Poruchy vnitřního prostředí

Poruchy objemu, osmolarity a tonicity

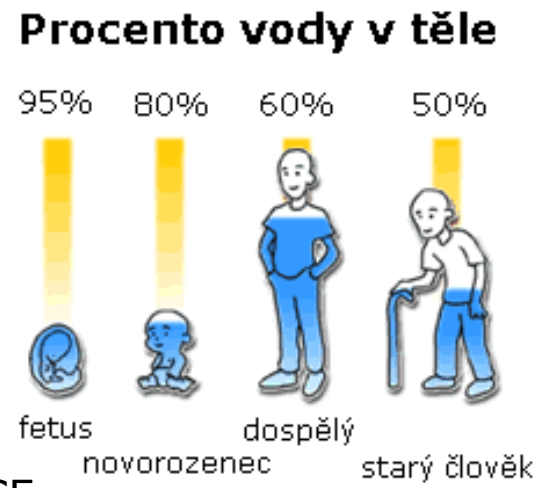
Etiopatogeneze jednotlivých poruch

Homeostáza

- vnitřní prostředí (nitrobuněčné a v okolí buněk) není totožné se zevním prostředím
  - vnitřní prostředí = extracelulární a intracelulární tekutina
- jeho vlastnosti jsou takové, aby umožňovalo optimální fungování organizmu
- regulační mechanizmy zajišťují, že bez ohledu na měnící se zevní podmínky, vnitřní prostředí zůstává stabilní
  - regulací oběhu, dýchání, ledvinami, GIT, činností endokrinních žlaz
- stabilita parametrů vniřního prostředí = **homeostáza**
  - objem
  - osmolarita
  - koncentrace iontů
  - teplota
  - pH
  - …
- složení tělesných tekutin je výslednicí mezi přítokem (resp. tvorbou) a odtokem látek (tj. bilancí)
- poruchy bilance jednotlivých látek
  - deplece – nedostatek/ztráty neúměrné potřebám
  - retence – převaha příjmu/tvorby nad odvodem

Kompartmenty těl. tekutin

- voda je v organismu rozdělena do několika oddílů:
  - (1) intracelulární tekutina (ICF)
    - 2/3 celkové vody
  - (2) extracelulární tekutina (ECF)
    - 1/3 tělesné vody
    - intersticiální tekutina (ISF)
      - obklopuje buňky, ale necirkuluje, cca 3/4 ECF
    - intravaskulární tekutina (IVT, tj. plazma)
      - cirkuluje, cca 1/4 ECF
    - transcelulární tekutina
      - tekutina mimo ISF a IVT (1-2 litry)
        - cerebrospinální tekutina, komorová voda oka
        - trávicí šťávy (žaludek, pankreas, žluč)
        - hlen
        - synoviální tekutina
        - event. tekutina v peritoneálním a pleurálním prostoru



Rozdělení vody v těle

<table>
<tr><td rowspan="3">celk. tělesná voda
~45 litrů
(60 – 65% hmotnosti)</td><td rowspan="2">extracelulární tekutina
~15 litrů
(20 -23% hmotnosti)</td><td>plazma
~3 litry
(4% hmotnosti)</td></tr>
<tr><td>intersticiární tekutina
~12 litrů
(16% hmotnosti)</td></tr>
<tr><td colspan="2">intracelulární tekutina
~30 litrů
(40 - 45% hmotnosti)</td></tr>
</table>

Denní bilance vody

příjmy		**ztráty**	
metabolizmus	0.5 L	močí	1 – 2 L
pití	1 L	stolicí	0.1 L
potrava	1 L	odpařováním	0.6 – 0.8 L
		dýcháním	0.5 L
celkem	**2.5 L**	**celkem**	**2.5 L**

Osmolarita a tonicita

- voda tvoří v organizmu zákl. prostředí v němž jsou rozpuštěny další soluty
  - cca 200 molekul vody / 1 molekulu solutu
- **osmolarita** (mmol/l)
  - osmotický tlak v jednom litru rozpouštědla
    - je přímo úměrná počtu rozpuštěných částic v roztoku daného objemu
  - normální rozmezí **285 ± 10 mmol/l**
  - všechny kompartmenty musí být v osmotické rovnováze
    - s výjimkou přechodných změn a patologických stavů
  - nejvýznamnější osmoticky aktivní látky
    - glukóza, močovina, albumin
    - ionty (Na, K, Cl, fostáty, bikarbonát, …)
- **tonicita** = elektrolytové (iontové) složení těl. tekutin
  - objem ECF je proporcionální celkovému obsahu Na^+

Odhad osmolarity krve

- osmolarita = $2 \times ([Na^+] + [K^+]) + 5$
  - $2 \times 140 + 5 + 5 = 290$

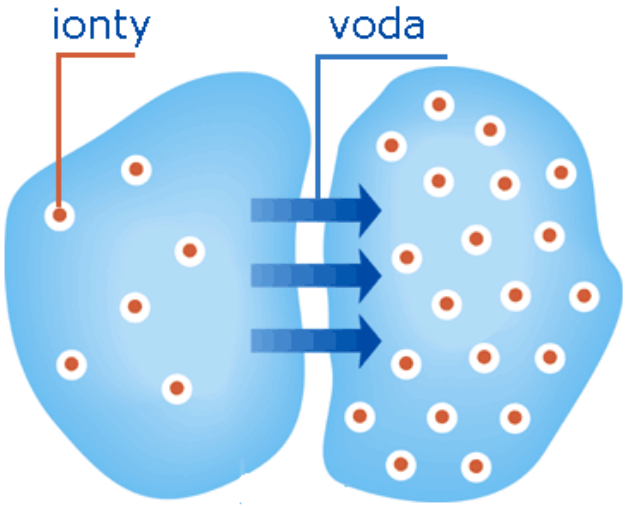
- osmolarita = $2 \times [Na^+] + [Glc] + [urea]$
  - $2 \times 140 + 5 + 5 = 290$

Iontové složení tělesných tekutin

Elektrolyty	Plasma, (mEq/L) [molarita]	Intersticiální tekutina (mEq/L)	Intracelulární tekutina (mEq/L)
Na^+	142	145	10
K^+	4	4	160
Ca^{2+}	5	5	2
Mg^{2+}	2	2	26
Kationty celkově:	153	156	198
Chloridy	101	114	3
Bikarbonáty	27	31	10
Fosfáty	2	2	100
Sulfáty	1	1	20
Org. kyseliny	6	7	
Proteiny	16	1	65
Anionty celkově:	153	156	198

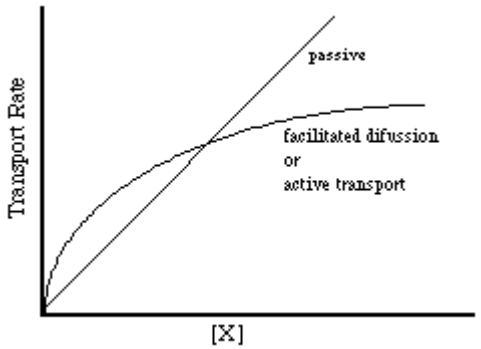
Výměna látek mezi ICT a ECT

- ICF a ECF jsou odděleny buněčnými **membránami**
  - bílkoviny membrán zaručují, že membrány jsou **permeabilní pro vodu** (difuzí)
  - naopak **permeability pro ionty** je s výjimkou K^+ prakticky nulová
    - **otevírání iontových kanálů je řízené**
- pohyby vody dovnitř (ven) do (z) buněk mění jejich velikost (roztahují se resp. kontrahují)
- **osmóza** se objevuje, pokud vzniká gradient nepropustného solutů přes membránu permeabilní pro vodu
  - v buňkách se objevují osmotické toky, pokud vzniká osmotický gradient mezi ICT a ECT
- v celém těle jsou tyto kompartmenty vždy v osmotické rovnováze přesto, že složení tekutin je v těchto kompartmentech velmi odlišné
- přidání nebo odebrání solutů jednomu nebo několika tělesným kompartmentům povede k k narušení osmotické rovnováhy a k výměně vody mezi ICF a ECF



Membránové transportní mechanismy

- typy transportů
  - prostá difuze
  - usnadněná difuze
  - osmóza
  - iontový kanál
  - aktivní pumpa

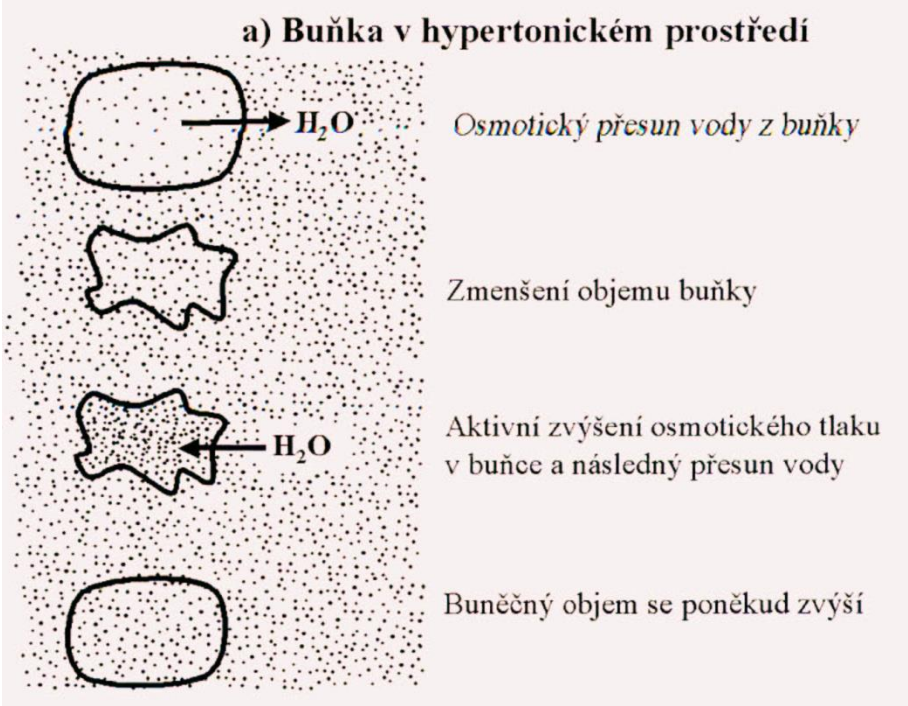


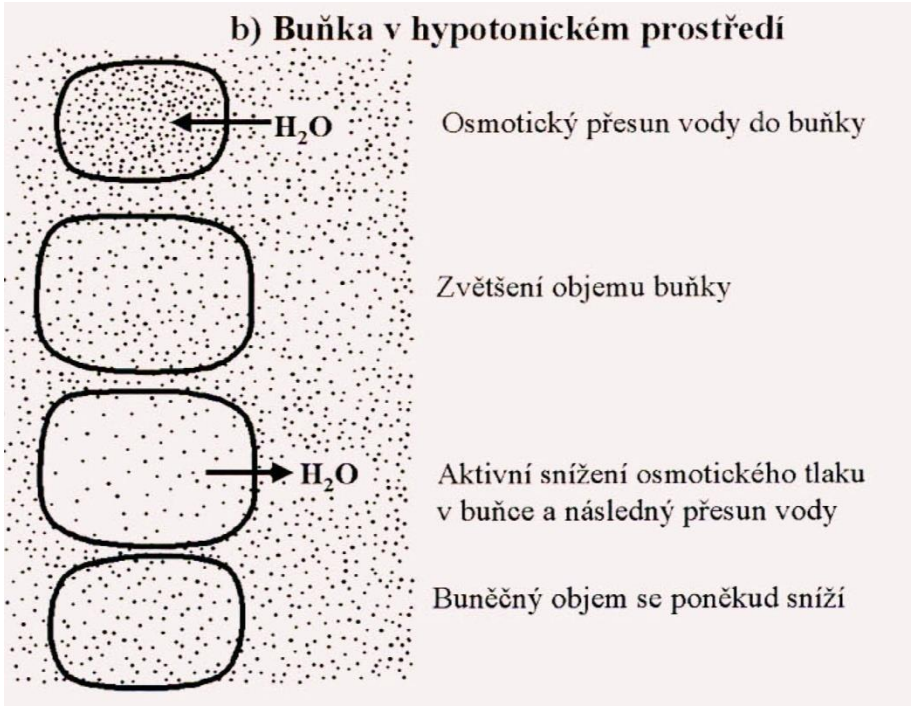
- membránové transporty jsou řízeny silami, které působí na úrovní membrány
  - na molekulu může působit více sil najednou (koncentrační a napěťový gradient)
  - pohyb vody je řízen jak tlakovým, tak osmotických gradientem
  - množství vody, které se přesunuje během osmózy ovlivňuje objem buňky

Membránové transporty jsou řízeny silami působícími na úrovní membrány

Typ transportu	Rozdíly v	Síla
difúze	koncentraci	koncentrační gradient
elektrický proud	napětí (voltage)	napěťový gradient
filtrace	hydrostatickém tlaku	tlakový gradient
osmóza	osmotickém tlaku	osmotický gradient

Reakce buňky na změny osmotického tlaku



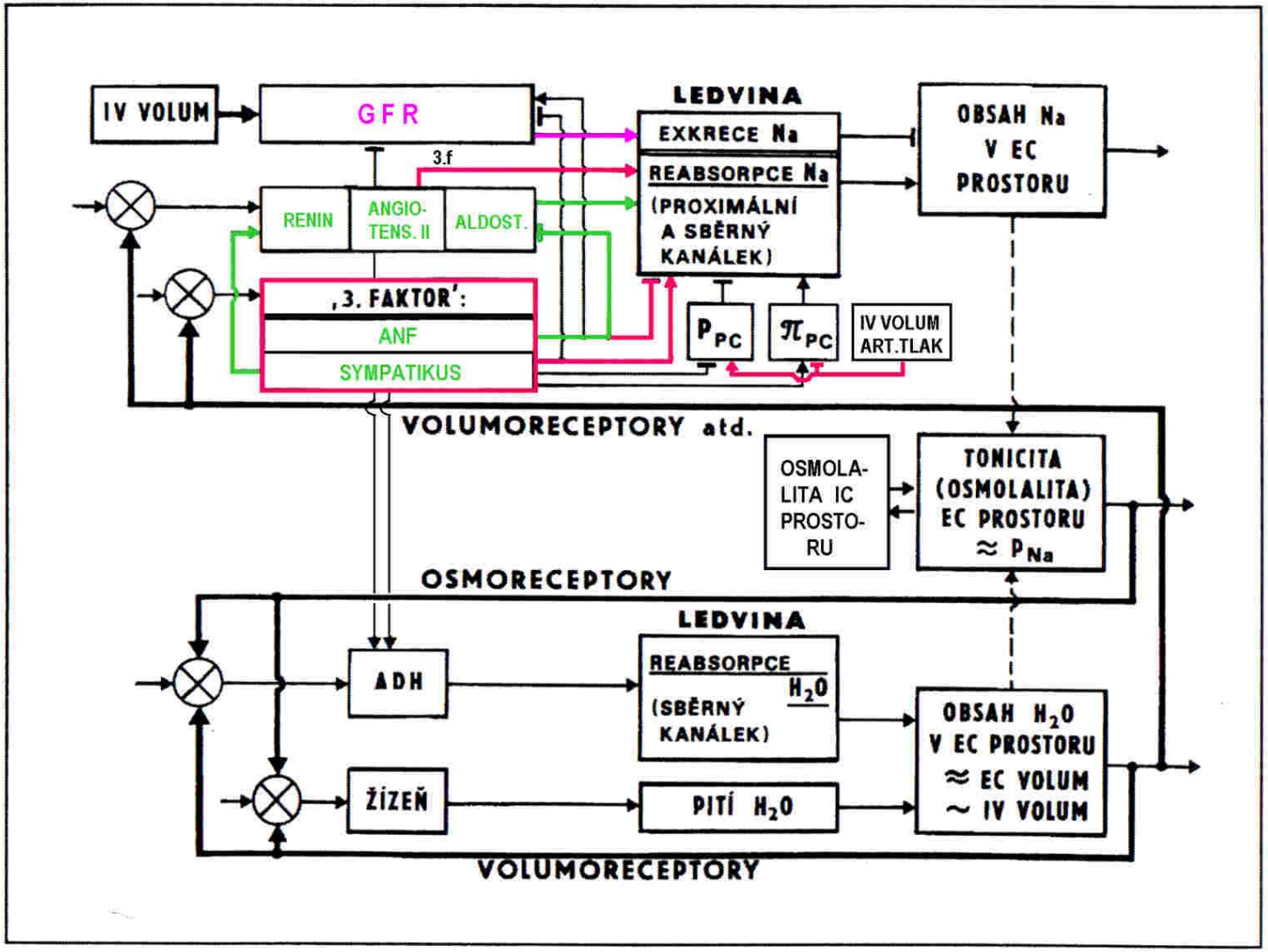


Regulace objemu a osmolarity

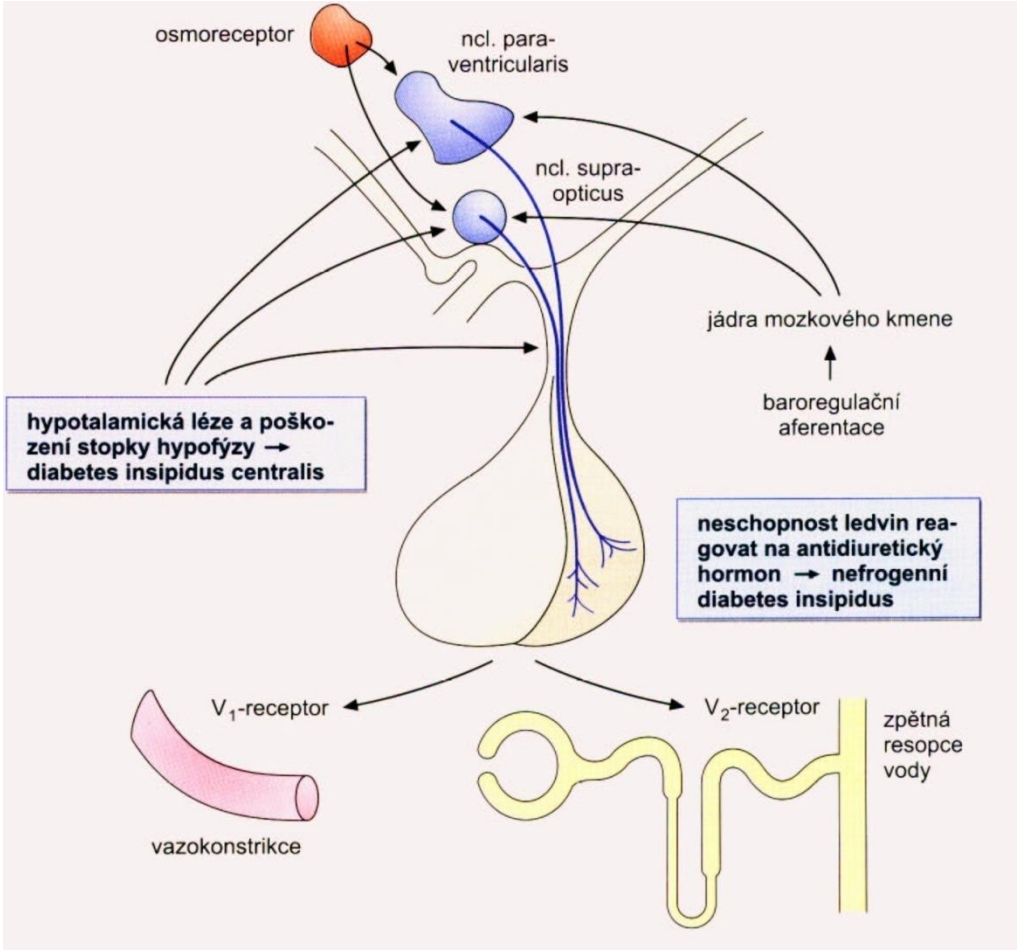
- **osmolarita** se reguluje **vodou**
  - osmoreceptory v hypothalamu → produkce ADH a vyvolání pocitu žízně → transport ADH do zadního laloku hypofýzy → zvýšení zpětné resorpce vody v ledvině

- cirkulující **objem** se reguluje **sodíkem**
  - regulace je vázána na detekci a změny **krevního tlaku**
  - baroreceptory ve vyso- a nízkotlakém řečišti → aktivace sympatoadrenálního systému, RAAS a ANF → vazokonstrikce a retence Na^+

Regulace volumu a osmolarity

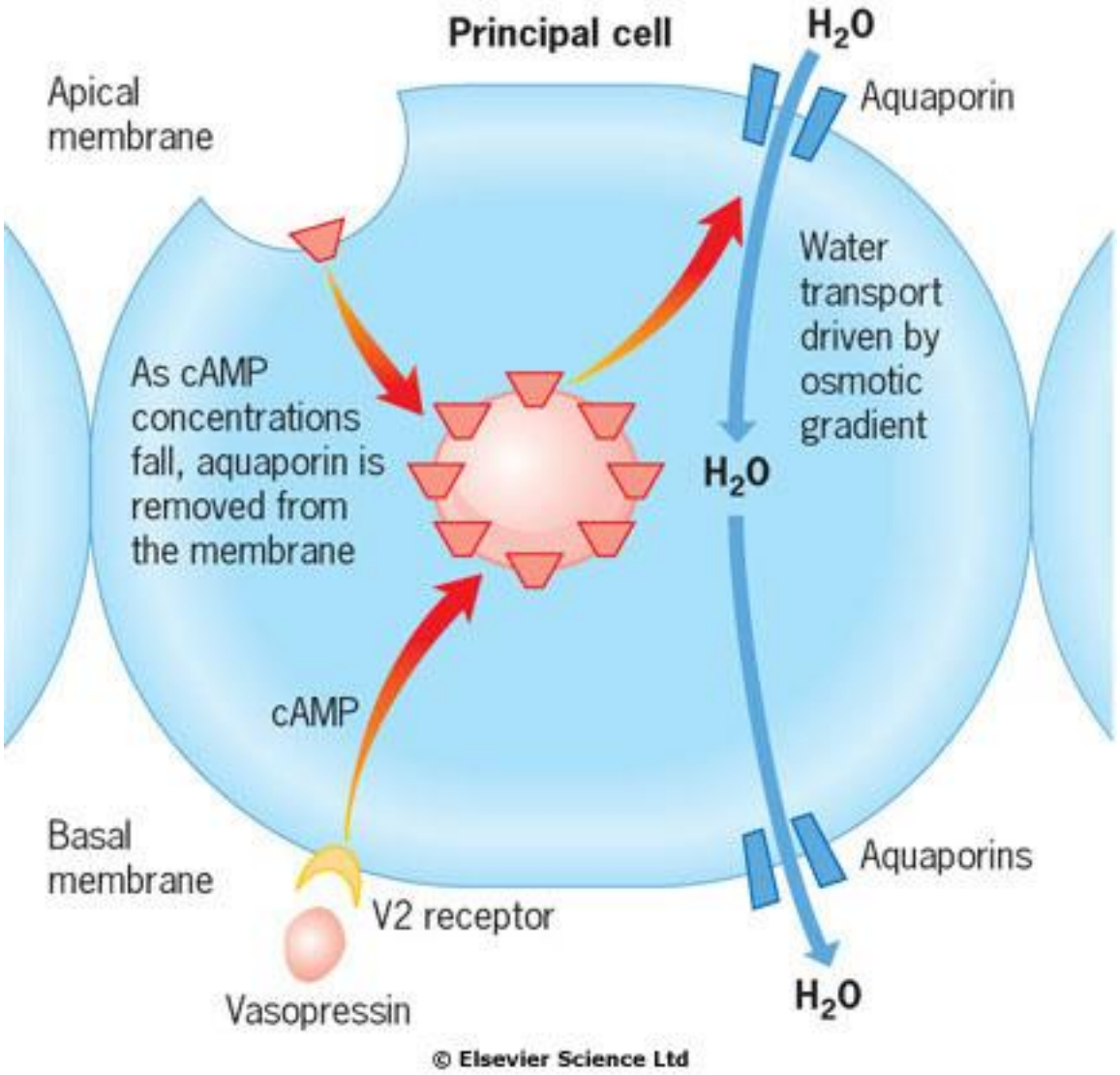


Osmorecepce - ADH

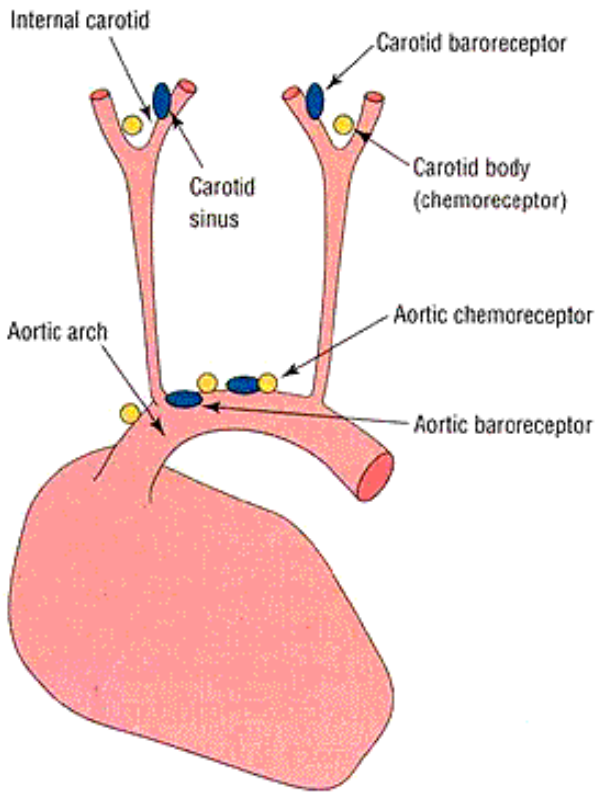


- (1) vzestup osmolarity plazmy vede ke zmenšení objemu buněk v osmoreceptorech hypotalamu
- (2) sekrece ADH (= vazopresin)
  - ADH se váže na receptor V2 a způsobuje (prostřednictvím cAMP) inzerci aquaporinu do apikální membrány, což umožní transport vody podél osmotického gradientu ve sběrném kanálku nefronu
- (3) navození pocitu žízně
  - cestou n. glossofaryngeus – snížení produkce slin, suchost sliznic
- dalšími stimulátory sekrece ADH jsou
  - výraznější pokles efektivního cirkulačního objemu (zvýšená hladina AT II)
  - stres, bolest, strach, sexuální vzrušení
  - dopamin, nikotin, hypoxie, hyperglykémie, některé léky
- tlumení sekrece ADH
  - hypervolémie, hypoosmolarita, ADH (zpětnovazebně)
  - enkefaliny, glukokortikoidy, alkohol

Působení ADH

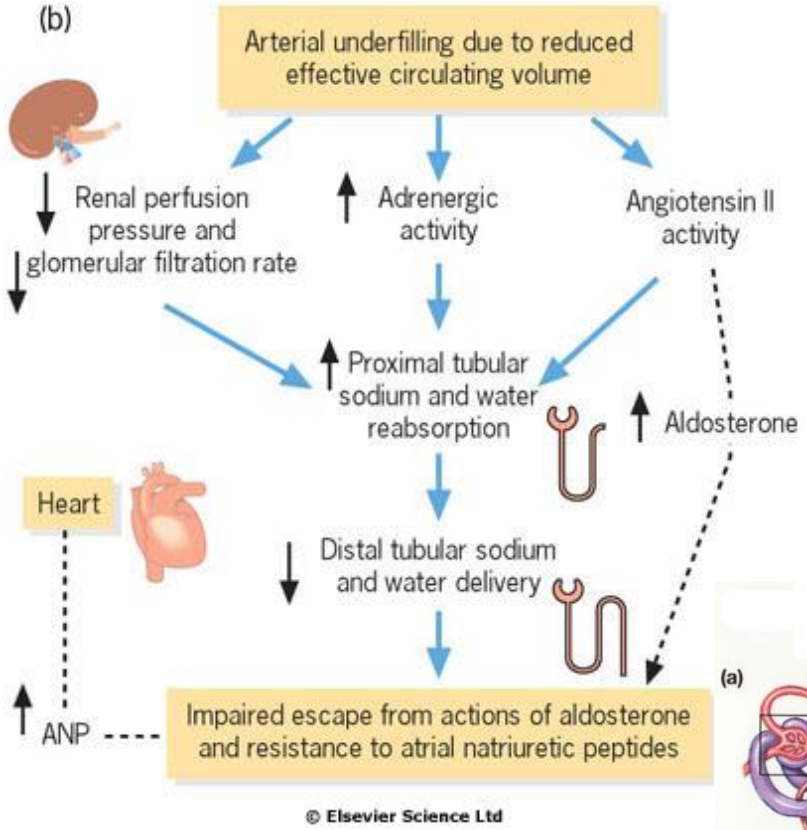


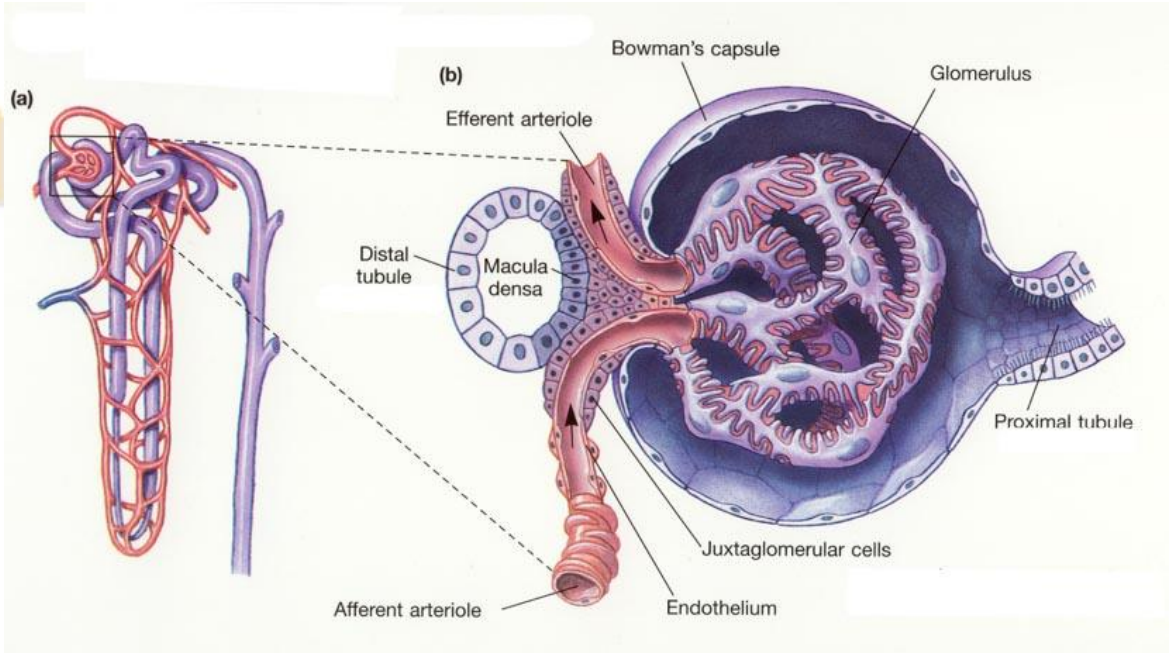
Barorecepce



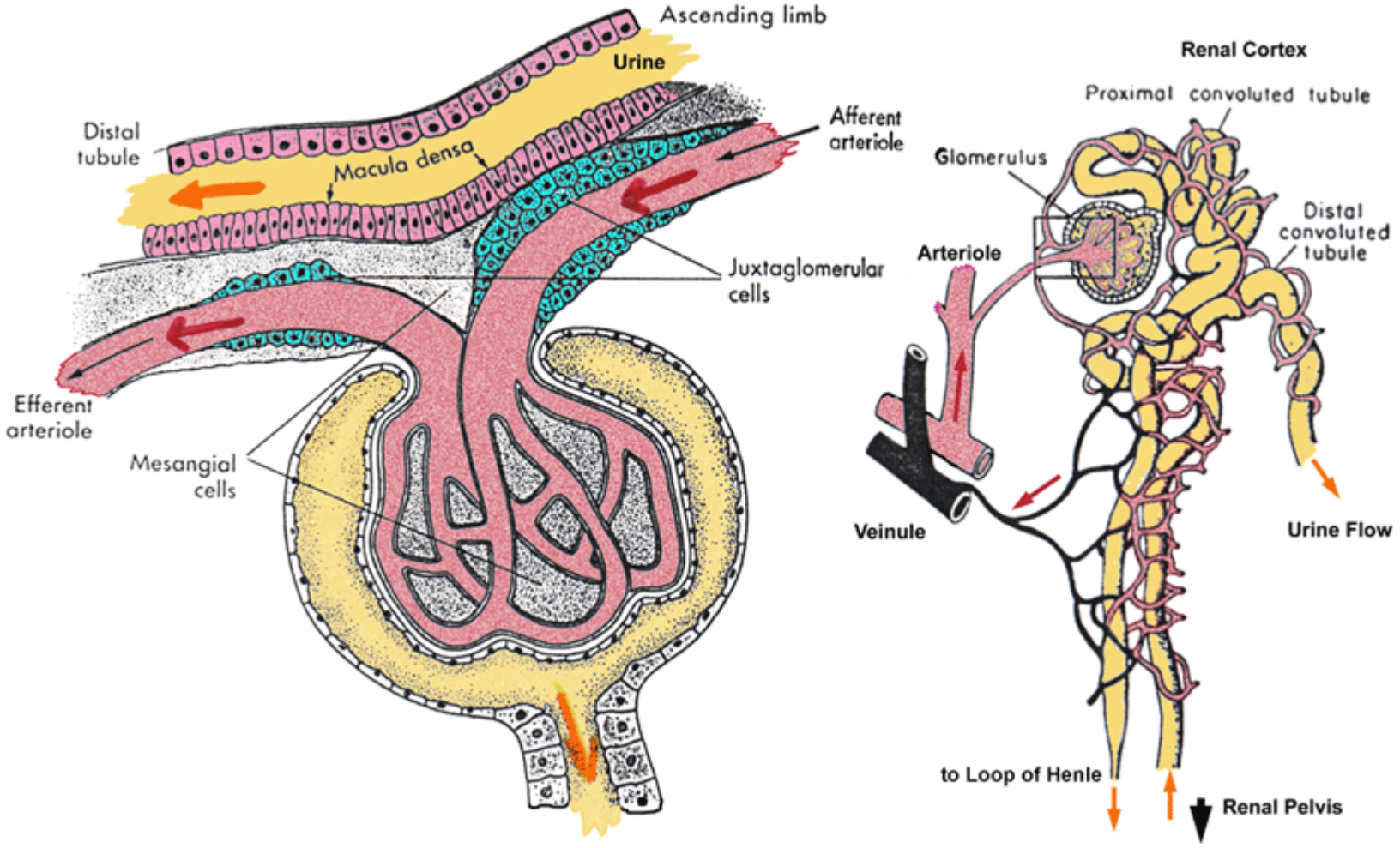
- baroreceptory
  - vysokotlaké řečiště
    - oblouk aorty a karotický sinus
      - aktivace sympatiku a posléze RAAS
    - macula densa ledvin
      - produkce reninu
  - nízkotlaké řečiště
    - srdeční předsíně
      - produkce ANF
- při větších změnách objemu se aktivuje též ADH

Mediátory regulace tlaku/objemu

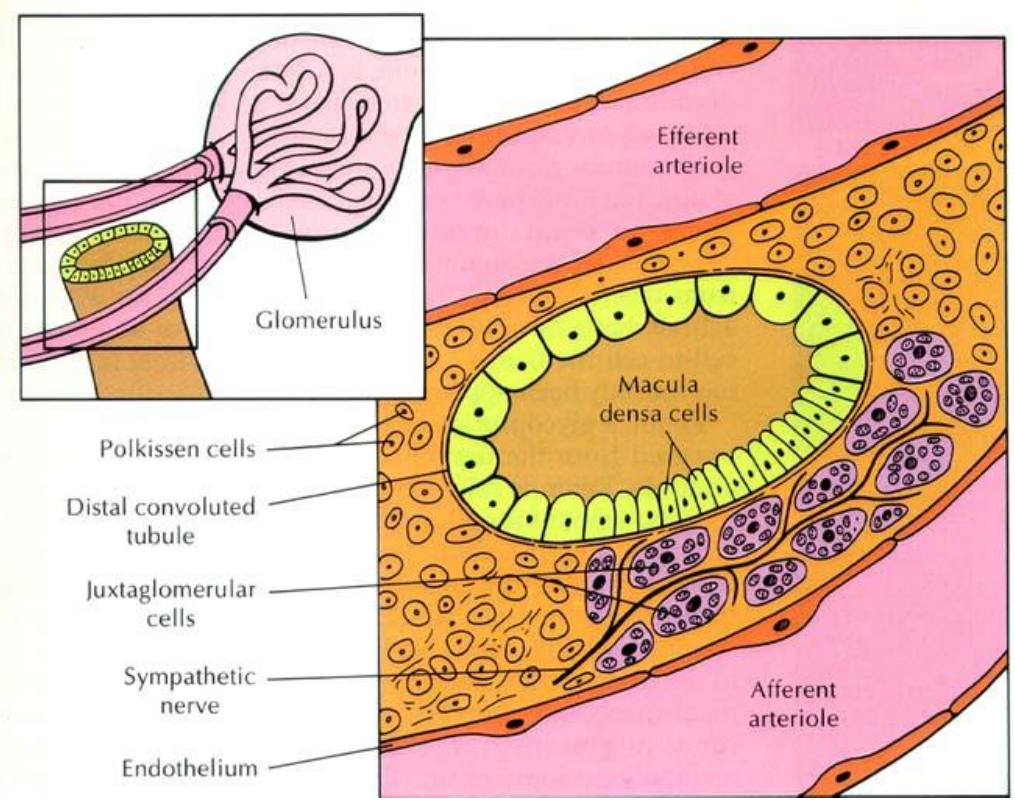




Juxtaglomerulární aparát (JGA)

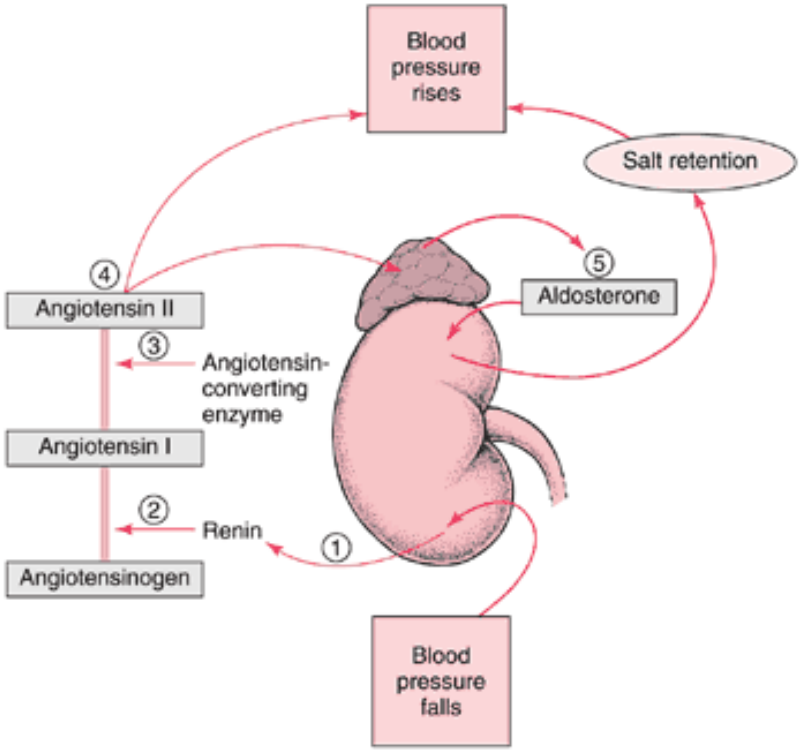


Produkce reninu v ledvině



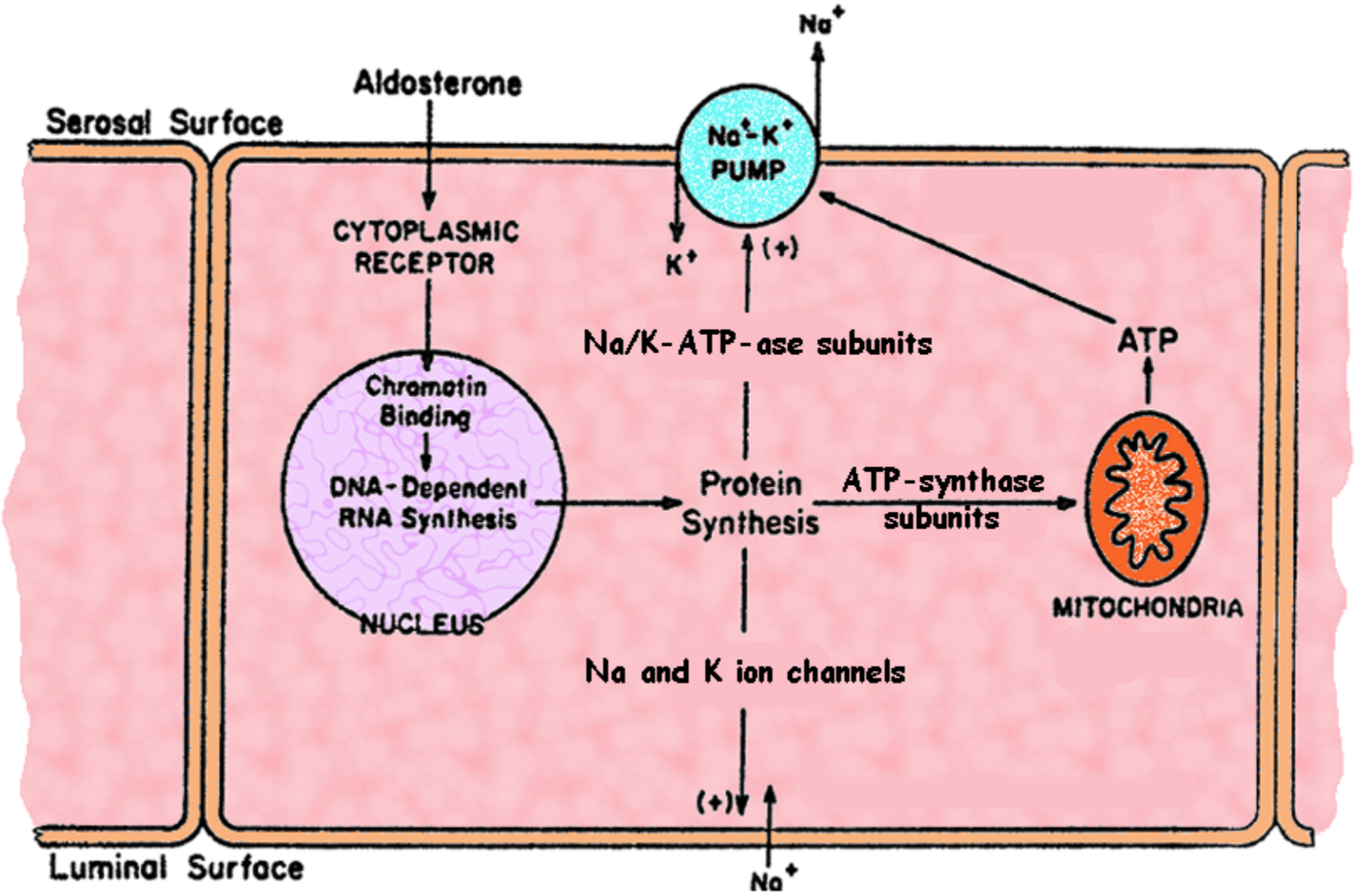
- regulována 3 faktory
  - (1) systémově prostřednictvím sympatické inervace JG-bb.
    - tlak detekován centr. baroreceptory
  - (2) při poklesu tlaku v a. afferens glomerulu
    - tlak detekován JGA
  - (3) při poklesu konce NaCl v dist. tubulu
    - koncentrace detekována buňkami macula densa

RAAS – hlavní mechanismus regulace tlaku a objemu



- renin štípe angiotensinogen na angiotensin I (AT I), ten je dále účinkem konvertujícího enzymu (ACE) štěpen na AT II
- hl. efekty AT II:
  - vazokonstrikce
  - ↑ reabsorpce Na v prox. tubulu
  - aktivace dřeně nadledvin k produkci aldosteronu a jeho prostřednictvím ↑ reabsorpce Na v dist. tubulu

Regulovaná reabsorpce Na^+



Objemová a osmotická bilance

- poruchy objemu a osmolarity jsou v klinických podmínkách úzce spojeny
- možné stavy z hlediska objemu
  - normovolémie
  - hypervolémie
  - hypovolémie
- relativní poměr mezi příjmem či ztrátami solutů na jedné straně a vody na straně druhé určí hodnotu osmolarity
  - isoosmolarita
  - hypoosmolarita
    - při větším příjmu vody než solutů nebo po větších ztrátách solutů než vody
  - hyperosmolarita
    - při větší retenci solutů než vody nebo po větších ztrátách vody než solutů

Kombinace poruch volumu a tonicity v ECT

osmolarita

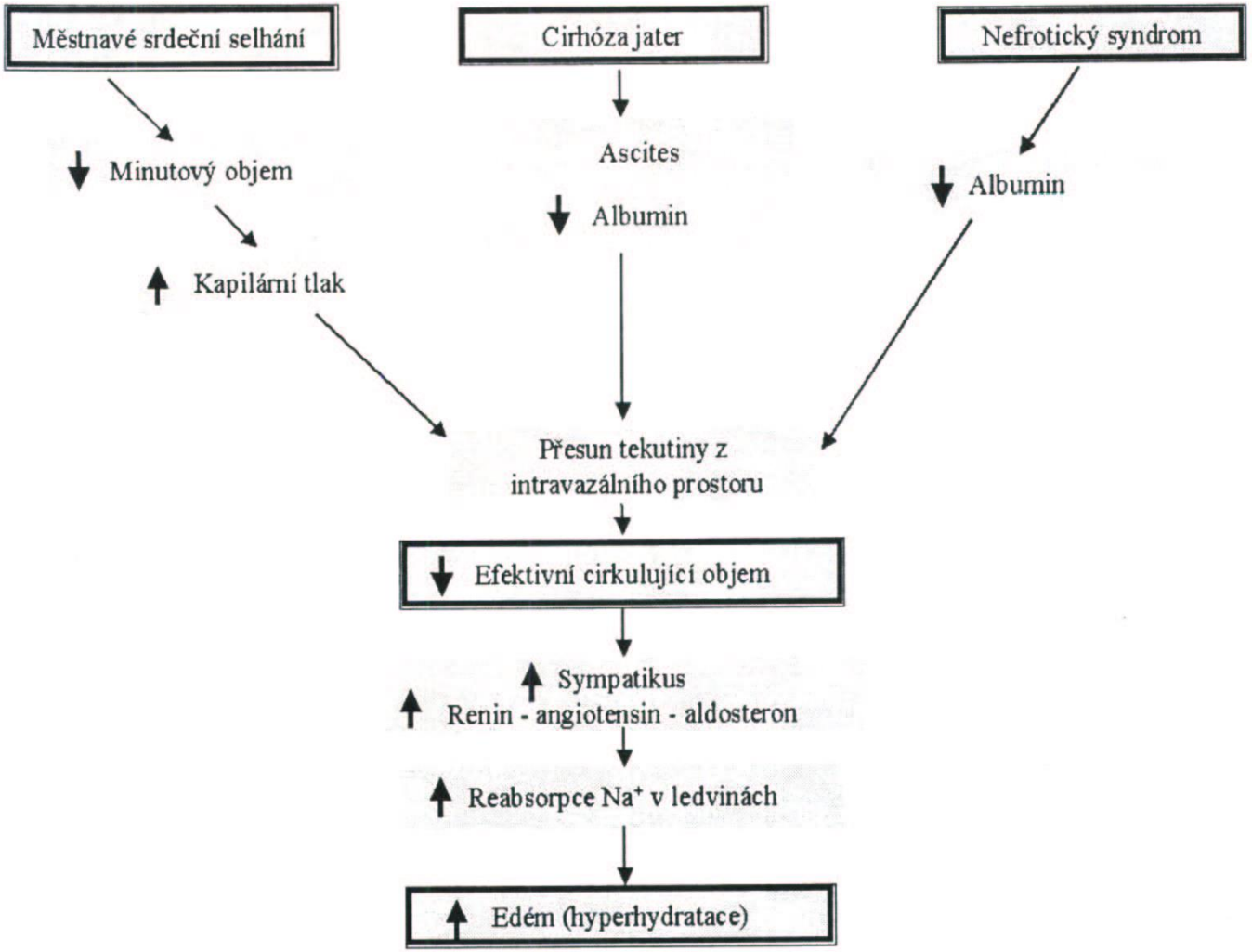
objem (volum)

hypoosmolární hypervolemie Na / **H_2O** *(např. psychogenní polydipsie, SIADH)*	isoosmolární hypervolemie **Na / H_2O** *(např. srdeční či jaterní selhání, nefrotický syndrom)*	hyperosmolární hypervolemie **Na** / H_2O *(např. chron. ledv. selhání, hyperaldosteronismus)*
hypoosmolární normovolemie Na / **H_2O** *nepravděpodobná*	norma Na / H_2O	hyperosmolární normovolemie **Na** / H_2O *nepravděpodobná*
hypoosmolární hypovolemie Na / **H_2O** *(např. Addisonův, Barterův syndrom)*	isoosmolární hypovolemie Na / H_2O *(např. krvácení, popáleniny)*	hyperosmolární hypovolemie **Na** / H_2O *(např. průjmy, zvracení, pocení, diabetes insipidus)*

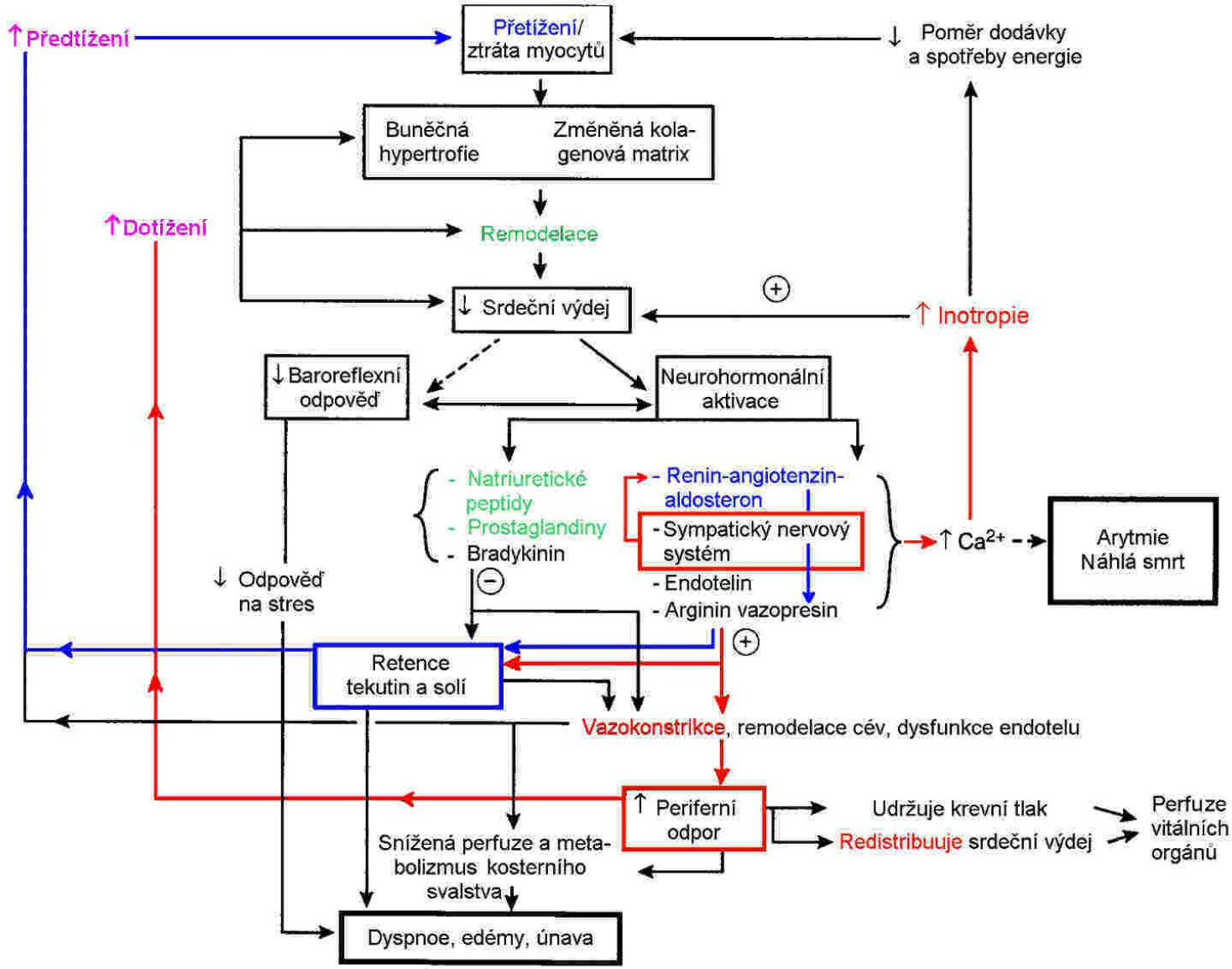
Hypervolemické stavy

- kapacita ledvin pro vylučování vody je natolik velká, že ani extrémní zátěž vodou při zdravých ledvinách nevede k retenci tekutin v extracelulárním prostoru
- ledviny dokážou vyloučit i velká kvanta sodíku
  - kapacita však může být překonána v extrémních případech
- retence vody může být způsobena:
  - (1) přesunem tekutiny z intravazálního prostoru do intersticia a následnou "falešnou" signalizací sníženého efektivního objemu např. u
    - srdečního selhání (tekutina ve venózním řečišti)
    - jaterní nedostatečnosti (tekutina ve splanchniku)
    - nefrotický syndrom (edémy)
  - (2) retence sodíku a vody ledvinami
    - primární nemoci ledvin
    - zvýšené hladiny faktorů regulujících vylučování sodíku a vody v ledvinách

Přesun tekutiny z krve do intersticia



Příklad = srdeční selhání

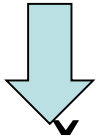


Typy hypervolemie

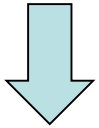
- podle toho jak je provázena retence vody změnami osmolarity rozlišujeme:
  - **hyperhydratace hypo- až isoosmolální**
    - tělo dostává (zadržuje) převážně vodu
  - infuze glukózových roztoků (5% glukoza se spotřebuje, zbude voda)
  - nefrotický sy (ztráta bílkovin močí)
  - cirhóza (nedostatečná produkce bílkovin)
  - psychogenní polydipsie
  - syndrom nepřiměřené produkce ADH (SIADH)
  - selhání srdce
  - renální oligo/anurie při selhání ledvin
  - **hyperhydratace hyperosmolální**
    - tělo dostává (zadržuje) převážně Na^+
  - masivní příjem Na^+ (např. pití mořské vody nebo nadm. solení)
  - nadprodukce mineralokortikoidů (Connův syndrom)
  - akutní nemoci glomerulů a oboustranná parench. onem. ledvin s chronickou ledv. nedostatečností (GFR < 10 mL/min)

Důsledky hypervolémie

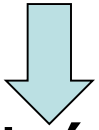
- zvýšené předtížení levé komory



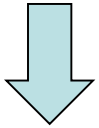
- zvýšený srdeční výdej (CO)



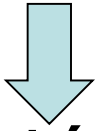
- CO × perif. odpor = ↑ arteriální tlak



- ↑ hydrostatický kapilární tlak



- filtrace tekutiny do IC prostoru

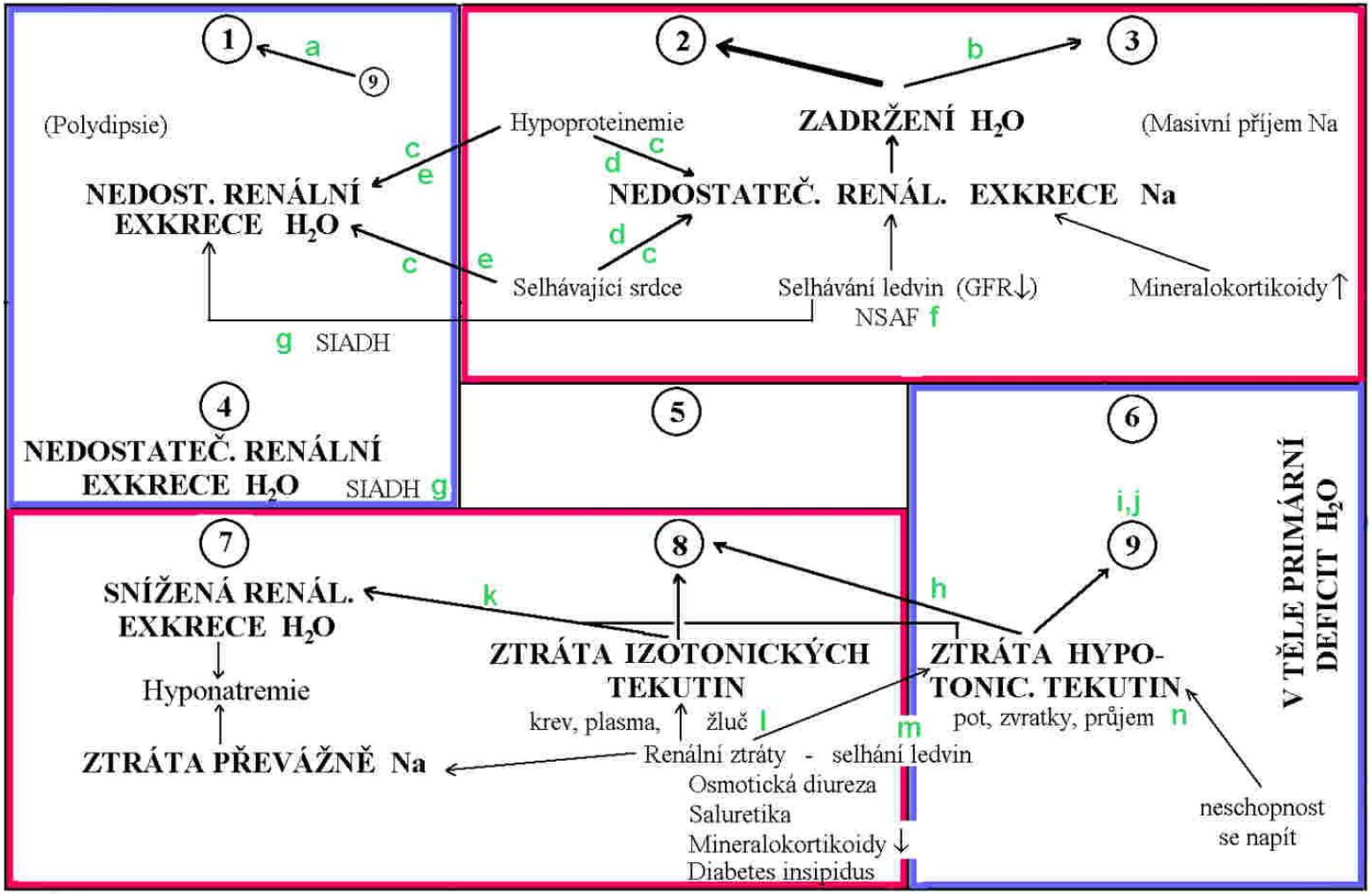


- edém

Hypovolemické stavy

- příčinou je negativní bilance vody
  - ta je ale prakticky vždy spojena s bilancí sodíku, tudíž snížení objemu vody v ECT je zpravidla spojeno i s poklesem celkového množství sodíku
- (1) dehydratace hypoosmolální (= tělo ztrácí převážně Na+)
  - aliment. nedost. soli v kombinaci se ztrátami
  - prim. nedostatek mineralokortikoidů (Addisonův syndrom)
  - renální ztráty soli:
    - polyurie při akutním selhání ledvin
    - ztráta hypotonických tekutin
    - osmotická diuréza
    - tlaková diuréza u extrémně ↑ TK
    - Barterův syndrom
- (2) dehydratace izoosmolální
  - ztráta krve nebo plazmy, popáleniny
  - punkce ascitu
  - těžký průjem (jinak hyperosmolární dehydratace)
  - žlučový drén, píštěle
  - únik do intersticia nebo 3. prostoru
  - pankreatitis
- (3) dehydratace hyperosmolální (tělo ztácí převážně vodu)
  - zvracení
  - průjem
  - pocení
  - hyperglykémie u diabetes mellitus
  - diabetes insipidus (centrální i nefrogenní)
  - polyurie při akutním selhání ledvin

Přehled poruch volumu a tonicity včetně příčin

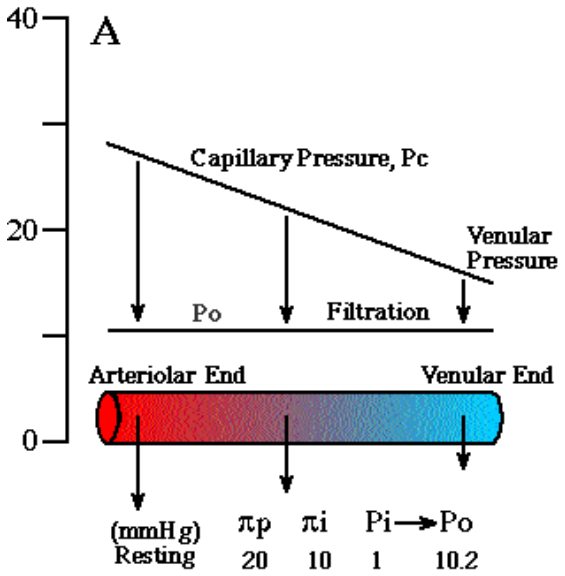


Vysvětlivky k obrázku:

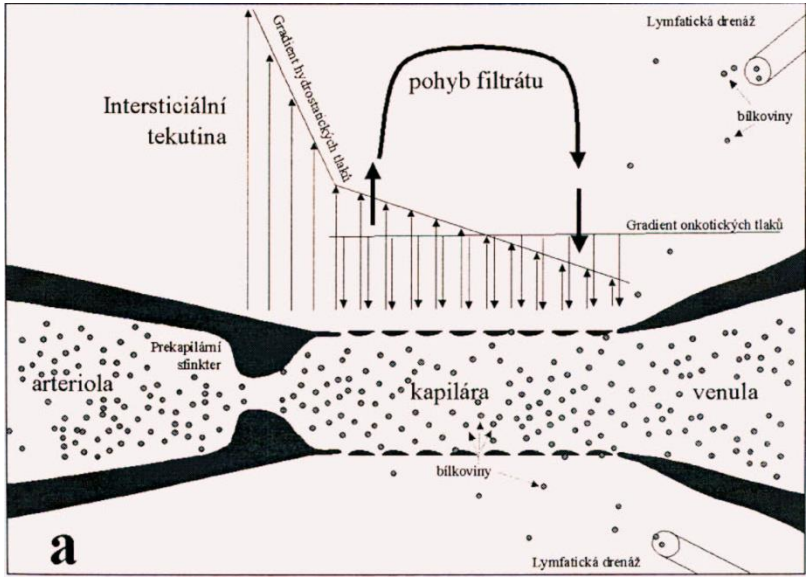
- a – přehnaná kompenzace hyperosmolality (stav 9) vodou
- b – kompromis pomocí ADH: hypervolemie nestoupá při značném vzestupu NaEC tak výrazně, aby se udržela izoosmolalita
- c – pokles efektivního krevního volumu
- d – tři faktory retence Na (GFR, aldosteron, 3. faktor)
- e – pomocí ADH
- f – nesteroidní antiflogistika (acetylosalicylová kyselina, salicylát sodný, fenacetin, paracetamol) tlumí ochranné prostaglandiny v ledvině → pokles GFR
- g – SIADH (syndrom of inappropriate secretion of antidiuretic hormone) je klinicky euvolemický, subklinicky hypervolemický
- h – pomocí žízně a ADH, předpokládá se ovšem i jistá ztráta soli
- i – ačkoliv může být dehydratace těla při ztrátě hypotonických tekutin značná, pokles cirkulujího volumu bývá při ní zanedbatelný (čistá ztráta vody hrazena z 90% nikoliv z cirkulujícího objemu)
- j – je-li ztráta vody o dost vyšší než ztráta soli, může být snížení NaEC provázeno zvýšením PNa
- k – organizmus masivně ztratil sůl i vodu, rychlou zpětnou vazbou přes žízeň a ADH se však v této extrémní situaci snaží zachovat spíš objem, což se mu zdaří jen zčásti, a ještě za cenu hypotonie (opět kompromis); ztráty soli jsou zde hrazeny pouze pitím
- l – Na v moči < 10 mmol/L
- m – Na v moči > 20 mmol/L – příčinou ztráty Na je moč sama
- n – při malém objemu moče Na v moči > 600 mmol/L

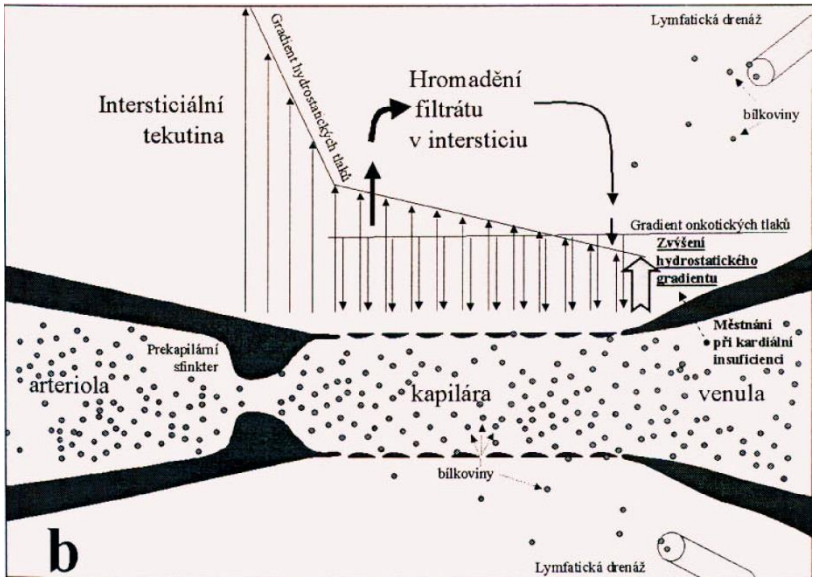
Edém

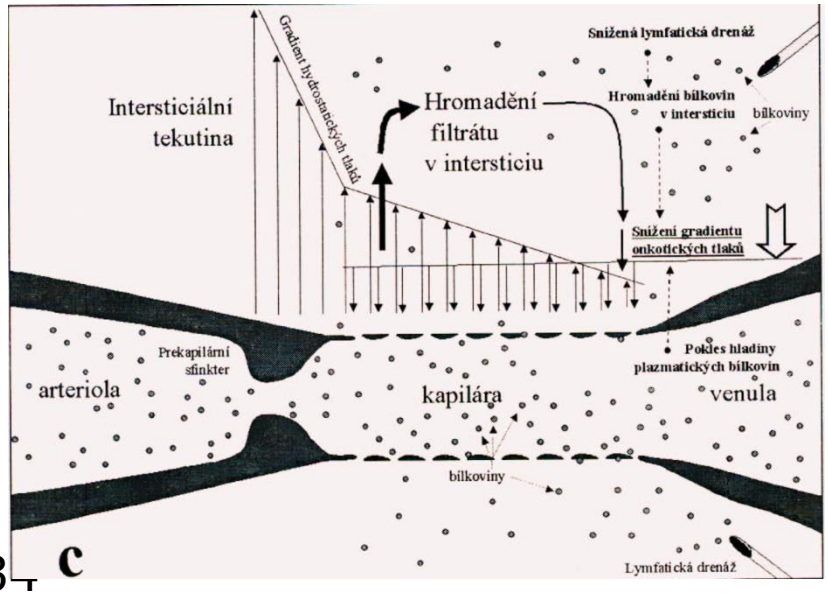
- mezi intravaskulární a extravaskulárním kompartmentem probíhá neustálá výměna tekutin
  - pohyb vody, elektrolytů a nízkomolekulárních látek je řízen:
    - hydrostatickým tlakem
    - onkotickým tlakem
    - permeabilitou cév
- edém
  - nárust objemu tekutiny v intersticiálním prostoru
    - lokalizovaný
    - generalizovaný
  - příčiny
    - ↑ filtrační tlak
      - arteriolární dilatace
      - konstrikce venul
      - venostáza, obstrukce
    - ↓ onkotický tlak plazmy
      - hypoproteinemie
      - akumulace osmoticky aktivních látek v tkáni
    - ↑ kapilární permeabilita
      - prozánětlivé mediátory (histamin, bradykinin, substance P)
    - ↓ lymfatická drenáž
      - ucpání při infekci
      - stp. lymfadenektomii

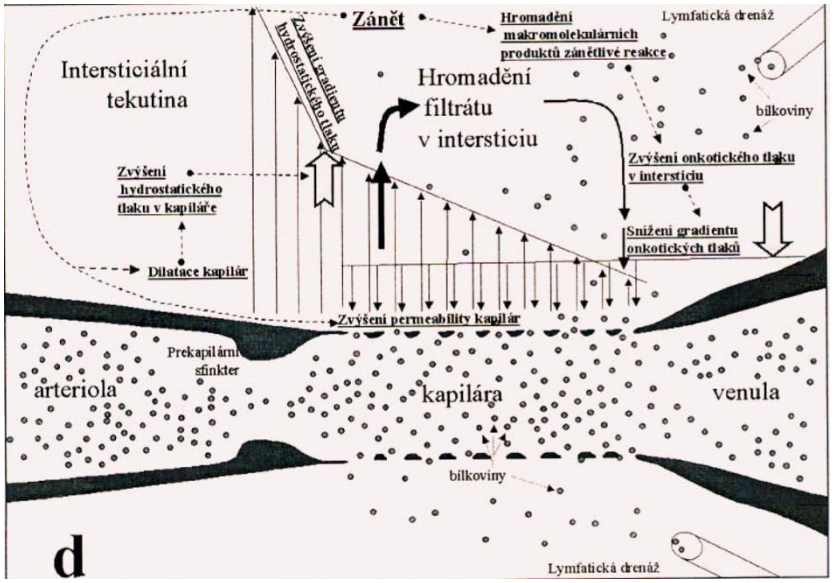


Patogeneze edémů





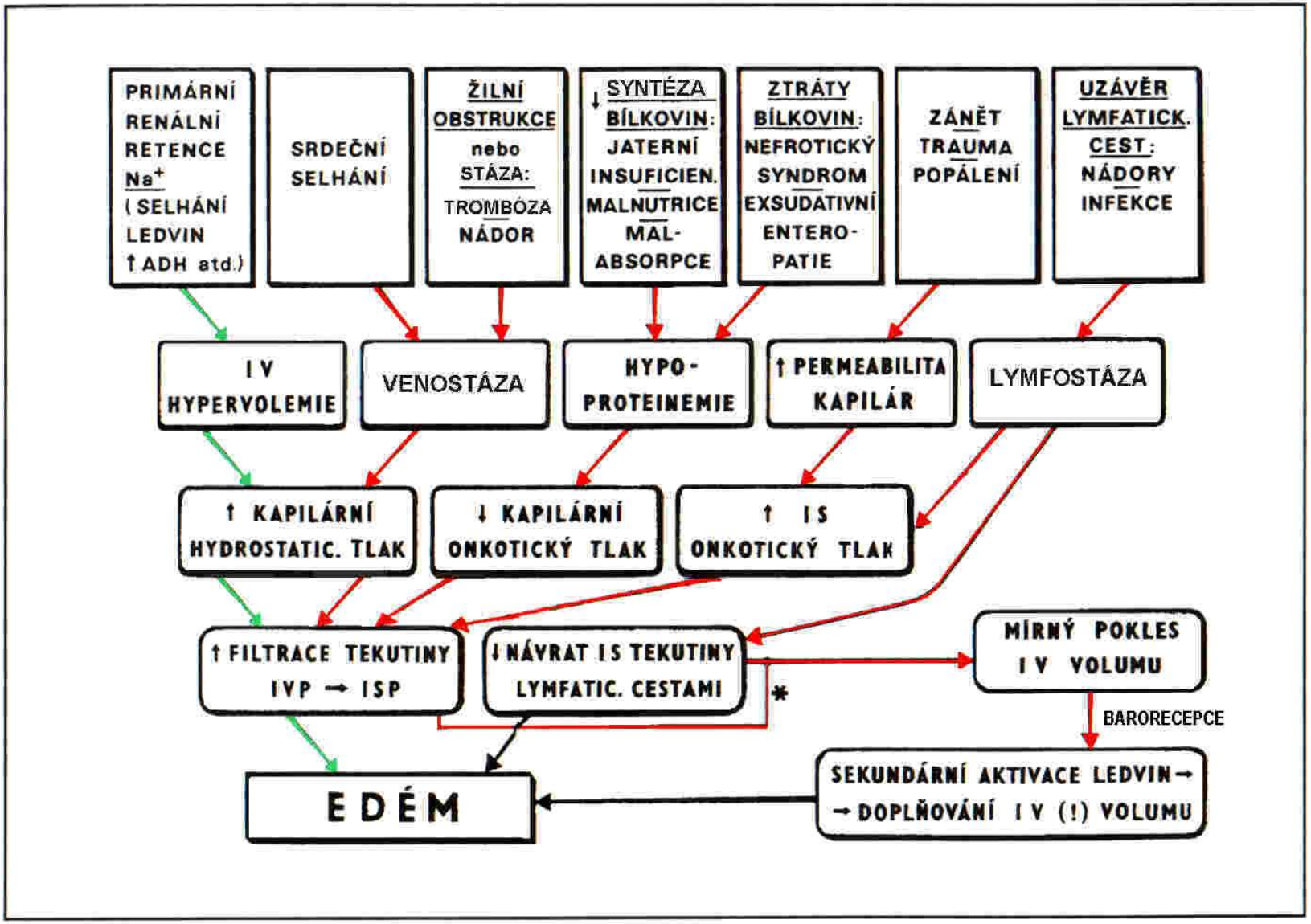




Vysvětlivky:

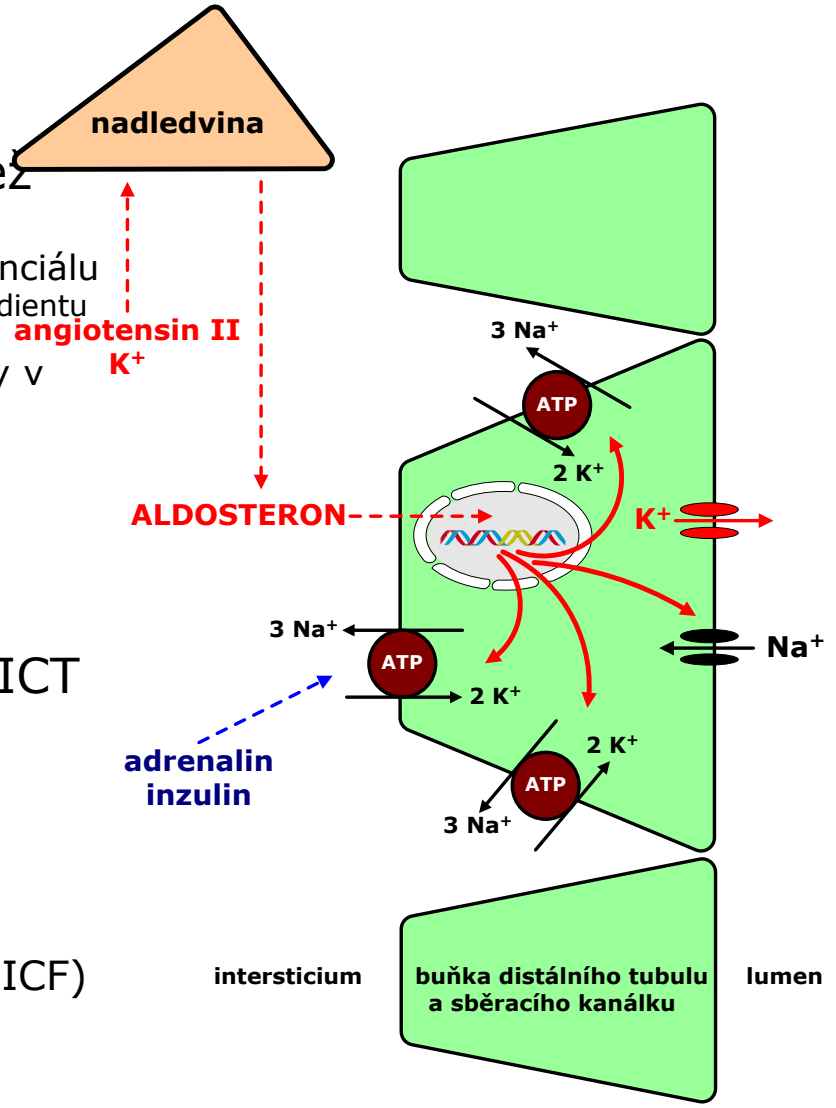
- a – normální stav
- b - edémy při zvýšení hydrostat. tlaku
- c - edémy při snížení onkotického tlaku
- d - edémy při zánětu

Edematózní stavy - přehled



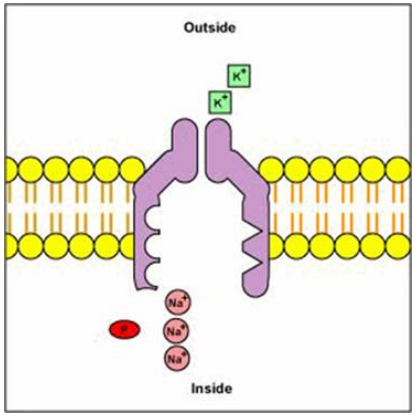
Hyper- a hypokalemie

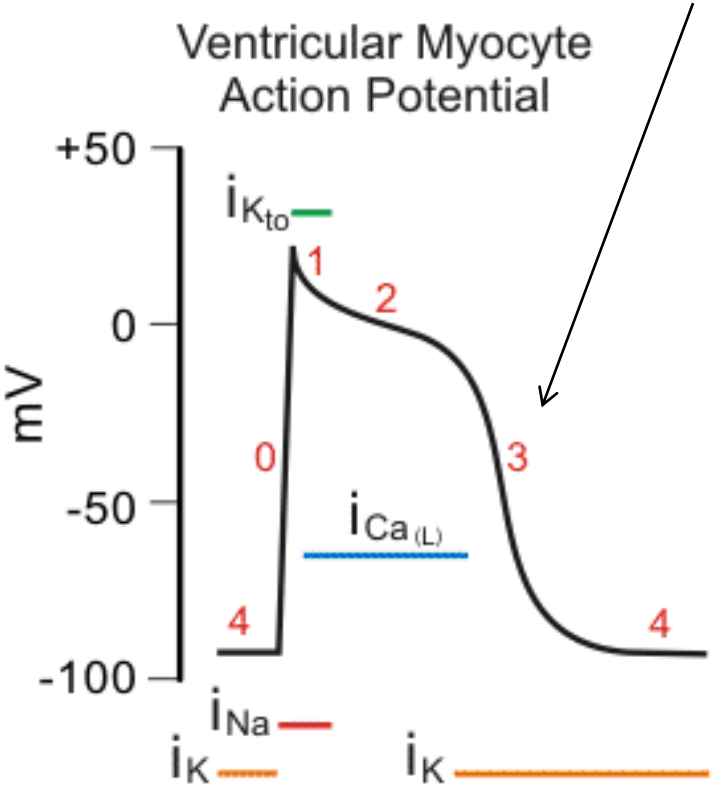
- 98% K+ v ICF
  - 35-50x více než v ECF (3.8 – 5.5 mmol/l)
  - Na+/K+ ATP-áza
- vyšší permeabilita membrány pro K+ než pro ostatní kationty
  - příspěvek ke klidovému membránovému potenciálu
    - pasivní tok K z buňky podél koncentračního gradientu limitovaný intracelulárními anionty
  - změny kalemie v ECF jsou časem reflektovány v ICF
- poruchy bilance K v organizmu:
  - nadměrný příjem při funkčních ledvinách není problém
  - snížené vylučování při insuficienci ledvin
- poruchy distribuce - celá řada faktorů ovlivňuje distribuci draslíku mezi ECT a ICT prostorem:
  - zánik buněk/ hemolýza
  - osmolarita
  - acidóza
- Regulace [K+]v ECF
  - (1) změny distribuce K+ (přesuny z ECF do ICF)
    - pH, inzulin, adrenalin
  - (2) exkrece ledvinami
    - aldosteron, [K+]

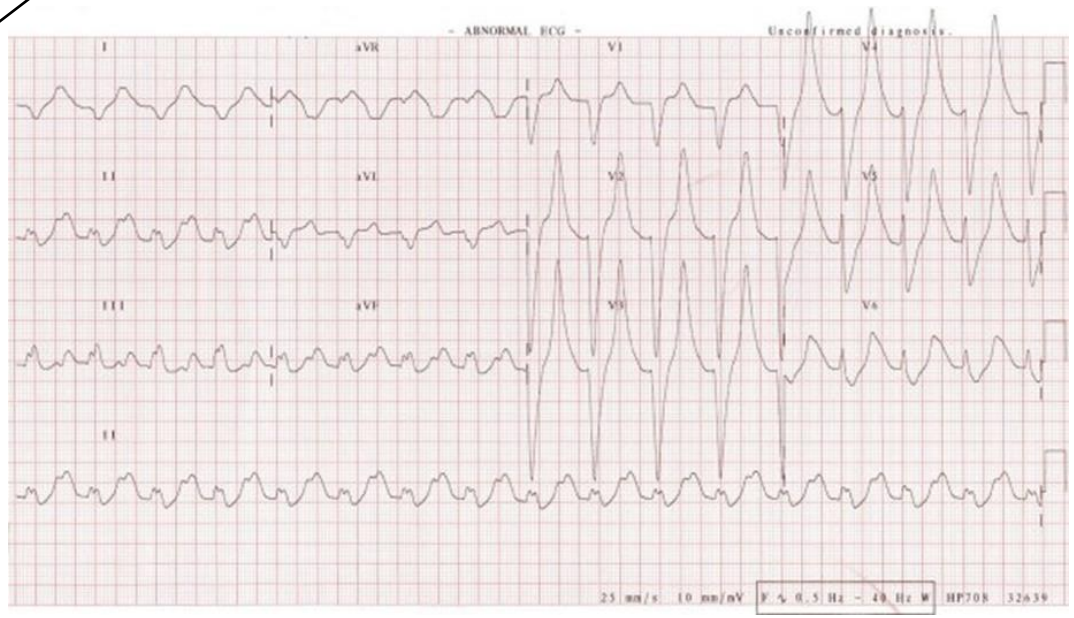


Efekt hyper-/hypokalemie

- **efekt závisí na absolutní velikosti odchylky (= o kolik) a rychlosti s jakou ke změně došlo (= a jak rychle)!!!!**
  - tedy velký rozdíl mezi rizikem u akutního a chronického selhání ledvin
- hyperkalemie
  - zvyšuje excitabilitu posunem klid. membránového potenciálu k prahovému
    - pasivní tok K z buňky podél koncentračního gradientu limitovaný intracelulárními anionty, při vzestupu K v ECF retence v ICF a depolarizace
  - zpočátku rovněž zrychluje repolarizaci (fáze 3)
    - aktivační substrátový efekt na Na+/K+ ATP-ázu (vysoká dostupnost K+ pro výměnu)
  - později brání (opožďuje) vysoká [K] repolarizaci
    - malý koncentrační gradient
  - nakonec při ↑↑K+ zástava srdce
    - inhibiční efekt na Na+/K+ ATP-ázu (nemůže pumpovat proti extrémně vysoké koncentraci K+ v ICT)
    - příliš velké přiblížení k prahovému potenciálu (nebo až překročení) znemožňuje otevření Na+ kanálů





Hyperkalémie (K+ >5.5

- postiženy zejména svalové bb. (všechny!)
  - příčně pruhované
  - hladké
  - myokard
- projevy
  - arytmie (EKG):
    - do 7 mmol/l
      - hrotnaté T vlny
      - rozšíření QRS
      - prodloužení PR intervalu
      - oploštění P vln
    - nad 7 mmol/l
      - snižováni voltáže
      - bradykardie
    - nad 8 mmol/l
      - „sinusoidální kmit“
      - idioventrikulární rytmus
      - zástava
  - parestezie, hyporeflexie, obrny a zácpa