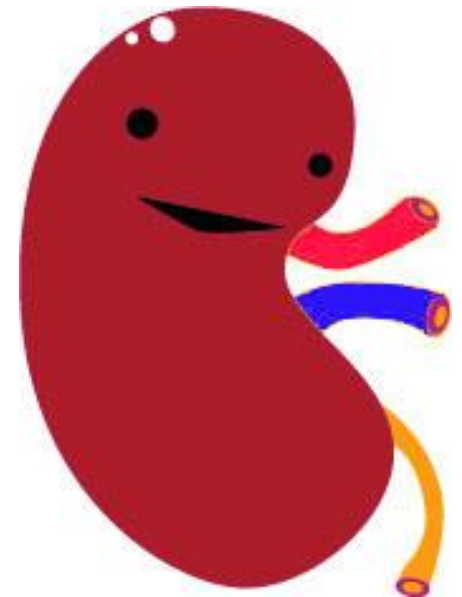


Sekundární hypertenze

Exp. navozená stenóza renální arterie
jako model renovaskulární
hypertenze



Hypertenze ($TK = CO \times R$)

- esenciální – 90-95%
- sekundární – 5-10%

- renální

- renovaskulární
- renoparenchymatózní

- endokrinní

- nadledviny
 - ☛ prim. hyperaldosteronismus
 - ☛ Cushingův syndrom
 - ☛ feochromocytom

- ostatní

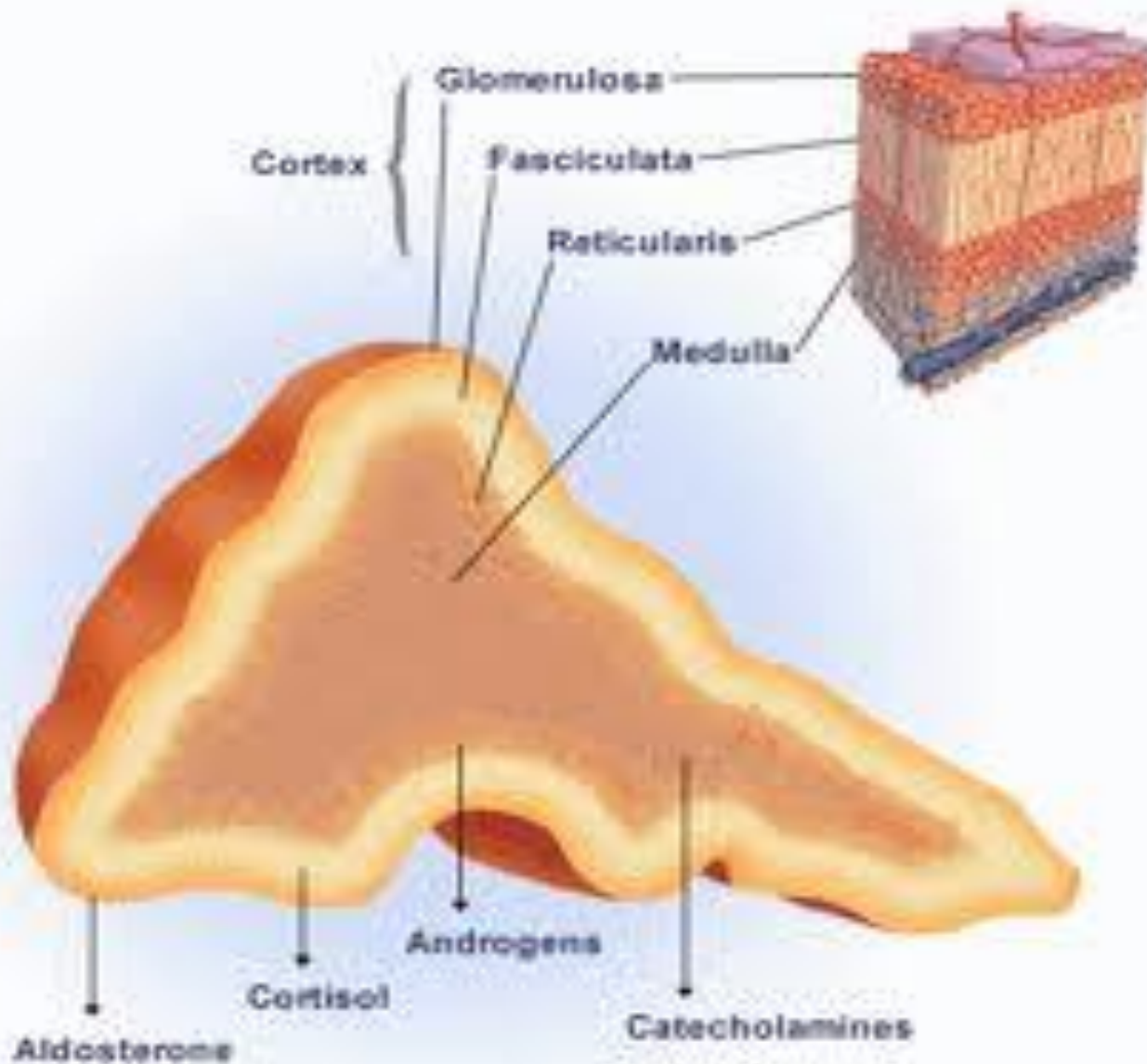
- ☛ Akromegalie
- ☛ Hyperthyreóza

- další

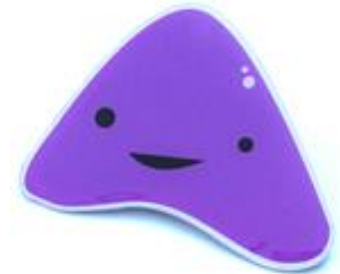
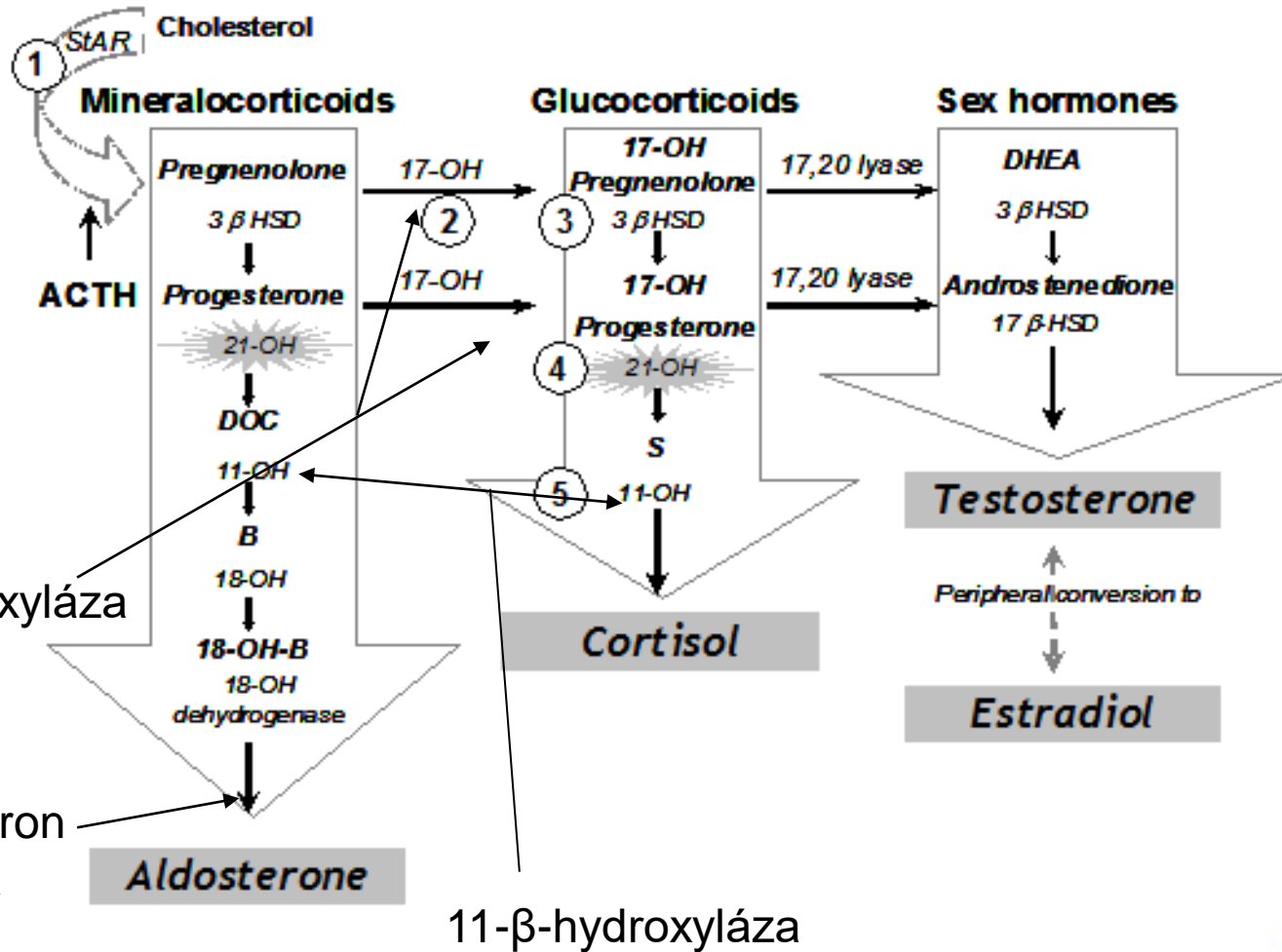
- ☛ Koarktace aorty



Nadledvina



Kůra nadledvin:



Nadprodukce mineralokortikoidních hormonů - aldosteron

- Hyperaldosteronismus:
 - Získaný (adenom nadledvin – Connův syndrom, hyperplázie)
 - Vrozený – dexamethazon supresibilní hyperaldosteronismus
 - geny pro 11- β -hydroxylázu a aldosteron syntázu jsou z 95% identické
 - může dojít k translokaci regulační sekvence z 11- β -OH na aldosteron syntázu, čímž se enzym stane senzitivní k ACTH
 - na rozdíl od Connova syndromu DSH reaguje na podávání glukokortikoidů – zpětnovazebná suprese osy hypothalamus-hypofýza

Nadprodukce mineralokortikoidních hormonů - deoxykortikosteron

■ Nadprodukce

deoxykortikosteronu (DOC):

- **Deficit 11- β -hydroxylázy** způsobí pokles syntézy kortizolu, zpětnovazebně nadprodukce ACTH

- ACTH stimuluje tvorbu DOC a 11-deoxykortisolu

- zároveň se zvýšeně tvoří androgeny -> virilismus u žen

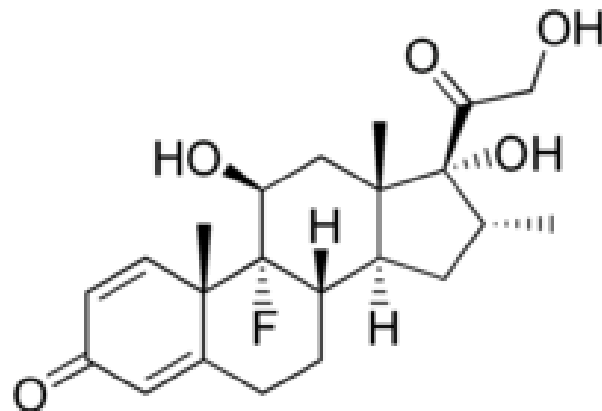
- **Deficit 17-hydroxylázy:** zvýšeně se tvoří DOC, ne však 11-deoxykortisol, androgeny ani estrogeny: porucha pohlavního vývoje

Mineralokortikoidní účinky glukokortikoidů

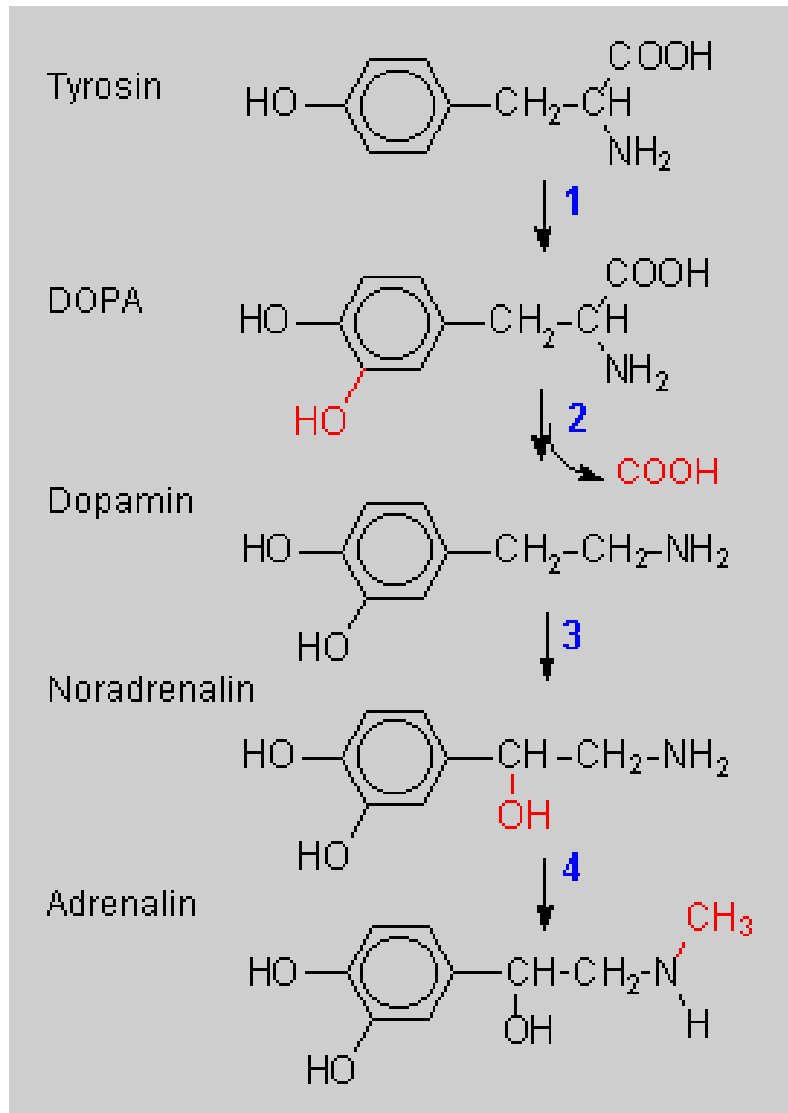
- Vazba kortizolu na mineralokortikoidní receptory:
 - kortizol se dobře váže na mineralokortikoidní receptory
 - enzym 11- β -hydroxysteroidní dehydrogenáza jej v renálních tubulech konvertuje na neaktivní kortison, a tak ponechává mineralokortikoidní receptory neobsazené
 - při jeho deficitu (nebo výrazně zvýšených koncentracích glukokortikoidů) jsou tyto receptory aktivovány kortizolem, který je v plasmě v mnohem větších koncentracích než mineralokortikoidy

Nadprodukce glukokortikoidů – Cushingův syndrom

- Zvýšená koncentrace kortizolu aktivuje mineralokortikoidní receptory v renálních tubulech
- Rozlišujeme formy:
 - centrální (Cushingova nemoc - nadprodukce ACTH hypofýzou)
 - periferní (tumor či hyperplázie nadledvin, ACTH nízké)
 - ektopickou (tumory sekretující ACTH a CRH, většinou plicní)
 - iatrogenní (podávání glukokortikoidů jako imunosupresiv)
- U centrální a ektopické formy také nadprodukce DOC



Nadprodukce hormonů dřeně nadledvin



- Příčinou feochromocytom, nádor chromafinní tkáně
- Často záchvatovité vyplavování -> paroxysmální hypertenze
- V 90% lokalizovaný v nadledvině, v 10% mimo (paragangliom)
- Produkují většinou noradrenalin a dopamin, kromě paragangliomů i adrenalin
- Při nadprodukci noradrenalinu převažuje vasokonstrikční mechanismus (α -receptory) a diastolický typ hypertenze
- V případě adrenalinu převažují účinky mediované β -receptory – tachykardie, systolický typ hypertenze

Další endokrinní typy hypertenze

■ Hyperthyreóza

- Thyroxin a trijodthyronin, zvyšují množství β_1 -adrenergních receptorů v srdci, zároveň snižují počet α -receptorů
- výsledkem je zvýšení srdečního výdeje a snížení periferní cévní rezistence
- klinicky tachykardie a zvýšený systolický krevní tlak, diastolický TK spíše nižší



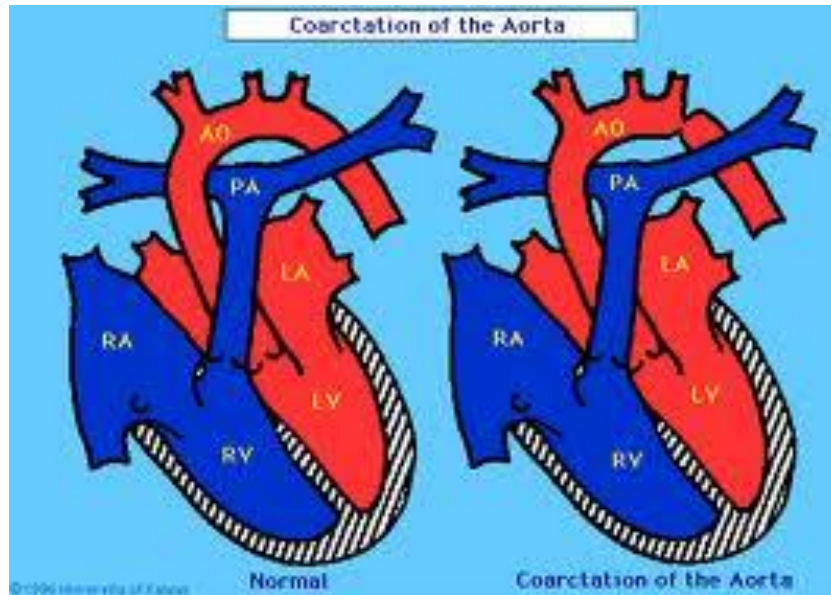
Další endokrinní typy hypertenze 2

■ Akromegalie

- Etiopatogeneze není zcela jasná, zřejmě multifaktoriální, závažnost hypertenze nekoreluje přímo s hladinou růstového hormonu
- hlavní roli zřejmě hraje retence sodíku při snížené sekreci ANP, je přítomna i hypertrofie srdečních komor

Koarktace aorty

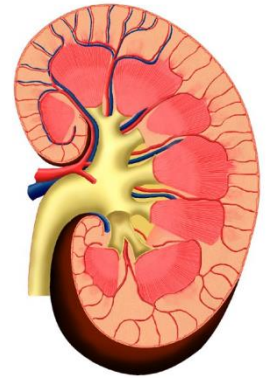
- Vrozená stenóza aortálního lumen za odstupem a. subclavia l.sin.
- Mechanismus obdobný bilaterální renální stenóze



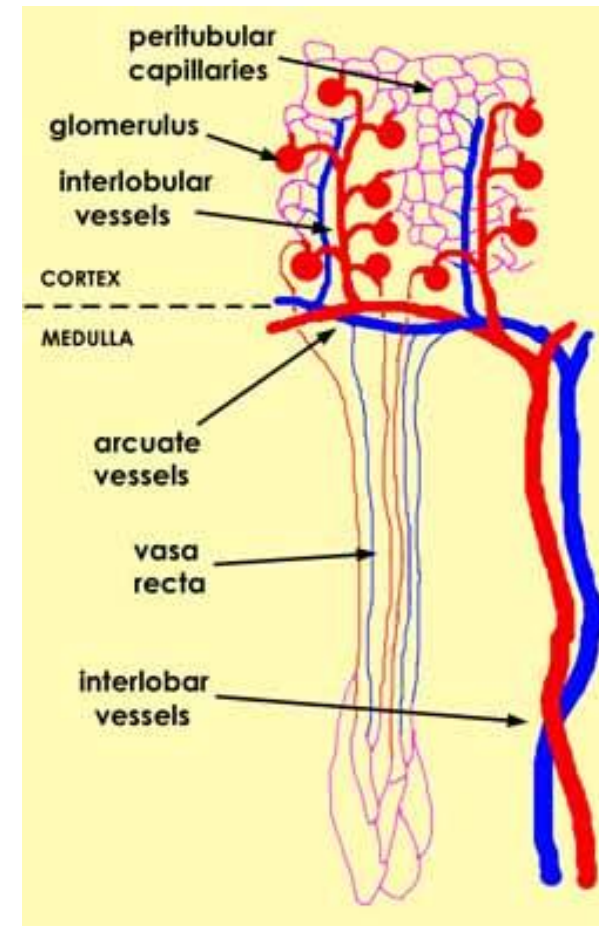
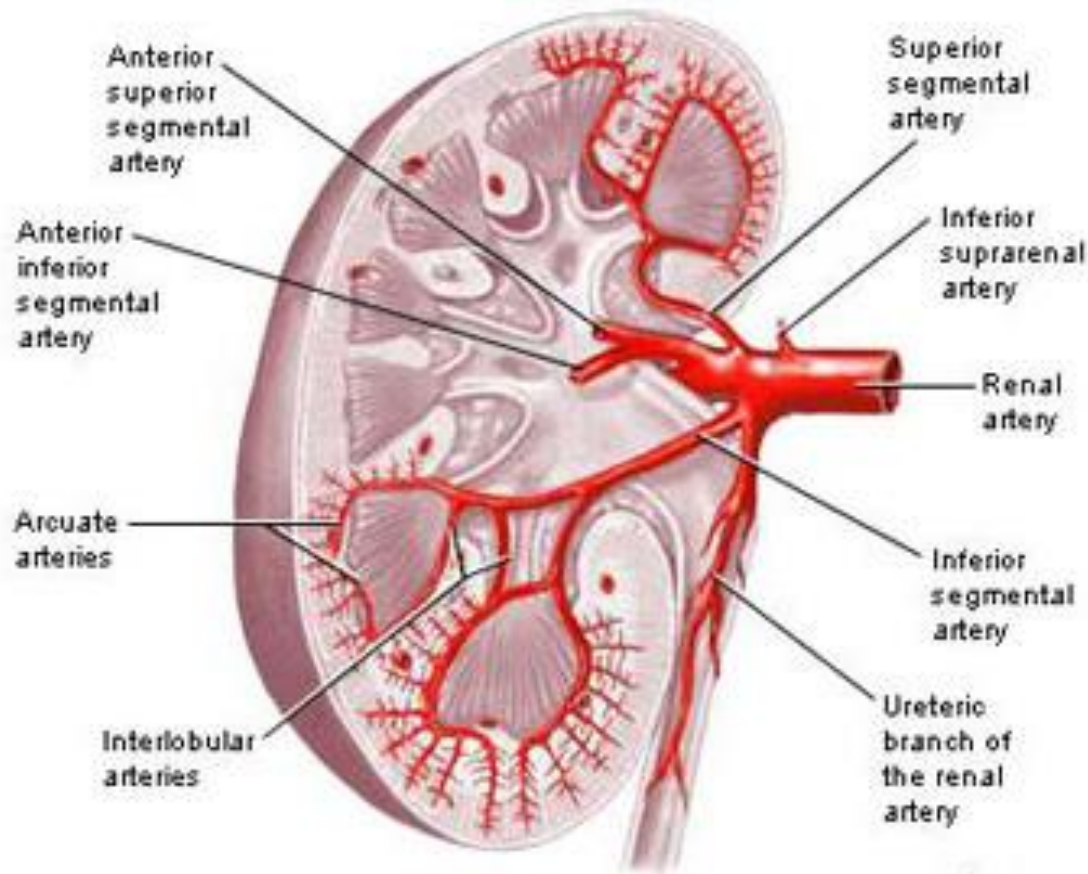
- Hypertenze horní části těla, hypotenze dolní části těla
- U závažnějších forem i hypoxie a cyanóza dolní části těla

Funkce ledvin

- regulace
 - extracelulárního objemu
 - tonicity a osmolarity
 - acidobazické rovnováhy
 - dusíkového metabolismu
 - homeostázy kalcia a fosfátů
 - hematokritu
 - částečně též dalších (např. lipidového metabolismu, nízkomolekulárních látek aj.)
- ledvinou protéká cca 1200 ml/min, což představuje ~20-25% srdečního výdeje
 - průtok kůrou >>> dření ledvin
- průtok plazmy (renal plasma flow, RPF) ~600-700 ml/min
 - když hematokrit ~0.50
- glom. filtrace ~20% → glomerulární filtrační rychlost (GFR) ~100-120 ml/min
 - denně teoreticky ~144 – 170 l, ale 99% reabsorpce → tj. 1.5 – 1.7 l moči/den
- arteriovenózní rozdíl v saturaci hemoglobinu je velmi malý
 - při 100% saturaci Hb O₂ v arteriální krvi je saturace Hb ve venózní krvi vytekající např.
 - u srdce 35%
 - u mozku 50%
 - u ledviny celých 90%
 - velká perfuze ledviny tedy primárně slouží regulačním účelům a ne nutrici

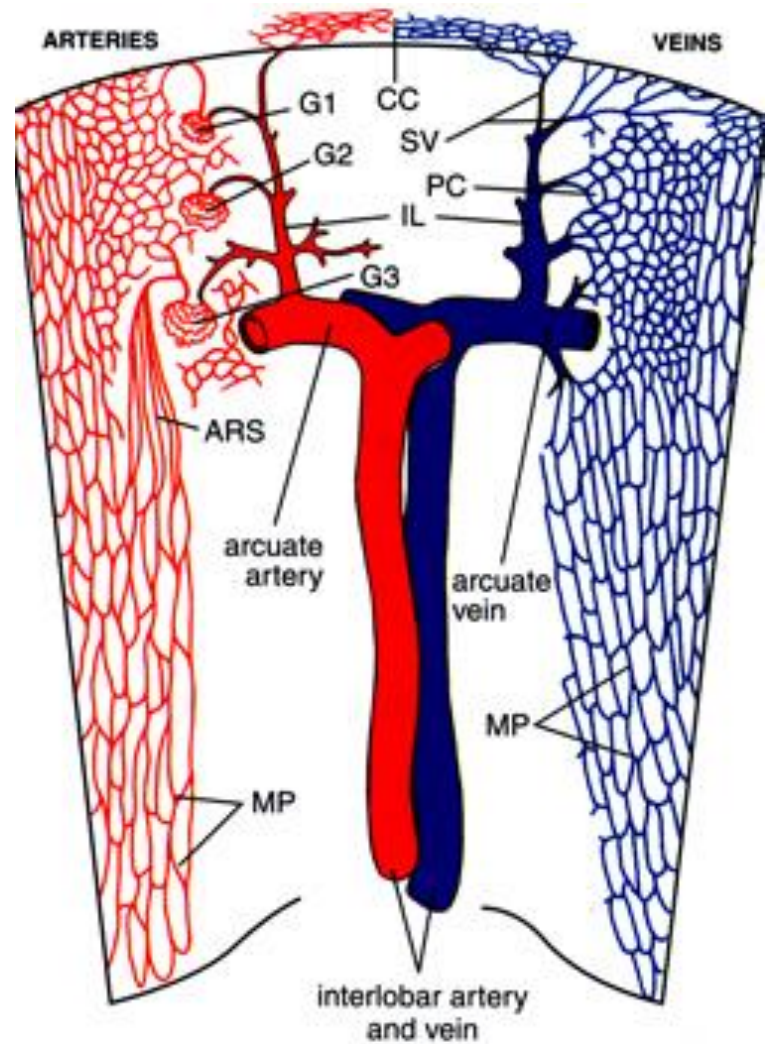
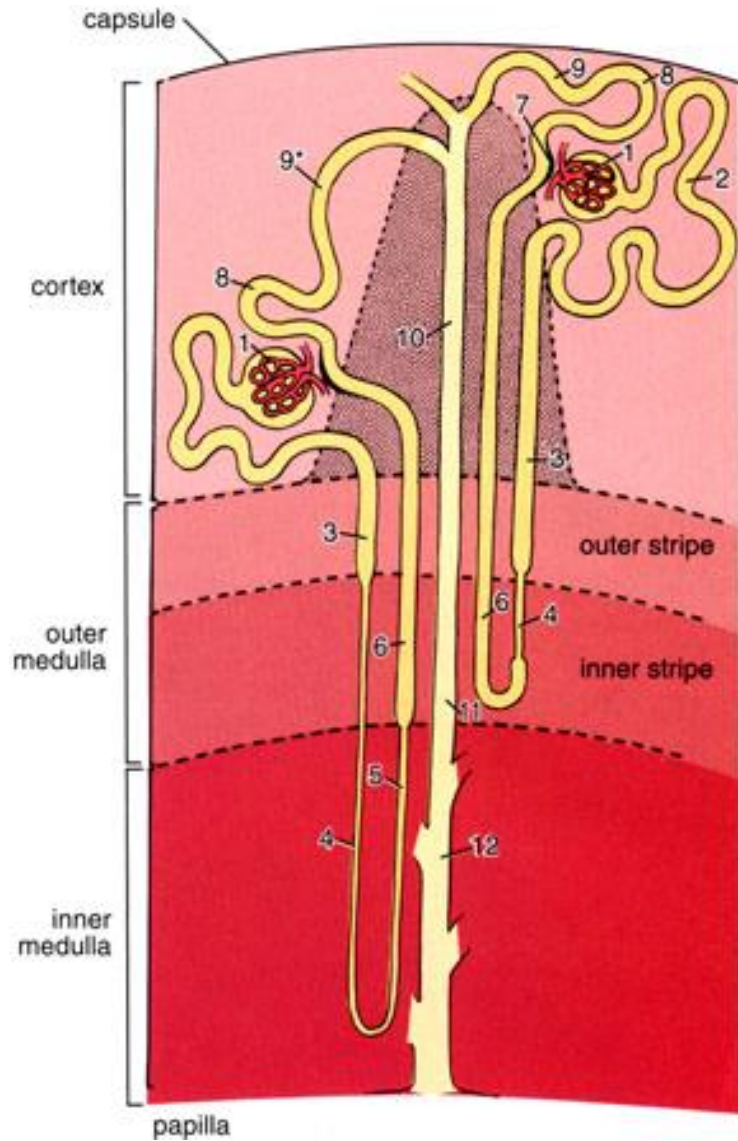


Krevní zásobení ledviny



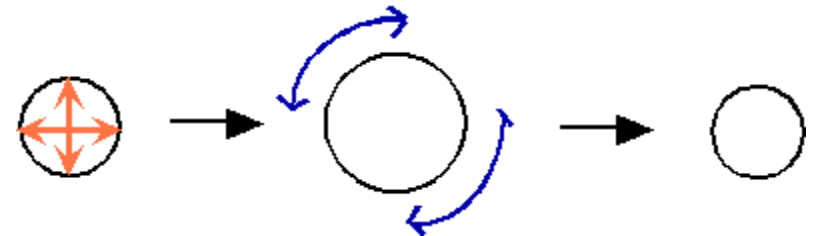
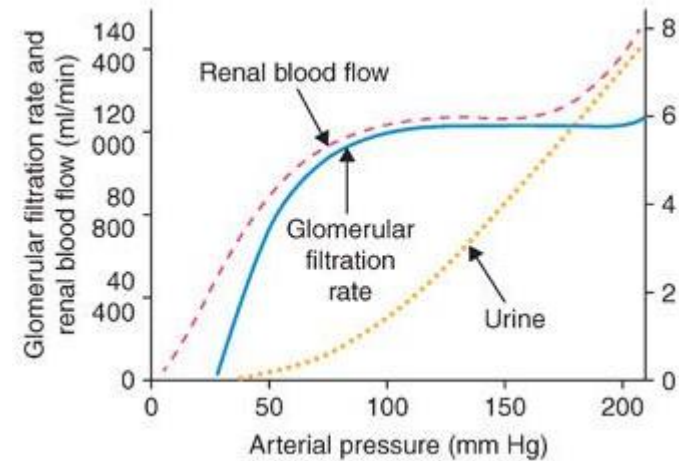
- a. renalis → aa. interlobares → aa. arcuates → aa. interlobulares → afferentní arterioly → glomerulární kapiláry → efferentní arterioly
 - → peritubulární kapilární síť (u kortikálních nefronů)
 - → vasa recta (u juxtamedulárních nefronů)

Dva typy nefronů



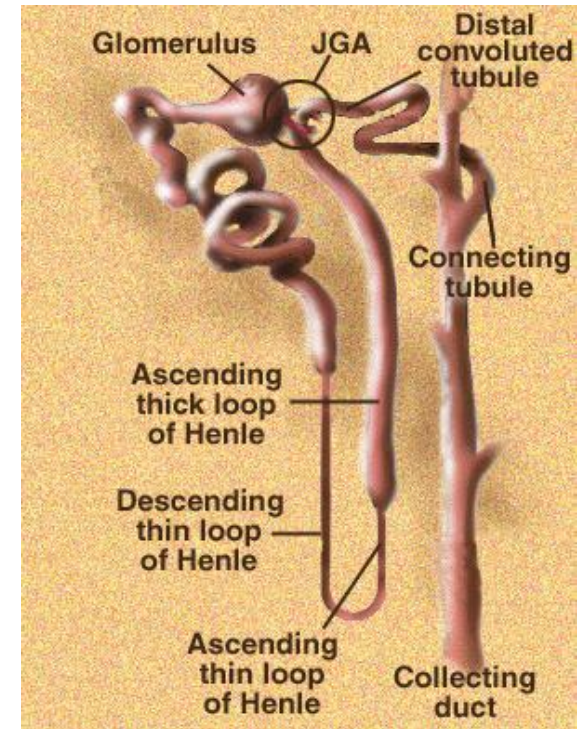
Regulace krevního průtoku v ledvině

- systémový tlak
 - v rozmezí 80-160mmHg se udržuje poměrně stabilní RBF díky autoregulaci
 - při významném poklesu selhává perfuze ledviny (→ ischemie, nekróza)
- autoregulace RBF
 - (1) myogenní regulace
 - SMC aferentní a eferentní arterioly detekují tenzi a upravují rezistenci svou kontrakcí
 - (2) tubuloglomerulární zpětná vazba
 - juxtaglomerulární aparát detekuje event. změny NaCl koncentrace a uvolňuje renin
 - aktivace **lokálního RAS** zajišťuje kontrakci nejdříve eferentní arterioly a tím zvýší filtrační tlak (při vyšších koncentracích AT II pak aferentní)
- další parakrinní faktory
 - prostaglandiny, adenosin a NO
- sympatikus
 - noradrenalin z adrenergických nerv. zakončení a cirkulující adrenalin z dřene nadledvin působí konstriktci aferentní a eferentní arterioly (α_1 -receptory)
 - pokles RBF a GFR
 - noradrenalin stimuluje uvolnění reninu z granulárních JG-bb. (β_1 -receptory) a tím aktivaci systémového RAS
 - noradrenalin zvyšuje Na^+ -reabsorpci v prox. tubulu
- **systémový RAS**

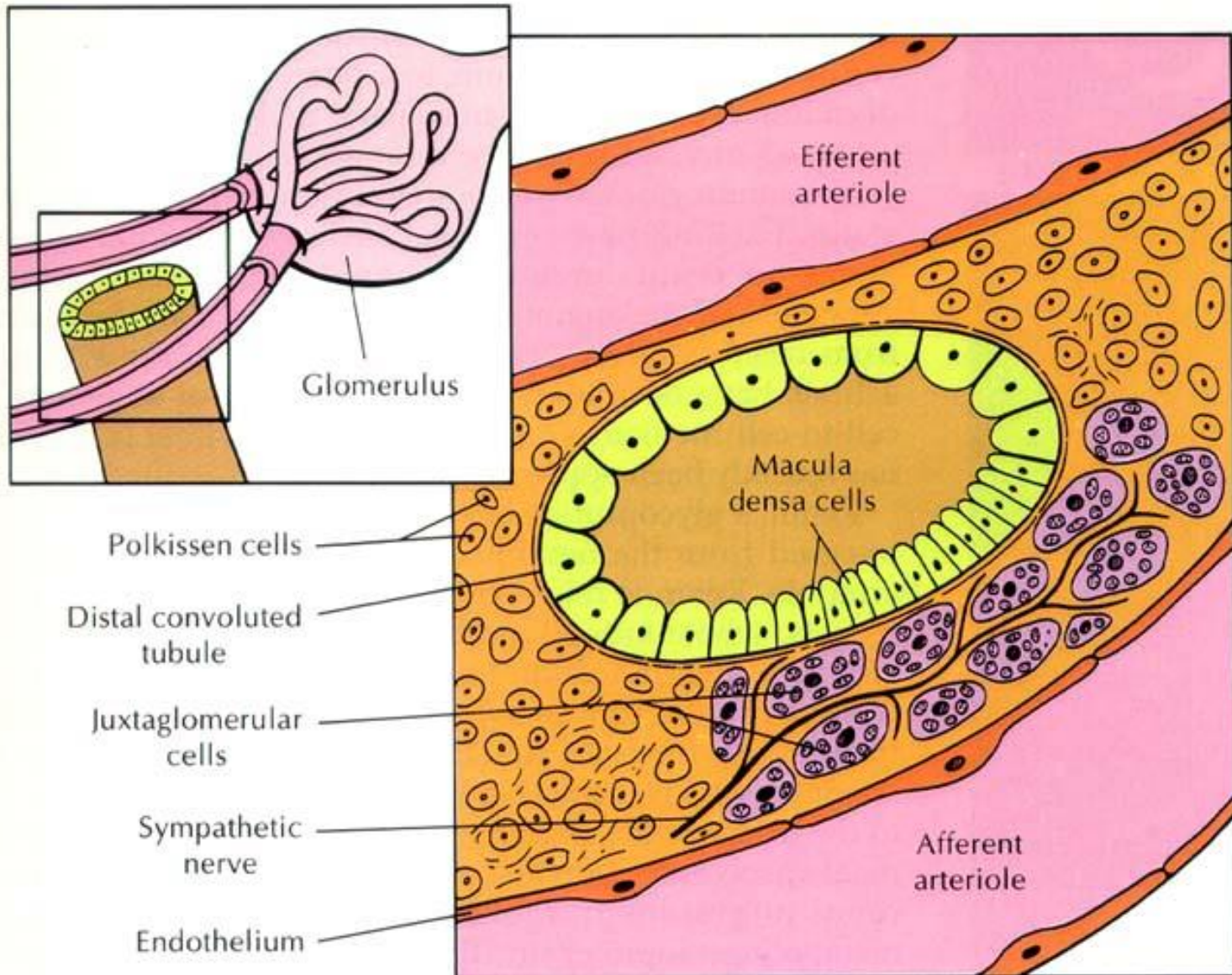


Juxtaglomerulární aparát

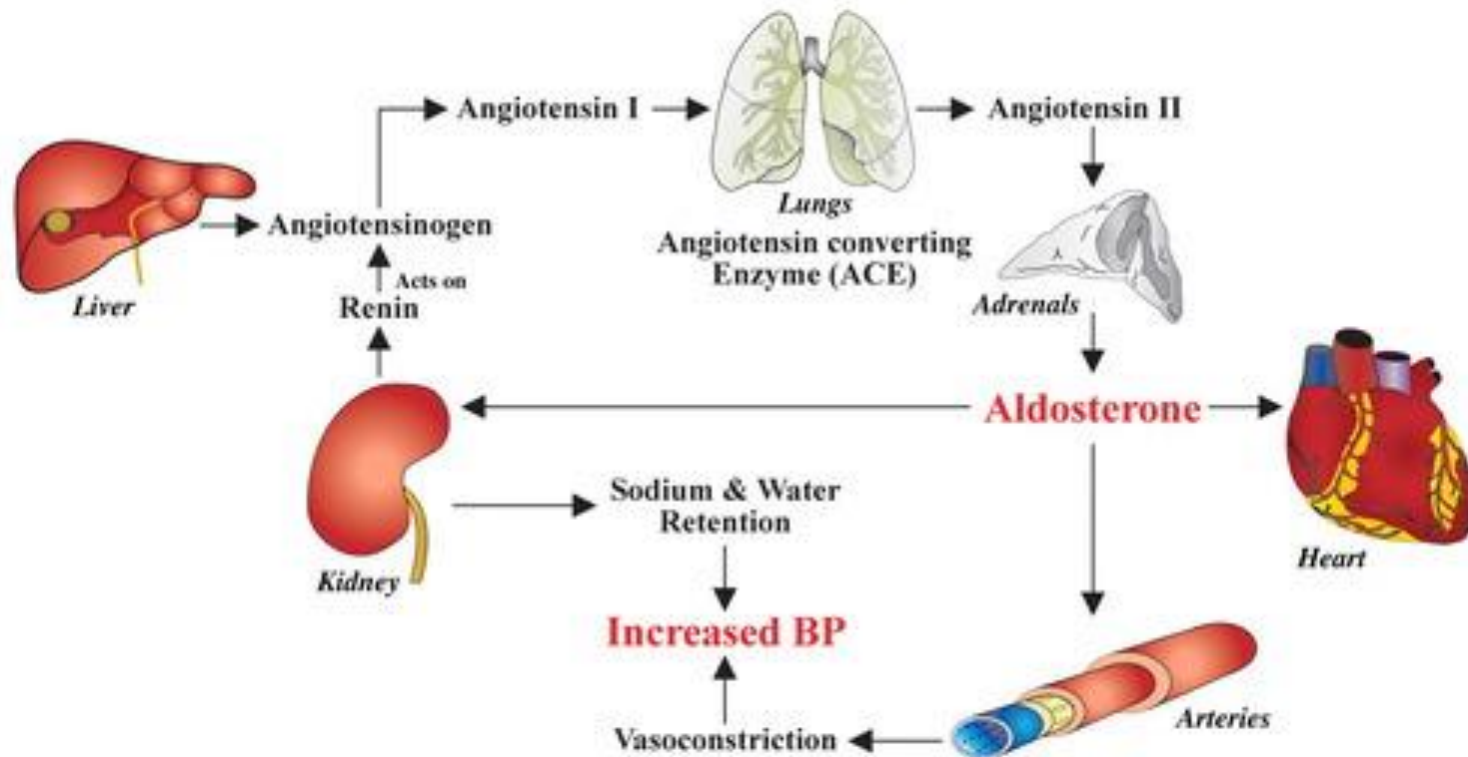
- tubulární a vaskulární komponenta
 - (1) tubulární komponenta
 - specializovaná oblast distálního tubulu blízko aferentní a eferentní arterioly (macula densa)
 - buňky macula densa jsou sensitivní k NaCl a kontrolují podle něj produkci **reninu** v **juxtaglomerulárních bb. (JG-bb.)**
 - (2) vaskulární komponenta
 - aferentní a eferentní arterioly
 - extra-glomerulární mesangium
- JG-bb. (granulární bb.) jsou specializované hladké sval. bb., které produkují a skladují renin
- bb. macula densa nemají bazální membránu, což umožňuje těsný kontakt s JG-bb.
- JG-bb. dále obsahují baroreceptory, při snížení perfúzního tlaku produkují renin
- vaskulární a tubulární komponenty jsou inervovány sympatikem



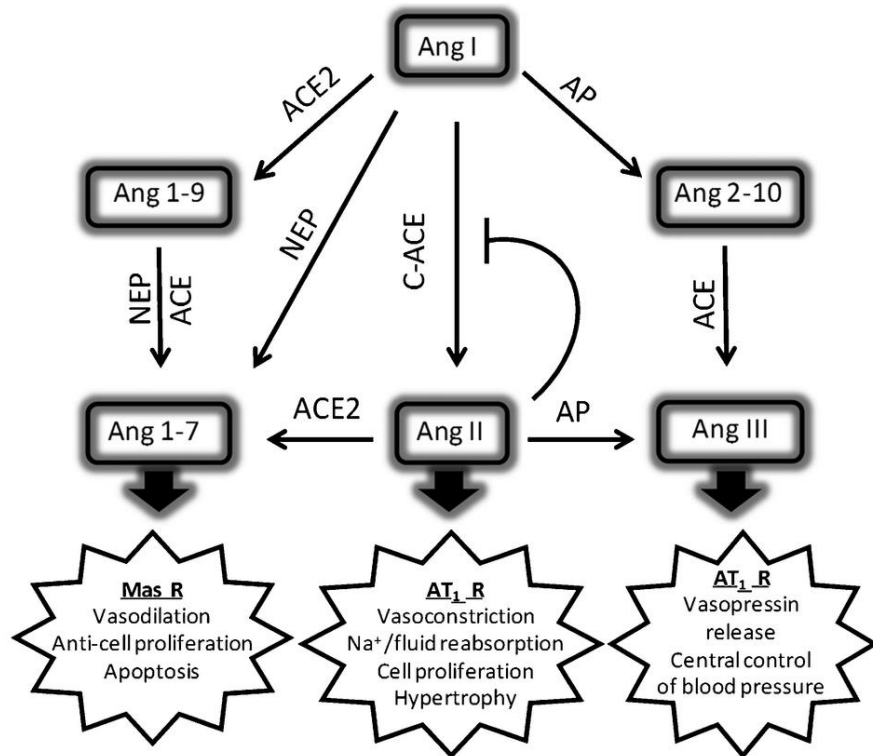
Juxtaglomerulární aparát



Renin-angiotensin-aldosterone

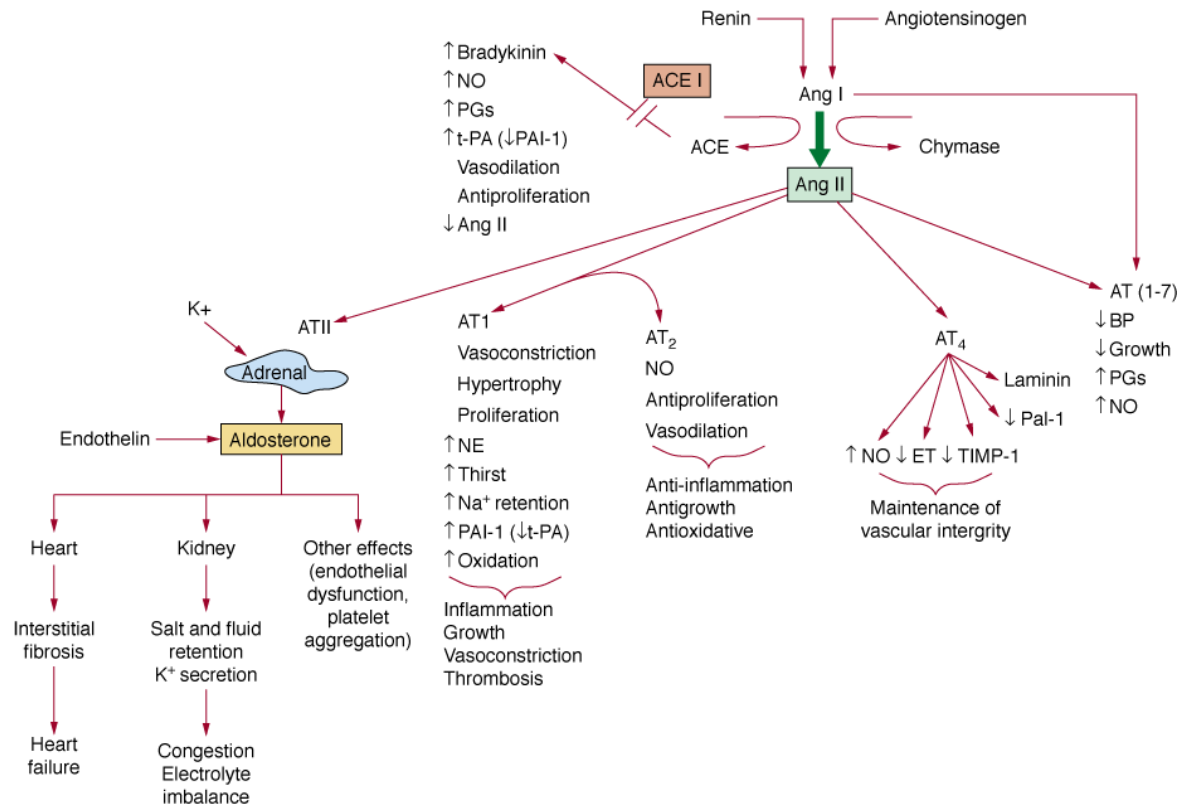


ACE a ACE 2



- Angiotensin I (Ang I) může být dále transformován různými způsoby
- Působením ACE vznikají hormony Ang II a Ang III s vasokonstričním účinkem
- ACE také degraduje bradykinin (farmakologická inhibice ACE vede k angioedému)
- Naopak pomocí ACE 2 vzniká angiotensin 1-7 mající vasodilatační a antiproliferační efekt na cévní stěnu (a působí tak proti trvalému zvýšení periferní rezistence) – Mas receptory

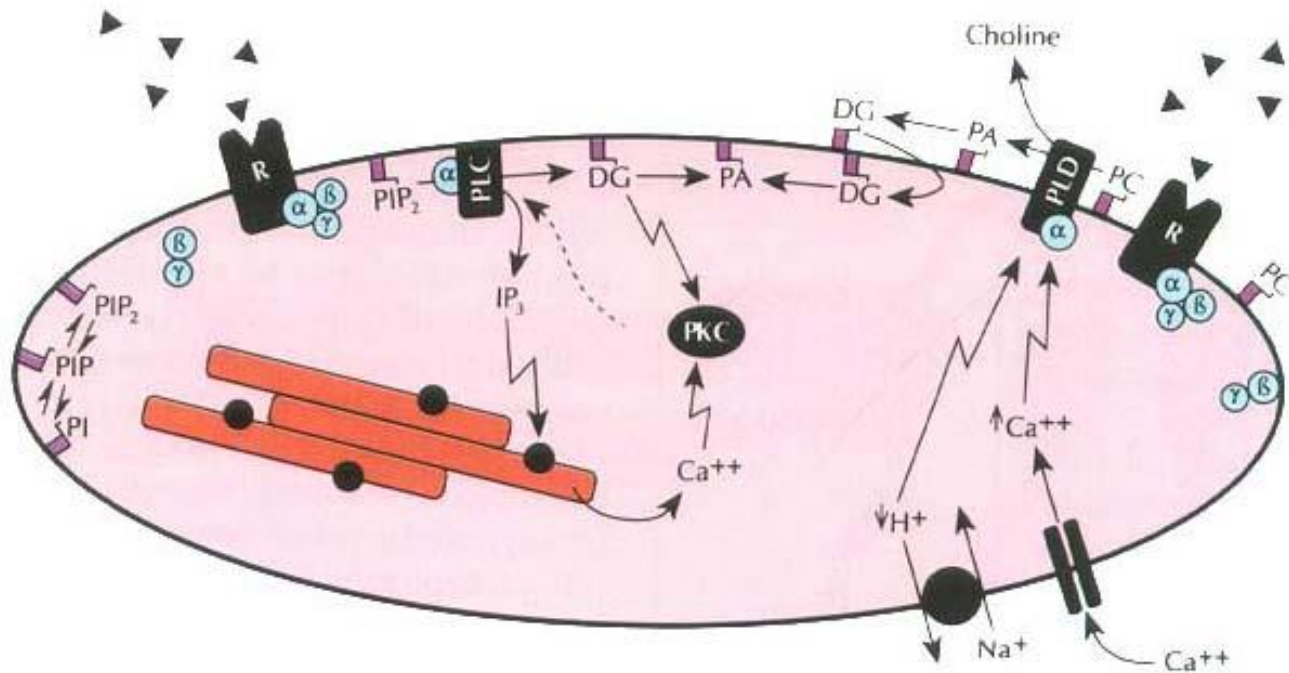
RECEptory pro angiotensin II a systémové účinky aldosteronu



Source: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA: *Hurst's The Heart, 13th Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

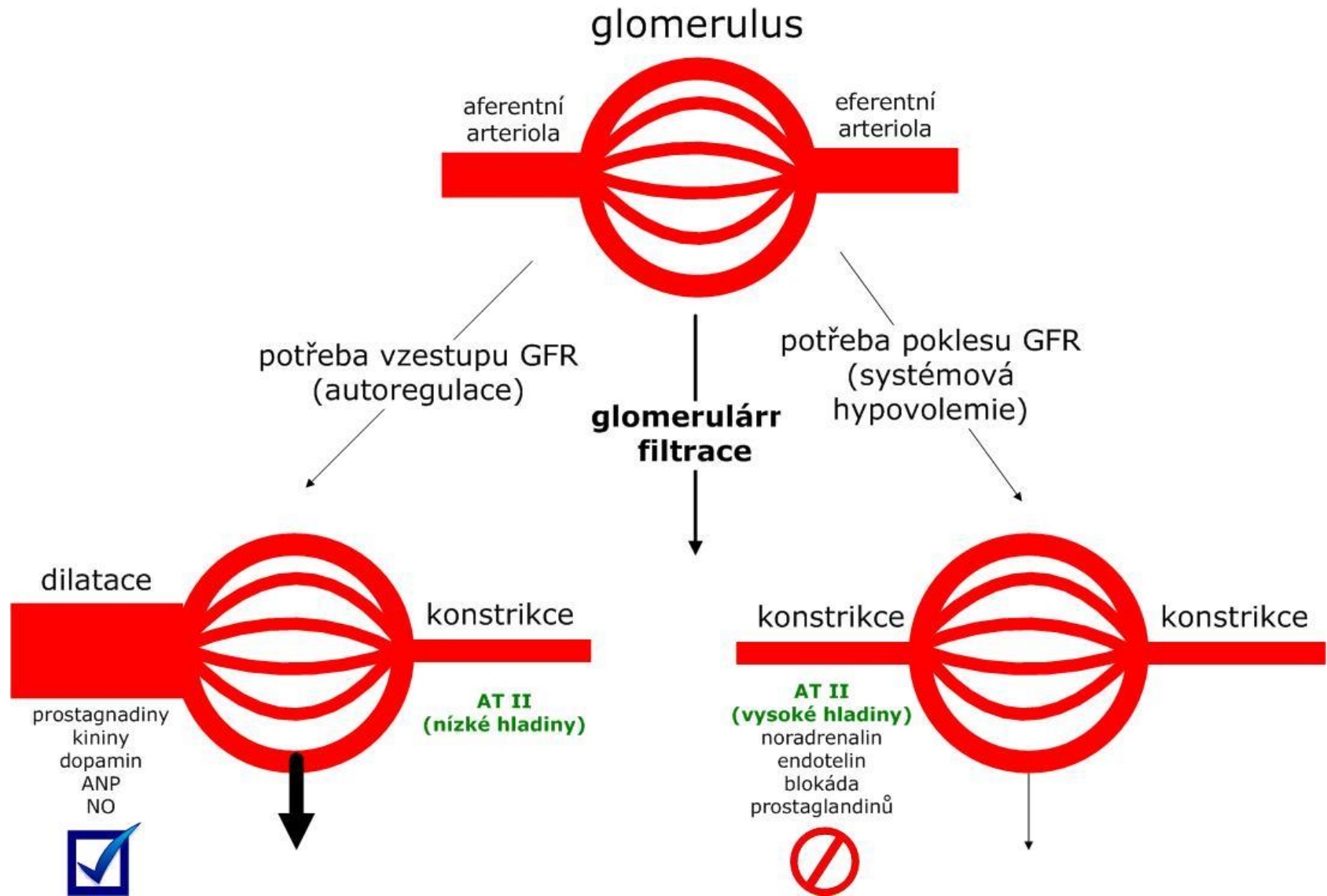
- Receptory AT 2 se uplatňují zejména ve fetálním vývoji
- Ang III působí selektivně na AT 1 a uplatňuje se hlavně v CNS

Signální kaskáda AT II

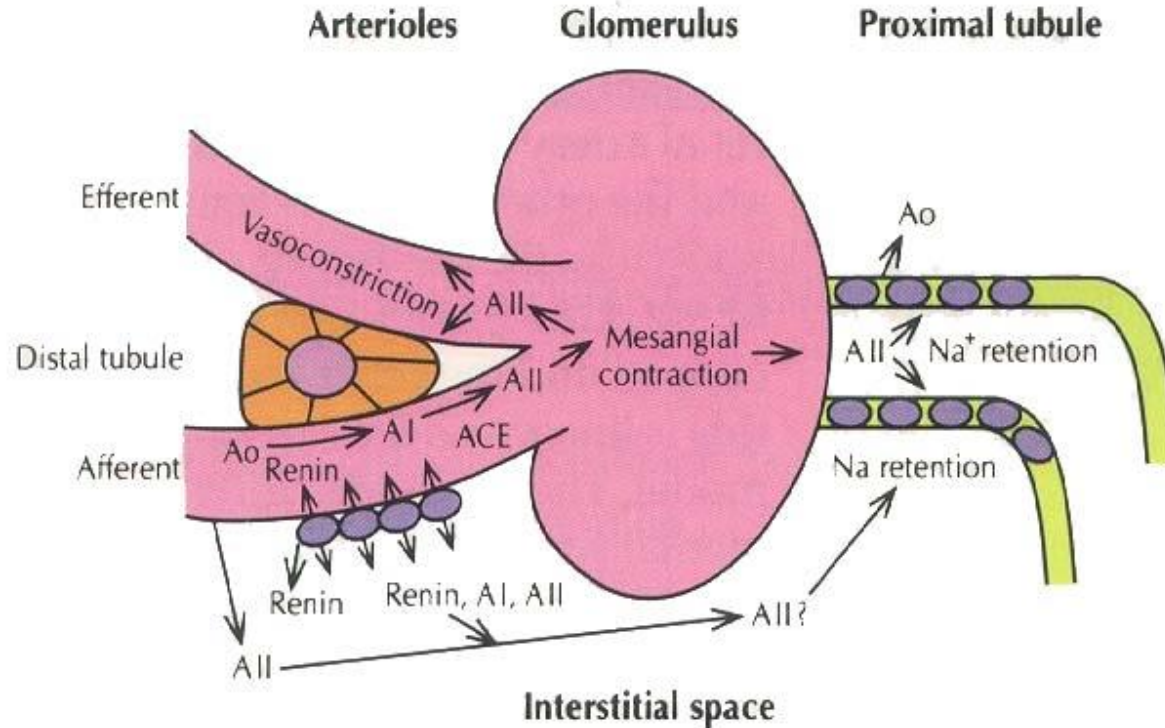


- AT II receptory využívají 2 druhých poslů:
 - aktivace fosfolipázy C (PLC)
 - PIP₂ štěpen na IP₃ (mobilizace intracelulárního Ca) a DAG
 - DAG aktivuje proteinkinázu C (PKC), hydrolyzuje fosfatidylcholin aktivací fosfolipázy D (PLD) a alkalizuje intracelulární prostředí

Efekt ATII na GFR je závislý na dávce (bifázická odpověď)

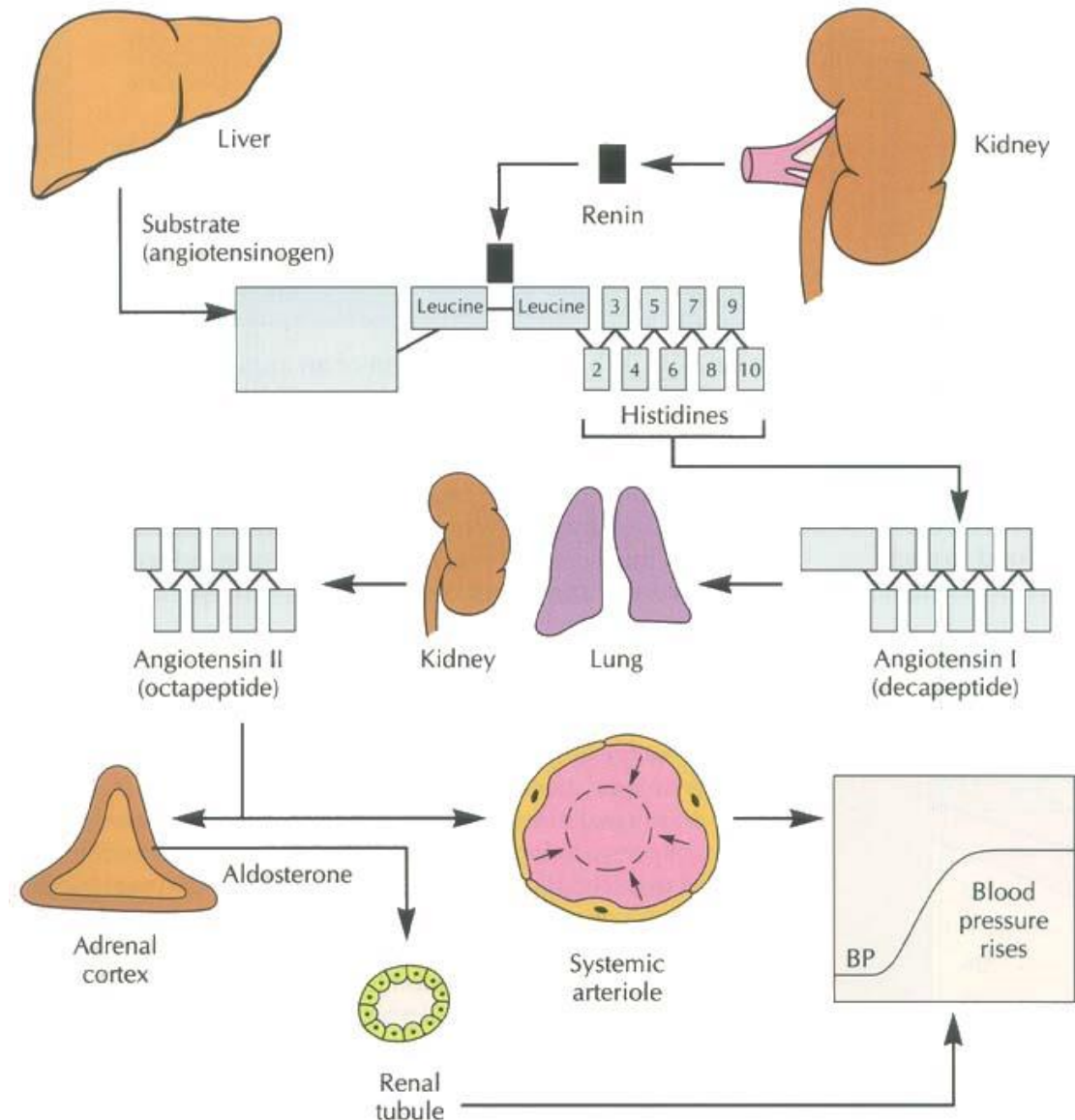


Lokální RAAS - parakrinní efekty AT II

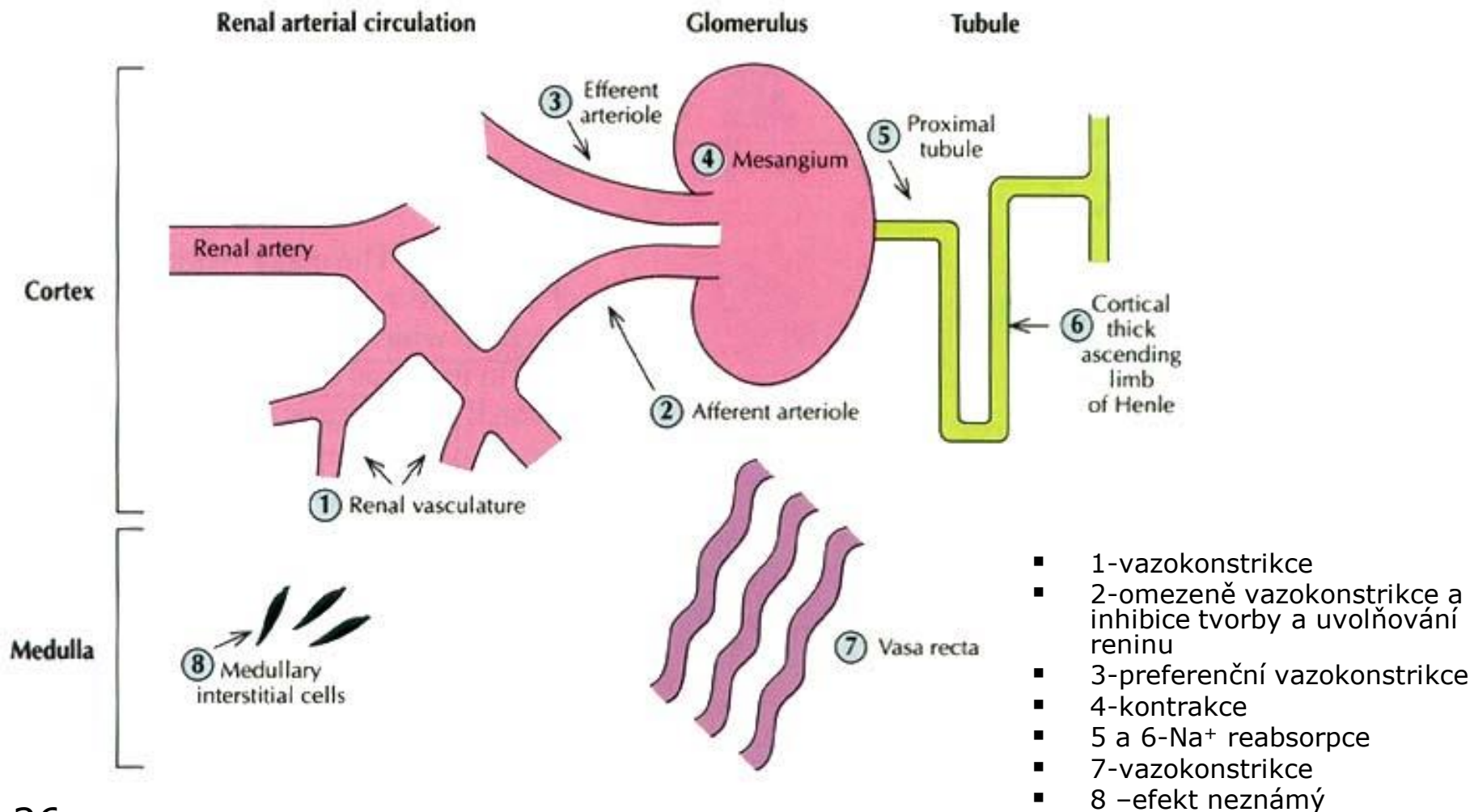


- angiotensinogen v ledvině je původu systémového (z jater) a rovněž produkovaného lokálně (proximální tubulární bb.)
 - renin je z JG-bb. uvolňován do aferentní arterioly a renálního intersticia, kde tvoří AT I z cirkulujícího angiotensinogenu a dále AT II pomocí cirkulujícího ACE
 - parakrinní efekty
 - kontrakce mesangia
 - kontrakce eferentní arterioly
 - reabsorpce Na v proximálním tubulu

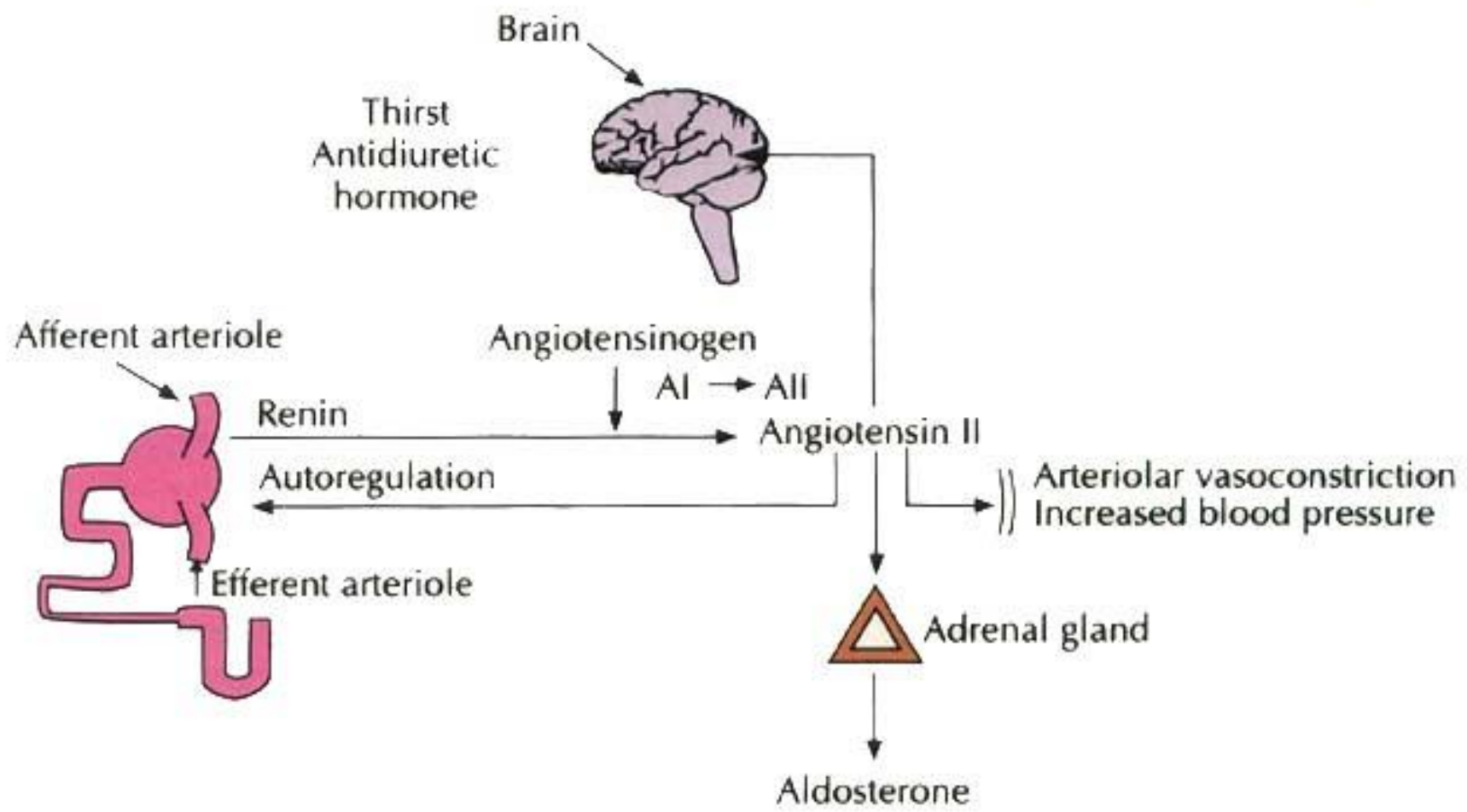
Systemový RAAS



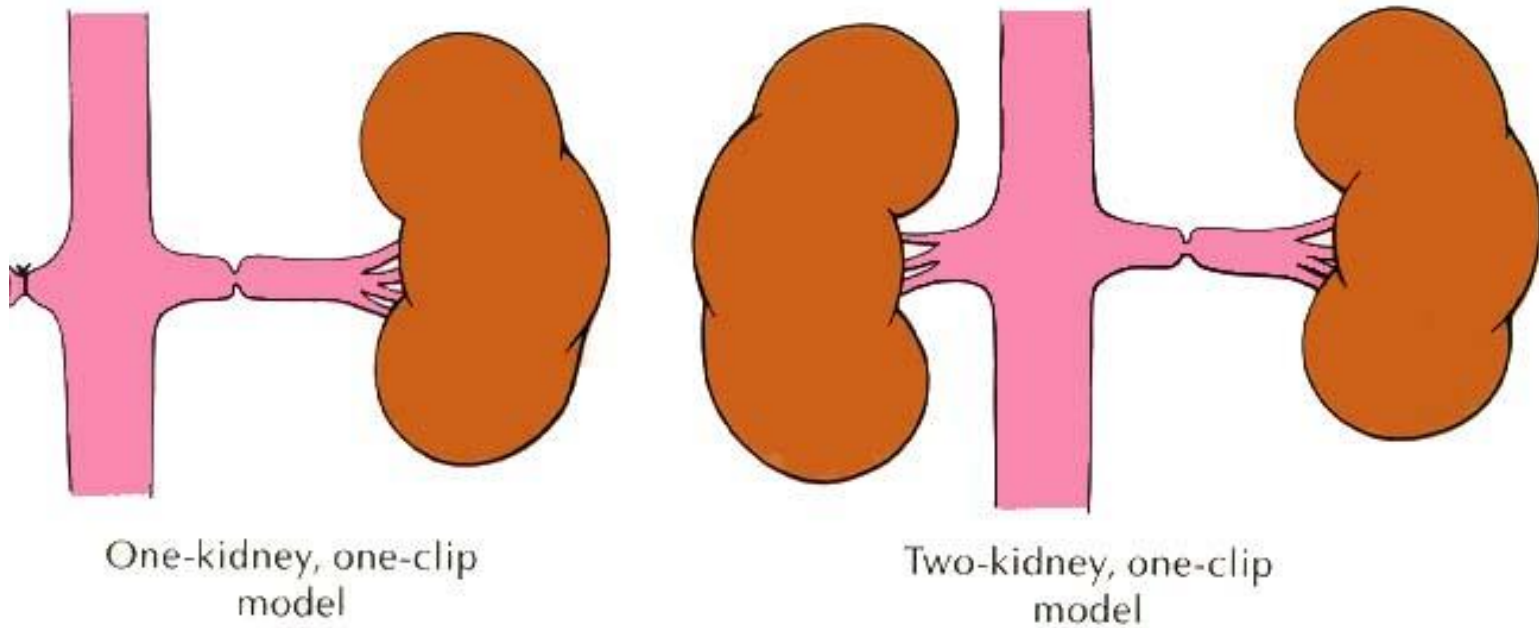
Lokalizace AT II receptorů a hlavní efekty v ledvině



Systemový RAAS



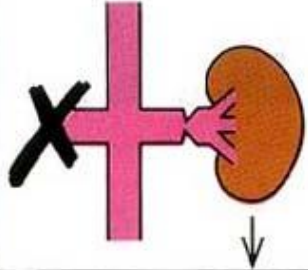
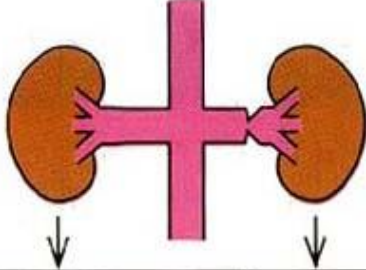
Goldblattův model renovaskulární hypertenze



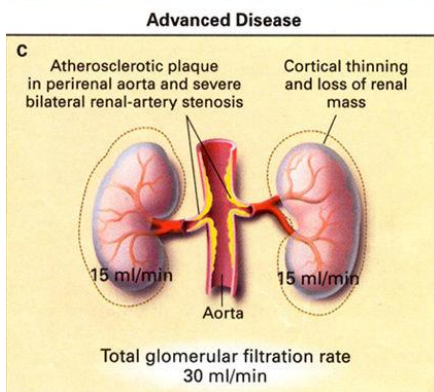
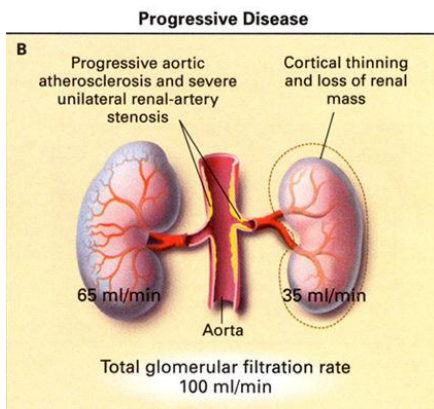
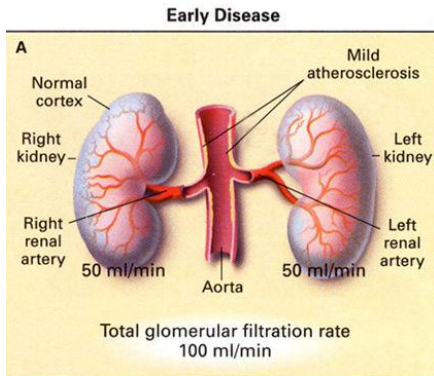
- 2 ledviny / 1 stenóza
 - hypertenze (presorický efekt ATII), ale zachovalá regulace ECV a složení (presová natriuresa v kontralaterální ledvině)
- 1 ledvina / 1 stenóza (= 2 ledviny / 2 stenózy)
 - hypertenze (presorický efekt ATII) + porucha regulace ECV a složení
- 1 ledvina / 0 stenóza
 - normální tlak + zachovalá regulace ECV a složení

Patofyziologie

- ačkoliv hypertenze je přítomná u obou typů (viz obrázek), v dalších parametrech se oba typy liší
 - u typu "1 ledvina/1 stenóza" je normální až nízká hladina reninu v plazmě a zvýšený objem plazmy (diluce reninu)
 - **ledvina je perfundovaná větším tlakem**
 - u typu "2 ledviny/1 stenóza" je zvýšená hladina reninu a normální objem plazmy
 - event. expanze volumu jako důsledek působení aldosteronu je upravena zdravou ledvinou, ale presorický efekt AT II zůstává

			
Renin content of kidney	No change	Decreases on contralateral side	Increases on stenotic side
Blood pressure	Significantly increases	Significantly increases	
Plasma renin activity	No change or decreases	Significantly increases	
Plasma volume	Increases	No change	
Blood pressure after block of angiotensin II	No change	Decreases	

Stenóza renální arterie



- typické příčiny renovaskulární hypertenze:
 - ateroskleróza
 - Častější, spíše starší osoby
 - Cca 30% nemocných s jinou formou aterosklerózy má stenózu renální tepny (ne vždy významnou)
 - fibromuskulární hyperplazie
 - mladší ženy



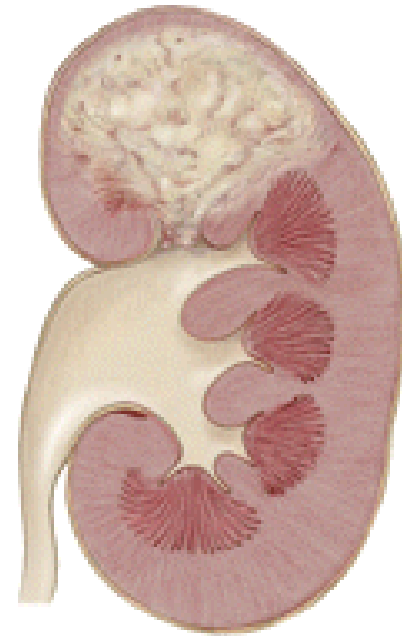
Renoparenchymatózní hypertenze

Různorodé mechanismy (obvykle současně):


- Retence sodíku a volumexpanze
- Produkce vasopresorů (AT II, ADH, katecholaminy, tromboxan...)
- Snížená produkce vasodepresorů (ANP, prostaglandiny, bradykinin, NO...)
- S poklesem glomerulární filtrace nabývá na důležitosti volumová etiologie oproti reninové etiologii

Příčiny:

- Primární glomerulonefritidy
- Sekundární glomerulopatie
- Ageneze ledviny, hypoplázie
- Tumory
- Postrenální příčina – hydronefróza
- Posttransplantační – vliv imunosupresiv (glukokortikoidy...)



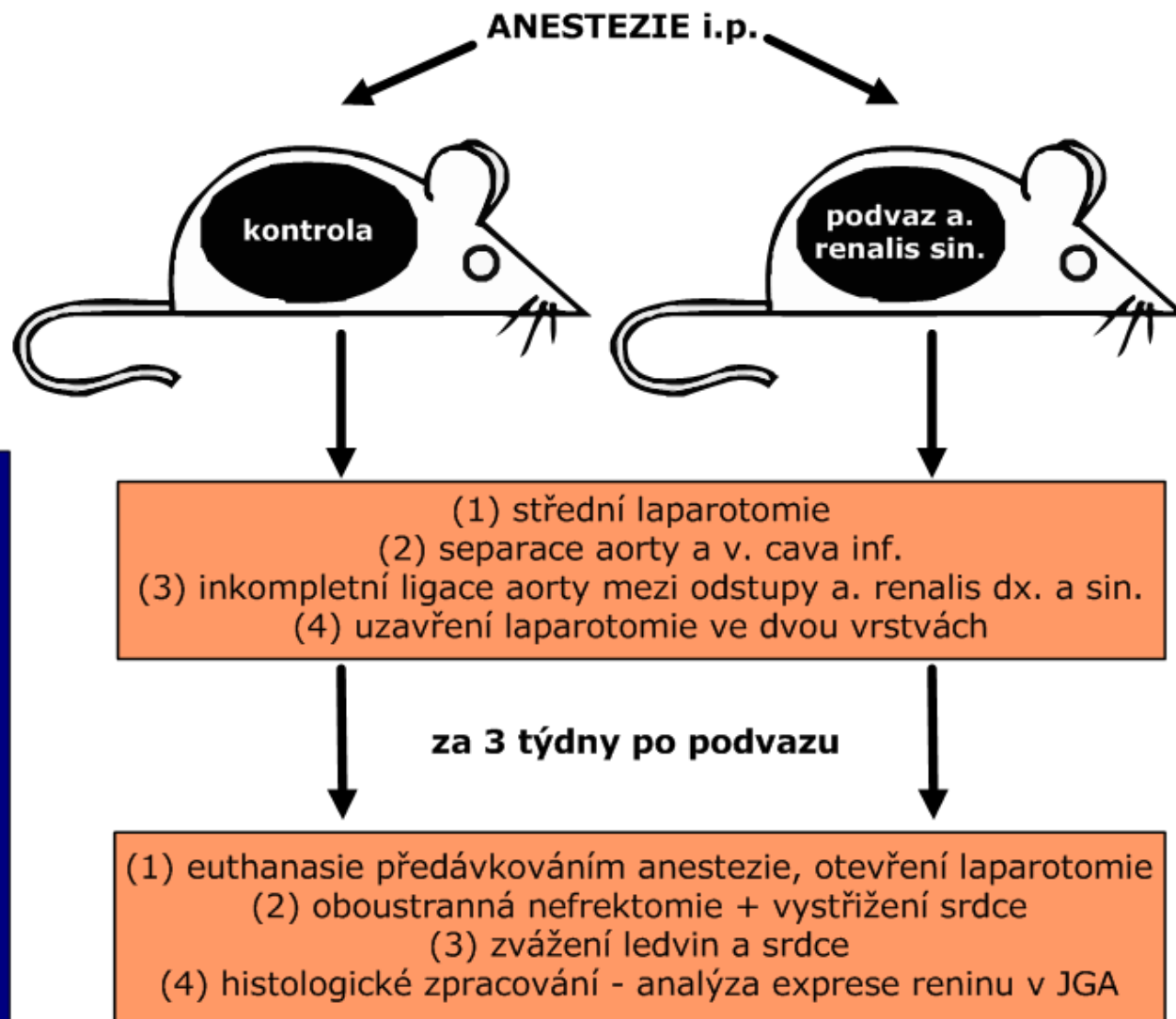
Praktikum



VÝSLEDKY

(1) srovnání hmotnosti stenotické a kontrolní ledviny a srdce (kontroly vs. model)

(2) srovnání charakteru a intenzity exprese reninu ve stenotické a kontrolní ledvině



Praktikum – operační přístup

