglobulinu**
  2. **proti TSH receptoru (který blokují)**
  3. **proti peroxidáze štítné žlázy**
- častěji u žen
- zprvu difuzně zvětšená štítná žláza (difuzní struma) + taky zprvu je přechodná hyperthyreóza, ale později štítná žláza atrofuje a fibrotizuje
- vztah k HLA-DR5 a HLA-DR3

## Hypothyreóza u malých dětí

- nejčastěji **kvůli nedostatku jódu** — u plodu, novorozenců, kojenců a malých dětí způsobuje **kretenismus**
- projevy:
  - procha vývoje CNS → mentální retardace
  - porucha růstu
- pokud již došlo k vývoji štítné žlázy fetu a matka má najednou (z různých příčin) hypothyreózu, nemusí se to nijak projevid, protože plod už si syntetizuje T3 a T4 sám

## Myxedém

= stav, který vzniká u těžkách případů snížené funkce štítné žlázy (hypothyreózy), nejzávažnější formy mohou skončit i smrtí

- způsoben hromaděním mukopolysacharidů ve tkáních, a to hlavně v kůži a podkoží (i v srdci dělá bordel) — důležitým činitelem, který toto vyvolává, je tyreostimulační hormon (TSH), který se hypofunčkní thyroideu snaží vybičovat k většímu úsilí
- celkový myxedém se typicky vyskytuje u těžké hypothyreózy (obvykle na podkladě Hashimotovy nemoci), ale určité formy se mohou vzácně vyskytnout i u hyperthyreózy (myxedém na bércích)
- projevy — mukopolysacharidy vážou vodu → prosáknutí a otok řady tkání
  - ↑váha z otoků + kulatý obličej (facies myxedematosa, lunata)
  - zimomřivost, zpomalenost, **bradykardie**, můžou se objevit příznaky demence
  - zhrubnutí hlasu (prosáknutí halsivek), dokonce chrapot
  - nejtěžší formy mohou vyústit v srdeční selhávání (kvůli tekutině v perikardu), poruchy vědomí, tzv. **myxedémové kóma**, následně smrt
  - u hypertyreózy při Graves-Basedowově nemoci se vzácně může projevovat myxedém, ale jen na DKK (na bércích) — původcem není TSH, ale agresivní reakce lymfocytů
- dg. — v případě podezření provést odběry krve a zjistit koncentraci TSH a účinných hormonů štítné žlázy
- léčba — základem podat syntetické hormony štítné žlázy. (Eutyrox, Letrox), většinou to vede k relativně rychlému a výraznému zlepšení stavu

## Granulomatózní thyreoitida

- po Hashimotově thyreoitidě vzniká také relativně často
- vzniká kvůli granulomatóznímu **zánětu štítné žlázy vyvolané virovou infekcí** (virová parotitida, plané neštovice, adenovirus)

## Lymfocytární thyreoitida

- po Hashimotově thyroitidě vzniká také relativně často
- AIO
- oba se mohou projevit zprvu hypertyreózou později hypothyreózou

# 117 — Poruchy sekrece a působení paratyreoidálního hormonu

**PORUCHY BILANCE VÁPNÍKU A FOSFORU — VÝZNAMNÉ PŘÍKLADY.**

- kalcemii a fosfatemii řídí PTH, vitamin D (kalcitriol) a kalcitonin, méně taky STH

## Kalcium, vápník $Ca^{2+}$

- **normokalcemie — 2,5 ± 0,25 mmol/l (2,25—2,75 mmol/l)**
  - 99% v kostech, 1% v ECT a ICT — 50% ve formě ionizovaného $Ca^{2+}$ a 50% Ca vázaného na bílkoviny (hlavně albuminy, z toho 20% na fosfáty, bikarbonáty, citrát)
- při acidemii klesá podíl Ca vázaného na bílkoviny (naváže se na ně totiž vodík) a tím, že ubyde bikarbonátu, sníží se Ca vázané v komplexních sloučeninách → zvýší se množství ionizovaného $Ca^{2+}$ (při alkalemii se naopak snižuje množství $Ca^{2+}$)
- vylučuje se potem a močí — v ledvinách se resorbuje 98% Ca a zbylé 2% odchází močí (ale ovlivnitelné PTH, který ovlivňuje resorpci v distálním tubulu)
- **hyperkalcemie** — hladina sérového Ca > 2,75 mmol/l; těžká forma > 3,5 mmol/l
  - zvýšená nervosvalová dráždivost a kontraktilita svalů → v myokardu extrasystoly komor, zkrácení úseku QT
  - poškození ledvin — zpočátku reverzibilní porucha tubulární funkce, později polyurie, dehydratace, ↓GF, rozvoj selhání ledvin + vznik ledvinných kamenů
  - hyperkalcemie podněcuje vyplavení kalcitoninu a útlum sekrece PTH
- **hypokalcemie** — hladina Ca < 2,25 mmol/l
  - snižuje přenos vzruchů nervosvalovou ploténkou, snížená kontraktilita myokardu, bolestivé svalové paroxysmální křeče až tetanie, katarakta, trofické poruchy kůže a nehtů, v dětství opožděný mentální vývoj
  - při RAI hyperventilace → uvolní se vazebná kapacita bílkovin pro vápenaté ionty (místo vodíku) → pokles ionizovaného $Ca^{2+}$ (ale hladina celkového se nemění) → tetanie

## Fosfáty $PO_4^{3-}$

- **normofosfatemie — 1,2 ± 0,4 mmol/l (0,8–1,6 mmol/l)**
  - 85% fosforu v kostech, 6% jako součást proteinů, fosfolipidů a cukrů, 9%anorganické a organické fosfáty
- vstřebává se aktivní a pasivním transportem v tenkém střevě — aktivní transport je spřažen se vstřebáváním Ca (při poklesu vstřebávání Ca poklesne i vstřebávání fosforu)
- vylučován ledvinami — 70% se zpětně vstřebá v prox. a 15% v dist. tubulu
- PTH inhibuje aktivní resorpci v proximální tubulu

### Součin koncentrace Ca a $PO_4^{3-}$

- v plazmě je konstantní (téměř nasycený roztok)
- pokud stoupne hladina fosfátů v plazmě → $Ca^{2+}$ se vysráží v kostech ve formě krystalů fosforečnanu vápenatého $Ca_3(PO_3)_2$ → hladina $Ca^{2+}$ poklesne
- k tomuto dochází u chronického selhání ledvin, kdy glomeruly nestačí profiltrovat veškerý fosfor a jeho hladina tak stoupá → tím klesá Ca a na to reaguje PTH — zvýšená aktivita osteoklastů a uvolnění Ca z kostí vede k osteoporóze
  - zároveň PTH tlumí zpětné vstřebávání fosfátů v proximálním tubulu

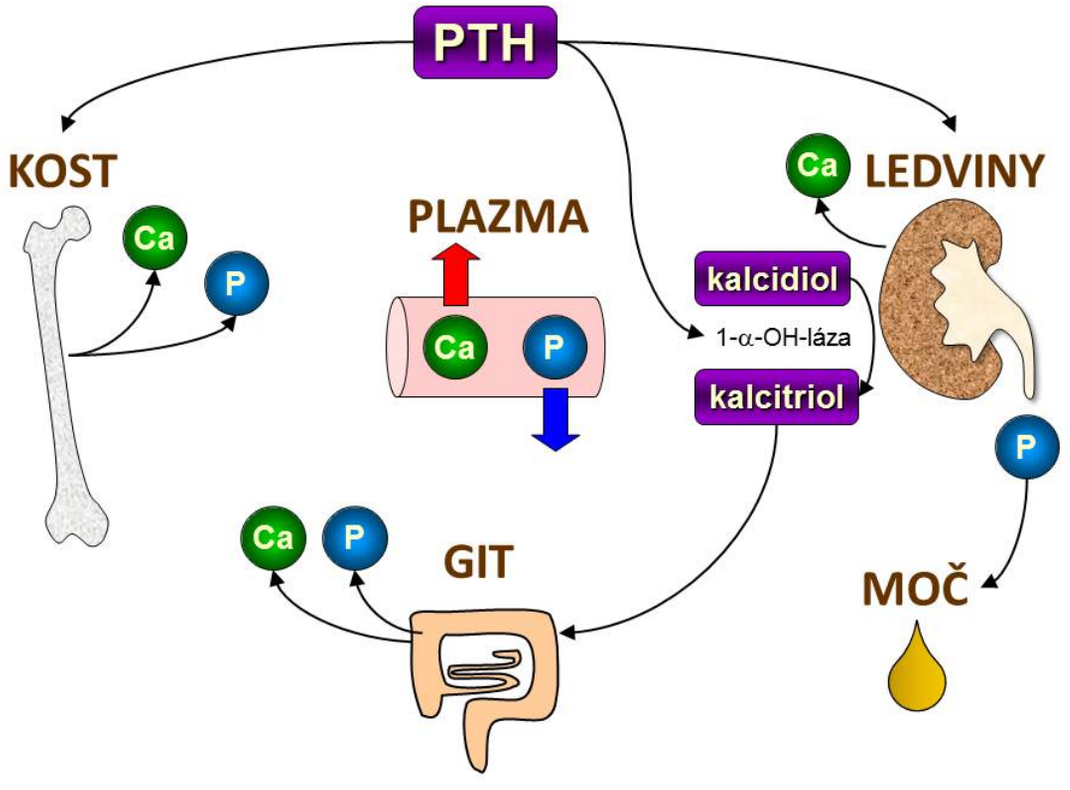
## Příštítná tělíska (glandulae parathyreoidales)

= 4 tělíska norm. uložená na horním a dolním pólu dorzální strany štítné žlázy (mohou být i ektopicky v mediastinu)

- obsahují **hlavní buňky** produkující **parathormon** (**PTH**)
  - **stimulace sekrece — hypokalcemie** (↓$Ca^{2+}$) — zaznamenávána receptory pro ECT $Ca^{2+}$
    - během sekund ↑sekrece PTH, během hodin ↑syntéza PTH, během týdnů hyperplazie
  - **inhibice sekrece — hyperkalcemie** (↑$Ca^{2+}$) — tzn. negativní zpětná vazba přes Ca

## Parathormon

- **účinky** — přes receptory pro PTH typu 1 v kostech ledvinách a střevě
  — **navyšuje kalcemii + snižuje fosfatemii:**
  1. **kosti**
     a) rychlé — **aktivace Ca pumpy, tím uvolňuje Ca z kostní tekutiny** (tj. tekutina mezi membránou osteocytů a vlastní kostí)
     b) chronické — **aktivace osteoklastů** (nepřímo přes osteoblasty, protože jen ty mají receptor) → **odbourávání kosti (resorpce) → uvolňování Ca a fosfátů do krve + demineralizace kosti**
        - odbourávání kosti podporuje vitamin D3, který je zvýšeně produkován v ledvinách chronicky stimulované PTH
  2. **ledviny**
     a) rychlé — **zvyšuje resorpci $Ca^{2+}$** ve ascendentním raménku Henleovy kličky a v distálním tubulu **+ snižuje resorpci fosfátů** (ta je jinak norm. značná)
     b) chronické — **zvýšená tvorba vitaminu D3** po stimulaci déle jak 24 h
  3. **střevo** — PTH **zvyšuje vstřebávání $Ca^{2+}$** z potravy + podílí se i vitamin D3, který zvyšuje vstřebávání Ca i fosfátů



### Laboratorní vyšetření

1. **kalcemie** — volné $Ca^{2+}$ nebo celkové Ca
2. **kalciurie a fosfaturie** — při hyperparathyreóze bude malá kalciurie a velká fosfaturie
3. **aktivita kostního izoenzymu ALP a ACP** — ↑ACP a ↓ALP při hyperparathyreóze
4. **stanovení kalcidiolu a kalcitriolu** — doplňkové
5. stanovení PTH je k ničemu — komplikováno neaktivními formami PTH

| Sérová koncentrace PTH / Sérová koncentrace vápníku | ↑ PTH | ↓ PTH |
|---|---|---|
| ↑ S-Ca | Primární hyperparathyreosa | Sekundární hypoparathyreosa |
| ↓ S-Ca | Sekundární * hyperparathyreosa | Primární hypoparathyreosa |

* Hladina sérového kalcia může být u sekundární hyperparathyreosy nejen snížená, ale i v pásmu normy.

# Hypoparathyreóza

= snížená funkce tělísek → ↓PTH → ↓$Ca^{2+}$, ↑$PO_4^{3-}$

- příčiny:

**I. Primární**

1. **nechtěné chirurgické odstranění tělísek při operaci štítné žlázy** — nejčastější
2. **ozáření**
3. **familiární hypoparathyreóza** — dědičné onemocnění, mutace genu pro PTH
4. **Di Georgův syndrom** — vrozená hypoplazie thymu a příštítných tělísek (vyvíjí se spolu)
5. **hemochromatóza (↑Fe)** — poškození tělísek železem
6. **Wilsonova choroba (↑Cu)** — poškození tělísek mědí

**II. Sekundární**

1. **chronická hypomagnezemie (↓$Mg^{2+}$)** — po ní vzniká rezistence na PTH
2. **peraneoplastický syndrom — ektopická nádorová produkce PTHrp** (rp jako příbuzný peptid) — sekrece PTH z tělísek je snížena, protože je současně hyperkalcemie (↑$Ca^{2+}$)
3. **nadpříjem či nadprodukce vitaminu D** (například u **sarkoidózy**) — vitamin D přímo tlumí sekreci PTH + ve vysokých dávkách zvyšuje koncentraci Ca, čímž nepřímo tlumí sekreci PTH

- příznaky — hypokalcemie, hyperfosfatemie, ↓PTH, hyperkalciurie a hypofosfaturie
  - **a)** při akutní hypokalcemii
    - parestezie, tetanie, generalizované křeče, EKG — prodloužení QT, ↓síla stahu
  - **b)** při chornické hypokalcemii
    - katarakta oční čočky
    - kazivost a defekty zubů, nehtů, vlasů a kůže
    - apatie, deprese
    - **pozitivní Chvostkův příznak** — při poklepu na větvení n. VII se vybaví záškub horního rtu ipsilaterálně kvůli zvýšené dráždivosti při hypokalcémii
- **pseudohypoparathyreóza** — vrozená mutace receptoru pro PTH typu 1 → v plazmě ↑PTH + hypokalcemie + hypofosfatemie → abnormality skeletu

# Hypoparathyreóza

= zvýšená funkce tělísek → ↑PTH → ↑$Ca^{2+}$, ↓$PO_4^{3-}$

- příčiny:

**I. Primární**

1. **adenom (MEN 1, MEN 2) — nejčastěji → sporadická primární hyperparathyreóza**
   - **MEN 1 (mnohočetná endokrinní neoplazie I. typu)** — vrozená inakvitace genu MEN1, který funguje jako tumor supresorový gen → důsledkem je nejčastěji právě adenom příštítných tělísek, dále gastrinom (způsobující Zollinger-Ellisonův syndrom) a prolaktinom
   - **MEN 2 (mnohočetná endokrinní neoplazie II. typu)** — příčinou je mutace (aktivace) protoonkogenu → důsledkem je hlavně medulární karcinom štítné žlázy a feochromocytom (hyperparatyreóza je sice taky, ale není to dominantní příznak)
2. **hyperplazie tělísek → hereditární primární hyperparathyreóza**
3. karcinom — vzácný

**II. Sekundární**

- **nějaká porucha, která snižuje koncentraci Ca v plazmě** → ↓Ca + hyperplazie tělísek

1. **hypovitaminóza D**
   - nedostatek vitaminu D → nedostatečná resorpce Ca ze střeva → ↓Ca, ↑PTH
2. **chronické selhání ledvin (uremická hyperparathyreóza)**
   - **nedostatečná GF** → nedostatečně se vylučují fosfáty → (součet koncentrací fosfátů a ionizovaného $Ca^{2+}$ musí být v plazmě stejný) **hyperfosfatemie** → hypokalcemie
   - **nedostatečná hydroxylace 25-hydroxycholekalciferolu** → nedostatek D3 → nedostatečné vstřebávání Ca ze střeva → **hypokalcemie** → hyperfosfatemie
   - tedy chronické selhání ledvin vede k ↓Ca, a proto k ↑PTH, a tím k odbourávání kostí, čemuž napomáhá i MAc

**III. Terciérní**

- porucha, která se vyvine ze sekundární hyperparathyreózy tehdy, když stimulace k sekreci PTH trvá delší čas a dojde k vývoji autonomního adenomu, který zvýšeně secernuje PTH bez ohledu na kalcemii — tzn. hyperparathyreóza přetrvává i po odstranění příčiny chronické stimulace

- jiné příčiny — **sarkoidóza** (dochází k nadprodukci kalcitriolu), **paraneoplastický syndrom u některých maligních nádorů** (nádor produkuje hormon, který má podobné účinky jako PTH — u nádorů metastazujících do kostí, u karcinomů bronchu a ledvin
- příznaky — **hyperkalcemie, hypofosfatemie, ↑PTH, hypokalciurie, hyperfosfatemie, ↓aktivita ALP, ↑ACP**
  - příznaky nejsou výrazné, hyperparathyreóza je diagnostikována náhodně po vyšetření kalcemie
- komplikace:
  - **kosti** — demineralizace → osteoporóza → fragilita kostí → častější zlomeniny
  - **ledviny** — ↑Ca → nefrolitiáza + nefrokalcinóza (pokles funkce tubulů až renální selhání)
  - **srdce** — kalcifikace v srdci; arytmie, zástava srdce v systole, zkrácení QT, bradykardie
  - **cévy** — riziko aterosklerózy
  - **psychika** — apatie, deprese, halucinace, paranoidní stavy, dezorientace
  - **GIT** — žaludeční vředy, pankreatitida, cholelitiáza

# 118 — Akutní a chronická insuficience kůry nadledvin, Cushingova nemoc

# Kůra nadledvin

- tvoří steroidní hormony
  1. **zona glomerulosa —** tvoří **mineralokortikoidy**, hlavně **aldosteron** ← sytéza pod vlivem **AT II**
  2. **zona fasciculata** — tvoří **glukokortikoigy**, hlavně **kortizol** a kortikosteron **+ androgeny** — pod vlivem **ACTH** ← **CRH**
  3. **zona reticularis** — tvoří hlavně **androgeny**, ale i méně glukokortikoidy ← **ACTH**
- při dlouhodobé sekreci ACTH → hyperplazie kůry nadledvin

# Hormony kůry nadledvin

= steroidní látky — výchozí látkou pro syntézu steroidů je cholesterol (potažmo pregnenolon)

## 1. Mineralokortikoidy

### Aldosteron

- účinky — **zpětná resorpce $Na^+$ a vody** v dist. tubulu a sběracích kanálcích, **↑exkreci $K^+$**
- sekrece řízena hlavně angiotenzinem II, částečně i ACTH

## 2. Glukokortikoidy

- syntéza **pod vlivem ACTH — ten má pulsní a diurnílní** (pokles v noci) charakter, a proto má i sekrece glukokortikoidů pulsní a diurnální charakter

### Kortizol

- účinky:
  - **játra** — prosyntetické — ↑glukoneogeneze, ↓glykolýza → hyperglykemie, glykogeneze
  - **svaly** — prokatabolické — čerpání bílkovinných zásob
  - **tuková** — prolipolytické — čerpání tukových zásob
  - **imunitní** — protizánětlivé a imunosupresivní — snižují syntézu zánětlivých cytokinů
  - **krev** — zvyšuje srážlivost krve
  - **kosti** — zvyšuje odbourávání osteoklasty → osteoporóza + snižuje syntézu kolagenu
  - **KVS** — ↑SV (permisivní účinek na katecholaminy produkované dření), ↑R
  - **ledviny** — ↑GF + slabé mineralokortikoidní účinky
  - **CNS** — deprese

## 3. Androgeny

- ve tkáních se mění na vysoce účinný testosteron — účinky anabolické, zbytnění svalů, viralizace u žen
- v krvi vázány na albumin a transkortin CBG (corticosteroid-binding globulin)

# Hypofunkce kůry nadledvin (hypokortikalismus)

I. **Primární — oboustranná dysfunkce kůry nadledvin z různých příčin**
   1. **AIO poškození** — často postižení více endokrinních orgánů autoprotilátkami (při polyglandulárním syndromu)
   2. **ischemie a nekróza nadledvin (při šoku a hypotenzi)**
   3. **hemoragie** (například komplikace antikoagulační léčby či prudká meningokoková infekce)
   4. **infekce** (TBC…)
   5. **amyloidóza, hemochromatóza, sarkoidóza**
   6. **vrozený enzymatický deficit**
   7. **vrozená hypoplazie**
   8. **necitlivost na ACTH**

II. **Sekundární** — při nedostatečné sekreci či stimulaci ACTH ← **hypopituitarismus**

III. **Terciérní** — při nedostatečné sekreci CRH ← **porucha hypothalamu**

## Addisonova choroba

**= primární hypofunkce kůry nadledvin — choroba, která vzniká v důsledku poškození 80-90% kůry a je spojena s nedostatečnou tvorbou aldosteronu a kortizolu**

- je snížená zpětná vazba kortizolem z ↓kortizolu → v plasmě bude ↑ACTH
- příznaky:
  1. **příznaky z nedostatku mineralokortikoidů — hypoaldosteronismus**
     - 1.1. **nedostatek $Na^+$ → tendence k dehydrataci → ortostatická hypotenze**
       - **z dehydratace riziko cirkulační hypovolemie** → hypotenze → snížení perfuze ledvin → ↓GF → retence vody (dáno i ↑ADH kvůli hypovolemii) → hyponatremie a „otrava vodou" → **edém mozku**
       - tento stav může být zapříčiněn infuzí glukózy, protože ta je metabolizována na vodu
     - 1.2. **hyperkalemie (↓exkrece $K^+$) → změny na EKG** — vysoká hrotnatá T vlna (Eiffelova věž), zkrácení QT, prodloužení PQ a QRS, vymizení vlny P, AV bloky, fibrilace komor až asystolie; **arytmie — komorová tachykardie**
     - 1.3. **hyperpigmentace kůže a sliznice** — **typické pro Addisonovu chorobu** — dáno tím, že při ↑ACTH se tvoří také více MSH (melanocyty-stimulující hormon) kvůli zvýšené expresi pro-opiomelanokortinu (POMC)
  2. **příznaky z nedostatku glukokortikoidů — hypokortizolismus**
     - 2.1. **hypoglykemie** — kvůli nedostatku glukokortikoidů, postihuje spíše děti, dospělé při hladovění
     - 2.2. ztráta chuti k jídlu, váhový úbytek, GIT potíže (nauzea, vomitus)
  3. **příznaky z nedostatku androgenů — hypoandrogenismus**
     - 3.1. **ztráta pubické a axilárního ochlupení u žen**
- Nečas považuje Addisonovu chorobu jako důsledek primární příčiny, jinde je uveden tvz. bílý Addison (centrální Addisonova choroba z poruch adenohypofýzy a hypotalamu) a periferní addison

## Akutní Addisonská krize (akutní adrenokortikální krize)

- příčiny:
  1. **akutní krvácení do nadledvin** u pacientů s dlouhodobě sníženou funkcí nadledvin
  2. **náhlé vysazením kortikosteroidů**
  3. **nadměrný stres**
  4. **trauma**
  5. **operace**
  6. **infekce**
  7. **nekróza u meningokokových infekcí** — dochází k DIC v kůře nadledvin = Waterhouse-Friedrichsenův sy
- příznaky:
  1. **šokový stav s tachykardií**
  2. **↑TT, ↑DF**
  3. **hyponatremie**
  4. **hyperkalemie**
  5. **hypoglykemie**
  6. **slabost, nauzea, vomitus (dehydratace), horečka**

  → **hypotenze a život ohrožující cirkulační šok**

### **Chronická insuficience nadledvin**, která nepostihuje sekreci mineralokortikoidů

- **má nespecifické příznaky — hypokortizolismus —** slabost, únava, letargie, anorexie, nauzea, váhový úbytek, riziko hypoglykemie (zejména při haldovění, horečce či jiných stavech snižujících glykemii)
- příčina — **nejčastěji nedostatek ACTH z důvodu poškození adenohypofýzy**

### Sekundární hypofunkce nadledvin (bílý Addison)

= nedostatečná sekrece ACTH (kvůli nádorům, poranění či infekcím mozku) — hypopituitarismus + často také hypogonadismus a hypothyreóza

- protože sekrece mineralokortikoidů je ovlivňována přes ACTH jen minimálně, nedochází k rozvoji příznaků hypoaldosteronismu + nedochází k hyperpigmentaci
- naopak dominantními příznaky budou projevy hypokortizolismu (viz výše)

Addisonova choroba tedy může probíhat jako:

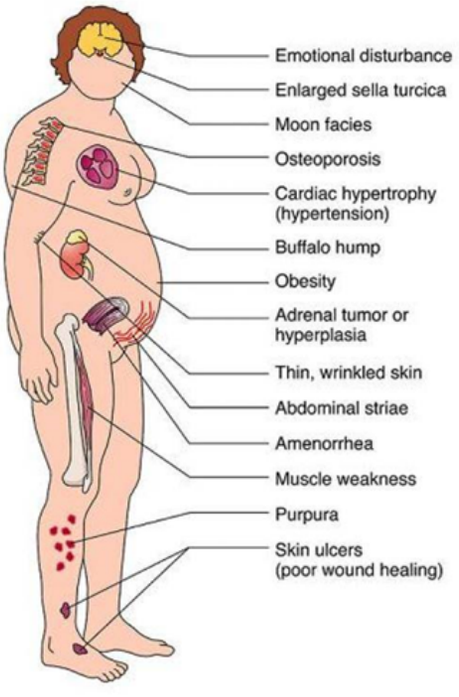
- chronická insuficience nadledvin postihující i sekreci mineralokortikoidů
- akudní Addisonská (adrenokortikální) krize
- tj. primární hypofunkce kůry nadledvin

bílý Addison — vzniká ze sekundárních příčin; projevy pouze z nedostatku glukokortikoidů

# Hyperfunkce kůry nadledvin (hyperkortikalizmus)

## Cushingova nemoc

- příčiny:
  1. **adenom adenohypofýzy**
  2. **porucha hypothalamu s ↑CRH →** důslekdem je mimo Cushingův syndrom i snížená sekrece jiných hormonů adenohypofýzy
  3. **ektopická produkce ACTH nádorem** — nejčastěji malobuněčný karcinom plic
     - většinou je ještě více ACTH v plazmě než u předchozích případů
  4. **adenom či karcinom kůry nadledvin** (nadměrná sekrece glukokortikoidů)
  5. nadměrné podávání glukokortikoidů **(iatrogenní příčina)**
- pokud je příčina primární nebo iatrogenní, pozorujeme **↓ACTH v plazmě**
- pokud je příčina sekundární (Cushingova nemoc), pozorujeme **↑ACTH v plazmě**
- **Cushingův syndrom** — soubor příznaků, který vzniká při hyperfunkci kůry nadledvin — projevy **hyperkortizolismu**:
  1. **centrální obezita** — není dáno kortizolem (lipolytický účinek), ale spíše vzniklou inzulinorezistencí
  2. **DM II. typu**
     1. **hyperglykemie** — dána účinkem glukokortikoidů glukoneogeneze + ↓ glykolýzy
     2. **inzulinorezistence** — důsledek chronické hyperglykémie
     3. **hyperinzulinemie** — dána inzulinorezistencí v kombinaci s hyperglykemií
  3. **měsícovitý obličej (lacies lunata), krátký krk**
  4. **zpomalený růst u dětí**
  5. **svalová atrofie + slabost** — kortizol má proteokatabolické účinky
  6. **atrofie kůže + strie** — dáno sníženou syntézou kolagenu, strie kvůli obezitě, která mechanicky natahuje už tak defektní kůži
  7. **zvýšená tvorba kožních hematomů (50%)** — dáno defektní kůží
  8. **zpomalené hojení ran a častější infekce kůže** — kvůli protizánětlivým účinkům glukokortikoidů + snížené tvorbě kolagenu
  9. **osteoporóza** — kortizol snižuje proliferaci osteoblastů a zvyšuje aktivitu osteoklastů + snižují resorpci Ca ve střevě → ↑PTH → osteoporóza
  10. **androgenní změny u žen**
      1. **hirsutismus**
      2. **porucha menstruace**
      3. **infertilita**
      4. **akné**
  11. **projevy mineralokortikoidních účniků**
      1. **arteriální hypertenze**
      2. **hypokalemická MAl**
  12. **psychické změny — steroidní encefalopatie** (labilita, poruchy koncentrace, paměti a spánku)



# 119 — Prim. a sek. hyperaldosteronismus, pseudohyperaldosteronismus

**PŘÍČINY, ROZVOJ PORUCH, DŮSLEDKY.**

## Primární hyperaldosteronismus (Connův syndrom)

- způsoben nadměrnou neregulovanou sekrecí aldosteronu ze zona glomerulosa kůry nadledvin → ↑aldosteron
- příčiny:
  1. **adenom kůry nadledvin**
  2. **oboustranná hyperplazie zona glomerulosa**
  3. **familiární hyperaldosteronismus** — vzácně
- důsledky:
  1. **retence $Na^+$**
     - vede ke zvětšení ECT tekutiny → **zvýšená náplň cévního systému → sekundární arteriální hypertenze + ↑GF → ↓sekrece reninu**

     **+ ze zvýšeného plnění síní ↑ANP → zvýšení ztrát Na + ↓účinky aldosteronu → proto nebývají otoky**
  2. **ztráty $K^+$ → hypokalemie → MAl**
  3. **ztráta $H^+$ → MAl**
- příznaky:
  - **sekundární systémové arteriální hypertenze**
  - **hypokalemie + celková deplece K**
    - riziko **hypokalemické nefropatie** → ↓koncentrační schopnost ledvin (protože 20% $K^+$ je resorbováno v ascendencním raménku Henleovy kličky, která zajišťuje osmotický gradient dřeně) → **polyurie, nykturie**
    - **↓motilita střev → zácpa, ileus**
    - kalemie pod 3,5 mmol/l — **změny na EKG** — oploštění vln T, přítomnost vln U (prodloužení QT, prodloužení PQ, mírná deprese ST)
    - **alkalóza → hypokalcemie → tonicko-klonické křeče + Chvostkův příznak**
  - **snížení reninu → ↓RAA**

## Sekundární hyperaldosteronismus

- **způsoben zvýšenou sekrecí reninu v juxtaglomerulárním aparátu ledvin**
- příčiny:
    1. **stenóza renální arterie**
    2. **maligní hypertenze (těžká hypertenze vedoucí k poškození ledvin)**
    3. **srdeční selhání → ↓SV**
    4. **hypovolemie → ↓SV**
    5. **průjmy se ztrátou $Na^+$**
    6. **tubulopatie se ztrátou $Na^+$**
    7. **cirhóza s ascitem**
    8. **Bartterův syndrom** — vede k hyperplazii juxtamedullárních buněk → v macula densa je Na/K/2Cl kotransportét, který je defektní, a proto to macula densa vyhodnocuje jako nedostatek Cl
    9. **ektopická produkce reninu nádorem**
- od primárního hypoaldosteronismu se liší **↑renin a ↑AT II + méně výrazná hypokalemie a arteriální hypertenze**
- narozdíl od primárního je podkladem pro **vznik edémů a ascitu**

## Pseudohyperaldosteronismus

= skupina stavů, které **klinicky** připomínají primární hyperaldosteronismu, ale mají normální nebo snížené hladiny aldosteronu i normální hladiny reninu

- příčiny:
    1. Liddleův syndrom — vrozená mutace způsobující zvýšené množství a aktivitu $Na^+$ kanálů v dist. tubulu
    2. předávkování lékořicí (je v ní látka, která zabraňuje metabolizaci kortizolu a má i mineralokortikoidní účinky)
- klinicky:
    - volumová hypertenze, hypokalémie, metabolická alkalóza
    - nejsou edémy — díky fenoménu úniku
    - hladina reninu i aldosteronu je normální až nižší

# 120 — Patofyziologie menstruačního cyklu, puberty, klimakteria, hypogonadismu

# Ženské pohlavní hormony

- **hypothalamus — produkuje GnRH** (gonadotropin releasing hormone)
- **adenohypofýza — gonadotropní buňky tvoří gonadotropiny FSH a LH**
  - gonadotropní buňky mají receptor pro GnRH, které prostřednitvím G-proteinů a systémem druhých poslů ($IP_3$, DAG a $Ca^{2+}$) řídí tvorbu a **uvolňování FSH a LH (tonický charakter)**
  - tento tonický typ sekrece je **24-36 h před ovulací vystřídán masivním vyplavením LH** a menší míře i FHS (**periodická sekrece**) — zejména dáno vlivem pozitivní zpětné vazby zvýšenou hladinou estrogenů na gonadrotropní buňky
  - uvolnění FSH je dále inhibováno **inhibinem**, který produkují zrající folikuly, a i **prolaktinem**
    - FSH se z adenohypofýzy dostává krví do vaječníků, kde vazbou na receptory buněk membrana granulosa stimuluje mitotickou aktivitu a přeměnu buněk stromatu na buňky thekální → stimuluje vývoj folikulů + zvyšuje počet receptorů pro LH (zvyšuje aktivitu aromatázy)
    - LH se z adenofýzy uvolňuje o několik dní později a stimuluje produkci progesteronu
- folikulární buňky ovaria **estrogeny** (estradiol, estron, estriol), buňky žlutého tělíska **gestageny** (pogesteron) + obě struktury i v malém množství **androgeny** (testosteron, dihydrotestosteron)
- u ženy rozeznáváme 3 synchronní cykly — 1) hypothalamický (primární), 2) ovariální (ovulační), 3) děložní (menstruační)

## Estrogeny

- nejúčinnější je estradiol, menší význam mají i estron a estriol
- secernovány hlavně granulózovými buňkami ovariálních folikulů, corpus luteum a placentou
  - téměř všechen estradiol pochází z ovarií a má 2 vrcholy sekrece — 1. těsně před ovulací, 2. uprostřed luteální fáze
- biosyntéza probíhá přeměnou androgenů
- účinky:
  1. **trofický, růstový a diferenciační vliv na specifické cílové buňky**
     - v pubertě navozují růst vnitřních i vnějších pohlavních orgánů ženy a mají vliv na sekundární pohlavní znaky
     - na počátku puberty zvyšují aktivitu osteoblastů, a proto nástup růstového zrychlení je u dívek časnější; později facilitují uzavírání růstových štěrbin více než testosteron (ženy mají nižší vzrůst než muži)
     - v dospělosti navozují **proliferační fázi menstruačního cyklu**
  2. **stimulace sekrece řídkého hlenu žlázami krčku dělohy** — změna konzistence hlenové zátky děložního hrdla
  3. ovlivňují produkci gonadotropinů během cyklu mechanismem zpětné vazby jak pozitivní, tak negativní (například prostřednictvím neuropeptidu Y vzhledem k tomu, že GnRH buňky nemají jaderné steroidní receptory) — **↓FSH**, mohou a nemusí tlumit i LH
  4. zvyšují citlivost ovarií na hormony adenohypofýzy, v cílových tkáních zvyšují počet receptorů pro progesteron
  5. zvyšují zpětnou resorpci $Na^+$ a vody v ledvinách

6. mají tlumivý vliv na EPO → snižují erytropoézu a zvyšují krevní srážlivost
7. v játrech ↑LDL receptory → v plazmě ↓cholesterol
8. řízení sexuálního chování a jeho změn během cyklu
9. jsou popsány i protektivní účinky na mozek, srdce a kosti i účinky antioxidační

## Gestageny

- nejdůležitější **progesteron** — produkován žlutým tělískem, placentou a v malém množství i thekálními buňkami před ovulací
- účinky:
    1. **gestagenní účinek — příprava na těhotenství a udržování — projevuje se hlavně vlivem na endometrium** (přeměna na sekreční charakter sliznice nutný pro nidaci oplozeného vajíčka)
    2. snižuje kontraktilitu gravidní dělohy
    3. snižuje produkci hlenu žlázami děložního hrdla a zvyšuje jeho viskozitu → zátka
    4. ovlivňuje sekreci gonadotropinů a nepřímo přes jiné působky i produkci GnRH
    5. stimuluje rozvoj lobulů a alveolů mléčné žlázy, vyvolává jejich sekreční aktivitu
    6. ovlivnění termoregulačního centra v hypothalamu zvyšuje bazální teplotu

## Androgeny

- hlavním místem produkce androgenů u ženy jsou nadledviny — v ovariích se produkuje z celkového množství androgenů asi 40%
- účinky:
    1. řídí růst axilárního a pubického ochlupení
    2. udržují libido
    3. jsou prekurzorem pro estrogeny

## Relaxin

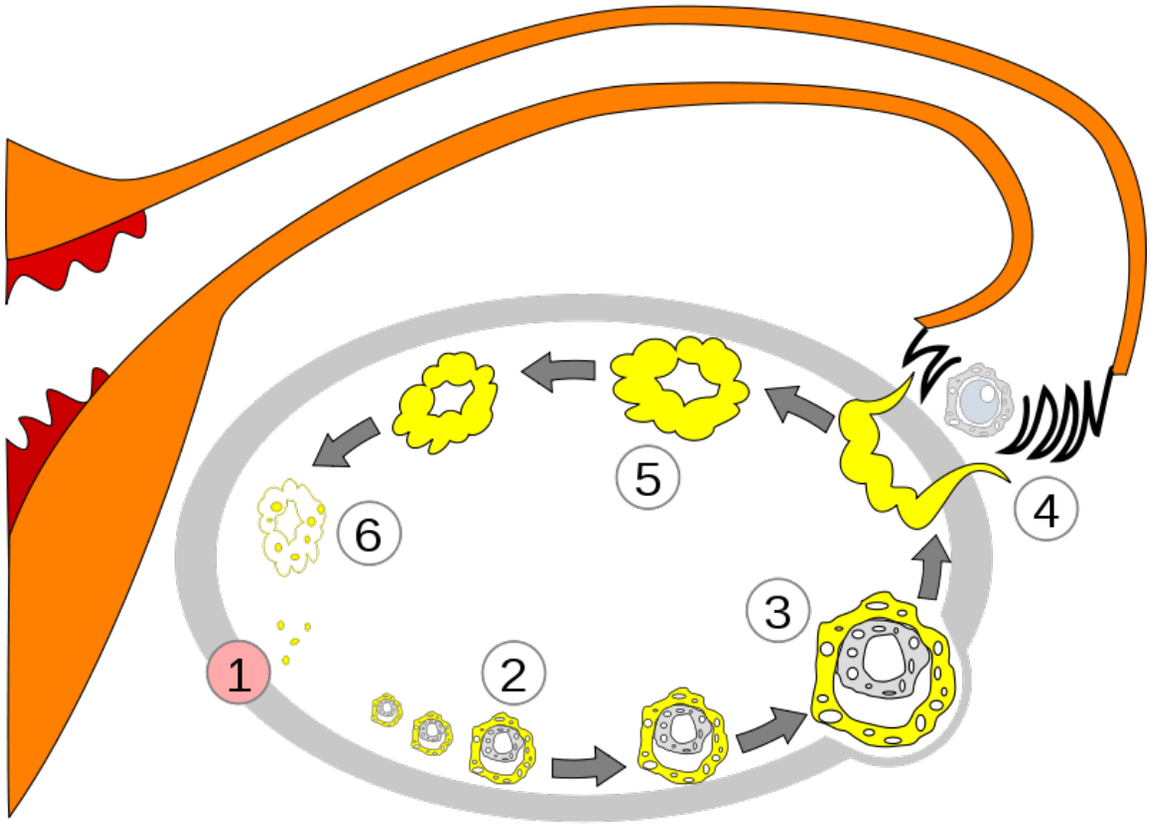
- hormon vznikající v corpus luteum, v děloze, placentě a v mléčných žlázách u žen, u mužů v prostatě
- během těhotenství **relaxuje pubickou symfýzu a další pánevní klouby a změkčuje a dilatuje děložní krček — usnadňuje porod**
- také tlumí děložní kontrakce a může mít úlohu při vývoji mléčné žlázy
- funkce u netěhotných žen není známa, u mužů je relaxin v semeni, kde napomáhá udržení motility spermií a penetraci spermií do vajíčka

# Ovulační cyklus

1. **fáze — folikulární fáze (asi 14 dní, od 1. dne menstruace)**
   - po zániku corpus luteum klesají estrogeny a progesteron v krvi → **zvýšená tvorba FSH** → FSH pak stimuluje růst náhodně vybraného folikulu — zraje do stádia Graafova folikulu
   - Graafův folikul produkuje **estrogeny** (pozitivně působí na vlastní buňky folikulu) a **inhibin → negativní zpětná vazba → tlumí se tvorba FSH**
   - ke konci fáze se pozitivní zpětnou vazbou estrogenu rapidně **↑LH** → nezbytné pro ovulaci
2. **fáze — ovulační fáze (14. den)**
   - 16 h před ovulací se 6-10x zvýší hladina LH
   - Graafův folikul bobtná a praská → uvolňuje vajíčko, které je nasáno do vejcovodu
3. **fáze — luteální fáze**
   - ve folikulárních buňkách z prasklého Graafova folikulu se hromadí tuk → vzniká žluté tělísko (corpus luteum) — produkuje hodně progesteronu, estrogenů (2. vrchol sekrece) → negativní zpětnou vazbou klesá FSH a LH → zabraňuje zrání dalšího folikulu
   - zvýšená produkce progesteronu je příčinou zvýšené bazální teploty o 0,5°C
   - corpus luteum dále produkuje relaxin

a) **když nedojde k oplození** — corpus luteum zaniká → 12. den po ovulaci vznikne vazivové corpus albicans (bílé tělísko) → produkce progesteronu a estrogenů prudce klesne → zvýšené vyplavování FSH → nový ovariální cyklus

b) **když dojde k oplození** — corpus luteum přetrvává do vývoje placenty a je zdrojem hormonů, než se vyvine placenta



# Poruchy ovariálního cyklu

- **protože je ovariální cyklus řídící pro cyklus menstruační, mohou se poruchy ovariálního cyklu projevit poruchami menstruace**

## 1. Anovulační cyklus

- oocyt není uvolněn z cumulus oophorus, přestože hormonální cyklické změny probíhají (včetně mestruačního krvácení) — příčina neplodnosti
- příčina — nedostatečný vzestup hladiny LH před ovulací
- také provázen nedokonalou luteální fází ovariálního cyklu, kdy nedochází ke vzniku plnohodnotného corpus luteum a k dostatečné produkci progesteronu → v 2. fázi menstruačního cyklu (sekreční) nedochází k fyziologickému zvýšení tělesné teploty (norm. způsobuje progesteron)
- jiné příčiny:
  - ageneze ovárií
  - cytostatika, ozáření, autoimunita
  - obezita — zvýšená aromatizace androgenů na estrogeny
  - malnutrice — snížená aromatizace androgenů na estrogeny v tukové tkáni, snížení pulsní sekrece gonadoliberinu a FSH a LH
  - panhypopituitarismus — nedostatečná produkce FSH a LH
  - hyperprolaktinémie — změna a potlačení pulsní sekrece gonadoliberinu, FSH a LH
  - hypothyreoidóza — snížený katabolismus androgenů a jejich **zvýšená konverze na estron v tukové tkáni**
  - hyperthyreoidóza — zrychlený katabolismus estrogenů

## 2. Syndrom polycystických ovarií

- **chronická anovulace kvůli stálému nadbytku estrogenů a androgenů → děložní sliznice udržována v proliferační fázi** → sliznice roste až „přerůstá“ (také riziko nádoru) a může se oddělovat → krvácení (připomíná menstruační, ale jedná se o metroragii = nepravidelné, různá intenzita)
- podání progesteronu vyvolá **sekreční fázi** (ukončí proliferační fázi a hypertrofii), následné vysazení progesteronu způsobí menstruaci
- adenohypofýza produkuje více LH než FSH (v plazmě je vysoký poměr LH/FSH), nadbytek LH + **hlavně chybí jeho prudký vzestup před ovulací → anovulace**
- LH stimuluje tvorbu **androgenů** z buněk theca interna, proto je i nadbytek **androgenů** → androgen androstendion je v tukové tkáni metabolizován na estron a ten 1) snižuje hladinu FSH a 2) stimuluje proliferaci děložní sliznice

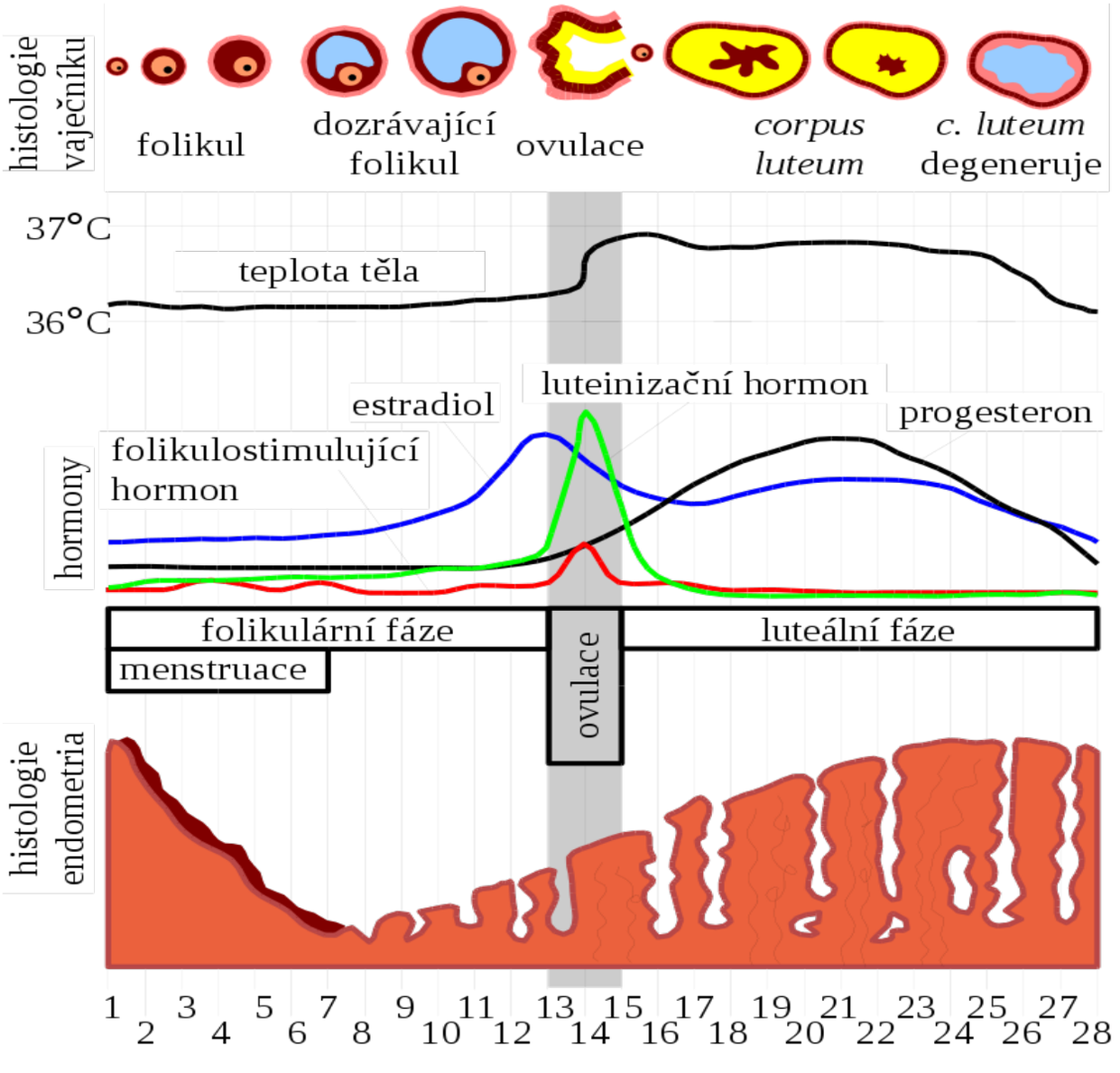
- příznaky:
  1. **anovulace (infertilita)**
  2. **metroragie** — nepravdivé, různě intenzivní krvácení z dělohy, které není menstruace
  3. **hirsutismus** — kvůli ↑hladině androgenů
  4. **mnohočetné cysty v ovariích** — kvůli působení androgenů → zvětšení ovarií
- laboratorní nálezy — ↑↑LH, androgeny v séru, nebo jejich metabolity v moči

# Menstruační cyklus

- změny jsou navozeny ovariálními hormony — estrogeny a progesteron

1. **fáze proliferační (5.—14. den)**
   - působením **estrogenů** dochází k obnově sliznice po menstruaci proliferací buněk, vaskularizací a prodloužením děložních žlázek
2. **fáze sekreční (15.—27. den)**
   - nastává po ovulaci — zvýšenou produkcí **progesteronu** a estrogenů z corpus luteum se zvyšuje prokrvení sliznice, stáčejí se žlázky a v buňkách se hromadí glykogen a lipidy
   - vrchol je  je **týden po ovulaci** (to je také čas kdy niduje blastocysta)
3. **fáze ischemická (28. den)**
   - při neoplození vajíčka zaniká corpus luteum → ↓progesteron + lokálně ↑prostaglandiny → spazmus arterií a ischemie → nekróza sliznice — po pár hodinách se smazmus uvolní → překrvení sliznice, prasknutí cév → menstruační krvácení
4. **fáze menstruační (1.-5. den)**
   - odumřelá sliznice se odlupuje a odplavuje krví (30 ml)
   - krev je bohatá na fibrinolyzin, takže neobsahuje sraženiny

- popsané změny jsou zahájeny zvýšenou sekrecí gonadotropinů asi v 10-12 letech postnatálního života — na zahájení má vliv vyzrání hypothalamu i limbického systému
  - **první menstruace** (**menarché**) — na začátku puberty, vzhledem k malému množství produkovaného LH bývají cykly anovulační



# Poruchy menstruačního cyklu

## Oligomenorea

= menstruační menstruační krvácení přichází v intervalech **delších než 31 dní** (často až po 3 měsících), krvácení bývá slabé

- nemá patofyziologický podklad, je pouze odrazem ↓hormonální aktivity (například stres, nemoc, různé stavy) — hypothalamus má spoje s limbickým systémem, to je důvod, proč mohou emoce ovlivnit ovariální resp. i menstruační cyklus

## Amenorea

**= menstruační cyklus není vůbec přítomen**

- příčina je většinou v chybění ovariálního cyklu
- **fyziologická amenorea** — před pubertou, v menopauze, v těhotenství a v období laktace (protože prolaktin tlumí sekreci GnRH)
- **patologická amenorea:**
  1. **primární** — stav, kdy v období puberty nedojde k menarche
  2. **sekundární** — stav, kdy z patologické příčiny ustane menstruační cyklus
  - příčiny — **poruchy hypothalamu, hypopituitarismus** (nedostatečná výživa, nadměrná zátěž), **ovariální příčiny** (ageneze, syndrom polycystických ovarií, ovariektomie, nádory, ozáření), **děložní příčiny** (hysterektormie, poruchy vývoje, nádory)

## Menoragie

**= intenzivní a prodloužené menstruační krvácení**

- příčina — **hormonální dysregulace**, **porucha srážlivosti krve**

## Metroragie

**= nemenstruační krvácení z ženského pohlavního orgánu**

- příčina — **hormonální dysregulace**, **nádory dělohy, syndrom polycystických ovárií**

## Dysmenorea

= nadměrná bolest (často křečovitá v hypogastriu) a další potíže během menstruačního krvácení

- příčiny:
  1. **primární**
     - ↑produkce prostaglandinů (PGF) — kontrakce děložního svalu → ischemie dělohy → dráždění nervových zakončení (laktát)
  2. **sekundární**
     - **endometrióza** — ektopická děložní sliznice v dutině břišní (například v peritoneu) — prochází stejnými cyklickými změnami → → odloučení sliznice → zánět v dutině břišní → dysmenorea
     - **premenstruační syndrom** (**PMS**) — změny nálady, podrážděnost, bolest hlavy, otoky končetin (zadržování vody před menstruací), napětí v prsou
     - **infekce v malé pánvi**

## Klimakterium

- od 45-50 let ustává pravidelný cyklus z **poklesu produkce pohlavních hormonů (hlavně estrogenů) v ovariích**, kde se po definitivní degeneraci posledních primordiálních folikulů přestanou tvořit
- **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 ANS (dilatace kožních cév, návaly krve do hlavy, zvýšené pocení…) není vyjasněna — asi uplatnění hormonálních výkyvů a/nebo změna diencephalopituitárního systému (řídí ženskou rytmickou pohlavní funkci)
- důsledkem je i **osteoporóza** — estrogeny totiž inhibují činnost osteoklastů — při nedostatečné inhibici resorpce kostí → fragilita kostí → patologické fraktury
- zvýšená koncentrace Ca v krvi tlumí sekreci PTH, což dále vede ke snížené tvorbě kalcitriolu, čímž **klesá absorpce Ca ze střeva**

## Galaktorea

= vylučování mléka prsní žlázou mimo období kojení, nebo u mužů

- vzniká v důsledku zvýšené sekrece prolaktinu, který snižuje sekreci gonadoliberinu v hypothalamu → ↓FSH a LH
- na periferii inhibuje účinky estrogenů → výsledkem deficitu je **hypogonadismus**
- příčiny:
  1. adenom hypofýzy produkující prolaktin (prolaktinom) — nejčastěji
  2. při snížení dodávky dopaminu do adenohypofýzy (funguje jako prolaktostatin) z důvodu utlačení portálního oběhu → zvýšená sekrece prolaktinu
  3. léky (estrogen v perorální antikoncepci) — potlačuje sekreci inhibičního faktoru pro prolaktin v hypothalamu a přímo stimuluje hypofyzární laktotrofní buňky
  4. také po vysazení estrogenu v důsledku chybění inhibičního vlivu na účinek prolaktinu v prsech

# Poruchy puberty

## Pubertas praecox

= předčasná puberta, neboli předčasné dospívání **v důsledku předčasné sekrece GnRH**

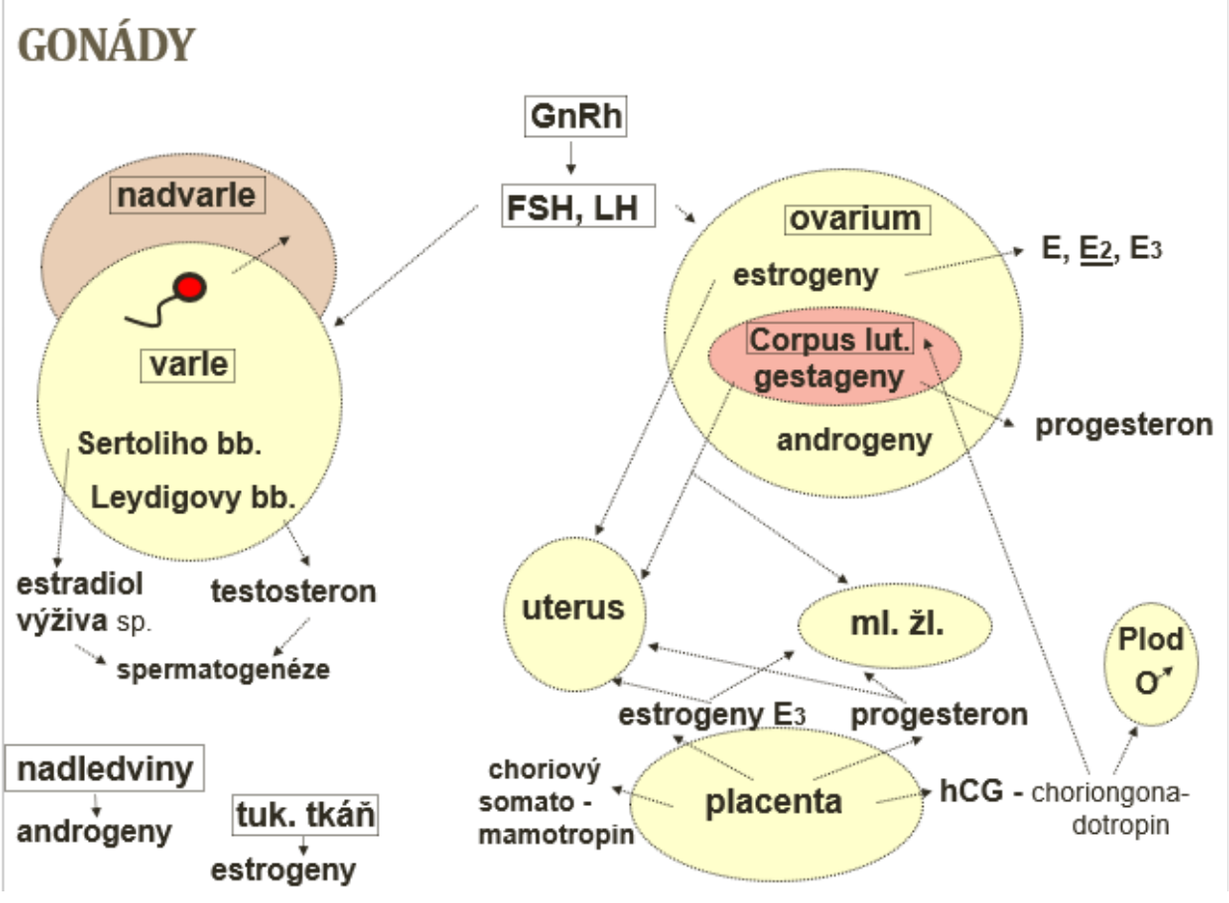
- příčina — **nádor nebo zánět v hypothalamu, či idiopatická**
- **pseudopubertas praecox** — to samé, akorát příčinou je nadměrná sekrece androgenů v kůře nadledvin nebo v adenomech gonád (tzn. **porucha je v periferních žlázách**)

## Pubertas tarda

= opožděná puberta, neboli opožděné dospívání **v důsledku nedostatečné sekrece gonadotropinů** a dále získanou nebo vrozenou **poruchou ovarií nebo varlat**

- dochází k opožděnému vývoji genitální a sekundárních pohlavních znaků, což je provázeno primární amenoreou u dívek

- endokrinní aktivita na úrovni reprodukčního systému je typicky regulována na několika úrovních:
    1. hypothalamické — gonadoliberin, receptory excitační a inhibiční, nemají steroidní
    2. hypofyzární — FSH, LH produkované gonadotropními buňkami
    3. periferní žláza (testes, ovarium) — odlišnost u muže a u ženy
        - varlata — produkují testosteron pod vlivem LH v Leydigových bunkách, FSH stimuluje spermatogenezi
        - vaječníky — produkují androgeny (androstendion), které jsou pak pod vlivem FSH (aromatázy) přetvářeny na estrogeny, pod vlivem LH produkují progesteron
- u žen endokrinní aktivita reprodukčního systému kolísá v **cyklech** (ovariální, menstruační), které startují v pubertě a končí klimakteriem (ve 40 – 50 letech)
- u muže je endokrinní aktivita více či méně konstantní až do pozdního stáří



# Hypogonadismus

**= snížená endokrinní aktivita v oblasti reprodukčního systému**

- dělení:

**A. periferní (primární) — hypergonadotropní**

- ↓tvorba pohlavních hormonů (estrogeny, progesteron, testosteron) → stimulace hypofýzy → ↑FSH, ↑LH → hypergonadotropní hypogonadismus

**B. centrální (sekundární) — hypogonadotropní**

- snížená tvorba gonadotropinů (FSH, LH) i gonadoliberinu → snížená tvorba pohlavních hormonů → hypogonadotropní hypogonadismus

## Poruchy na úrovni hypothalamu

**→ centrální hypogonadismus — hypogonadotropní**

**1. Vrozené poruchy:**

- poruchy endokrinní i neendokrinních funkcí:
  - **Fröhlichův syndrom** — obezita + hypogonadrotropní hypogonadismus
  - **Lawrens-Moon-Biedlův syndrom** — to samé + centrální diabetes insipidus + retinitis
  - **Prader-Williho syndrom** — to samé + mentální retardace (vyskytuje se u chlapců — mají malý vzrůst)
- poruchy endokrinních funkcí:
  - **Kallmannův syndrom** — embryonální porucha vývoje hypothalamu, kdy v něm chybí neurony produkující GnRH (gonadoliberin) + bývá současně **anosmie**

**2. Získané poruchy:**

- nesprávná výživa
- psychogenní stres
- nadměrná fyzická aktivita

- projevy:
  - u žen — anovulační menstruační cykly, sekundární amenorea, infertilita
  - u mužů — ztráta libida, impotence, hypogonadismus

## Poruchy na úrovni adenohypofýzy

**→ centrální hypogonadismus — hypogonadotropní**

1. prolaktinový hypopituitarismus (prolaktinom — adenom, bicyklická anitdepresiva…) — **prolaktin přímo snižuje sekreci GnRH** (gonadoliberinu) z hypothalamu + nádor jako takový utlačuje gonadotropní buňky adenohypofýzy
2. panhypopituitarismus
3. sekrece biologicky neúčinných hormonů FSH, LH
4. hypothyreóza se zvýšením TSH

- projevy:
  - u žen — anovulační menstruační cykly, sekundární amenorea, infertilita, **galaktorea**
  - u mužů — ztráta libida, impotence, hypogonadismus, **gynekomastie**

## Poruchy na úrovni periferních žláz ♀

**→ primární (periferní) hypogonadismus → hypergonadotropní**

- **ovariální příčiny:**
  1. ageneze ovarií
  2. poškození ovarií cytostatiky, ozářením, nádory, AIO
  3. oboustranná ovarektomie
  4. infekční onemocnění
  5. Turnerův syndrom (45,X)
- **postovariální (děložní) příčiny**:
  — tzn. metabolické působení zachováno
  6. endometritida
  7. endometrióza
  8. nádor dělohy
  1. nádor dělohy
- klinické projevy hypogonadismu se odvíjejí od vývojového období, kdy defekt vznikl:
  - **embryonální** — normální vývoj dětského ženského fenotypu; neplodnost
  - **prepubertální** — neplodnost, primární amenorea, nedostatečný vývoj sekundárních pohlavních znaků (ženského fenotypu)
  - **postpubertální** — neplodnost, anovulační ovariální cyklus, sekundární oligomeorea až amenorea, osteoporóza, hladiny FHS a LH v závislosti na příčině nízké nebo vysoké
  - za předpokladu, že je zachována produkce androgenů nadledvinami, nehrozí ztráta pubického či axiálního ochlupení

## Poruchy na úrovni periferních žláz ♂

**→ primární (periferní) hypogonadismus → hypergonadotropní**

- **testikulární příčiny:**
  1. ageneze varlat (Klinefelterův syndrom — 47, XXY)
  2. kryptorchismus
  3. ↑teplota, cytostatika, ionizační záření
  4. léky či drogy
  5. AIO (protilátky proti spermiím)
  6. infekční onemocnění — virová orchitida u příušnic
  7. alkoholismus — velké dávky alkoholu poškozují Leydigocy buňky
  8. kastrace
- **posttestikulární příčiny:**
  — tzn. metabolické působení zachováno
  9. ageneze chámovodu, jeho neprůchodnost
  10. varikokéla, hydrokéla (↑teplota)
  11. poruchy složení spermatu
  12. poruchy vyústění uretry
  13. necitlivost k cílovým androgenům — mutace androgenních receptorů či enzymu 5-reduktázy
- **mužský pseudohermafroditismus** — syndrom testikulární feminizace — genotyp muž, fenotyp žena

# 121 — Obezita, Pickwickův syndom, metabolický syndrom

**ETIOLOGIE OBEZITY, TĚLESNÁ HMOTNOST A JEJÍ HODNOCENÍ, SOUCISEJÍCÍ ENDOKRINNĚ METABOLICKÉ ZMĚNY.**

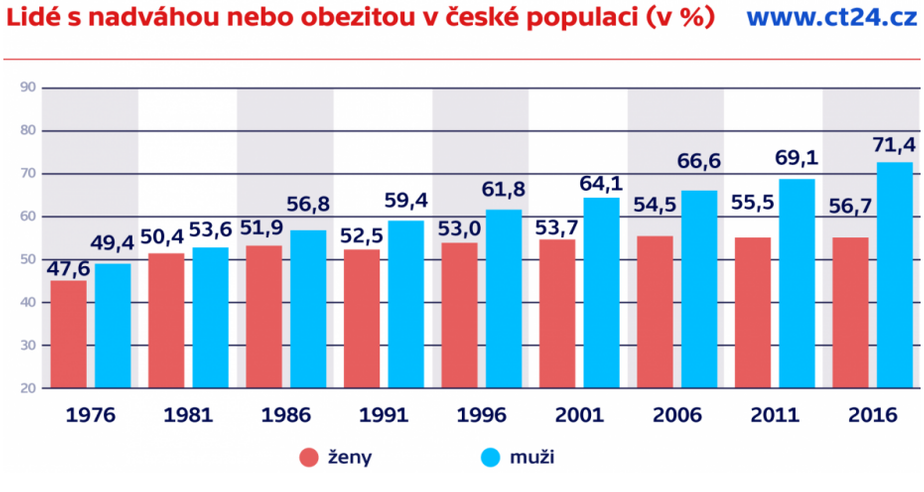
# Obezita

= **zmnožení (hypertrofie a hyperplazie) tukové tkáně v organismu** nad stanovenou hodnotu normálu — stav způsobený nadměrnou kumulací energetických zásob ve formě tělesného tuku

- obecnou příčinou je **dlouhodobá pozitivní energetická bilance** (tj. nepoměr mezi příjmem a výdejem energie)
- zvyšuje zdravotní rizika a zkracuje délku života
- množství tělesného tuku — norma u mužů do 15-20%, u žen do 25%
- rozložení tělesného tuku:
  a) **podkožní** — k lipolýze nejméně citlivé buňky v gluteofemorální oblasti
  b) **viscerální** — omentální, mezenterický, retroperitoneální — více metabolicky aktivní
- typy obezity dle etiologie:

## 1. Primární obezita (95%)

- není následek jiného onemocnění
- příčiny:
  1. z 33% genetická predispozice (polygenní dědičnost)
  2. nezdravý životní styl:
     a) **sedavý způsob života spolu se stresem**
     b) **nezdravá strava bohatá na nasycené MK, cholesterol, sůl a jednoduché cukry, chudá na vlákninu a $K^+$**
     c) **alkohol a kouření**
- představuje nejčastější metabolické onemocnění v rozvinutých zemích
- člověk je neurohumorálně vybaven spíše na nedostatek potravy a hladovění než-li na nadbytek (během ontogenetického vývoje spíše přežívali jedinci s genetickou výbavou pro šetření energie a tyto geny se předaly potomkům)
- výživové riziko představují hlavně průmyslově ultrazpracované produkty obsahující **vysoký podíl tuků** a **vysoký podíl cukrů** → cukr zvýší glykemii, tím se zvýší vyplavení inzulinu a ten stimuluje utilizaci glukózy v adipocytech, navíc brání lipolýze a aktivuje lipoproteinovou lipázu → zmnožení tukové tkáně



### 2. Sekundární obezita (5%)

- je projevem jiného onemocnění — doprovází řadu endokrinopatií a hypothalamických poruch:
  1. trauma, nádor nebo zánět v hypothalamu
  2. hyperprolaktinemie (prolaktinom)
  3. hyperkortizolismus (Cushingův syndrom)
  4. hypogonadismy u mužů
  5. hypothalamické endokrinní i neendokriní syndromy — Fröhlichův, Kallmannův…

### 3. Iatrogenní obezita

- způsobena dlouhodobým užíváním léků:
  1. PAD, inzulin
  2. tyreostatika
  3. estrogeny (perorální antikoncepce)
  4. kortikoidy
  5. β-blokátory
  6. psychofarmaka (tricyklická antidepresiva)

- typy obezity podle rozložení tělesného tuku

### A. Androidní (centrální) typ — typ jablko 🍎

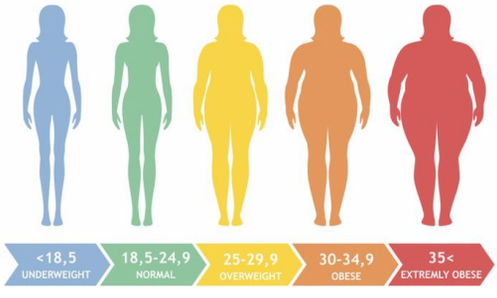
- typická pro muže
- tuk ve střední oblasti břicha — **vysoké procento viscerálního tuku** (nejrizikovější)
- **bývá spojen s inzulinorezistencí a s metabolickým Reavenovým syndromem**
- představuje **riziko vzniku metabolických a cévních komplikací**
- poměr pas:kyčle nad 0,9

### B. Gynoidní typ — typ hruška 🍐

- typičtější pro ženy
- tuk je soustředěn zejména do oblasti pasu — méně rizikovější
- poměr pas:kyčle pod 0,9

## Kritéria nadváhy a obezity

1. **množství tělesného tuku změřené bioelektrickou impedancí**
   — norma u mužů do 15-20%, u žen do 25%
2. **obvod pasu** — koreluje s množstvím viscerálního tuku, ideální parametr v běžné klin. praxi
3. **poměr pas:boky** — určení androidního nebo gynoidního typu
4. **měření tloušťky kožních řas** — asi polovina zásobního tuku je v podkoží a je úměrná celkovému množství tělesného tuku
5. **Brocův index** — ideální hmotnost [kg]
   = výška [cm] – 100 (– 10% u žen)
   - výsledek 115-130% svědčí pro nadváhu až obezitu, nad 130% pro těžkou obezitu
6. **BMI (Queteletův index) = kg/m²** — není schopen odlišit zda relativně vyšší podíl hmotnosti ku výšce je dán přítomností tukové tkáně či svalů a zda zvýšení hmotnosti je dáno akumulací spíše podkožního nebo spíše viscerálního tuku



# Patofyziologie tukové tkáně

- tuková tkáň — adipocyty — vysoce specializované buňky
- fyziologické funkce tukové tkáně:
  1. **mechanická ochrana (pouzdra orgánů)**
  2. **tepelná izolace**
  3. **energetická zásoba**
  4. **endokrinní, parakrinní a autokrinní funkce**
     → ovlivňují ostatní tkáně včetně mozku, jater i svalů

## Endokrinní funkce tukové tkáně

- tuková tkáň se podílí na celkovém energetickém metabolismu svou skladovací a endokrinní funkcí

### 1) Leptin

- **regulátor příjmu a bilance energie — hladina úzce koreluje s množstvím tukové tkáně (obézní mají až 4x vyšší hladiny — navíc jsou resistentní k leptinu, to má stejný účinek jako pokles hladiny leptinu)**
- **pokles hladiny leptinu stimuluje příjem potravy (například při hladovění) → ↑příjem potravy**
- mutace leptinu může způsobit obezitu
- **leptin prochází přes HEB → působí na hypothalamus a zvyšuje přes něj tonus SNS → proto je nadprodukce leptinu riziková pro rozvoj arteriální hypertenze**
- je multifunkční hormon — inhibice produkce inzulinu (inzulin stimuluje produkci leptinu), snižuje syntézu MK a jejich inkorporaci do TAG v adipocytech i hepatocytech, ve svalu působí proti antioxidativnímu a lipogennímu efektu inzulinu, zvyšuje oxidaci MK (adipomuskulární osa)

- další působky produkované tukovou tkání

**2) Adiponektin — ochrana srdce a cév proti rozvoji aterosklerózy, zvýšená citlivosti na inzulin, u obézních klesá**

**3) Adipsin — zvyšuje chuť k jídlu**

4) Lipoproteinová lipáza (LPL) — lipolýza proteinů z krve

5) Estrogeny — syndrom polycystických ovárií, zvýšené riziko hormon senzitivních karcinomů prsu, endometritida

6) Kortizol — zvýšení glukoneogeneze, podíl na inzulinorezistenci

7) Prozánětlivé mediátory — IL-6, TNF-α, růstové faktory, eikosanoidy

# Pickwickův syndrom

- kvůli extrémní obezitě abdominální tuk vleže tlačí na bránici a posouvá ji směrem vzhůru a obecně celková masa tuku zhoršuje dýchání → důsledkem je hypoventilace → v těle se **střádá $CO_2$** → důsledkem je **celková respirační insuficience**
- tento syndrom je často spjat se **syndromem spánkové apnoe** → to vede k **nadměrné spavosti** (hlavně během dne)
- komplikace obou těchto syndromů **jsou KVS komplikace vznikající na podkladě hypoxie**, protože hypoxie a ↑$p_aCO2$ vede k aktivaci SNS → ↑TK → to při dlouhodobém ↑TK vede k závažným KVS onemocněním — plicní hypertenzi, cor pulmonale, polycytémii — KVS zahrnují hypertenzi, poruchy srdečního rytmu, infarkt myokardu, cévní mozkové poruchy

# **Metabolický syndrom** (Reavenův syndrom)

= soubor příznaků a abnormalit, které ve svém důsledku zvyšují **riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění a diabtetu II. typu a riziko úmrtí na ně**

- metabolický syndrom **= centrální obezita + nejméně 2 z následujících:**
  a) **zvýšené TAG (> 1,7 mmol/l)**
  b) **snížné HDL-C (muži < 1,03, ženy < 1,29)**
  c) **↑TK (STK > 130, DTK > 85)**
  d) **hyperglykemie (glykemie nalačno > 5,6 mmol/l)**
- **dříve též syndrom 4H** — hypertenze, hyperinzulinemie, hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie
- v širším slova smyslu ale metabolický syndrom zahrnuje i další abnormity, a to jaterní steatózu anebo steatohepatitidu, protrombogenní a proinflamatorní stav a hyperandrogenémii
- jednotlivé nozologické jednotky metabolického syndromu:

## 1. centrální obezita

- ústředním problémem je **viscerální tuk**, který je 1) **inzulinorezistentní**, 2) **zdroj adiponektinů** (adiponektin, leptin, interleukiny atd. ovlivňují činnost jiných orgánů

## 2. inzulinorezistence tukové tkáně

- je **důsledkem hormonálních** a **metabolických změn**, které provází **centrální typ obezity** (sekundární inzulinorezistence)
- hormonální změny provázející a zhoršující inzulinorezistenci:
  1. hyperinzulinemie
  2. ↑aktivita glukokortikoidů
  3. ↑glukagon
  4. ↑katecholaminy
- metabolické změny provázející a zhoršující inzulinorezistenci:
  1. hyperglykemie → glukotoxicita
  2. ↑MK → lipotoxicita
  3. změny ABR
  4. změny osmolarity
- autoimunitní záněty — tvorba autoprotilátek proti inzulinovému receptorů
- právě při centrální obezitě, se **zvyšuje aktivita enzymu (11-β-HSD), který recykluje kortizol → zvýšená aktivita glukokortikoidů → zvýšená aktivita kortizolu zhoršuje inzulinorezistenci**, protože zvyšuje glukoneogenezi a inhibuje glykolýzu → ↑glykémie
- důsledky inzulinorezistence na:
  - **tuk** — ↓lipogeneze + ↑lipolýza → ↑MK → lipotoxicita v různých orgánech
  - **játra** — ↑glukoneogeneze, ↑glykogenoláza, ↓glykolýza → hyperglykemie
    **+** zvýšený přísun MK → NAFLD + tvorba TAG → hypertriacylglycerolemie
  - **svaly** — snížená utilizace glukózy → hyperglykemie
  - **cévy** — hromadění lipidů → rozvoj aterosklerózy → ICHS, CMP
  - **myokard** — hromadění lipidů v buňkách → ↓čerpací funkce → riziko ICHS a SS
  - **pankreas** — hromadění lipidů v β-buňkách → poškození → DM

## 3. působky tukové tkáně

- leptin — **u obézních je leptinová rezistence** → hlad i přes hyperleptinémii
- adiponektin — u obézních je snížená hladina adiponektinu — tzn. neprojevuje se jeho **antiaterogenní** a **protizánětlivé účinky** + **zvyšuje β-oxidaci a inhibuje glukoneogenezi** → urychlení DM II a KVS chorob
- **rezistin** — obézní mají vysokou hladinu rezistinu — zvyšuje inzulinorezistenci → DM II
- **prozánětlivé cytokiny —** tuková tkáň je prostoupena makrofágy, které jsou zdrojem prozánětlivých cytokinů → prozánětlivý stav → riziko aterosklerózy
  + u obézních nacházíme mírně ↑CRP

## 4. hyperinzulinemie a hyperglykemie

- obezita je klíčový faktor pro vznik DM II. typu
- chronicky zvýšená glykémie z inzulinorezistence (viz výše) vede k tomu, že zprvu β-buňky produkují více inzulinu (→ hyperinzulinemie), a tím odpovídají na hyperglykemii, ale postupně se **vyčerpají** (také **lipotoxickým vlivem MK**) → dochází tak k postupné dysfunkci β-buněk, což se projeví jako neschopnost rychlé reakce na zvýšení glykemie (například postprandiálně) → konečným stádiem je selhání β-buněk a jejich zánik a rozvoj DM II. typu
- snížené vyplavování inzulinu je způsobeno také vyšší aktivitou glukokortikoidů, které inhibují jeho sekreci

## 5. dyslipidemie

- je dána 1) vyšší nabídkou MK tukové tkáně pro játra, 2) zvýšeným vychytáváním HDL částic adipocyty
- důsledkem je 1) ↑VLDL s vysokým obsahem TAG (hypertriacylglycerolémie), 2) ↓HDL cholesterolu
- dále bývá i ↑LDL cholesterolu, které pronikají do cév a podléhají lipoperoxidaci → ateroskleróza
- hladina celkového cholesterolu se nemění, protože LDL stoupá, ale HDL klesá

## 6. systémová arteriální hypertenze

- obezita je hlavní rizikový faktor systémové arteriální hypertenze
- příčinou je zúžení preglomerulárních tepének (Goldblattova hypertenze typu 2K1C), postižení dřeně ledvin, zvýšení tonu SNS (to dělá leptin), zvýšení RAA (jednak kvůli ↑SNS, jednak kvůli zvýšené sekreci angiotenzinogenu játry, která jsou lipotoxicky poškozená, jednak tvorbou angiotenzinogenu adipocyty, jednak jejich tvorbou ACE)

## 7. hyperandrogenemie

- viz http://pfyziolklin.upol.cz/?p=9118

## 8. protrombofilní stav

- dáno zvýšenou hladinou prozánětlivých cytokinů, které zvyšují hladinu fibrinogenu a PAI-1 (plasmin activator inhibitor) + samozřejmě ateroskleróza

- celkové následky obezity a metabolického syndromu
  - **KVS** — ateroskleróza, hypertenze, hypertrofie a dilatace LK, ICHS, trombembolie, CMP
  - **respirační** — hypoventilace a restrikce, syndrom spánkové apnoe
  - **GIT a hepatobiliární** — GERD, hiátová hernie, cholelitiáza, cholecystitida, steatóza jater
  - **ortopedické** — degenerativní onemocnění kloubů a páteře (artróza nosných kloubů)
  - **malignity** — karcinomy prsu, endometria, ovarií, karcinom žaludku, slinivky, kolorektální
  - **ostatní** — poruchy příjmu potravy, edémy, hypertrichóza, ekzémy, psychosociální poruchy

# 122 — Diabetes mellitus — etiopatogeneze

## Diabetes mellitus (DM, úplavice cukrová)

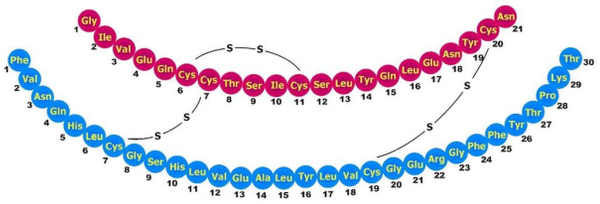
- neoznačuje jedinou nemoc — je to název pro velkou skupinu onemocnění, které jsou nebezpečné jak pro **chronické následky**, tak pro **akutní komplikace** (**5. nečastější příčina úmrtí**)
  - pacienti trpící DM mají 2x až 4x vyšší riziko onemocnění KVS
  - DM je odpovědný za 40% nových případů terminálního postižení a selhání ledvin
  - také je odpovědný za největší část případů slepoty, ke které dochází mezi 20-75 lety
- všechna tato onemocnění společně charakterizuje **hyperglykemie**
- hodnota plazmatické glukózy nalačno ≥ 7 mmol/l
- klinické projevy — **hyperglykemie**, **glykosurie** (při glykemii nad 10 mmol/l), ketoacidóza, ↑katabolismus bílkovin, váhový úbytek, neprospívání

- etiologie — DM obecně vzniká jako následek (popř. jako kombinace):
  - **A) nedostatečná sekrece inzulinu**
  - **B) nedostatečná působení inzulinu**

### Inzulin

= peptidový hormon složený ze 2 řetězců (A a B) spojených disulfidickými můstky

- je produkován **β-buňkami** Langerhansových ostrůvků pankreatu
  1. pre-proinzulin — v ER odštěpen signální peptid a vzniká proinzulin
  2. proinzulin — v GK zabudován do sekrečních vezikul a v nich štěpen
  3. inzulin — v sekrečních granulech spolu s Zn a C-peptidem



- **stimulace sekrece — ↑glykemie** (méně taky AMK, n. X., sekretin, glukagon)
- **inhibice sekrece — katecholaminy, somatostatin**
- působí na 3 typy tkání — tzv. **inzulin dependentní tkáně** (kromě GLUT 1 mají i GLUT 4):
  1. **játra** — inhibuje glukoneogenezi a glykogenolýzu, βoxidaci a ketogenezi, podporuje glykolýzu, glykogenezi, lipogenezi
     - játra mají kromě GLUT 1 a GLUT 4 i GLUT 2 a GLUT 7
  2. **svaly** — podporuje glykolýzu, glykogenezi a proteosyntézu
  3. **tuk** — podporuje lipogenezi, stimuluje LPL odštěpující MK z VLDL a chylomikronů
  - **inzulin independentní tkáně:**
    - ery, neurony — GLUT 1 a GLUT 3
    - pankreas — GLUT 2 (receptor)
    - střevo — GLUT 5

# Klasifikace DM na etiologickém přístupu

1. **diabetes mellitus 1. typu (DM I)**
   - LADA (l**atentní autoimunitní diabetes dospělých**) — u dospělých často bývá zprvu klasifikován jako DM II, ale u LADA jsou v těle přítomny autoprotilátky (hlavně proti GAD), proto se tato forma klasifikuje jako DM I
2. **diabetes mellitus 2. typu (DM II)**
3. **jiné specifické typy**
   1. **genetické poruchy β-buněk**
   2. **genetické poruchy účinku inzulinu**
   3. **choroby exokrinní části pankreatu**
      - pankreatitida, neoplazie, cystická fibróza, trauma, pankreatektomie
   4. **endokrinopatie** — Cushingův syndrom, hyperthyreóza, somatostatinom
   5. **léky a chemické látky (toxický DM)** — glukokortikoigy, thyreoidální hormony
   6. **infekce** — kongenitální rubeola, CMV
   7. **méně časté formy imunitně podmíněného DM**
   8. **jiné genetické syndromy spjaté s DM** — Downův syndrom, Klineferterův syndrom, gestační diabetes
   9. **MODY (maturity onsent diabetes od young)** — specifický typ diabetu
      - dědičné defekty, které se dědí AD, začínají před 25. rokem života
      - MODY 2 — děti mají poruchu glukokinasy v glukoneogenezi, senzor je špatně citlivý na glukózu, glykémie chronický zvýšená (do 7mmol/l)
   10. **gestační DM** — jakákoliv forma poruchy tolerance glukózy, která se poprvé projevila, nebo byla poprve diagnostikována v průběhu těhotenství
      - postihuje asi 5% těhotných žen
      - u většiny případů se po porodu glukózová tolerance vrátí zpátky do normálních podmínek, a žena bude zdravá
      - je závažnou komplikací těhotenství — zvyšuje perinatální morbiditu a mortalitu
      - může být spojen s hypertenzí
      - často vynutí ukončení těhotenství císařským řezem

| Parametr | Ideální kompenzace |
|---|---|
| glykovaný hemoglobin HbA1c( %)<br>glykemie nalačno/před jídlem (mmol/l)<br>postprandiální glykemie (mmol/l) | < 4,5<br>4,0–6,0<br>5,0–7,5 |
| krevní tlak (mmHg) | < 130/80 |
| celkový cholesterol (mmol/l)<br>LDL cholesterol (mmol/l)<br>HDL cholesterol (mmol/l) : muži /ženy<br>triacylglyceroly (mmol/l) | < 4,5<br>< 2,5<br>> 1 / > 1,2<br>< 1,7 |
| body mass index (BMI)<br>obvod pasu : ženy (cm) / muži (cm) | < 27<br>< 80 /< 94 |

# Diabetes mellitus 1. typu (DM I)

- **inzulin dependentní**
- představuje menšinu diabetiků (asi 10–15%)
- onemocnění **obvykle začíná v dětském věku** či v pubertě, ale může se objevit i v dospělosti
- častěji u žen

## Etiopatogeneze

- příčinou je destrukce a zánik β-buněk Langerhansových ostrůvků
- v patogenezi se uplatňuje **genetická predispozice** a **vlivy zevního prostředí** vedoucí k autoimunitnímu poškození β-buněk

**A. genetická predispoozice**

- vyšší riziko DM I je u jedinců se specifickými MHC I. třídy (**HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DG**) i MHC II. třídy, které predisponují ke vzniku autoimunitní reakce proti β-buňkám

**B. autoimunitní reakce**

1. krokem je zahájení autoimunitní reakce — zapřičiněna **virovou infekcí** (coxackie virem, CMV, EBV například při infekční mononukleóze, virem spalniček, zarděnek či planých neštovic)
   - **virus** mírně poškodí β-buňky pankreatu, po čemž následuje **autoimunitní proces** — tvorba autoprotilátek (může vzniknout také proto, protože virus obsahuje protein, který má **podobnou sekvenci AMK** jako β-buňky)
2. krokem je infiltrace Langerhansových ostrůvků zánětlivými buňkami po virové infekci
   - první, kdo se setká s viry, jsou makrofágy — produkují chemokiny → chemotaxe
   - autoimunitní destrukci způsobují hlavně CD8+ $T_C$-lymfocyty, které nerozpoznávají antigeny na povrchu β-buněk + přes cytokiny stimulují MHC II. třídy (mající genetickou predispozici k DM I)
3. krok — β-buňky jsou zničeny hlavně buněčnou imunitou, ale uplatňuje se i tvorba protilátek → autoimunitní zánět (inzulitida)
   - protilátky proti β-buňkám
   - protilátky proti inzulinu
   - protilátky proti GAD (dekarboxyláze kys. glutamové)

**C. chemikálie a toxiny**

- bylo prokázáno, že některé chemické látky a toxiny mohou poškozovat β-buňky, anebo zahajovat autoimunitní reakci

**D. kravské mléko**

- bylo prokázáno, že požívání kravského mléka (a jeho produktů) dětmi do 4. měsíce zvyšuje riziko vzniku DM I

**E. idiopatický DM I** — má silnou dědičnou složku

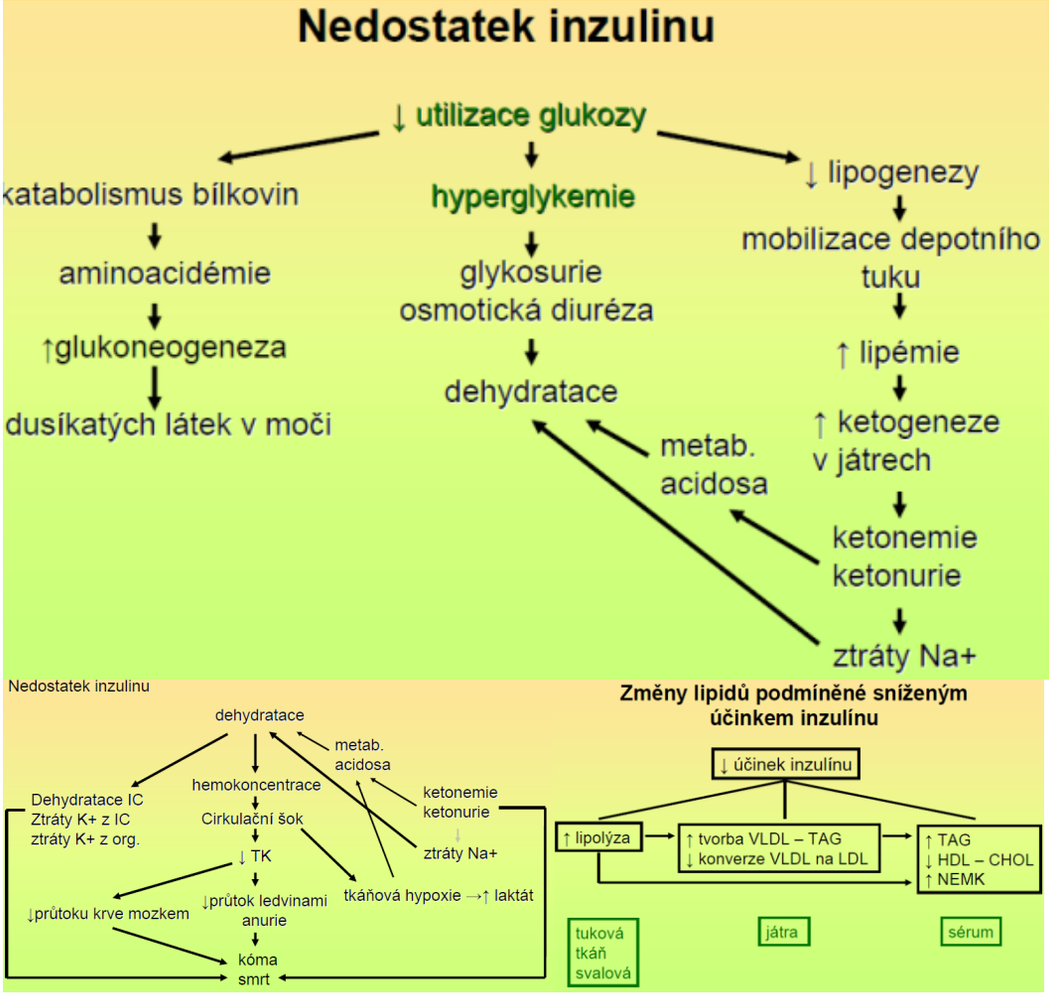
- dg. — autoprotilátky proti β-buňkám, inzulinu, GAD; v plazmě budou nízké hodnoty inzulinu (hypoinzulinemie) a C-peptidu, hyperglykemie

## Vývoj DM I

- na začátku je zpravidla latentní (skryté) období **prediabetu** — charakteristické ještě normální (do 5,6 mmol/l) nebo mírně zvýšenou (do 6,9 mmol/l) glykémií nalačno, ale funkce β-bunkě už je změněna
  - klinicky latentní stádium zachytíme jen výjimečně
- po destrukci 90% β-buněk se diabetes manifestuje naplno — **glykémie nalačno ≥ 7,0 mmol/l** (nezapomeň, že příčinou hyperglykémie je nedostatečný účinek inzulinu na játra, a tedy nadměrná glukoneogeneze a glykogenolýza a nedostatečná glykolýza)

## Manifestace DM I

- k manifestaci většinou dochází až po destrukci **90% β-buněk**
- **projevy:**
  1. **únava a nevýkonnost** (glukóza sice je, ale nedostává se do buněk) u dítěte je zhoršený prospěch ve škole
  2. **polyurie —** po překročení tubulárního maxima 10 mmol/l nedochází ke zpětné resorpci glukózy, dochází k osmotické diuréze — glukóza je osmoticky aktivní, stahuje vodu
  3. **polydipsie —** zvýšení glukózy v plasmě registrují osmoreceptory v hypothalamu → signalizace → větší příjem vody
  4. **ztráta hmotnosti a větší chuť k jídlu** — důsledek nedostatku energie — deplece glukózy → štěpení MK v tukové tkáni, hormon leptin („hormon sytosti"
  5. **může se objevit ketoacidóza —** souvisí se štěpením tuků



# Diabetes mellitus 2. typu (DM II)

- **inzulin independentní**

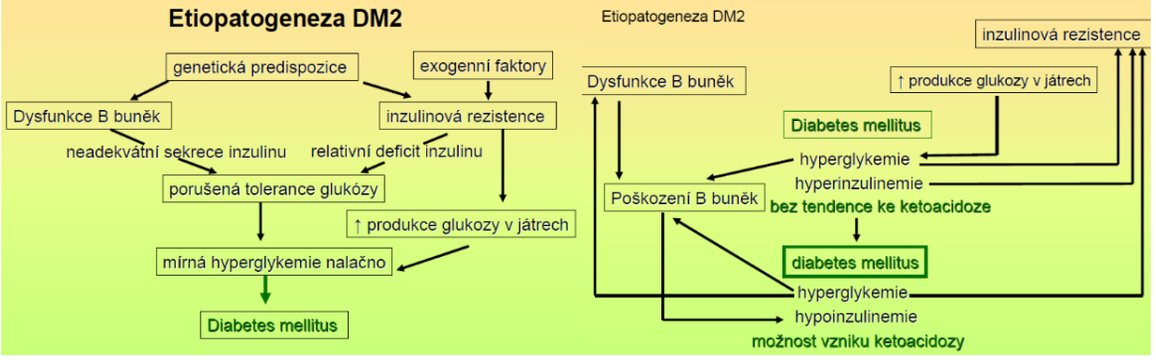
= **komplexní metabolická porucha**, při níž organismus **není schopen zpracovávat glukózu** kvůli realitvnímu nebo i absolutnímu **nedostatku inzulinu**

- představuje většinu všech diabetiků (80-90%)
- postihuje většinou dospělé ve středním a pozdějším věku
- rozvíjí se plíživě (často pozdní diagnóza — až když jsou komplikace jako angiopatie, neuropatie, nefropatie)

## Etiopatogeneze

- příčinou je **snížená citlivost buněk jater, svalů a tukové tkáně na působení inzulinu** (kvůli periferní **inzulinorezistenci**) a **sekundárně změněná sekrece inzulinu** (alespoň na počátku často zvýšenou)
- hlavní rizikové faktory:
    1. **obezita** — izulinorezistenci pozorujeme u valné většiny obézních (80%), ale ne všichni obézní mají DM, nicméně k tomu rychle směřují
    2. pozitivní rodinná anamnéza
    3. věk
    4. nízká fyzická aktivita

1. krok — na počátku vznik **inzulinorezistence** — tu rozdělujeme na:
    I. **primární inzulinorezistence** — k té může dojít buďto vlivem polygenních **mutací inzulinového receptoru** nejčastěji vlivem mutacích na postreceptorové úrovni (porucha ICT signální dráhy pro inzulin)
    II. **sekundární inzulinorezistence** — následek hormonálních a metabolických změn při **obezitě centrálního** typu (zvýšení aktivity kortikoidů, hyperinzulinémi, ↑hladiny katecholaminů, poruchy inkretinů, hyperglykémie, hypertriacylglycerolémie) nebo autoprotilátek proti inzulinovému receptoru
2. krok — **inzulinorezistence znamená zvýšení lipolýzy v tukové tkáni** → to vede ke zvýšenému uvolňování MK do oběhu → nadměrný vzestup koncentrace MK působí **lipotoxicky** na játra a další tkáně → v **játrech se tak rozvíjí inzulinová rezistence** (tomu napomáhá i zvýšená aktivita glukokortikoidů, neboť ty podporují glukoneogenezi a podporují inzulinovou rezistenci + taky podporují lipolýzu) — zvýšená aktivita glukokortikoidů je dána zvýšenou expresí enzymu recyklujícího kortizol u obézních
3. krok — inzulinorezistence vede k tomu, že se β-buňky snaží odpovědět na chronickou hyperglykemii **zvýšenou produkcí inzulinu** (to vede alespoň k částečné úpravě glykemie) — proto aspoň v počátečních stádiích můžeme naleznou **hyperinzulinemii**
    - **při chronické hyperglykemii se β-buňky vyčerpají a sekrece inzulinu je pak nedostatečná — poté už glykemie stoupá nad kritickou hodnotu 7 mmol/l, a tím dochází ke klinické manifestaci diabetu**



### Vývoj DM II

- na počátku tzv. **prediabetes**, kdy je glykemie nalačno mezi 5,6–6,9 mmol/l
- narozdíl od DM I budeme pozorovat hyperinzulinemii
- později je inzulinová rezistence natolik velká a dysfunkce β-buněk taková, že dojde k manifestaci DM II

## Dg. DM II

- zjišťování inzulinorezistence — euglykemický hyperinzulínový zámek (clamp) → kanyly do obou kubitálních žil, jednou je podáván inzulín konstantní rychlostí, ve 2. infuzi je podávána glukóza — rychlost podávání glukózy se upravuje tak, aby glykémie byla v normálním rozmezí
  - u pacienta s inzulinorezistencí je spotřeba glukózy pro udržení normální glykémie **nižší**
  - u zdravého jedince potřebuju víc glukózy na fyziologickou glykémii, protože buňky ji pod vlivem inzulinu normálně utilizují
- náhodná glykémie > 11,1 mmol/l + klinické příznaky DM

Prediabetes

- glykemie nalačno 5,6–6,9 mmol/l
- 75g oGTT (po 2 h) 7,8–11 mmol/l (PGT)
- dg. se stanoví ze 2 měření bez přítomnosti akutního stavu

DM

- glykemie nalačno > 7 mmol/l
- glykemie kdykoliv během dne > 11 mmol/l
- 75g oGTT (po 2 h) > 11 mmol/l
- dg. se stanoví ze 2 měření bez přítomnosti akutního stavu

## Manifestace DM II

- způsobuje poruchy všech orgánů a tkání, zejména:
  1. cév — makroangiopatie i mikroangiopatie provázené poruchami drenáže a nutričních funkcí mikrocirkulace + náchylnost k infekcím (→ gangrény, bércové vředy)
  2. KVS — pacienti mají 2x až 4x větší riziko vzniku onemocnění KVS
  3. ledvin — diabetická glomeruloskleróza
  4. CNS — neuropatie somatického systému i ANS
  5. očí — retinopatie, katarakta, slepota
- dlouhodobými následky jsou:
  1. dyslipidemie (DM je výrazný rizikový faktor aterosklerózy)
  2. hypertenze
  3. nemoci peridontu
  4. psychologické a sociální problémy
- těžké až smrtící komplikace
  1. hyperglykemický hyperosmolární syndrom,
  2. hyperglykemické hyperosmolární kóma
  3. hyperglykemické hyperosmolární ketoacidotické kóma
  4. laktacidóza a laktacidotické kóma
  5. hypoglykemie a hypoglykemické kóma

# 123 — Hyperglykemie a hypoglykemie

**PŘÍČINY, HODNOTY, REGULACE, SYMPTOMY, KOMPLIKACE.**

# Glykemie

= **hladina glukosy v krvi — norm. hodnoty 3,4–5,6 mmol/l**

- glykémie **závisí na rovnováze mezi přísunem a utilizací glukózy** z plazmy
- na regulaci se podílí několik faktorů:
  - **inzulin** — snižuje
  - **glukagon** — zvyšuje
  - zvyšují také **adrenalin**, **kortizol**, **somatrotropní hormon**
  - nepřímo se podílí i **hormony štítné žlázy** (zvyšují citlivost receptorů na katecholaminy)
- vzestup glykemie ← glykogenolýza, glukoneogeneze + snížená utilizace glukózy tkáněmi
- úlohu **glukostatu mají játra** — glukóza je zde uskladňována (glykogen) a pod hormonálním vlivem uvolňována do krve

## Účinky hormonů ovlivňujících glykemii

### Inzulin

- hypoglykemizující účinek — tzn. snižuje glykemii
- prostřednictvím glukózových transportérů GLUT 4 zvyšuje vstup do buněk
- transport glukózy:
  1. **non-inzulin dependentní transport**
     - vstup do buněk facilitovanou difuzí
     - GLUT 1 — prakticky všechny tkáně
     - GLUT 2 — pankreas, játra (senzory glykemie)
     - GLUT 3 — mozek, ery
     - GLUT 5 — střevo
     - GLUT 7 — hepatocyty
  2. **inzulin dependentní transport — pomocí GLUT 4**
     - nalačno bude glukóza v inzulin-independentních tkáních (mozek, ery, varlata), inzulin-dependentní tkáně vychytávají glukózu postprandiálně v závislosti na inzulinu
     - **játra** — inhibuje glukoneogenezi a glykogenolýzu, βoxidaci a ketogenezi, podporuje glykolýzu, glykogenezi, lipogenezi
       - játra mají kromě GLUT 1 a GLUT 4 i GLUT 2 a GLUT 7
     - **svaly** — podporuje glykolýzu, glykogenezi a proteosyntézu
     - **tuk** — podporuje lipogenezi, stimuluje LPL odštěpující MK z VLDL a chylomikronů

### Glukagon

- hyperglykemizující účinek — tzn. zvyšuje glykemii
- podporuje glykogenolýzu a glukoneogenezi v játrech a lipolýzu v tukové tkáni
- stimulace sekrece — katecholaminy, glukokortikoidy, ↑AMK v potravě, hypoglykemie
- inhibice sekrece — ↑MK, ↑ketolátky, hyperglykemie

## Katecholaminy (adrenalin, noradrenalin)

- hyperglykemizující účinek
- adrenalin — glykogenolýza v kosterních svalech a v játrech, inhibice sekrece inzulínu
- noradrenalin — glykogenolýza ve svalech

## Glukokortikoidy (kortizol)

- hyperglykemizující účinek
- v játrech glukoneogeneza, ve svalech glykogenolýza, proteolýza → uvolnění aminokyselin pro glukoneogenezu → udržení hladiny glykémie mezi jídly
- **při chronické nadprodukci → steroidní diabetes**

## Somatotropní hormon (STH)

- hyperglykemizující účinek
- ↓vliv inzulinu ve tkáních
- **při chronické nadprodukci → hypofyzární diabetes**

## Hormony štítné žlázy (T3 a T4)

- nepřímý hyperglykemizující účinek — ovlivňují glykogenolytický a hyperglykemizující účinek adrenalinu a noradrenalinu a potencují působení inzulínu na využití glukózy a na syntézu glykogenu, ↑resorpce glukózy ze střeva

## Inkretiny

- nepřímý proinzulinový (hypoglykemizující) účinek
- po jídle ve střevě → stimulují β-buňky pankreatu a snižují glukagon, aby nestimuloval centrum hladu

# Hyperglykemie

**= zvýšená koncentrace glukózy v krvi nad 7,0 mmol/l → zvýšení osmolarity ECT**

- nejčastější příčiny:
  1. **nadměrný přívod sacharidů**
  2. **absolutní nedostatek inzulinu (DM I)**
  3. **inzulinorezistence (DM II), může provázet infekce, CMP, pooperační stavy**
  4. **zvýšené působení hyperglykemizujících faktorů (často i s inzulinorezistencí)**
     - například stres (sympato-adrenální systém, kortizol), STH, glukagon
- méně časté příčiny:
  - obecně je můžeme rozdělit na **endokrinní choroby** (akromegalie, Cushingův syndrom, tyreotoxikóza, feochromocytom, glukagonom), **choroby pankreatu** (pankreatitida, karcinom, hemochromatóza), **choroby jater** (cirhóza, nádory)
  5. **zvýšená tvorba glukokortikoidů (steroidní diabetes) při Cushingově syndromu**
  6. **při terapii glukokortikoidy (iatrogenní)**
  7. **adenom hypofýzy (akromegalie)**
  8. **glukagonom** — nádor α-buněk Langerhansových ostrůvků, častější než inzulinom

## Důsledky hyperglykemie

- **glykosurie (renální práh 10 mmol/l) → ztráty energie, ↑riziko uroinfekcí**
- **polyurie (kvůli osmotické diuréze) → dehydratace, poruchy iontové homeostázy**
- **hyperosmolarita a rozvrat vnitřního prostředí**
- **chronické komplikace diabetu — cévní komplikace (angiopatie), neenzymová glykace protinů, polyolová cesta (zvýšený výskyt sorbitolu), vznik ROS**
- pro **pozdní produkty glykace, AGE** (advenced glycation endoproducts) — mohou navzájem reagovat glykovanými částmi, tak vzniká síťování, které se podílí na tuhnutí tkání, tepen a na stárnutí tkání obecně

## Hlavní příznaky

- časté močení a polyurie, neustálá žízeň
- dehydratace (různé známky) a iontové poruchy
- kůže narůžovělá, teplý pot, snížený turgor kvůli dehydrataci
- bolest hlavy z edému mozku
- nemá hlad
- hyperglykemie → hyperosmolarita → osmotická diuréza → dehydratace a demineralizace
- tato situace spolu s nedostatečným příjmem vody (zvláště u starších lidí) vede **k hyperosmolárnímu kómatu** (hlavně u DM II) — letalita je vysoká (30–50 %)

# Hypoglykemie

**= snížená koncentrace glukózy v krvi pod 3,0 mmol/l u diabetika, u zdravého i 2,8 mmol/l**

- vzniká **při zvýšené utilizaci glukózy** extrahepatálními tkáněmi (například nadměrná tělesná námaha) nebo při omezení přívodu sacharidů
- nejčastější příčiny hypoglykemie:

**A. nedostatečná produkce glukózy**

- **enzymopatie** postihující glukoneogenezi nebo glykogenolýzu
- **malnutrice** — nedostatek substrátů pro glukoneogenezi (musí být těžká)

**B. nadměrná utilizace glukózy**

- nadměrná spotřeba energie — fyzická aktivita, hyperinzulinismus
  - v praxi vzniká nejčastěji jako komplikace léčby či předávkování (inzulin a antidiabetika) a dále malý příjem potravy nebo nadměrně zvýšená tělesná aktivita
- léky — inzulin, PAD, salicyláty

1. **postprandiální hypoglykemie**
   1. **u pacientů po gastrektomii, gastrojejunotomii…**
   2. **deficit fruktóza-1,6-bisfosfatázy (FBF)** — enzym nezbytný pro glukoneogenezi
   3. **deficit fruktóza-1-fosfát-aldolázy (FPA)** → hromadění fruktóza-1-fosfátu → inhibice glykogenolýzy a glukoneogeneze — po požití fruktózy vzniká těžká hypoglykemie
   4. **po operacích GIT**, kteří po příjmu potravy mohou vykazovat hyperinzulinismus
   5. **galaktosemie** — inhibováno uvolňování glukózy z jater
   6. **idiopatická**
2. **hypoglykemie při lačnění**
   1. **tumory β-buněk pankreatu (inzulinom)**
   2. **tomory extrapankreatické secernující inzulin**
   3. **endokrinopatie** — například nedostatek hyperglykemizujících hormonů (například při panhypopituitarismu, izolovaném deficitu STH nebo ACTH, hypothyreoidismu)
   4. **jaterní cirhózy** — alkoholismus inhibuje glukoneogenezi

## Hlavní příznaky — podobné opilosti!

- nejzávažnější příznaky plynou z nedostatku glukózy pro mozek:
  1. **bolesti hlavy** (z otoku mozku), **poruchy vědomí** (kvalitativní i kvantitativní), **halucinace**
  2. **pocit hladu**
  3. **křeče**
  4. **hypoglykemické kóma**
- další příznaky plynou z aktivace sympato-adrenálního systému:
  5. **tachykardie, palpitace**
  6. **třes**
  7. **neklid, agrese**
  8. **pocení**
  9. **úzkost**
  10. **slabost, únava, zmatenost**

# 124 — Diabetes mellitus — akutní komplikace

**HYPERGLYKEMICKÉ KÓMA, HYPOGLYKEMICKÉ KÓMA, PŘÍČINY, VÝVOJ, MANIFESTACE, REGULAČNÍ MECHANISMY, DŮSLEDKY — VIZ TÉŽ OTÁZKU 68**

# Akutní komplikace DM

1. hyperglykemické (hyperosmolární) kóma bez KAc
2. hyperglykemické (hyperosmolární) kóma s KAc
3. lakacitodické kómy (LAc)
4. hypoglykemické kóma

## 1. Hyperglykemické (hyperosmolární) kóma bez ketoacidózy

- normální osmolarita plazmy 290 ± 10 mosm/l
- osmolaritu plazmy ovlivňují mimo jiné ($Na^+$, $K^+$, urea) i **koncentrace glukózy**
- představuje **typickou akutní komplikaci u starších s DM II** — u nich minimální bazální sekrece inzulinu zabrání ketoacidóze, ale nezabrání nadměrné hyperglykemii
- příčina — **hyperglykemie** (může dosahovat i 30-45 mmol/l)
- **patogeneze**:
  - zbytková sekrece inzulinu zabrání ketoacidóze, ale nezabrání nadměrné hyperglykemii → glukóza přechází přes GF, a protože je překročen renální práh 10 mmol/l, nestíhá se resorbovat, přičemž stahuje vodu — osmotická diuréza
  - **osmotická diuréza → enormní ztráty vody z těla → hypovolemie, hypotenze, iontová rozvrat a cirkulační selhání → smrt (vysoká letalita)**
  - kůže bude narozdíl od hypoglykemického kómatu suchá (kvůli dehydrataci)
  - postihuje zejména starší lidi, kteří málo pijí
  - stav se může rozvíjet postupně
- **příznaky**:
  1. **poruchy vidění — somnolence, sopor až kóma**
  2. **hypotenze**
  3. **suchá kůže**
  4. **známky dehydratace** (hypotenze bulbů a očnice, suché sliznice, nízký turgor)
  5. **extrémní hyperglykemie (až 30-40 mmol/l) + hyperosmolarita (ař 320 mosm/l)**
  6. **normální pH**
- pricipy terapie:
  1. **infuzní** — rehydratace + podání inzulinu i glukózy (abychom zabránili hypoglykemii)

     CAVE, rychlá rehydratace a inzulinová terapie vedoucí k rychlému snižování osmolarity — rychlost přestupu glukózy přes HEB je 2 mmol/l/h → **vede k hypoosmolárnímu edému mozku**
     - v případě potřeby by se musely podat volumexpandéry (mannitol, dextrany)
     - naopak osmolaritu nelze zvyšovat glukózou, neboť ta se metabolizuje na $CO_2$ a $H_2O$ → tzn. je to to samé, jako kdybychom podali čistou vodu
  2. **terapie iontových dysbalancí — hyponatremie a hypokalemie → doplnit infuzí**

## 2. Hyperglykemické (hyperosmolární) kóma s ketoacidózou

- pacient je také ohrožen na životě **dehydratací a hypovolemií z osmotické diurézy**, nicméně navíc dochází k **rozvratu vnitřního prostředí kvůli ketoacidóze**
  - ketolátky — kyselina β-hydroxymáselná, aceton (foetor acetonicus), acetoacetát
- **akutní komplikace DM I** — u DM II se se ketoacidóza vyskytuje při stresové zátěži, po traumatu, kdy je zvýšena sekrece antagonistů inzulinu (katecholaminy, glukokortikoidy, STH, glukagon), které zvyšují lipolýzu a potlačují lipogenezi
- trias — 1) **acidóza**, 2) **ketóza**, 3) **hyperglykemie** (menší než u komatu bez ketoacidózy)
- **patogeneze**:
  - nedostatek inzulinu → nadměrná β-oxidace + přehlcení Krebsova cyklu → hromadění acetyl-CoA → ketogeneze → tvorba a hromadění silných organických kyselin (ketokyselin) → vznik MAc se zvýšením AG
  - hyperglykemie → osmotická diuréza → dehydratace → hypotenze, hypovolemie → cirkulační selhání

  CAVE, anionty silných organických kys. jsou aerobně metabolizovány za spotřeby $H^+$, označujeme je jako **„potenciální hydrogenuhličitany" —** rychlá terapie s metabolizací těchto látek představuje **riziko zvratu z acidózy do smrtící alkalózy**
- **kompenzace KAc:**
  1. **hydrogenuhličitanové a další pufry plazmy → BE je tak jako u každé MAc negativní,** ale zde se nejedná o absolutní nedostatek, nýbrž o relativní nedostatek, a to právě kvůli tomu, že hydrogenuhličitany navázaly přebytečné $H^+$
  2. **za 12-24 h rozvoj kompenzace respiračním systémem — hyperventilace (Kussmaulovo dýchání)**
  3. **korekce ledvinami za 5-7 dní — zvýšená exkrece $NH_4^+$ + zvýšené vylučování netěkavých organických kyselin → acidifikace moči**
  4. **v játrech se upřednostňuje syntéza glutaminu Gln**
- **příznaky ketoacidózy:**
  - CNS — poškození neutonů nízkým pH
    - neklid, třes
    - poruchy reflexů
    - psychické změny
    - kóma
  - KVS
    - negativní ino- a chronotropní účinek — kompenzováno katecholaminy
    - **riziko arytmií — dáno účinkem katecholaminů**
    - **vazokonstrikce žil — riziko objemového přetížení srdce a edému plic**
    - vazodilatace arteriol
  - ionty
    - hypoglykemie (kvůli ↓pH $K^+$ vystupují z buněk a potom jsou močí vyloučeny)
- **finální stádium — ketoacidotické kóma (denaturační účinek ↓pH, selhání oběhu)**
- pricipy léčby:
  1. **rehydratace**
  2. **prevence mozkového edému** — nesmí být rychle snižována osmolarita
  3. **prevence zvratu acidózy do alkalózy** — pomalá úprava + kontraindikován $HCO_3^-$
  4. **prevence iontového rozvratu** — riziko hypokalemie při úpravě pH

## 3. Laktacidocitké kóma

- nevyskytuje se často — vyskytuje se u diabetiků (DM II) léčených PAD **biguandiny**
- riziko je vyšší při současném **onemocnění ledvin, jater nebo** srdce (ledviny hrají roli v MAc, játra hrají roli v utilizaci latkátu, srdce hraje roli v utilizaci laktátu) + dále stavy s **tkáňovou hypoxií** (protože u nich je zvýšená tvorba laktátu)
- **glykémie je zvýšená mírně**, hyperosmolarita je mírná
- **příznaky:**
  1. **hyperlaktatemie v krvi nad 6–8 mmol/l** (norma do 1,6 mmol/l)
  2. **mírná hyperglykémie**
  3. **těžká MAc s pH 6,8; ↓BE**
  4. **slabost, únava, poruchy vědomí, spavost, kóma**
- léčba — **absolutní indikace k hemodialýze**, bývá často smrtelná

## 4. Hypoglykemické kóma

- hypoglykémie (glykemie pod 3,4 mmol/l) je důsledek **absolutního** (předávkování) nebo **relativního** (nedodržování stravovacích návyků) **nadbytku inzulínu** nebo **snížené dodávky potravy po dávce inzulinu**, **nadměrné námahy**, **alkoholu atd.**
- rozvíjí se v rámci min až h

  CAVE, hypoglykemie se dá splést s opilostí, epileptickým záchvatem nebo CMP (například na neurologickém oddělení, kde pacientovi podali inzulin, ale nepohlídali, aby se najedl)
- příznaky:
  - CNS — hrozí ireverzibilní poškození mozku
    - neklid, třes, hlad… při poklesu pod 3,2 mmol/l
    - poruchy kognitivních funkcí při poklesu pod 2,8 mmol/l
    - vážné poruchy vědomí až koma při poklesu pod 2,0 mmol/l
  - z masivní aktivace SNS (je stejně opožděná kvůli neuropatiím)
    - tachykardie, palpitace
    - bledost
    - spocená kůže
    - úzkost
- kompenzace — aktivace sympato-adrenálního systému, vyplavení hyperglykemizujících hormonů
- terapie — podání glukózy

# 125 — Diabetes mellitus — chronické komplikace

**METABOLICKÉ PŘÍČINY VZNIKU, PŘÍKLADY, MANIFESTACE, DŮSLEDKY.**

# Chronické komplikace DM

- **specifické komplikace** – retinopatie, neuropatie, nefropatie, diabetické mikroangiopatie
- **nespecifické** – ateroskleróza, diabetické makroangiopatie, infekce, katarakta

## Metabolické příčiny vzniku komplikací

- chronické změny u diabetu jsou následky **chronické hyperglykemie**
- **v patogenezi se uplatňuje: — kromě následujících i polyoly a ROS**

### 1. neenzymová glykace proteinů, lipidů i NK

- při chronické hyperglykémii dochází k neenzymatické **vazbě glukózy k aminoskupině AMK v proteinech**
  - **zprvu** vznikají **časné produkty glykace —** tento stav je reverzibilní
  - **později** vznikají **pozdní konečné produkty glykace (AGE)**
- **glykace mění strukturní, funkční** i **imunologické vlastnosti** a vyvolávají tak **poškození buněk a tkání**
- stanovení **hladiny glykovaného Hb ($HbA_{1c}$)** vypovídá o stavu a průběhu diabetu (popř. o úspěšnosti terapie) a vzhledem k tomu, že ery přežívají cca 120 dní, tak vypovídá o průběhu diabetu za poslední 2-3 měsíce
- důsledky:
  1. **glykovaný $HbA_{1c}$** — má vyšší afinitu ke $O_2$ + navíc nedostatek inzulinu vede k ↓2,3-BPG → výsledkem je **horší uvolňování $O_2$ pro tkáně**
  2. **postižení kolagenu** — tendence k zesíťování kolagenu ve stěně cév → **snížení pružnosti cév**
  3. **AGE ve velkých cévách váží LDL** — tím zvyšují obsah cholesterolu v intimě → postižení cév
  4. **glykace bazální membrány kapilár** — vede k navázání albuminu a dalších proteinů → výsledkem je skleróza kapilár → **diabetické mikroangiopatie**
  5. **AGE se vážou na receptory** endotelu, monocytů, makrofágů, mezangiálních buněk, lymfocytů → to vede ke ↑produkci cytokinů, ↑permeability kapilár, proliferaci fibroblastů a syntéze extracelulární matrix, tzn. **protrombofilnímu stavu endotelu**
  6. **AGE mění antigenitu různých povrchů** → poškození buněčnou i protilátkovou imunitou, ukládání imunokomplexů

### 2. intracelulární hyperglykémie a vznik polyolů

- způsobuje tvorbu **sorbitolu** a **fruktózy —** ty jsou osmoticky aktivní → vede to k nasátí vody do buněk → **osmotické postižení buněk** + **nahromadění sorbitolu poškozuje iontové pumpy**
- toto postižení se týká buněk těch tkání, které **nevyžadující k přísunu glukózy inzulin (tj. inzulin independentní** — **nervová tkáň, oční čočka**, ledviny, cévy)
- **důsledky ICT hyperglykémie:**
  1. **poškození Schwanových buněk → periferní neuropatie**
  2. **poškození pericytů kapilár v sítnici → aneurysma cév v sítnici**
     - pericyty jsou buňky obklopující endotelie kapilár v mozku → **retinopatie**
  3. **hromadění sorbitolu v oční čočce** — to vede k zadržení vody → tím je porušena transparentnost oční čočky → **katarakta**

# Chronické poškození tkání

## Nervový systém

- nervový systém je poškozen **1) na podkladě mikroangiopatií** a **2) na podkladě působení chronické hyperglykemie na Schwanovy buňky → demyelinizace**

### a) Somatický NS

- **<u>periferní neuropatie</u>**
  - porucha aferentních nervů vede k:
    1. parestezii — porucha čití, mravenčení, brnění
    2. hyperestézii — snížená citlivost na chlad, teplo, bolest, vibrace...
    3. dysestézii — velmi nepříjemné až bolestivé pocity pálení, brnění
  - porucha eferentních nervů vede k:
    4. svalové slabosti
    5. diabetické amyotrofii — atrofie kvůli poruše inervace
- důsledky nervově cévních změn:
  1. **bércové vředy** — kvůli flebotrombóze, varixům, a porušené mikrocirkulaci
  2. **diabetická noha** — vzniká, protože, při neuropatii je špatná inervace svalů (meziprstních) udržujících nožní klenbu → porucha klenby → hlavičky metatarzů tlačí k podložce → chronická ischemie + se přidává snížená citlivost k poranění + se přidává zhoršené hojení → vzniká ulcerace, gangréna na noze, hluboká infekce, osteomyelitida → amputace
  3. **syndrom modrého palce** — důsledek opakovaných ateroembolií
  4. **diabetická artropatie a Charcotův kloub** — těžké artrotické poškození většího kloubu, které vzniká jeho nadměrný přetěžováním při porušeném vnímání bolesti

### b) Autonomní NS

- **převážně u DM I**
- podílí se spolu s vaskulárními změnami na potížích KVS, GIT, močopohlavního systému a sexuální dysfunkci
- důležité jsou hlavně:
  1. bezbolestné ICHS u diabetiků
  2. opožděná reakce SNS na hrozící hypoglykemii → riziko vzniku hypoglykemického šoku (akutní stav)
- další důsledky poruch ANS:
  3. klidová tachykardie, arytmie
  4. ortostatická hypotenze — nedostatečná reakce SNS
  5. impotence — kvůli porušené PSNS inervaci penisu (nechopnost erekce)
  6. inkontinence moči — kvůli porušené inervaci močového měchýře

# Cévní systém

- poruchy dělíme na:
  1. mikroangiopatie — hlavně u DM I — retinopatie, nefropatie, neuropatie
     - diabetická nefropatie je nejčastější příčinou smrti u DM I
  2. makroangiopatie — hlavně u DM II — ateroskleróza koronárních a periferních tepen
     - ateroskleróza je nejčastější příčina smrti DM II

## Mikroangiopatie

- vzniká kvůli AGE, které se váží na bazalní membránu, i kvůli ROS

1. **Retinopatie**
   - vede ke zhoršenému vidění a slepotě
   - dělíme na poškození:
     a) **neproliferační —** vznikají mikroaneuryzmata → ↑permeability → průnik proteinů
     b) **proliferační —** vznikají nové, ale abnormální cévy → praskají → hemoragie
2. **Diabetická nefropatie**
   - je **porušena bazální membrána** — je ztluštěná
   - časem dochází i ke **skleróze glomerulů** (kvůli přeměně mesangiocytů na mesangioblasty produkující extracelulární matrix)
   - závažnost posuzujeme podle **proteinurie** → pokud je jen mikroalbuminurie je to reverzibilní stav a je nutná razantní terapie diabetu a snížení glykémie, pokud je už manifestní proteinurie → ireverzibilní poškození
   - rozvoj nefropatie urychluje arteriální hypertenze
3. **Neuropatie (viz výše)**

## Makroangiopatie

- DM je jedním z hlavních rizikových faktorů aterosklerózy
- ateroskleróza s trombózou → ICHS a CMP — nejčastější příčiny smrti diabetiků
- příčinou aterosklerózy je kromě změn cév (například kvůli glykaci kolagenu a ukládání LDL do intimy) také **hyperlipidémie** a **↓HDL**; trombóza je zapříčiněna trombofilním charakterem cév a zvýšenou tvorbou $TXA_2$

### Tromboembolické riziko

- hyperglykémie podporuje **tvorbu plazmatických proteinů obsahujících sacharidy** — fibrinogen, haptoglobin, koagulační faktory V a VIII → zvýšena pohotovost ke srážení a viskozita krve

# GIT

- jsou důsledkem polyneuropatií
- **poruchy motility jícnu, žaludku, tenkého i tlustého střeva** → predispozice k zácpě či průjmům, ileus
- **steatóza jater** → jaterní cirhóza → riziko hepatocelulárního karcinomu

# Imunita

- kvůli pozměnění antigenity v důsledku AGE, kvůli glykaci membránových proteinů → zhoršení nespecifické imunity (jako porucha migrace a fagocytózy) i humorální imunity → **vyšší náchylnost k infekcím + zhoršené hojení ran**

# Oční čočka

- **katarakta** kvůli hromadění sorbitolu (polyoylů) nasávajícího vodu do oční čočky

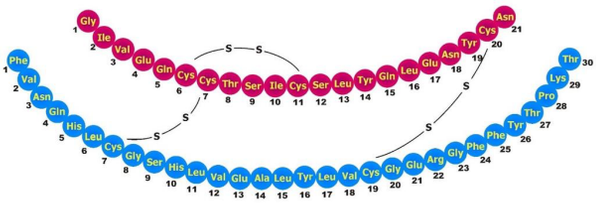
# 126 — Inzulinová rezistence

**PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ, CÍLOVÉ TKÁNĚ INZULINU, PŘÍČINY, URČENÍ, NÁSLEDKY; OBEZITA A INZULINOREZISTENCE, HYPERTENZE A INZULINOREZISTENCE.**

# Inzulin

= peptidový hormon složený ze 2 řetězců (A a B) spojených disulfidickými můstky

- je produkován **β-buňkami** Langerhansových ostrůvků pankreatu
  1. pre-proinzulin — v ER odštěpen signální peptid a vzniká proinzulin
  2. proinzulin — v GK zabudován do sekrečních vezikul a v nich štěpen
  3. inzulin — v sekrečních granulech spolu s Zn a C-peptidem



- **stimulace sekrece — ↑glykemie** (méně taky AMK, n. X., sekretin, glukagon)
- **inhibice sekrece — katecholaminy, somatostatin**
- cílové tkáně — tzv. **inzulin dependentní tkáně** (kromě GLUT 1 mají i GLUT 4):
  1. **játra** — inhibuje glukoneogenezi a glykogenolýzu, βoxidaci a ketogenezi, podporuje glykolýzu, glykogenezi, lipogenezi
     - játra mají kromě GLUT 1 a GLUT 4 i GLUT 2 a GLUT 7
  2. **svaly** — podporuje glykolýzu, glykogenezi a proteosyntézu
  3. **tuk** — podporuje lipogenezi, stimuluje LPL odštěpující MK z VLDL a chylomikronů
- hyperinzulineme vede k hypercholesterolemii — inzulin ↓cAMP, čímž se aktivuje HMP-CoA-reduktáza, a tak se zvyšuje syntéza cholesterolu

# Inzulinorezistence

**= snížená schopnost tkání reagovat na inzulin — normální množství inzulinu vyvolá subnormální (sníženou) odpověď**

- na subnormální odpověd reagují β-buňky pankreatu zvýšením hladiny inzulinu (**hyperinzulinemii**) tak, aby překonaly sníženou odpověď
  - hyperinzulinemie bývá zprvu postprandiální, později bývá i bazální (hladina inzulinu se nestihne vrátit zpět na normální hodnotu
- časem dochází k tomu, že se β-buňky pankreatu vyčerpají a nejsou schopny na hyperglykémii odpovědět zvýšenou sekrecí inzulinu
- **inzulinorezistence často doprovází metabolický syndrom a je hlavním předpoklacem pro vznik DM II**
- **inzulinorezistenci dělíme na:**

I. **primární inzulinorezistence** — k té může dojít buďto vlivem polygenních **mutací inzulinového receptoru** nejčastěji vlivem mutacích na postreceptorové úrovni (porucha ICT signální dráhy pro inzulin)

II. **sekundární inzulinorezistence** — následek hormonálních a metabolických změn při **obezitě centrálního** typu (zvýšení aktivity kortikoidů, hyperinzulinémi, ↑hladiny katecholaminů, poruchy inkretinů, hyperglykémie, hypertriacylglycerolémie) nebo autoprotilátek proti inzulinovému receptoru

# I. Primární inzulinorezistence

- je dána dědičně — v naprosté většině případů **polygenní dědičnost** (více genů je důvodem inzulinorezistence)
- nejčastěji se jedná o mutace genů na postreceptorové úrovni (tedy v signální dráze)
- obecně můžeme příčiny primární inzulinorezistence rozdělit na:
  1. **prereceptorové příčiny** — mohou to být genetické poruchy funkce β-buněk (vzácné)
  2. **receptorové příčiny** — mohou to být mutace inzulinového receptoru (vzácné)
  3. **postreceptorové příčiny** — nejčastější, příčinou může být:
     1. polymorfismus genu pro IRS-1 (insulin receptor substrate 1)
        - jedná se o gen kódující protein signální kaskády — ten hraje klíčovou roli v přenosu signálu z navázeného inzulinu či IGF-1 pro intracelulární cesty (fosfatidyl-inozitol-3-kinázu, proteinkinázu B, Erk a MAP kinázu)
     2. polymorfismus genu kódujícího glykogen-syntázu
        - glykogen-syntáza je enzym, který katalyzuje spojování molekul glukózy, čímž prodlužuje polymerní molekulu glykogenu
     3. mutace genů pro GLUT
- ve výsledku tedy mohou nastat tyto změny:
  A. tvoří se defektní inzulin kvůli porušené sekreci inzulinu z β-buněk
  B. mutace receptoru, takže se inzulin nenaváže
  C. mutace receptoru, takže se inzulin naváže, ale nezmění jeho konformaci
  D. porucha signální kaskády kvůli poruše druhých poslů
  E. porucha v GLUT, takže přestože se inzulin naváže a proběhne signální kaskáda, nevyvolá se daný efekt
  F. porucha glykogen-syntázy

# II. Sekundární inzulinorezistence

= důsledek metabolických nebo hormonálních změn

- příčiny:
  1. **chronický stres, nebo chronický zánět (infekce)** — ty způsobují přes aktivaci sympatoadrenálního systému vyplavení kortizolu → kortizol zvyšuje glykémii, a tedy časté vyplavování kortizolu působí na β-buňky, které musí často vyplavovat inzulin → v chronickém důsledku dochází k down-regulaci a ke snížené expresi inzulinových receptorů — kortizol tedy zhoršuje inzulinovou rezistenci
  2. **obezita centrálního typu + nedostatek fyzické aktivity** — viscerální tuk je zdrojem různých hormonů a působků, mimo ně je zdrojem i 11-beta-HSD-1, což je enzym, který konvertuje neaktivní kortizon na kortizol, tzn. recykluje kortizol
     - zvýšená produkce kortizolu v adipocytech zhoršuje inzulinovou rezistenci, protože kortizol stimuluje lipolýzu, a také se kortizol dostává ze splanchnické oblasti portální žilou do jater, kde přispívá k hepatální inzulinorezistenci, protože stimuluje glukoneogenezi
  3. **tvorba autoprotilátek proti inzulinu**
  4. **urémie**
  5. **jaterní cirhóza**
  6. **poruchy ABR**
  7. **vliv léků**
  8. **Cushingův syndrom**
  9. **akromegalie, feochromocytom, tyreotoxikóza**
  10. **hyperglykémie (diabetes)**

## Následky inzulinorezistence

1. **hyperinzulinemie**
2. **dyslipoproteinemie (hypercholesterolemie)**
3. **esenciální arteriální hypertenze**
4. **DM II**
5. **centrální obezita a metabolický syndrom**
6. **hyperurikemie (rozvoj dny)**
7. **poruchy hemokoagulace — protrombofilní stav (je ↑PAI-1)**
8. **KVS onemocnění**

## Obezita a inzulinorezistence

- následky můžeme pozorovat na různých tkáních:
  - **tuk —** inzulinorezistence vede ke zvýšení lioplýzy a snížení lipogeneze → chronické ↑MK v oběhu → to působí lipotoxicky na řadu tkání…
  - **Játra —** ↑ přísun MK vede k vyšší β-oxidaci, tím se vytváří více substrátu pro glukoneogenezi → vede to k ↑glukoneogenezi (tomu přispívá i kortizol) + ↑syntéze TAG → **hyperglykémie** + **nealkoholické jaterní steatóze** (s rizikem přechodu do steatofibrózy až cirhózy)
  - **svaly** — ↑přísun MK snižuje vychytávání glukózy → zhoršení inzulinorezistence
  - **cévy** — ↑MK vede k hromadění lipidů v jejich stěně, což je základem pro rozvoj **aterosklerózy** → ICHS a CMP
  - **myokard** — ↑TAG v kardiomyocytech **snižuje čerpací funkci srdce → riziko srdečního selhání**
  - **pankreas** — ↑MK přímo poškozuje β-buňky → **zvyšuje jejich apoptózu a snižuje sekreci inzulinu**

## Hypertenze a inzulinorezistence

- štíhlí lidé s hypertenzí mají až v 50% inzulinovou rezistenci a obézní diabetici (DM II) mající hypertenzi, mají vždy inzulinovou rezistenci
- příčiny:
  1. **inzulin stimuluje produkci NO** — při inzulinorezistenci je endoteliální dysfunkce charakteristická sníženou schopností syntézy NO, a tudíž zhoršenou vazodilatací cév
  2. **hyperinzulinémie** doprovázející inzulinorezistenci **nadměrně aktivuje SNS** → ↑SV (↑TF a kontraktility), ↑R → hypertenze
  3. **hyperinzulinémie zvyšuje retenci vody a $Na^+$ v ledvinách** → hypervolémie → aby nedošlo k edémům a srdečnímu selhání kvůli nadměrné retenci Na a vody, je nutné tuto retenci kompenzovat zvýšenými ztrátami ledvinami, a to je možné pouze za předpokladu zvýšení tlaku → hypertenze (tzn. je to daň za ochranu před nadměrnou hypervolémií)
  4. **hyperinzulinémie má trofické účinky na cévní stěnu** → proliferace a hypertrofie → ↑R → hypertenze

## Dg. inzulinorezistence

1. **hladina inzulinu (inzulinemie)** a hladina **C-peptidu —** odráží inzulinovou rezistenci, dá se stanovit **radioimunoanalýzou**
2. **euglykemický hyperinzulinový clamp —** test, kdy pacientovi podáváme do jedné žilní linky konstantní hladinu inzulinu a do 2. žilní linky podáváme glukózu tak, aby byla jeho glykémie v normálním rozmezí (3,4–5,6 mmol/l) — u pacienta s inzulinovou rezistencí bude zapotřebí méně glukózy (bude menší spotřeba) na to, aby se udržela normální glykémie
3. **orální glukózový toleranční test (oGTT)** — 75 g glukózy p.o., odběry krve na stanovení glykémie — pokud se po 2 h zvýší glykemie nad 7,8 mmol/l, značí to porušenou toleranci glukózy, pokud je glykemie vyšší nebo rovna 11,1mmol/l, jedná se o DM

- v **praxi k dg. stačí** přítomnost 2 a více zmíněných poruch a laboratorních abnormalit (například centrální obezita a esenciální hypertenze nebo KVS onemocnění a DM2)
- základní triádu metabolického syndromu tvoří 1) **vyšší krevní tlak**, 2) **dyslipidemie** (zvýšená hladina triglyceridů) a 3) **snížená hladina HDL-cholesterolu v plazmě**
- dalšími rizikovými faktory jsou porušená tolerance glukózy, hypomagnezemie, hyperurikemie atd.

## Léčba inzulinorezistence

- musí být komplexní, musí zahrnovat ovlivnění všech rizikových faktorů
- nefarmakologická léčba zahrnuje:
  - **snížení tělesné hmotnosti a dostatečná tělesná aktivita** — zlepšují senzitivitu na insulin, snižují hladinu TAG a snižují riziko KVS onemocnění
    - redukční strava spočívá ve snížení energetického příjmu a rozložení jídel během dne — celkodenní energetická hodnota potravin by měla být 6000 kJ a méně
    - fyzická aktivita 30-45 min 3x až 4x týdně, základem je běžný pohyb, například chůze v rychlejším tempu, práce na zahradě, jízda na kole aj.
  - **snížení příjmu alkoholu** — muži do 30 g/den, ženy do 15-20 g/den
  - **omezení příjmu solí** — do 5-6 g/den
  - **zvýšená konzumace zeleniny** — příjem vitamínů a vlákniny
  - **snížení celkového příjmu tuků** – hlavně živočišný tuk, rostlinný tuk by se měl omezit na 7-10% kalorického příjmu
  - **zanechání kouření**
- farmakolofická léčba zahrnuje:
  - **antiobezitika** – siutramin, což je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, a orlistat, specifický dlouhodobě působící inhibitor lipáz zažívacího traktu
  - **thiazolidindiony**, **metformin** která ovlivňují inzulinovou resistenci
  - **perorální antidiabetika** – akarbóza
  - **hypolipidemika** – statiny u osob v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění, kombinace statinů s fibráty u pacientů, u kterých nejsou monoterapií dosaženy optimální výsledky
  - **antihypertenziva** – diuretika, β-blokátory, blokátory kalciového kanálu, ACE-inhibitory, AT1-blokátory; málokdy se vystačí s monoterapií, většinou kombinace léčiv

# 127 — Urgentní stavy vzniklé z endokrinních příčin

**PORUCHY HYPOTHALAMU, NADLEDVIN, ŠTÍTNÉ ŽLÁZY A PŘÍŠTÍTNÝCH TĚLÍSEK, SLINIVKY — VIZ TÉŽ OTÁZKU 68**

# Poruchy hypothalamu

## 1. Akutní diabetes insipidus (centrální typ)

- etiopatogeneze
  1. akutní vznik — po neurochirurgickém traumatu či operaci
  2. akutní zhoršení — vynechání substituce desmopresinem u nemocných s DI
  3. spolupodíl hyperglykémie, tubulárního poškození (manitol, kontrastní látky, myoglobinurie)
- **projevy —** polyurie, polydipsie, nykturie
  - hyperosmolární **dehydratace** (hypernatrémie), dehydratace buněk a **svraštění buněk**
  - arteriální hypotenze
  - cirkulační šok a ztráta vědomí

## 2. Hypopituitární krize

- etiologie:
  1. **pituitární apoplexie (CMP v hypofýze) — ischémie, či hemoragie, úraz hypofýzy** (po porodu, při adenomu + trauma, operace, antikoagulační, fibrinolytická léčba, stimulační testy s liberiny)
  2. **akutní dekompenzace chronického hypopituitarismu** při akutním onemocnění (infekce, trauma, operace, IM, CMP)
- klinický obraz — bolesti hlavy, nauzea, zvracení, porucha zraku (diplopie, výpadek zorného pole), křeče, poruchy vědomí, hypotenze, hypoventilace, řídké axilární a pubické ochlupení

## 3. Sheehanův syndrom

- **hypofýza během těhotenství hypertrofuje** → zvýšení metabolismu a závislosti na dostatečném průtoku krve a dodávce $O_2$
- **<u>při porodu ztráta krve</u> → poporodní hypotenze → ↓průtoku krve portálním oběhem hypofýzy → poškození až nekróza** (nekróza 90% funkční tkáně je tzv. Sheehanův syndrom)
- příznaky:
  - ↓prolaktin → porucha laktace
  - ↓FSH, ↓LH → amenorea po šestinedělí, ztráta ochlupení
  - ↓TSH → hypothyreóza (zimomřivost, somnolence, apatie)
  - ↓ACTH → hypofunkce kůry nadledvin → ↑unavitelnost, hypotenze, ↓odolnost na zátěž

# Poruchy kůry nadledvin

## 1. Akutní Addisonská (adrenokortikální) krize

- příčiny:
  1. akutní krvácení do nadledvin u pacientů s dlouhodobě sníženou funkcí nadledvin
  2. náhlým vysazením kortikosteroidů
  3. nadměrný stres
  4. trauma
  5. operace
  6. infekce
  7. nekróza u menignokokových infekcí (protože k DIC v kůře nadledvin je tvz. Waterhouse-Friedrichsenův syndrom)
- příznaky — vyplývají z nedostatku glukokortikoidů a mineralokortikoidů
  1. **šokový stav s tachykardií**
  2. **↑TT, ↑DF, ↑TF**
  3. **hyponatremie (↓$Na^+$)**
  4. **hyperkalemie (↑$K^+$) → MAc**
  5. **hypoglykemie → hypoglykemické kóma**
  6. **slabost, nauzea, vomitus (dehydratace)**
  7. **dehydratační šok** — dehydratace → renální insuficience → hyperazotemie → koma **+ z dehydratace hypotenze a život ohrožující cirkulační šok**

# Poruchy štítné žlázy

## 1. Hyperthyreóza — tyreotoxická krize

= náhlé masivní vyplavení hormonů štítné žlázy nebo náhlý pokles TBG (tyroxin-binding globulin)

- není korelace mezi hladinou hormonů a závažností krize

- příčiny — tyreopatie (Graves-Basedowova choroba, toxický adenom, polynodózní struma), **operace**, **infekce**, **trauma**, porod, podání jodovaných kontrastních látek, vynechání tyreostatik
- projevy:
  - TT až 41°C
  - kardiální insuficience — sinusová tachykardie, tachyfirbilace → srdeční selhání
  - průjem + profuzní pocení → dehydratace → hypovolemický šok
  - kůže vlhká, horká, exoftalmus
  - svalová adynamie

## 2. Hypothyreóza — myxedémové kóma

- příčiny — tyreopatie (**atrofická autoimunitní tyreoitida**, **ozařování štítné žlázy**), **vynechání substituce T4**, akutní onemocnění (**trauma**, **infekce**, **sepse**, **CMP**, **operace**, **krvácení**, dehydratace), podchlazení, sedativa, encefalopatie
- postihuje spíše starší osoby; vystupňované příznaky — hypotermie (až pod 30°C), bradykardie, hypotenze, bradypnoe, myxedém (edém z mukopolysacharidů v podkoží)
- mortalita 50-70%

# Poruchy příštítných tělísek

## 1. Hypokalcemie (↓$Ca^{2+}$)

- příčiny:
  1. **hypoparathyreóza** (po operacích pro hyperparathyreózu nebo chyba při operaci štítné žlázy, AIO hypoparathyreóza, deficit Mg, ozáření krku, léčba radiojódem)
  2. **akutní pankreatitida, sepse, renální insuficience, hepatopatie, malabsorpce,** nedostatečná substituce Ca či vitaminu D, citráty v transfuzích, **hypoalbuminemie**, **rhabdomyolýza**, léky (fenytoin, ketokonazol)
- projevy:
  - **parestezie, tetanie, generalizované křeče**
  - trofické změny na oční čočce **(katarakta)** i v kůži, nehtech, vlasech, zubech
  - **psychické změny**
- **hyperfosfatemie** vede k hypokalcemii

## 2. Hyperkalcemie (↑$Ca^{2+}$)

- příčiny:
  1. endokrinní — primární hyperparathyreóza, hyperthyreóza, Addisonova choroba
  2. metabolické — milk-alkalic syndrom, intoxikace vitaminem D i A, familiární hypokalciurická hyperkalcemie, imobilizace
  3. maligní — metastázy na kostech, myelom (IL-6), lymfomy (kalcitriol), solidní karcinomy (PTHrP)
  4. granulomatózní — sarkoidóza, TBC, berylióza
  5. lékové — Ca, vitamin D i A, thiazidy, lithium, tamoxifen, tyroxin
- projevy:
  - kosti — **demineralizace** → **osteoporóza** → fragilita kostí → častější zlomeniny
  - ledviny — **hyperkalciurie** → **nefrolitiáza + nefrokalcinóza** (pokles funkce tubulů až selhání)
  - srdce — **kalcifikace v srdci (chlopně) + arytmie až zástava v systole, zkrácení QT, bradykardie**
  - cévy — riziko **aterosklerózy** (kalcifikace plátů, destabilizace)
  - GIT — **žaludeční vředy**, **pankreatitida**, **cholelitiáza**
  - CNS — apatie, deprese, halucinace, paranoia, dezorientace

# Jaterní selhání

- játra inaktivují mnohé hormony — při snížení jejich funkce může dojít k hormonální nerovnováze
- u mužů snížená clearence androgenů → větší konverze na estrogeny → **gynekomastie**, **řídne ochlupení, poruchy potence, atrofie varlat**
- u žen **poruchy menstruačního cyklu**
- vznik **pavoučkovutých névů** (důsledek hyperestrogenismu)
- změny v metabolismu hormonů se mohou projevit i v **poruchách hormonů GIT**
- snížená inaktivace aldosteronu → vznik **sekundárního hyperaldosteronismu a retence Na a vody**

# Poruchy pankreatu

## KOMATA U DM

# 128 — Patofyziologie osteoporózy

**PŘÍČINY, ROZVOJ, DŮSLEDKY.**

# Fyziologie kostí

- funkce kostí:
  1. **mechanická opora a ochrana orgánů**
  2. **hematopoéza v kostní dřeni**
  3. **zásobárna Ca a fosfátů, vliv na metabolismus Ca, P, Mg, Na**
- typy kostní tkáně:
  A. **kompaktní (70%)** — komplex lamel s centrální kanálkem (Haversův systém) vlastní cévní zásobení
  B. **spongiózní (30%)** — trámčitá kost bez vlastních cév, výživa proniká difuzí z povrchu, metabolicky aktivnější

## Kostní remodelace

- kost je metabolicky velmi aktivní orgán — celoživotně probíhající přestavba (remodelace) → kontinuální odbourávání a novotvorba kosti (osteoblasty a osteoklasty)
- vrcholu kostní hmoty (PBM, peak bone mass) je dosaženo asi ve 25 letech
- účast osteoblastů, resp. osteocytů a osteoklastů
  - osteoblasty — novotvorba kosti — sekrece monomerů kolagenu a proteoglykanů základní substance → výsledkem je vznik osteoidů (zde se funkčně a tvarově mění na osteocyty)
  - osteocyty — svými výběžky komunikují mezi sebou a s osteoblasty (detekce mechanického zatížení kosti) + aktivní účast na přesunu minerálů ve stěně lakuny + mohou se reaktivovat v osteoblasty dle potřeby
  - osteoklasty — proteolytickými účinky a sekrecí kyselin resorbují kost, dlouhodobě zvyšují $Ca^{2+}$, participují na předávání informací osteoblastům cesou lokálních faktorů (prostaglandiny, růstové hormony, natrávené složky osteoidu)

### Remodelační cyklus

1. **resorpční fáze** — osteoklasty přilnou k povrchu, pomocí lysozomálních enzymů a kyselin vytvoří na povrchu **kavity**
2. **osteoblasty vyplňují kavity**
3. **mineralizační fáze (hydroxyapatitové krystaly)**

- **význam:**
  - adaptace tvaru a organizace struktury kosti na změny biomechanických sil
  - udržování homeostázy Ca 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

## Odbourávání kosti

- neprobíhá stejnosměrně
- **kompaktní kost se odbourává méně než spongiózní** — spongiózní se tak lépe láme
- převaha trámčité kosti v lopatce, pánvi, patní kosti, mandibule, distální části předloketních kostí, oblast krčku femuru
- při osteoporóze jsou **spongiózní kosti nejčastějším místem fraktury** — fraktury obratlů, předloktí, krček stehenní kosti

## Hormony regulující remodelaci

| hormon/cílový orgán | Kost | Ledviny | Střevo |
|---|---|---|---|
| **Parathormon (PTH)** | aktivace osteoklastů, ↑Ca, ↑fosfáty | resorpce Ca, tlumí resorpci fosfátů, stimuluje syntézu vit. D | resorpce Ca i fosfátů |
| **Kalcitonin** | inhibice osteoklastů, ukládání Ca do kostí | vylučování Ca i fosfátů | x |
| **Vitamin D** | mineralizace skeletu, vysoké hladiny naopak odvápňují | reabsorpce Ca i fosfátů | resorpce Ca i fosfátů |

- další hormony:
  1. **inzulin** — stimuluje syntézu kostní hmoty
  2. **androgeny, progesteron** — anabolický účinek na kost
  3. **estrogeny** — podpora novotvorby kosti (zvýšení počtu a funkce osteoblastů), proti resorpci
  4. **STH** — stimuluje aktivitu osteoblastů + zvyšuje vylučování Ca močí + zvýšené vstřebávání Ca ze střeva (výsledná bilance Ca je pozitivní)
  5. **thyroidní hormony (T3, T4)** — stimulují osteoblasty, stimulují syntézu osteoidu a mineralizaci, stimulují resorpci kosti zvýšení počtu osteoklastů → zvýšení hladiny vede k **hyperkalcemii**, **hyperkalciurii** a **osteoporóze**
  6. **glukokortikoidy (kortizol)** — ve vysokých koncentracích mají **katabolický** účinek — blokáda osteoblastů (snížena výstavba kosti), snížená resorpce Ca ze střeva + zvýšené ztráty močí, blokáda tvorby pohlavních hormonů (chybí estrogeny), oslabení svalové síly (chybí fyzikální aktivace remodelace kosti) → vede k negativním následkům pro kost
- lokální faktory regulující modelaci:
  1. zánětlivé cytokiny — ↑resorpce, ↓formace kosti
  2. prostaglandiny (například $PGE_2$) — ↑resorpce, ↑formace kosti
  3. růstové faktory — nepřímo ↑resorpci, ↑formace kosti
  4. vitamin C — zúčastňuje se na syntéze kolagenu a kyselých mukopolysacharidů
  5. vitamin K — potřebný pro biosyntézu **Ca-vážících proteinů**
  6. vitamin A — podporuje osteoklasty v osteoresorpci kosti

# Osteoporóza

= chronické progredující systémové onemocnění skeletu charakteristické **úbytkem normálně mineralizované kostní hmoty** a **porušenou stavbou kostí**

- **pozorujeme nerovnováhu mezi odbouráváním (resorpcí) a syntézou kostní hmoty**
- **osteoporóza vede ke zvýšené fragilitě kostí → větší riziko fraktur** (kompresivní zlomeniny obratlů, úrazové zlomeniny distálního předloktí nebo krčku femuru…)
- porušena je zejména trámčitá (spongiózní) kost
- faktory rozvoje:
  - genetické — defekty kolagenu, receptorů, pozitivní RA
  - etnické — častěji běloši
  - pohlaví — častěji ženy, u mužů při vyšším vzrůstu silnější kortikalis
  - hormonální — po menopauze
  - metabolické — nedostatek Ca
  - životní styl — nedostatek pohybu, složení potravy (nadměrný přívod fosfátů v citrusích…)

## Klasifikace osteoporózy

### I. Primární osteoporóza

- nevzniká jako důsledek jiného základního onemocnění — je častější
- může být idiopatická (tzn. příčina není sekundární a primární nelze určit)

1. **Postmenozapuzální osteoporóza (typ I)**
   - **úbytek estrogenů** — ty zvyšují počet a funkci osteoblastů a tlumí kostní resorpci
   - nejčastěji ženy (6x častěji) 55-65 let
   - osteoporózu nacházíme zejména v kosti spongiózní (typicky zlomeniny dolního předloktí a obratlů), dlouhé kosti jsou ještě vyplněny tukem (žlutá kostní dřeň)
   - zvýšená zvýšená koncentrace Ca v krvi → **tlumí sekreci PTH** → což dále vede ke snížené tvorbě kalcitriolu → klesá absorpce Ca ze střeva i mineralizace kostí
2. **Senilní (involuční) osteoporóza (typ II)**
   - **nejčastěji po 70. roku — ženy 2x častěji jak muži**
   - **základním patogenetickým faktorem je nedostatek vitaminu D** — kvůli ↓příjmu v potravě + kvůli tomu, že se v kůži a ledvinách stářím hůře syntetizuje → klesá resorpce ve střevě
   - naopak budeme pozorovat ↑iPTH (imunoreaktivní PTH)
   - osteoporotický proces probíhá jak ve spongiózní, tak kompaktní kosti (typicky zlomenina krčku stehenního a dlouhých kostí)

### II. Sekundární osteoporóza

- vzniká v důsledku jiného základního onemocnění — méně častá

1. **u endokrinopatií — hyperparatyreóza, hypertyreóza, hyperkortikalismus** (Cushingova choroba) — kortizol snižuje syntézu pohlavních hormonů → nedostatek estrogenu; snižuje aktivitu osteoblastů, snižuje resorpci Ca v střevě
2. **poruchy výživy (malnutrice)** — nedostatek Ca a vitaminu D
3. **chronická renální insuficience** → retence fosfátů → hypokalcémie → stimulace příštítných tělísek → **sekundární hyperparatyreóza**
4. **imobilizace —** není aktivace remodelace kosti pohybem
5. **záněty —** revmatoidní artritida
6. **nádor —** myelom
7. **léky —** glukokortikoidy, tyreoidní hormony, cytostatika

## Dělení osteoporózy dle Bolleta

I) Primární osteoporóza

**1. snížená osteogeneze**

2. zvýšená osteoresorpce — primární odbourávání depozit minerálů
   - snížená tvorba osteoidu
   - primární odbourávání matrix
   - současné odbourávání minerálů a matrix

**II) Sekundární osteoporóza**

1. snížený přívod Ca
2. defektní mineralizace
3. zvýšená resorpce minerálů z kosti
4. ↑vylučování Ca

## Rizikové faktory osteoporózy

### A) neovlivnitelné

1. pohlaví — ženské pohlaví
2. věk — po menopauze (častěji u časné), pozdní menarche
3. genetické vlivy
4. etnicita a drobná kostra
5. geografické podmínky

### B) částečně ovlivnitelné

1. onemocnění GIT
2. hyperkalciurie
3. endokrinopatie
4. iatrogenní příčiny

### C) zcela ovlivnitelné

1. výživa — nedostatečný přísun Ca či vitaminu D, nedostatečný pobyt na slinci
2. pohyb — nedostatek pohybu, sedavý způsob života, imobilizace
3. nadměrné pití alkoholu a kávy (kofeinu)
4. stres

- **prevence —** dostatečný přívod Ca v dietě, přiměřené zatěžování kosti pohybem, slunění, ↓zlozvyky

# Revmatická onemocnění

- **postihují pohybový aparát (klouby, svaly, páteř)**
- patří mezi nejrozšířenější choroby — nejčastější chronická zánětlivá revmatická onemocnění (revmatoidní artritida, systémový lupus erythematodes, ankylozující spondylitida) jsou spojena s **vyšším rizikem rozvoje osteoporózy**
- **faktory:**
  - zánětlivá onemocnění — působení prozánětlivých cytokinů (IL-6, TNF-α) → cytokiny zvyšují resorpci kosti
  - snížená fyzická aktivita nemocných – bolestivost kloubů, ztuhnutí
  - imunosupresivní léčba — vysoké dávky **glukokortikoidů**
  - **vyšší výskyt fraktu**r – hlavně vertebrálních deformit

## Revmatoidní artritida

= **systémové chronické zánětlivé AIO postihující zejména klouby** (ale i může postihnout i jiné orgány jako **kůži** či **plíce**) — protilátky – **RF (revmatoidní faktor) proti Fc fragmentu IgG**

- příčiny a patogeneze:
  1. **genetické — HLA DR1, HLA DR4**
  2. **zevní prostředí** — **bakteriální infekce, cigarety** → vedou ke změně antigenity kolagenu či vimentinu → pohlcení APC buňkami → stimulace CD4+ T-lymfocytů — ty stimulují B-ly k diferenciaci v plazmocyty a tvorbu autoprotilátek + produkují cytokiny (chemokiny), které přilákají zánětlivé buňky do kloubu
     - makrofágy produkují další prozánětlivé cytokiny → stimulují buňky synoviální membrány k proliferaci → vzniká tlustá, edematózní synoviální membrána s fibroblasty, myofibroblasty a zánětlivými buňkami → **zánět kloubu, poškození kloubu proteázami proti kloubní chrupavce**
       - prozánětlivé cytokiny také stimulují T-lymfocyty k produkci **RANKL** (proteinu na jejich povrchu) — osteoklasty mají **RANK** (RANK je receptor pro RANKL) → aktivace osteoklastů → **resorpce kosti**
       - prozánětlivé cytokiny postihují další orgány — IL-1 a IL-6 způsobují v hypothalamu **horečku**, **v kůži revmatické noduly, fibróza plic, poškození cév, katabolismus proteinů v kosterních svalech**
     - **autoprotilátky —** protilátka **revmatoidní faktor (RF)** – vytváří **imunokomplexy** → hromadí se v synoviální tekutině → **aktivují komplement**
- **pannus** — hypertrofovaná edematózní klkovitě zbytnělá synovie se zánětlivou infiltrací
- projevy:
  1. **destrukce kloubní chrupavky**
  2. **dekalcifikace kosti (oteoporóza)**
  3. **revmatické uzlíky** hlavně v podkoží — centrálně nekróza, kolem palisádovitě fibroblasty a mnohojaderné bb, periferně vrstva chronického zánětu
  4. **symetrická polyartitida —** začíná od periferie — klouby ruky, ranní ztuhlost, bolest
     - **často postižené klouby:**
       - **klouby na ruce (metakarpofalangeální) a na noze (metatarsophalangeální)**
       - později ramenní, kolení, tarzální, loketní
       - **příznaky — ranní ztuhlost, ulnární deviace, syndrom labutí šíje na ruce**

## Ankylozující spondylartritida (morbus Bechtěrev)

- **postihuje páteř** — postupná osifikace kloubních pouzder a vazů → ankylóza a ztuhlost
- vazba s HLA-B27
- v mladém věku, více u mužů
- bolesti zad, poruchy hybnosti páteře
- tvorba syndesmofytů, obratlová těla připomínají kvádr → na RTG obraz bambusové tyče
- mimokloubní potíže — uveiditida, perikarditida,…

## Systémový lupus erythematodes (SLE)

- **systémový**, že postihuje více orgánů, **lupus** je označení pro různé nemoci postihující kůži, **erythematodes**, že je kůže zčervenalá

= SLE je **chronické systémové AIO** postihující převážně ženy (tak jako většina AIO) a má široké rozmězí příznaků — dg. je, když splňuje 4 a více kritérií

- jedná se o chronickou reakci hypersenzitivity III. typu
- příčiny:
    1. genetické predispozice (jako jediná AIO)
    2. zevní prostředí — **UV záření, léky, kouření, traumata, infekce**
- **patogeneze** — UV záření (nebo jiný zevní faktor) poškodí DNA → apoptóza buněk ěpk organismus s genetickými predispozicemi pro SLE vyhodnotí antigeny z DNA a histonů jako cizorodé → **tvorba antinukleárních autoprotilátek → tvorba imunokomplexů** a jejich ukládání do stěny cév a do glomerulů → **aktivace komplementu → rozvoj zánětu (hlavně vaskulitida) v ledvinách, kloubech, kůži, srdci**
    - **tvorba protilátek proti ery a leu**
- projevy:
    - celkové — **únavnost**, **horečka**
    - kůže — **motýlovitý erytém** (zarudnutí ve tváří), erytém v dekoltu, vínově červená bříška prstů na rukou, fotosenzitivita
    - sliznice — **vředy** v dutině ústní, ností i na genitálu
    - serózy — **pleuritida**, **perikarditida**
    - klouby — **artralgie**, **artritidy** + **osteoporóza**
    - srdce — **perikarditida**, **myokarditida**, **endokarditida** (s tvorbou vegetací)
    - ledviny — **lupusová glomerulonefritida** s proteinurií
    - krev — **anemie**, **trombocytopenie**, **leukopenie** (podle toho, které buňky jsou zasaženy protilátkami)
    - další — **neuropsychické potíže, GIT potíže, zvětšení lymfatických uzlin (50%), hepatosplenomegalie (33%)**