PATOFYZIOLOGIE

pro nelékařské směry

Martin Vokurka
a kolektiv

UČEBNÍ TEXTY UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

Patofyziologie pro nelékařské směry

doc. MUDr. Martin Vokurka, CSc. a kolektiv

Autorský kolektiv:
doc. MUDr. Jiří Kofránek, CSc.
doc. MUDr. Petr Maršálek, Ph.D.
prof. MUDr. Pavel Maruna, CSc.
prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc.
doc. MUDr. Karel Šulc, CSc.
doc. MUDr. Martin Vokurka, CSc.
doc. MUDr. Jan Živný, Ph.D.

Recenzovali:
prof. MUDr. František Kornalík, DrSc.
prof. MUDr. Miroslav Kuba, CSc.

Vydala Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum
jako učební text pro posluchače 1. lékařské fakulty UK v Praze
Sazba DTP Nakladatelství Karolinum
První dotisk třetího, upraveného vydání

© Univerzita Karlova v Praze, 2012
© Martin Vokurka a kolektiv, 2012

Text neprošel jazykovou ani redakční úpravou nakladatelství

ISBN 978-80-246-2032-9
ISBN 978-80-246-2773-1 (online : pdf)

Univerzita Karlova v Praze
Nakladatelství Karolinum 2014

http://www.cupress.cuni.cz

Obsah

Předmluva - - - - - 15
Předmluva k 1. vydání - - - - - 17

1. Základní pojmy v patofyziologii (*Martin Vokurka*) - - - - - 19
1.1 Definice a cíle patologické fyziologie - - - - - 19
1.2 Zdraví a nemoc - - - - - 19
1.3 Symptom, syndrom, nozologická jednotka - - - - - 20
1.4 Příčiny nemoci - - - - - 20
1.5 Průběh nemoci - - - - - 20
1.6 Důsledky nemoci - - - - - 21

2. Regulace ve fyziologii a patofyziologii (*Petr Maršálek*) - - - - - 22
2.1 Obecná část - - - - - 22
2.2 Příklady humorální a nervové regulace - - - - - 24
2.3 Regulace podle typu zpracování poruch - - - - - 24

3. Genetická podmíněnost nemocí (*Karel Šulc*) - - - - - 26
3.1 Nemoci podmíněné mutacemi genů - - - - - 26
3.2 Onemocnění způsobená mutacemi chromozomů - - - - - 28
3.2.1 Příklady poruch postihujících autozomní chromozomy - - - - - 28
3.2.2 Příklady poruch postihujících pohlavní chromozomy (heterochromozomy) - - - - - 29

4. Zevní faktory vzniku a rozvoje nemoci (*Karel Šulc*) - - - - - 31
4.1 Faktory fyzikální povahy - - - - - 31
4.1.1 Mechanické faktory - - - - - 31
4.1.1.1 Traumatický šok, crush syndrom - - - - - 32
4.1.1.2 Barotrauma - - - - - 32
4.1.2 Přetížení a beztíže - - - - - 33
4.1.2.1 Vliv přetížení - - - - - 33
4.1.2.2 Vliv beztíže - - - - - 33
4.1.3 Hluk, vibrace, ultrazvuk - - - - - 33
4.1.3.1 Působení hluku - - - - - 33
4.1.3.2 Působení vibrací - - - - - 33
4.1.3.3 Působení ultrazvuku - - - - - 34
4.1.4 Nízký a vysoký atmosférický tlak - - - - - 34
4.1.4.1 Vliv nízkého atmosférického tlaku - - - - - 34
4.1.4.2 Účinek vysokého atmosférického tlaku, hyperoxie - - - - - 34
4.1.5 Působení nízkých a vysokých teplot - - - - - 35
4.1.5.1 Vliv chladu - - - - - 35
4.1.5.2 Vliv zvýšené okolní teploty - - - - - 36
4.1.6 Účinky světla - - - - - 37
4.1.6.1 Reakce kůže na UV záření - - - - - 37
4.1.7 Účinky elektrického proudu - - - - - 38
4.1.7.1 Léčebné použití elektrického proudu - - - - - 38

4.1.8 Účinky ionizačního záření - 38
4.1.8.1 Akutní postradiační syndrom - 39
4.1.8.2 Pozdní následky záření - 39
4.1.8.3 Kancerogenní účinek ionizačního záření - 39
4.1.8.4 Vliv ionizujícího záření na embryo a plod - 39
4.2 Faktory chemické povahy (chemické patogenní podněty) - 40
4.2.1 Cesty vstupu chemických látek do organismu - 40
4.2.2 Účinky chemických látek - 40
4.3 Biologické patogenní podněty - 41
4.3.1 Působení živočichů - 41
4.3.2 Působení rostlin - 41
4.3.3 Působení mikroorganismů - 41
4.4 Psychosociální patogenní podněty - 41

5. Buněčné a tkáňové základy patofyziologických dějů (*Martin Vokurka*) - 42
5.1 Stavba buňky - 42
5.2 Poruchy množení a diferenciace buněk - 43
5.2.1 Buněčné dělení a jeho poruchy - 43
5.2.1.1 Faktory ovlivňující růst a množení buněk - 43
5.2.1.2 Nitrobuněčné mechanismy - 44
5.2.2 Buněčná diferenciace a její poruchy - 44
5.3 Mezibuněčná komunikace a její poruchy - 45
5.3.1 Adhezivní molekuly - 45
5.3.2 Buněčné receptory - 46
5.3.2.1 Receptorové poruchy - 46
5.4 Transportní buněčné děje a jejich poruchy - 47
5.4.1 Hlavní mechanismy prostupu látek do buněk - 47
5.4.1.1 Příklady specializovaných transportních mechanismů - 48
5.4.1.2 Poruchy specializovaných transportních mechanismů - 48
5.4.1.3 Membránový a akční potenciál a jejich poruchy - 48
5.5 Buněčná smrt - 49
5.5.1 Apoptóza - 49
5.5.2 Nekróza - 50
5.6 Regenerační a reparační schopnosti buněk a tkání - 50
5.6.1 Hojení ran - 50
5.7 Novotvorba cév – angiogeneze - 51

6. Zánět (*Pavel Maruna, Karel Šulc*) - 52
6.1 Charakteristika zánětu - 52
6.2 Složky zánětové odpovědi - 52
6.3 Cytokiny – zánětové mediátory - 53
6.4 Proteiny akutní fáze - 54
6.5 Lokální a systémová zánětová odpověď, sepse - 55
6.6 Horečka - 56
6.6.1 Mechanismy vzniku horečky - 56
6.6.2 Působení horečky na organismus - 57
6.6.3 Hlavní typy horečky - 58

7. Patofyziologie nádorového bujení (*Emanuel Nečas*) - 59
7.1 Vznik nádorů - 59
7.1.1 Zevní faktory, které zvyšují pravděpodobnost vzniku nádoru - 59
7.1.1.1 Záření UV a ionizující záření - 60
7.1.1.2 Chemické kancerogeny - 60
7.1.1.3 Viry schopné způsobit nádorovou transformaci buňky - 60
7.1.2 Vrozená predispozice ke vzniku nádoru - 60
7.1.3 Získané stavy organismu, které zvyšují jeho náchylnost ke vzniku nádoru - 61
7.1.4 Mechanismy nádorové transformace buňky - 61
7.2 Růst nádoru - 62
7.2.1 Množství nádorových buněk - 62
7.3 Interakce nádoru s organismem hostitele - 63

7.3.1 Anatomická lokalizace nádoru - 63
7.3.2 Paraneoplastické syndromy - 63
7.3.3 Invazivní růst nádorů, tvorba metastáz - 63
7.4 Léčba nádorů - 64

8. Poruchy imunitního systému (*Jan Živný, Martin Vokurka*) - 65
8.1 Funkce a mechanismy imunity - 65
8.1.1 Přirozená imunita - 65
8.1.2 Adaptivní imunita - 66
8.1.3 Buňky imunitního systému - 67
8.1.4 Imunoglobuliny - 67
8.1.5 Cytokiny - 68
8.1.6 Imunitní reakce - 69
8.2 Imunitní deficity – imunodeficience - 70
8.2.1 Primární imunodeficience - 70
8.2.5 Získané imunodeficience - 71
8.3 Imunopatologické reakce - 72
8.3.1 Reakce I. typu (časná přecitlivělost, anafylaktická reakce, atopie) - 73
8.3.2 Reakce II. typu (cytotoxická reakce) - 75
8.3.3 Reakce III. typu (imunokomplexová) - 75
8.3.4 Reakce IV. typu (oddálená přecitlivělost) - 75
8.4 Patologická aktivita imunitního systému – selhání imunitní tolerance - 75
8.4.1 Alergie - 76
8.4.2 Autoimunita - 76
8.5 Transplantační imunita - 77
8.5.1 Imunologické komplikace transplantací - 78
8.5.2 Jiné komplikace transplantací - 78
8.6 Protinádorová imunitní odpověď - 78

9. Stres (*Pavel Maruna*) - 79
9.1 Stres a stresová reakce - 79
9.2 Regulace stresové odpovědi - 79
9.2.1 Stresová osa sympatoadrenální - 80
9.2.2 Stresová osa hypothalamo-pituito-adrenální - 80
9.3 Metabolické a kardiovaskulární změny při stresu - 80
9.3.1 Úloha katecholaminů při stresu - 80
9.3.2 Úloha glukokortikoidů při stresu - 80
9.4 Psychoemotivní stres - 81
9.5 Patologické důsledky stresu, stres a somatické poruchy - 81

10. Hypoxie (*Emanuel Nečas*) - 83
10.1 Definice a úvod - 83
10.2 Patologické stavy provázené hypoxií - 83
10.2.1 Hypoxie způsobená poruchami funkce plic - 84
10.2.2 Hypoxie způsobená poruchami krve - 85
10.2.3 Hypoxie způsobená poruchami cirkulace - 85
10.2.4 Histotoxická hypoxie - 86
10.3 Principy léčby hypoxie - 86

11. Poruchy vnitřního prostředí (*Jiří Kofránek*) - 87
11.1 Poruchy objemové a osmotické rovnováhy - 88
11.1.1 Regulace objemové a osmotické rovnováhy - 88
11.1.1.1 Starlingova rovnováha na kapiláře a její poruchy - 89
11.1.1.2 Přesuny vody mezi extracelulární a intracelulární tekutinou - 90
11.1.1.3 Regulace objemu a osmolarity - 91
11.1.1.4 Osmotická a objemová bilance - 93
11.1.2 Hypovolemické stavy - 94
11.1.2.1 Izoosmolární dehydratace (izoosmolární hypovolemie) - 94
11.1.2.2 Hyperosmolární dehydratace (hyperosmolární hypovolemie) - 95
11.1.2.3 Hypoosmolární dehydratace (hypoosmolární hypovolemie) - 95

11.1.3 Hypervolemické stavy - 96
11.1.3.1 Izoosmolární hyperhydratace (izoosmolární hypervolemie) - 97
11.1.3.2 Hyperosmolární hyperhydratace (hyperosmolární hypervolemie) - 97
11.1.3.3 Hypoosmolární hyperhydratace (hypoosmolární hypervolemie) - 98
11.2 Poruchy iontové rovnováhy - 98
11.2.1 Poruchy bilance sodíku - 99
11.2.1.1 Deplece sodíku - 99
11.2.1.2 Retence sodíku - 100
11.2.1.3 Hypernatremie a hyponatremie - 100
11.2.2 Poruchy bilance draslíku - 100
11.2.2.1 Regulace distribuce draslíku - 100
11.2.2.2 Regulace exkrece draslíku ledvinami - 101
11.2.2.3 Hypokalemie a deplece draslíku - 101
11.2.2.4 Hyperkalemie a retence draslíku - 102
11.3 Poruchy acidobazické rovnováhy - 103
11.3.1 Regulace acidobazické rovnováhy - 103
11.3.1.1 Nárazníkové systémy, metabolická a respirační složka ABR - 104
11.3.1.2 Regulační odpověď ledvin a respirace na acidobazickou poruchu - 104
11.3.1.3 Redistribuce H^+ a iontů na buněčné membráně - 105
11.3.1.4 Posouzení regulační odpovědi pomocí kompenzačních diagramů - 105
11.3.2 Poruchy bilance silných kyselin - 106
11.3.2.1 Metabolická acidóza - 107
11.3.2.2 Metabolická alkalóza - 108
11.3.3 Poruchy bilance oxidu uhličitého - 109
11.3.3.1 Respirační acidóza - 109
11.3.3.2 Respirační alkalóza - 109
11.3.4 Kombinované poruchy acidobazické rovnováhy - 110

12. Patofyziologicky významné poruchy metabolismu (*Martin Vokurka*) - 111
12.1 Regulace metabolických dějů - 111
12.1.1 Hlavní rysy lidského metabolismu - 112
12.2 Obecné příčiny a důsledky metabolických poruch - 113
12.3 Poruchy metabolismu - 114
12.3.1 Poruchy výživy - 114
12.3.1.1 Složky výživy, výživa jako zdroj energie - 114
12.3.1.2 Poruchy kvantitativního a kvalitativního složení potravy - 114
12.3.1.3 Hladovění - 114
12.3.2 Katabolické stavy - 115
12.3.3 Orgánové změny při proteinovém a energetickém deficitu - 115
12.3.4 Poruchy regulace příjmu potravy - 115
12.3.4.1 Mentální anorexie (anorexia nervosa) - 116
12.3.4.2 Mentální bulimie - 116
12.3.5 Obezita - 117
12.3.5.1 Příčiny a vznik obezity - 117
12.3.5.2 Typy obezity - 117
12.3.5.3 Důsledky a komplikace obezity - 117
12.4 Poruchy metabolismu sacharidů - 117
12.4.1 Glykemie - 118
12.4.1.1 Hyperglykemie - 118
12.4.1.2 Hypoglykemie - 119
12.4.2 Ostatní poruchy metabolismu sacharidů - 120
12.5 Poruchy metabolismu lipidů - 120
12.5.1 Hyperlipoproteinemie - 120
12.5.1.1 Lipoproteiny a jejich metabolismus - 120
12.5.1.2 Příčiny a dělení hyperlipoproteinemií - 121
12.5.1.3 Projevy a důsledky hyperlipoproteinemií - 122
12.5.2 Hypolipoproteinemie - 122
12.5.3 Ostatní poruchy metabolismu lipidů - 122
12.6 Poruchy metabolismu bílkovin a aminokyselin - 122
12.6.1 Poruchy celkového metabolismu bílkovin - 122

12.6.2 Poruchy detoxikace a vylučování dusíku - 123
12.6.3 Poruchy metabolismu aminokyselin - 123
12.6.3.1 Fenylketonurie - 123
12.6.3.2 Albinismus - 123
12.6.3.3 Homocystinurie - 123
12.7 Poruchy metabolismu purinů - 123
12.7.1 Hyperurikemie a dna - 124
12.8 Poruchy metabolismu hemu - 124
12.9 Poruchy metabolismu vitaminů a jejich důsledky - 124
12.9.1 Nedostatek a nadbytek vitaminů - 125
12.9.2 Vitaminy rozpustné v tucích - 125
12.9.2.1 Vitamin A - 125
12.9.2.2 Vitamin D - 126
12.9.2.3 Vitamin E - 126
12.9.2.4 Vitamin K - 126
12.9.3 Vitaminy rozpustné ve vodě - 126
12.9.3.1 Vitamin B_1 (thiamin) - 126
12.9.3.2 Vitamin B_2 (riboflavin) - 127
12.9.3.3 Vitamin B_6 (pyridoxin) - 127
12.9.3.4 Vitamin B_{12} (kobalamin) - 127
12.9.3.5 Kyselina listová - 127
12.9.3.6 Vitamin C (kyselina askorbová) - 127
12.10 Poruchy metabolismu mikronutrientů a stopových prvků a jejich důsledky - 128
12.10.1 Železo 128
12.10.1.1 Nedostatek železa v organismu (sideropenie) - 128
12.10.1.2 Přetížení organismu železem - 128
12.10.2 Magnezium (hořčík) - 129
12.10.3 Kalcium a fosfáty - 129
12.10.4 Vybrané stopové prvky - 129
12.11 Volné kyslíkové radikály, oxidativní stres - 130

13. Patofyziologie vývoje (*Karel Šulc*) - 131
13.1 Poruchy sexuálního vývoje - 131
13.2 Poruchy růstu - 132
13.2.1 Nedostatečný růst - 132
13.2.2 Nadměrný růst - 132
13.3 Puberta - 133
13.4 Klimakterium - 133
13.5 Stárnutí a stáří - 133
13.6 Smrt organismu - 135

14. Patofyziologie krve (*Karel Šulc, Pavel Maruna*) - 136
14.1 Poruchy červené krevní řady (*Karel Šulc*) - 137
14.1.1 Poruchy vzniklé na úrovni kmenových buněk - 137
14.1.1.1 Aplastická anemie (útlum kostní dřeně) - 137
14.1.1.2 Paroxyzmální noční hemoglobinurie - 137
14.1.2 Poruchy na úrovni erytrocytů - 137
14.1.3 Anemie - 138
14.1.3.1 Anemie ze snížené tvorby erytrocytů - 138
14.1.3.2 Anemie ze zvýšených ztrát erytrocytů - 140
14.1.4 Polycytemie - 143
14.2 Poruchy bílé krevní řady (*Karel Šulc*) - 143
14.2.1 Poruchy granulocytů - 143
14.2.1.1 Funkce granulocytů a monocytů. - 144
14.2.1.2 Reaktivní změny bílých krvinek. - 144
14.2.1.2 Poruchy funkce granulocytů - 146
14.2.1.3 Leukemie - 146
14.2.2 Poruchy lymfocytů - 148
14.2.2.1 Poruchy produkce lymfocytů - 149
14.2.2.2 Lymfoproliferativní onemocnění - 149

14.3 Poruchy hemostázy (*Pavel Maruna*) - - - - - 151
14.3.1 Hemostatická rovnováha - - - - - 151
14.3.1.1 Koagulační systém - - - - - 151
14.3.1.2 Fibrinolytický systém - - - - - 152
14.3.1.3 Inhibitory koagulační kaskády - - - - - 153
14.3.1.4 Krevní destičky (trombocyty) - - - - - 153
14.3.1.5 Reakce cévní stěny - - - - - 153
14.3.2 Krvácivé stavy - - - - - 153
14.3.2.1 Koagulopatie - - - - - 153
14.3.2.2 Vaskulopatie - - - - - 154
14.3.2.3 Trombocytopenie a trombocytopatie - - - - - 154
14.3.3 Zvýšená krevní srážlivost - - - - - 154
14.3.4 Diseminovaná intravaskulární koagulace - - - - - 155

15. Patofyziologie kardiovaskulárního systému (*Martin Vokurka*) - - - - - 156
15.1 Poruchy srdečního výdeje - - - - - 156
15.1.1 Hlavní příčiny nízkého srdečního výdeje - - - - - 157
15.2 Srdeční selhání - - - - - 158
15.2.1 Příčiny srdečního selhání - - - - - 158
15.2.2 Dělení srdečního selhání - - - - - 158
15.2.3 Patofyziologické změny při srdečním selhání - - - - - 158
15.2.3.1 Systolická a diastolická dysfunkce - - - - - 159
15.2.4 Klinické projevy srdečního selhání - - - - - 159
15.2.4.1 Projevy městnání krve („backward“ selhání) - - - - - 160
15.2.4.2 Projevy nízkého srdečního výdeje („forward“ selhání) - - - - - 161
15.2.5 Mechanismy kompenzace srdečního selhání - - - - - 161
15.2.5.1 Dvojí charakter kompenzačních změn při srdečním selhání - - - - - 161
15.2.6 Hyperkinetická cirkulace - - - - - 162
15.2.7 Cirkulační šok - - - - - 162
15.2.7.1 Dělení šoku - - - - - 162
15.2.7.2 Reakce organismu na šok - - - - - 162
15.3 Poruchy krevního tlaku - - - - - 163
15.3.1 Arteriální hypertenze - - - - - 164
15.3.2 Arteriání hypotenze - - - - - 164
15.3.3 Synkopa - - - - - 165
15.3.4 Plicní hypertenze - - - - - 165
15.4. Kardiomyopatie - - - - - 166
15.5 Poruchy průtoku krve srdečními oddíly - - - - - 166
15.5.1 Chlopenní vady v levém srdci - - - - - 167
15.5.1.1 Mitrální stenóza - - - - - 167
15.5.1.2 Mitrální insuficience - - - - - 167
15.5.1.3 Aortální stenóza - - - - - 168
15.5.1.4 Aortální insuficience - - - - - 168
15.5.2 Chlopenní vady v pravém srdci - - - - - 168
15.5.3 Srdeční cirkulační zkraty - - - - - 168
15.5.3.1 Pravolevé zkraty - - - - - 168
15.5.3.2 Levopravé zkraty - - - - - 168
15.6 Záněty srdce - - - - - 168
15.7 Ischemická choroba srdeční - - - - - 169
15.7.1 Prokrvení myokardu a spotřeba kyslíku v srdci - - - - - 169
15.7.2 Mechanismy vzniku ischemie - - - - - 169
15.7.3 Důsledky ischemie myokardu - - - - - 170
15.7.4 Angina pectoris - - - - - 170
15.7.5 Infarkt myokardu - - - - - 171
15.7.5.1 Dělení infarktu, jeho vývoj - - - - - 171
15.7.5.2 Patofyziologické důsledky a komplikace infarktu myokardu - - - - - 171
15.8 Poruchy srdečního rytmu (arytmie) - - - - - 172
15.8.1 Faktory ovlivňující elektrické děje v myokardu - - - - - 172
15.8.2 Elektrická podstata poruch srdečního rytmu - - - - - 172
15.8.3 Dělení arytmií - - - - - 173

15.8.4 Nejvýznamnější typy arytmií - 174
15.8.4.1 Tachykardie - 174
15.8.4.2 Bradykardie - 175
15.8.4.3 Extrasystoly - 175
15.8.4.4 Fibrilace a flutter - 175
15.8.4.5 Poruchy vedení (blokády) - 176
15.9 Poruchy cévního systému - 176
15.9.1 Poruchy tepen - 176
15.9.1.1 Ateroskleróza - 176
15.9.1.2 Vazoneurózy - 178
15.9.1.3 Mikroangiopatie - 178
15.9.1.4 Vaskulitidy - 178
15.9.1.5 Ischemie - 178
15.9.2 Poruchy žil - 179
15.9.1.1 Hluboká žilní trombóza (flebotrombóza) - 179
15.9.3 Poruchy mikrocirkulace a kapilár - 179
15.9.4 Poruchy lymfatického oběhu - 180
15.10 Cirkulace v těhotenství a její poruchy, fetální krevní oběh - 180
15.10.1 Změny a poruchy krevního oběhu v těhotenství - 180
15.10.2 Fetální krevní oběh - 180

16. Patofyziologie respiračního systému (*Martin Vokurka*) - 181
16.1 Krevní plyny - 181
16.1.1 Transport krevních plynů - 182
16.1.2 Arteriovenózní diference - 182
16.1.3 Respirační kvocient - 183
16.1.4 Parciální tlaky krevních plynů - 183
16.1.5 Zvýšení dodávky kyslíku do organismu - 184
16.1.6 Patologické odchylky v množství krevních plynů - 184
16.1.6.1 Kyslík - 184
16.1.6.2 Oxid uhličitý - 185
16.2 Poruchy ventilace - 185
16.2.1 Příčiny poruch ventilace - 186
16.2.2 Kvantitativní změny ventilace - 186
16.2.3 Spirometrie, pneumotachografie a celotělová pletysmografie - 187
16.2.4 Obstrukční choroby - 188
16.2.5 Restrikční choroby - 188
16.3 Poruchy difuze - 189
16.4 Poruchy poměru ventilace a perfuze - 189
16.5 Vybrané chorobné stavy respiračního systému z patofyziologického pohledu - 189
16.5.1 Komplikace plicních chorob - 189
16.5.2 Asthma bronchiale - 190
16.5.2.1 Mechanismy vedoucí k bronchospazmu - 190
16.5.2.2 Důsledky obstrukce - 190
16.5.3 Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) - 190
16.5.4 Syndromy dechové tísně - 191
16.5.5 Atelektáza a kolaps plic - 191
16.5.6 Plicní fibrózy - 191
16.5.7 Choroby pleurální dutiny - 191
16.5.7.1 Pneumothorax - 191
16.5.7.2 Hydrothorax (fluidothorax) - 192
16.5.8 Plicní edém - 192
16.5.9 Záněty plic - 192
16.5.10 Plicní embolie - 192
16.5.11 Respirační insuficience - 192

17. Patofyziologie vylučovacího systému (*Pavel Maruna*) - 193
17.1 Poznámky k fyziologii vylučovacího systému - 193
17.2 Obecné zákonitosti poruch vylučovacího systému - 193
17.3 Glomerulární filtrace a její vyšetření - 194

17.4 Proteinurie a hematurie - 195
17.5 Nefrotický syndrom - 195
17.6 Akutní renální insuficience - 196
17.6.1 Mechanismy vzniku - 196
17.6.2 Stadia akutní renální insuficience - 196
17.6.3 Projevy a důsledky - 196
17.7 Chronická renální insuficience a uremický syndrom - 197
17.7.1 Porucha metabolismu vody a minerálů - 197
17.7.2 Hematologické změny - 198
17.7.3 Kardiovaskulární změny - 198
17.7.4 Kostní změny - 198
17.7.5 Další změny - 198
17.7.6 Dialýza - 199
17.8 Poruchy transportních tubulárních mechanismů - 199

18. Patofyziologie trávicího systému (*Karel Šulc, Martin Vokurka*) - 200
18.1 Patofyziologie ústní dutiny (*Karel Šul*c) - 200
18.1.1 Poruchy žvýkání a sekrece slin - 200
18.1.2 Projevy celkových onemocnění v ústní dutině - 201
18.2 Patofyziologie jícnu (*Karel Šul*c) - 201
18.2.1 Poruchy motility jícnu. - 201
18.2.1.1 Primární poruchy motility - 201
18.2.1.2 Sekundární poruchy motility - 201
18.2.2 Hiátová kýla (hernie) - 202
18.2.3 Gastroezofageální reflux - 202
18.2.4 Záněty jícnu – ezofagitidy - 202
18.2.5 Eroze a vředy jícnu - 202
18.2.6 Divertikly jícnu - 202
18.2.7 Jícnové varixy - 202
18.2.8 Nádory jícnu. - 203
18.3 Patologická fyziologie žaludku (*Karel Šul*c) - 203
18.3.1 Poruchy motility a vyprazdňování žaludku. - 203
18.3.1.1 Zvracení - 203
18.3.2 Poruchy žaludeční sekrece - 203
18.3.3 Vředová choroba, peptický vřed žaludku - 204
18.3.4 Záněty žaludeční sliznice (gastritidy) - 204
18.3.5 Karcinom žaludku - 205
18.4 Patofyziologie duodena (*Karel Šul*c) - 205
18.4.1 Peptický vřed duodena - 205
18.4.2 Gastrinom, Zollingerův-Ellisonův syndrom - 205
18.5 Patofyziologie zevně sekretorické části slinivky břišní (*Karel Šul*c) - 205
18.5.1 Akutní pankreatitida - 206
18.5.2 Chronická pankreatitida - 206
18.5.3 Cystická fibróza pankreatu - 206
18.5.4 Karcinom pankreatu - 206
18.6 Patofyziologie tenkého střeva - 207
18.6.1 Poruchy motility tenkého střeva (*Karel Šul*c) - 207
18.6.1.1 Průjem - 207
18.6.1.2 Ileus - 207
18.6.2 Poruchy sekrece střevní šťávy - 208
18.6.3 Poruchy resorpce - 208
18.6.3.1 Malabsorpční syndrom - 208
18.6.4 Zánětová onemocnění tenkého střeva - 209
18.6.5 Nádory tenkého střeva - 209
18.7 Patofyziologie tlustého střeva (*Karel Šul*c) - 209
18.7.1 Poruchy motility tlustého střeva - 209
18.7.1.1 Zácpa - 209
18.7.1.2 Dráždivý tračník - 209
18.7.2 Divertikulóza tlustého střeva - 210
18.7.3 Megakolon - 210

18.7.4 Zánětová onemocnění tlustého střeva - 210
18.7.5 Polypy tlustého střeva - 210
18.7.6 Kolorektální karcinom - 210
18.8 Patofyziologie jater (*Martin Vokurka*) - 211
18.8.1 Faktory a mechanismy poškození jater - 211
18.8.1.1 Reakce jater na poškození - 211
18.8.2 Hlavní onemocnění jater - 212
18.8.2.1 Jaterní cirhóza - 212
18.8.2.2 Záněty jater – hepatitidy - 212
18.8.2.3 Steatóza jater - 213
18.8.2.4 Toxická poškození - 213
18.8.2.5 Městnání žluči (cholestáza) - 213
18.8.2.6 Oběhové poruchy jater - 213
18.8.2.7 Nádory jater - 213
18.8.2.8 Metabolické poruchy - 214
18.8.2.9 Poruchy jater v těhotenství - 214
18.8.3 Patofyziologické aspekty projevů jaterních chorob - 214
18.8.3.1 Jaterní selhání - 214
18.8.3.2 Portální hypertenze - 214
18.8.3.3 Ikterus - 215
18.8.3.4 Jaterní encefalopatie a kóma - 217
18.8.3.5 Krvácivé poruchy - 218
18.8.3.6 Hypalbuminemie, ascites, otoky - 218
18.8.3.7 Metabolické poruchy - 219
18.8.3.8 Trávicí poruchy - 219
18.8.3.9 Další poruchy při jaterním selhání - 219
18.9 Patofyziologie žlučových cest - 219
18.9.1 Žlučové kameny (cholelitiáza) - 220
18.9.1.1 Vznik kaménků - 220
18.9.1.2 Projevy cholelitázy - 220
18.9.2 Cholestáza - 220
18.9.2.1 Příčiny a dělení cholestázy - 220
18.9.2.2 Důsledky cholestázy - 221
18.9.3 Ostatní nemoci žlučových cest - 221

19. Patofyziologie endokrinního systému (*Pavel Maruna*) - 222
19.1 Fyziologické poznámky - 222
19.2 Hierarchie endokrinního systému a její důsledky v patogenezi - 223
19.2.1 Negativní zpětná vazba a endokrinní poruchy - 223
19.3 Poruchy hypothalamu, diabetes insipidus - 224
19.3.1 Diabetes insipidus - 225
19.4 Poruchy hypofýzy - 225
19.4.1 Hypopituitarismus - 226
19.4.2 Akromegalie a gigantismus - 226
19.4.3 Centrální Cushingův syndrom (tzv. Cushingova nemoc) - 226
19.4.4 Prolaktinom - 226
19.5 Poruchy štítné žlázy - 227
19.5.1 Eufunkční struma - 227
19.5.2 Hypotyreóza - 227
19.5.3 Hypotyreóza a těhotenství - 228
19.5.4 Novorozenecký screening kongenitální hypotyreózy - 228
19.5.5 Hypertyreóza (tyreotoxikóza) - 228
19.6 Poruchy příštítných tělísek - 229
19.6.1 Hyperparatyreóza - 229
19.6.2 Hypoparatyreóza - 230
19.7 Poruchy kůry nadledvin - 230
19.7.1 Addisonova nemoc (syndrom) - 230
19.7.2 Cushingův syndrom - 231
19.7.3 Primární hyperaldosteronismus (Connův syndrom) - 231
19.7.4 Sekundární hyperaldosteronismus - 231

19.8 Poruchy dřeně nadledvin, feochromocytom - 232
19.9 Poruchy pohlavních žláz - 232
19.10 Diabetes mellitus - 233
19.10.1 Typy diabetu - 233
19.10.2 Sekundární formy DM, DM jako součást jiných chorob - 233
19.10.3 Porušená glukózová tolerance - 234
19.10.4. Gestační diabetes - 234
19.10.5 Hlavní příznaky diabetu a jejich patogeneze - 234
19.10.6 Chronické komplikace diabetu - 234
19.10.7 Metabolický syndrom - 235

20. Patofyziologie nervového systému (*Karel Šulc, Martin Vokurka*) - 236
20.1 Poruchy aferentního systému (*Karel Šul*c) - 236
20.1.1 Periferní poruchy aferentního systému - 237
20.1.2 Centrální poruchy aferentního systému - 237
20.1.2.1 Postižení zadních míšních kořenů a přední míšní komisury - 237
20.1.2.2 Syndromy míšních provazců - 237
20.1.2.3 Postižení korové části aferentního systému - 239
20.1.3 Bolest - 239
20.1.3.1 Receptory bolesti (nociceptory) - 239
20.1.3.2 Periferní vlákna zprostředkující vedení nocicepčních podnětů - 240
20.1.3.3 Systémy pro přenos nociceptivních podnětů a jejich percepci - 240
20.1.3.4 Modulace bolesti na úrovni míchy - 241
20.1.3.5 Řízení bolesti na centrální úrovni - 241
20.1.3.6 Typy bolesti - 241
20.2 Poruchy eferentního systému (*Karel Šul*c) - 243
20.2.1 Poruchy centrálního motoneuronu - 245
20.2.2 Poruchy periferního motoneuronu - 245
20.2.2.1 Postižení periferního nervu - 245
20.2.2.2 Postižení míšních kořenů (radikulopatie – radikulární syndrom) - 245
20.2.3 Poruchy nervosvalové ploténky - 246
20.3 Poruchy extrapyramidového systému (*Karel Šul*c) - 246
20.3.1 Hypokinetické syndromy - 247
20.3.1.1 Parkinsonova nemoc - 247
20.3.2 Hyperkinetické syndromy - 248
20.3.2.1 Huntingtonova nemoc (chorea) - 248
20.3.2.2 Wilsonova nemoc - 248
20.3.2.3 Sydenhamova chorea (tanec sv. Víta) - 248
20.3.3 Poruchy mozečku - 248
20.3.3.1 Poruchy neocerebela - 249
20.3.3.2 Poruchy vermis - 249
20.4 Poruchy autonomního (vegetativního) nervového systému (*Karel Šul*c) - 249
20.4.1 Periferní poruchy autonomního systému - 250
20.4.1.1 Příklady periferních změn autonomního nervového systému - 251
20.4.2 Vegetativní poruchy v míšní oblasti - 251
20.4.3 Poruchy autonomního systému na úrovni prodloužené míchy, v oblasti mezimozku a středního mozku 252
20.5 Poruchy vědomí a kognitivních funkcí (*Karel Šul*c) - 252
20.5.1 Poruchy vědomí - 253
20.5.2 Afázie - 253
20.5.3 Demence - 253
20.5.3.1 Alzheimerova choroba - 254
20.5.4 Poruchy paměti - 254
20.6 Demyelinizační onemocnění - 255
20.6.1 Sclerosis multiplex - 255
20.6.2 Dysmyelinizační onemocnění - 256
20.7 Poškození CNS z vaskulárních a traumatických příčin (*Martin Vokurka*) - 256
20.7.1 Nitrolebeční hypertenze a otok mozku - 256
20.7.2 Cévní mozkové příhody - 257
20.7.2.1 Ischemie mozku - 257
20.7.3 Nitrolebeční krvácení - 257

20.7.4 Komoce a kontuze mozku - 258
20.7.5 Poruchy tvorby, cirkulace a složení mozkomíšního moku - 258
20.7.6 Poškození páteřní míchy (ischemie, krvácení, poranění) - 259

21. Patofyziologie pojivové tkáně a svalů (*Martin Vokurka*) - 261
21.1 Patofyziologie vaziva - 261
21.1.1 Fibrózy - 261
21.1.2 Systémová onemocnění („kolagenózy“) - 261
21.1.3 Poruchy vazivové tkáně a kolagenu - 262
21.2 Patofyziologie chrupavky - 262
21.3 Patofyziologie kostí - 262
21.3.1 Osteoporóza - 263
21.3.2 Osteomalacie a rachitida - 263
21.3.3 Osteodystrofie - 263
21.3.4 Vrozené osteopatie - 264
21.3.5 Důsledky kostních onemocnění - 264
21.4 Patofyziologické aspekty onemocnění kloubů - 264
21.4.1 Artróza - 264
24.4.2 Artritida - 264
24.4.3 Dna - 265
21.5 Patofyziologické aspekty onemocnění svalů - 265
21.5.1 Příčiny poruch svalů - 265
21.5.1.1 Vrozené nemoci svalů - 265
21.5.1.2 Získané poruchy svalů - 265
21.5.2 Důsledky poruch svalů - 266

22. Patofyziologické aspekty pohybu (*Martin Vokurka*) - 267
22.1 Změny provázející fyzickou zátěž - 268
22.1.1 Cirkulační a respirační změny při fyzické zátěži - 268
22.1.2 Metabolické a neurohumorální změny při fyzické zátěži - 268
22.2 Význam pohybu pro organismus - 269
22.3 Vliv nadměrného a nerovnoměrného pohybu - 269
22.4 Vliv nedostatku pohybu na organismus - 269
22.5 Pohyb v diagnostice a terapii - 270

Apendix (*Petr Maršálek, Jiří Kofránek)* - 271
Rejstřík - 292

Předmluva k 3. vydání

Pro nové vydání jsme učebnici revidovali, aktualizovali a mírně rozšířili některé kapitoly i s ohledem na akreditaci nových oborů, zejm. porodních asistentek. Těší nás zájem o naše učební texty a budeme rádi, pokud budou nadále sloužit ke studiu patologické fyziologie studentům nelékařských oborů. Děkujeme paní Radmile Korhoňové za technickou pomoc při přípravě rukopisu.

Praha, srpen 2012 *Autoři*

Předmluva k 1. vydání

Předkládaná učebnice má sloužit studentům bakalářských směrů a nelékařských směrů magisterských, resp. inženýrských, a být základním textem ke kurzům patofyziologie v těchto výukových programech.

Jsme si vědomi, že jde o programy částečně různorodé (ošetřovatelství, zdravotnická technika, ergoterapie, ale i bioinženýrství atd.). Proto jsme se v textu snažili o vystižení toho nejzákladnějšího, co je důležité pro pochopení oboru jako takového s tím, že pro jednotlivé zmíněné směry mohou být některé kapitoly spíše nadstavbové, zatímco pro jiné mohou mít základní význam (např. kapitola věnovaná pohybovému aparátu a pohybu).

Důraz je kladen především na základní děje – a jejich poruchy – související s dodávkou a využitím kyslíku a živin v organismu, tj. na patofyziologii krevního oběhu, respirace, krve, metabolismu, trávicího systému, jakož i na regulační mechanismy, tj. patofyziologii nervového a endokrinního systému. Zásadní jsou i kapitoly věnované vnitřnímu prostředí a vylučování. Naopak některé kapitoly obecného rázu s mnoha přesahy do biologie (buňka, genetika aj.) jsou zpracovány stručněji, především tak, aby umožnily pochopení ostatních kapitol a dotvářely celkové patofyziologické myšlení studentů.

Patofyziologie je obor integrující teoretické poznatky a nejen proto předpokládáme základní znalosti z anatomie, fyziologie, biologie a biochemie, které nebylo možné v rozsahu této učebnice opakovat. Studující si je proto musí eventuálně doplnit z učebnic příslušných oborů, např. z Přehledu fyziologie člověka I, II (red. J. Pokorný, Karolinum 2002 a 2003) či ze Základních fyziologických principů (J. Mysliveček, Vydavatelství ČVUT 2002).

Pro studenty ČVUT či jiné zájemce o matematický pohled na některé fyziologické vztahy jsme zařadili apendix, na který v textu kapitol odkazujeme (app.).

Přejeme studentům, aby jim učebnice byla užitečnou pomůckou nejen při studiu a ke zkoušce, ale i v pozdější praxi. Budeme vděčni za připomínky a podněty.

Praha, 1. dubna 2004 *Autoři*

1. Základní pojmy v patofyziologii

(Martin Vokurka)

1.1 Definice a cíle patologické fyziologie

Patologická fyziologie (patofyziologie) představuje lékařský obor, který shromažďuje poznatky o příčinách (**etiologii**) a mechanismech rozvoje (**patogenezi**) nemocí. Snaží se porozumět mechanismům podmiňujícím vznik a průběh nemoci a **změnám funkce organismu a orgánů během chorobného procesu**. Tyto poznatky jsou základem pro racionální diagnostické postupy, jakož i pro racionální prevenci a terapii, a to buď odstraněním příčin nemoci, nebo zásahem do její patogeneze. Poznatky o etiologii a patogenezi různých nemocí jsou také nejednou východiskem pro vývoj nových léků a terapeutických postupů.

Patofyziologie zkoumá tyto děje jak na úrovni **experimentální**, tak se zabývá změnami fyziologických dějů v lidském organismu získanými různými funkčními vyšetřeními jako tzv. **klinická fyziologie**. Experimentální výzkum využívá pokusů na zvířatech, ale rovněž na tkáňových a buněčných kulturách či na buňkách získaných z organismů. Významným přínosem je i počítačové **modelování** patofyziologických stavů. Funkční vyšetřování umožňuje získat informace o funkci jednotlivých orgánů či orgánových systémů (např. o ventilaci plic a sycení krve kyslíkem, o parametrech funkce srdce, schopnosti střeva vstřebávat potravu atd.).

I v nelékařské oblasti je patologická fyziologie klíčovým oborem, který umožňuje širší chápání souvislostí a integruje poznatky teoretické a praktické.

1.2 Zdraví a nemoc

Definice zdraví a nemoci není tak snadná, jak se na první pohled může zdát. Přitom kromě důsledků pro člověka a kvalitu jeho života je pojem nemoci důležitý např. i z hlediska právního či ekonomického. Zatímco v některých případech je odlišení zřetelné, v jiných, zejména v takových, kde nemoc především zpočátku nepřináší svému nositeli žádné větší obtíže, ani není jinak zřetelná, může být její definování obtížnější. Příkladem může být velmi časté zvýšení krevního tlaku (arteriální hypertenze), zpočátku zjistitelné pouze opakovaným měřením tlaku; později je možné pozorovat některé odchylky na srdci (jeho zbytnění) či na cévách, ale ještě po relativně dlouhou dobu stále bez zřetelných obtíží pacienta. Přitom po letech trvání se hypertenze může projevit velmi závažnými komplikacemi (srdeční nemoci, cévní mozkové příhody).

Proto v definici nemoci, resp. zdraví, vykrystalizovaly dva přístupy.

Normativní přístup klade důraz na subjektivní hodnocení nemoci, zejména v jejím vztahu k zájmům a cílům člověka. Přístup **funkcionalistický** naopak klade důraz na hodnoty objektivní, změřitelné, na jejich odchylky od „normy“ a od správné funkce daných orgánů. Samo stanovení normálnosti je však někdy obtížné a vychází ze statistických údajů z velkých součástí populace.

1.3 Symptom, syndrom, nozologická jednotka

Pro nemoc jsou z hlediska pacienta (a pak samozřejmě i diagnózy) důležité její příznaky – **symptomy**. K nim patří např. bolest, dušnost, únava. V podstatě každý symptom může mít nejrůznější příčiny, jak pokud jde o původ příznaku v tom či onom orgánu, tak pokud jde o jeho závažnost. Některé příznaky jsou čistě **subjektivní** (únava, bolest), jiné lze snáze objektivizovat (průjem, zvracení). Kromě příznaků se při stanovení diagnózy vychází i z **objektivního nálezu**, tj. výsledku lékařského vyšetření (klasické metody jsou pohled, poslech, poklep a pohmat). K definitivnímu potvrzení diagnózy pak slouží celá škála **laboratorních a přístrojových vyšetření**.

Některé symptomy se často vyskytují společně u určité nemoci; jejich soubor se označuje jako **syndrom**. V některých případech je určitý soubor příznaků zcela charakteristický a přináleží mu jasná etiopatogeneze. V takovém případě se hovoří o **nozologické jednotce**. V jiných případech tato vyhraněnost v etiopatogenezi není patrná, určitý syndrom může být způsoben různými příčinami. Toto rozlišení se může měnit i postupem vědeckého bádání, kdy některé původní, zdánlivě jasné nemoci jsou stále více zkoumány i na molekulární úrovni a jsou nacházeny jejich odlišné varianty.

1.4 Příčiny nemoci

Etiologie je příčina nemoci, popř. věda o příčinách nemoci. Příčiny nemoci jsou známy např. u infekčních chorob (viry, bakterie, plísně aj.), u řady chorob však není přesná příčina známa. Mohou však být známy mechanismy jejich rozvoje – **patogeneze**. **Etiopatogeneze** pak souhrnně popisuje příčinu nemoci a její rozvoj.

Příčina nemoci může být buď vnitřní, nebo zevní. K **zevním** příčinám patří kromě zmíněných biologických infekčních činitelů také chemické látky (toxiny, jedy, zplodiny spalování a kouření) a fyzikální vlivy (ionizační záření, vibrace, hluk, mechanické působení aj.). Nezanedbatelné mohou být i vlivy sociální. **Vnitřní** vlivy souvisejí s genetickou výbavou jednotlivců, která může určitou nemoc přímo způsobovat nebo zvyšovat její riziko. V řadě případů se pak **kombinují oba typy faktorů** (např. sklon k určitému typu metabolismu tuků, špatná životospráva a kouření výrazně zvýší riziko aterosklerózy a srdečních chorob). Pro faktory, které přispívají k vzniku a rozvoji nemoci, se používá termín **rizikové faktory**. Rizikovým faktorem pro mnoho nemocí (srdeční, nádorová) je např. kouření.

Studium etiopatogeneze nemocí je významnou součástí biomedicínského výzkumu s přímými důsledky pro diagnostiku i terapii. Probíhá na různých úrovních, a to na úrovni postižených orgánů, buněk a v současnosti zejména na úrovni molekulární (studium genů, jejich mutací a regulace exprese, studium struktury proteinů, jejich funkcí a změn atd.).

Pro nemoci, u nichž příčina není známa, se někdy používají termíny **idiopatický, esenciální** či **kryptogenní**. Platí to především v případech, kdy existují i choroby s obdobnými projevy, jejichž příčina známa je. Příkladem může být arteriální hypertenze, většinou esenciální, na rozdíl od některých případů forem sekundárních, tj. vzniklých v důsledku jiného, známého stavu (např. závažného onemocnění ledvin). V obdobném smyslu se někdy používá termín **primární** (je-li choroba prvotní, neodvislá od jiných chorob) a **sekundární** (kdy naopak je nemoc důsledkem jiné nemoci).

1.5 Průběh nemoci

Průběh nemoci může být **akutní** nebo **chronický**. Pro velmi prudce probíhající nemoc se používá termínu perakutní nebo **fulminantní**. Akutní nemoc může vést k smrti, může se zcela zhojit nebo přejít do formy chronické. Příkladem mohou být virové záněty jater. Příčiny přechodu nemoci do chronické

formy jsou různé, může jít o výrazné či specifické působení chorobného podnětu, sníženou odolnost organismu, nepříznivé vnitřní a zevní podmínky či o nedostatečnou léčbu. Některé nemoci se však vyvíjejí hned jako chronické. I v průběhu chronických chorob může dojít k akutním zhoršením, novým vzplanutím – **exacerbacím** (např. exacerbace chronického zánětu průdušek se projeví zesílením kašle, horečkou a dalšími známkami akutního onemocnění). I vyléčená choroba se může znovu objevit – **relaps**. Nemoc nevyléčená se může zklidnit, její příznaky mohou takřka zcela vymizet, aniž by vymizela nemoc sama – **remise**. Po čase však může dojít k její **recidivě**. Remise a recidivy (termín relaps se někdy používá rovněž v tomto smyslu) jsou časté u nádorových onemocnění. Pro rozvoj choroby se zhoršováním příznaků a funkčních projevů se používá termín **progrese**; naopak pro její ústup **regrese**.

1.6 Důsledky nemoci

Nemoc může vést k poškození určitého orgánu; jeho morfologickými projevy se zabývá patologie (patologická anatomie). Z hlediska patofyziologie je důležité, jak se takové poškození projeví na **funkci daného orgánu či orgánového systému**. Orgány a orgánové systémy mají pro svou funkci větší či menší **rezervu** (k přežití stačí jen jedna ledvina, malá část – cca jedna sedmina – jater atd.). Pokud je jejich poškození větší, tato rezerva se zmenší a orgány nejsou schopny plnit své funkce. Nejprve je tomu tak jen při jejich větším zatížení. Hovoříme o **nedostatečnosti orgánu** či jeho **insuficienci**. Pokračuje-li chorobný proces dále (či je-li hned zpočátku velmi silný), může dojít k **selhání**, kdy funkce nejsou dostatečné ani v klidu, v situaci bez větší zátěže.

Kromě rezerv vlastního orgánu mají jednotlivé orgány daného systému i jednotlivé systémy mezi sebou schopnost „výpomoci“, mohou zmírnit důsledky zhoršení funkce jiného orgánu. Jde o tzv. **kompenzaci**. Ne vždy jsou všechny kompenzační mechanismy jen výhodné; mnohdy, zejména při delším trvání, samy mohou situaci ještě zhoršovat nebo navozovat jiné patologické situace. Příkladem může být kompenzace srdečního selhání, kdy zvýšená aktivita sympatických nervů, zadržování tekutin v těle a přestavba myokardu mohou funkci srdce po počátečním zlepšení zhoršit a dále tak přispívat k prohlubování srdečního selhání a jeho příznaků. Rozvoj kompenzačních mechanismů může trvat různě dlouho, z čehož lze také usuzovat na délku probíhajícího onemocnění (např. je-li srdce zbytnělé či jinak přestavěné, znamená to, že jeho nadměrné zatížení či jeho nemoc již trvá delší dobu).

Pokud jsou tyto procesy přiměřené, mohou vést k tomu, že funkčně je určitá choroba kompenzována – to znamená, že nezpůsobuje závažné funkční nedostatky (např. plicní choroba je kompenzovaná, když nevede k výraznému poklesu množství kyslíku v tepenné krvi). K dlouhodobé kompenzaci samozřejmě přispívá i správně vedená léčba. Nicméně vlivem další progrese nemoci či vlivem jiných chorob, popř. vyčerpáním kompenzačních možností či působením jejich negativních stránek, dochází k **dekompenzaci** choroby (např. u cukrovky dojde k výraznému vzestupu cukru v krvi, u plicní choroby k poklesu množství kyslíku v tepenné krvi, u levostranného srdečního selhání k otoku plic).

2. Regulace ve fyziologii a patofyziologii

(Petr Maršálek)

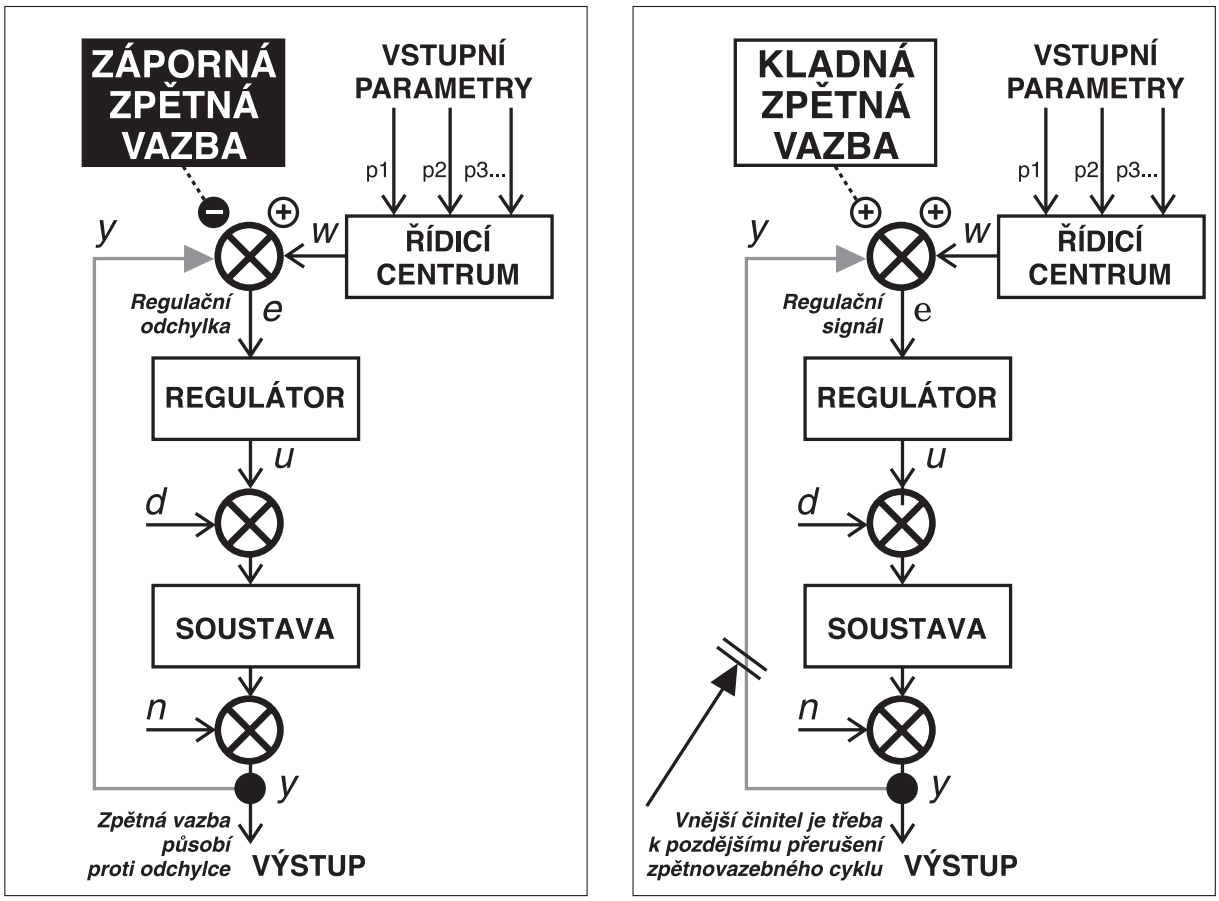
2.1 Obecná část

V mnohobuněčném organismu jsou jednotlivé buňky nadány určitou autonomií. Nejsou však přizpůsobeny životu mimo organismus, využívají stálosti, neboli homeostáze, vnitřního prostředí. Většina příkladů na regulace ve fyziologii se týká regulace hodnot vnitřního prostředí (srov. kap. 11). Hodnoty vnitřního prostředí jsou často udržovány na stálém, požadovaném, nastaveném bodě. Někdy také sledují v čase změny vnějšího prostředí anebo stavy vnitřních oscilátorů. (Například stav cirkadiánních oscilátorů, které řídí některé hodnoty: tělesnou teplotu, hladinu steroidních hormonů, a další, v synchronizaci s cyklem dne a noci a s cyklem bdění a spánku.) V takovém případě jsou hodnoty vnitřního prostředí udržovány pomocí vlečných mechanismů, servomechanismů. (Příkladem servomechanismu je rozšiřování a zužování zornice v závislosti na osvětlení, viz dále.) Jakékoli odchylky hodnot vnitřního prostředí, tedy nejen mimo uměle stanovené meze normality, se v teorii regulace nazývají **poruchy**. Poruchy jsou pomocí regulačních obvodů zpracovány a dané veličiny jsou regulovány zpět k požadovaným hodnotám. **Regulace** je děj, který minimalizuje rozdíl mezi skutečnými hodnotami regulované veličiny a požadovanou hodnotou dané veličiny. Tato minimalizace probíhá na základě měření daného rozdílu, vyžaduje proto receptory.

V nemoci se hodnoty daných veličin, před nemocí nastavené na určitou předchozí hodnotu, mohou dlouhodobě odchylovat. Tyto odchylky mohou být dvojího druhu. Buďto jsou výrazem **neschopnosti regulátorů** udržet původní hodnoty, příkladem může být anemie a snížená hladina hemoglobinu při nedostatku erytropoetinu u ledvinového selhání. Anebo vzniká **odlišné nastavení hodnot**, které je výrazem adaptace organismu na chorobný stav, příkladem je zvýšení tělesné teploty při bakteriální infekci.

Při studiu regulací nás zajímá **rychlost odezvy systému** a **kapacita regulace pro vyrovnávání poruch** regulované veličiny. Rychlost odezvy a rychlost změn jsou dány velikostí časových konstant systému. V rámci daného systému se též mohou uplatnit zpoždění při přenosu signálu.

Při studiu fyziologické regulace můžeme narazit na terminologické obtíže: pojmy, běžné v inženýrství, nejsou ve fyziologii příliš vžité. Požadovanou hodnotu *w* nastavuje řídicí centrum na základě vstupních parametrů *p1, p2, p3*... Pojem **zpětné vazby** popisuje přivedení výstupní, regulované veličiny *y* zpět na vstup soustavy spolu s požadovaným výstupem *w* v podobě regulační odchylky *e.* Regulační odchylka *e* je v regulátoru zpracována určitou transformací (aplikací lineární funkce, derivací, integrací, kombinací tří předchozích, anebo jinou transformací) a ta dá vzniknout akční veličině *u*. (Výstupní regulovanou veličinu *y* dále ovlivňují poruchové veličiny *d* a *n*.) U regulovaného systému je tedy zpětná vazba pro regulaci nezbytná. Jak známo, na znaménku zpětné vazby závisí, zda bude odchylka regulované veličiny vrácena k normě (tj. **záporná zpětná vazba**), či zda se odchylka bude prohlubovat, případně zda systém



Obr. 2.1 Záporná a kladná zpětná vazba. U **záporné** zpětné vazby regulační odchylka *e* použitá k regulaci vznikne **odečtením** akční veličiny (–*y*) od požadované hodnoty (+*w*), $e = w - y$. U **kladné** zpětné vazby regulační signál e vznikne **přičtením** akční veličiny (+*y*) k požadované hodnotě (+*w*), $e = w + y$

začne oscilovat (tj. **kladná zpětná vazba**). U kladné zpětné vazby teprve zásah vnějšího činitele prohlubování odchylky zastaví (obr. 2.1).

U některých chorobných stavů vzniká kladná zpětná vazba, což je v tradičním názvosloví nazýváno **bludný kruh**. Cílem léčebných zásahů je ovlivnit nepříznivý průběh onemocnění, tedy v takových případech zrušit stav, který se kladnou zpětnou vazbou vyznačuje.

Existují však i příklady, kdy časově omezená aktivace kladné zpětné vazby je fyziologickým a žádoucím procesem. Příkladem je produkce gestačních hormonů při ovulaci, anebo lavinovité množení bílých krvinek při boji s infekcí a zejména některé pochody při srážení krve. I u těchto kladných zpětných vazeb však lze předpokládat existenci nadřazených řídicích faktorů nebo aktivaci jiných mechanismů, které trvání kladné zpětné vazby časově omezí.

Časové hledisko, neboli **dynamika rozvoje chorobných procesů** zároveň určuje důležitost a naléhavost různých poruch a tedy pořadí, v jakém se jimi zdravotníci budou zabývat.

Ilustrativním příkladem je první pomoc. Časová následnost, s jakou poruchy nastávají, určuje naléhavost a pořadí jednotlivých zásahů v následujících, pro život nezbytných součástech homeostatického systému. P. J. Safar určil, v jakém pořadí podle naléhavosti obnovy funkce těchto součástí má být záchrana prováděna. V angličtině začínají písmeny A, B, C: airways – dýchací cesty, které musí být průchodné, breathing – musí fungovat dýchání a circulation – musí fungovat krevní oběh. Tyto tři součásti jsou nutné pro dodávku kyslíku do tkání a především do mozku. Zachování funkcí těchto součástí, tj. zachování tzv. vitálních funkcí, je v regulaci životních procesů nadřazeno všem ostatním procesům. Proto také reflexy

řídící dýchání a cirkulaci reagují s odpovídající rychlou odezvou. (Kašlací reflex při vniknutí cizího tělesa do dýchacích cest, reflexní obnova dýchání při volní apnoe, ortostatický cévní reflex pro udržení krevního tlaku při vztyčení do stoje a podobně.)

Často procesy, při kterých je žádoucí odezva řádově do minuty, jsou regulovány **nervovým systémem** a procesy, kdy stačí odezva delší, jsou regulovány látkově, **humorálně**. Ovšem také často se v dané regulační smyčce účastní nervová i humorální signalizace současně, odtud pojem **neuro-humorální řízení**.

2.2 Příklady humorální a nervové regulace

Jako příklad **humorální regulace** se uvádí regulace **hydratace** (srov. odd. 11.1.1.3). Zmiňme však také nervovou část tohoto systému, účastnící se regulace hydratace. Hydratace organismu je regulována při příjmu i při výdeji tekutin. Příjem tekutiny závisí na osmotické síle vnitřního prostředí. Tato síla je subjektivně vnímána jako žízeň. Pokud by hrozilo, že hydratace organismu klesne pod kritickou mez, mohlo by dojít k šokovému stavu. Proto je žízeň velmi imperativní. Řízenou veličinou je stav hydratace, senzorem osmoreceptory v hypothalamu. Jsou vyslány dva řídicí signály: 1. aktivace centra žízně v hypothalamu a 2. neurosekrece, tj. vylučování antidiuretického hormonu, ADH, v zadním laloku hypofýzy (v neurohypofýze). Efektorem při aktivaci centra žízně jsou staré mozkové struktury, které spouští chování vedoucí k pití tekutin. Efektorem pro ADH jsou sběrné kanálky v ledvině. Aktivací ADH se zvýší resorpce vody, a tím je voda zachována pro potřeby organismu. Výsledná moč je hustší.

Příkladem čistě **nervové regulace** je regulace **tonu (napětí) svalů**, který je nastavován podle zátěže. Kromě obyčejných svalových vláken, inervovaných α-motoneurony, je v kosterním svalu také určitá část vláken, inervovaných γ-motoneurony. Poruchovým signálem je aktivita ze šlachových tělísek, z receptorů, které monitorují napětí svalu. Napětí šlachových tělísek je právě řízeno γ-motoneurony, tedy jen malou částí všech neuronů, které se podílejí na svalovém stahu. Motoneurony γ nastavují napětí šlachových tělísek, podle jejichž eferentních signálů je pak řízeno celkové napětí svalu.

Konečně někdy je **celý regulační obvod realizován v rámci jedné buňky**. Například příjem železa z potravy je regulován přímo střevní buňkou na základě hormonálního signálu o stavu zásob železa. Hladina síranů, sulfátů, je regulována buňkami ledvinných tubulů v podstatě jen ve směru vylučování, zatímco úhrn všech kyselých metabolických produktů, které musí být vylučovány, je regulován systémem neurohumorálním v rámci regulace kyselosti vnitřního prostředí plícemi a ledvinami.

2.3 Regulace podle typu zpracování poruch

U regulátorů v organismu jsou důležité:

1. **časové konstanty** a tyto další charakteristiky:
2. **způsob zpracování regulační odchylky** *e* regulované veličiny *y*.
   V proporcionálním (lineárním) regulátoru je akční veličina *u* lineární funkcí regulační odchylky *e* v jejím určitém rozmezí:

$$u = re$$

V derivačním regulátoru je akční veličina *y* derivací regulační odchylky *e*:

$$u = r\frac{de}{dt}$$

V integračním regulátoru je akční veličina *y* integrálem regulační odchylky *e* po určitou dobu:

$$u = r\int_a^b e dt$$

3. **přesnost, citlivost, amplituda zákmitu a stabilita** a nakonec
4. **energetická náročnost** regulace a **přenášené množství informace** o poruchách.

Příkladem na typ regulátoru je regulace glykemie inzulinem. Beta-buňky v endokrinních ostrůvcích tkáně pankreatu vylučují hormon inzulin, který řídí vstup glukózy do buněk a též je hormonálním signálem pro nervové procesy související s příjmem potravy. Časový průběh regulačního signálu, hladiny inzulinu, odpovídá smíšenému regulátoru, kdy na pravé straně rovnice vystupuje součet všech tří zmíněných členů, tedy členu proporcionálního, derivačního i integračního.

Nastavení určitých veličin se děje v závislosti na vnějších hodnotách sledovaných veličin, což se nazývá **vlečný systém** neboli **servomechanismus**. Příklad: množství světla dopadajícího na sítnici je řízeno v závislosti na okolním osvětlení. Podle okolního osvětlení servomechanismus ovládající svaly zužující a rozšiřující zornici (*musculus sphincter pupillae* a *musculus dilator pupillae*) nastavuje šířku zornice tak, aby její osvětlení bylo optimální pro potřeby vidění. Šířka zornice je tedy vlečena úrovní (sleduje úroveň) okolního osvětlení.

3. Genetická podmíněnost nemocí

(Karel Šulc)

Při vzniku a rozvoji většiny onemocnění uplatňují zevní i vnitřní faktory. U řady stavů je genetický faktor sám příčinou vzniku a rozvoje nemoci. Patří sem i některé patologické stavy získané, které na základě somatických mutací (somatické mutace nejsou přenosné z rodičů na potomky) dávají vznik určitému buněčnému klonu, tzn., že funkčně významná mutace se přenáší na dceřiné buňky.

Genetická informace je v buněčném jádru lokalizována v chromozomech, kterých je 22 párů (44 **autozomních** chromozomů) a dva pohlavní chromozomy – **gonozomy** (XX nebo XY). Zjednodušeně řečeno, karyotyp 44+XX charakterizuje pohlaví ženské, karyotyp 44+XY pohlaví mužské. Polovina chromozomů (jedna sada) pochází od matky, druhá od otce. Geny uložené na autozomních chromozomech proto existují u každého jedince dvakrát.

Genová varianta je označena jako **alela**. Pokud jsou dvě alely (jedna od matky, druhá od otce) u daného jedince shodné, takový jedinec je **homozygot**. V případě výskytu dvou různých alel je jedinec **heterozygotem**.

Při různosti dvou alel jen jedna z nich může být vyjádřena fenotypově, nazývá se alela **dominantní**. Fenotypový projev druhé alely je potlačen, alela se nazývá **recesivní.**

Dědičná onemocnění jsou určena dvěma základními mechanismy: poruchou na úrovni genů a poruchou chromozomů.

Mezi oběma mechanismy je rozdíl. U genové poruchy je možno sledovat rozvoj celého procesu od genové mutace přes změnu syntézy genového produktu až po konečnou změnu funkce. U většiny chromozomálních poruch není patogeneze abnormalit zcela vyjasněna.

3.1 Nemoci podmíněné mutacemi genů

Podstatou poruch na úrovni genu je buď změna genetické informace již na úrovni zárodečných buněk (gametách), pak je výsledná porucha **zděděná**, nebo dojde k změně informace až novou mutací v počátečním stadiu vývoje a pak je vzniklá nemoc **získaná**. Pokud nová mutace nepostihne genom zárodečných buněk a vznikne až v průběhu prenatálního i postnatálního vývoje, změny dědičné nejsou.

Onemocnění vyvolaná mutací jednoho genu se nazývají **monogenní**. Vyznačují se klasickým výskytem v rodinách a děděním podle mendelovských pravidel[1]. Většinou se projevují jako metabolické poruchy nebo vrozené vývojové vady.

[1] Odkazujeme na učebnice obecné biologie či genetiky, vč. středoškolských, kde je způsob dědičnosti takových znaků či chorob vysvětlen včetně výpočtu pravděpodobností narození potomka nesoucího danou alelu.

Onemocnění vzniklá mutací genů mohou být dědičná **recesivně**, tzn. že příznaky onemocnění se plně rozvinou jen u homozygotů, kteří obsahují obě alely mutované a kdy heterozygoti jsou zdrávi a jsou jen nosiči mutované alely, nebo **dominantně**, kdy stačí jen jedna mutovaná alela k tomu, aby se nemoc projevila.

Je-li sledovaný gen přenášen na autozomu, jde o typ dědičnosti **autozomální**, pohlavím jedince neovlivněný, v případě lokalizace genu na gonozomu jde o dědičnost **gonozomální** a jedince výrazně ovlivní, jestli se nemoc projeví.

Popisujeme-li typ dědičnosti, hovoříme o tedy **autozomálně dominantním typu dědičnosti**, při kterém se fenotypicky projeví jedna alela a to u heterozygotů i homozygotů. U **autozomálně recesivního typu dědičnosti** se onemocnění se vždy projeví u homozygotů, zatímco u heterozygotů se nemusí projevit, i když téměř vždy je možno nalézt snížené množství genového produktu.

Dalším typem dědičnosti je **dědičnost vázaná na X chromozom**. Dominantní alela se projeví u postižených mužů i žen, v případě recesivní alely se onemocnění projeví u mužů, u žen jen v případě, že je žena homozygotem. Příkladem typu dědičnosti s recesivní mutací je dědičnost hemofilie A (srov. odd. 14.3.2.1).

Často jsou mutovány geny pro určitý **enzym** důležitý k metabolickým dějům (srov. odd. 12.2). V případě přítomnosti jedna mutované alely, se množství a aktivita enzymu sníží až na jednu polovinu, ale druhá alela kóduje tvorbu normálního enzymu. Stačí-li polovina aktivity enzymu, je jedinec heterozygotní zdráv a nemoc má ráz recesivní. Pokud je toto množství nedostatečné, nemoc má ráz dominantní, protože i heterozygot je nemocný. Většina tohoto typu nemocí je dědičná recesivně. Může jít i o mutace **genů pro strukturní či proteiny regulační proteiny** apod. Ke stejné výsledné změně může dojít i při mutacích jiných genů, které podmíní alteraci dalších enzymů uplatňujících se ve vzájemně propojených metabolických dějích.

Mutace mohou pochopitelně postihnout i **geny odpovídající např. za aktivní transport látek přes buněčnou membránu** i další geny.

Existují však klinické jednotky, jejichž vznik může být podmíněn mutacemi různých genů, (např. nesférocytové hemolytické anemie jsou vyvolány deficitem různých enzymů aerobní a anaerobní glykolýzy v erytrocytech a také existencí tzv. nestabilních hemoglobinů).

Příčinou vrozených metabolických poruch jsou **genové mutace**, které se projeví v gametách a časných stadiích vývoje. Většina abnormálních genů vznikla na základě **spontánních mutací**. O podstatě jejich vzniku je známo málo na rozdíl od **mutací indukovaných,** vzniklých např. účinkem ionizačního záření, ultrafialového záření, cytostatik. Mutagenní jsou i látky známé jako kancerogeny, což odpovídá i představě vzniku nádoru jako důsledku jedné nebo více mutací. Mutageny biologické povahy jsou zejména viry.

Genové mutace se většinou projeví **záměnou bází v molekule DNA**. Záměny mohou molekulu DNA náhodně postihnout a může tak být změněna sekvence aminokyselin v kterémkoli místě polypeptidického řetězce.

Následky genové mutace se mohou projevit několikerým způsobem.

- **Chybí konečný metabolický produkt** (např. v důsledku chybění enzymu tyrozinázy se nevytváří pigment melanin a vzniká albinismus – odd. 12.6.3.2).
- **Hromadí se meziprodukty látkové přeměny působící toxicky** (např. při defektu oxidázy kyseliny homogentisové se tato kyselina v organismu hromadí. Vzniká onemocnění zvané **alkaptonurie**. Kyselina homogentisová zbarvuje chrupavky a pojivovou tkáň, způsobuje tmavé zabarvení moči. Soli kyseliny homogentisové se ukládají v kloubních chrupavkách, později dochází k výraznému poškození kloubů horních i dolních končetin a zejména páteře. (onemocnění má také historický význam, protože na základě studie rodiny s alkaptonurií sir Archibald Garrod počátkem 20. století poprvé použil termín **vrozené omyly metabolismu**).
- **Hromadí se výchozí produkt** (např. při defektu glukózo-6-fosfatázy se v organismu hromadí glykogen, vzniká jeden z typů glykogenózy – odd. 12.4.2).

- **Vzniká nový produkt**. Jedná se o přesmyk na druhý, normálně existující, ale málo významný metabolický řetěz (při defektu fenylalaninhydroxylázy vzniká kyseliny fenylpyrohroznová, která vyvolává těžké postižení CNS – to je podstatou **fenylketonurie** – odd. 12.6.3.1).

Celá řada závažných onemocnění (hypertenze, ateroskleróza, diabetes mellitus 2. typu, některé nádory) se zvýšeně vyskytuje v některých rodinách. Kromě **genetické predispozice** (uspořádání genomu je takové, že jsou vytvořeny předpoklady zvýšeného rizika pro vznik určitého onemocnění) se zde při vzniku onemocnění uplatňují faktory zevního prostředí. Hovoříme, že onemocnění jsou **multifaktoriální** a také vzhledem k tomu, že se předpokládá určité uspořádání běžných alel více genů, hovoříme také o **polygenních onemocněních**.

3.2 Onemocnění způsobená mutacemi chromozomů

Chromozomální aberace mohou být vyjádřeny **změnou počtu** chromozomů nebo **změnou struktury** jednoho nebo více chromozomů.

Zdvojení počtu chromozomů po oplodnění vajíčka (původně 22 chromozomů ve vajíčku i spermii) mění **haploidní** počet na **diploidní** (22 párů autozomních chromozomů). Toto správné zdvojení se nazývá **euploidní**. Pokud po oplodnění vznikne jiný počet chromozomů, hovoříme o **aneuploidii**. Nejčastější příčinou aneuploidie je nerozdělení chromozomů v meióze nebo mitóze (non-disjunkce).

Vznikne-li **non-disjunkce** v průběhu gametogeneze, gamety obsahují buď n+1 chromozomů nebo n–1 chromozomů. Po oplodnění takové gamety normální gametou s 22 autozomními chromozomy vzniknou 2 typy zygoty: vznikne **trizomie** (2n+1) nebo **monozomie** (2n–1).

Při monozomii je ztraceno velké množství genetické informace, z toho důvodu plod odumírá v průběhu embryogeneze (do 3. měsíce prenatálního života) nebo umírá těsně po narození. Trizomie naopak dovoluje i dlouhodobé přežití.

Druhá skupina chromozomálních poruch zahrnuje **strukturální změny chromozomů**. Tyto změny jsou obvykle podmíněny zlomy chromozomů s jejich následnou přestavbou. Alterace chromozomů se objevuje spontánně, méně často vlivem faktorů zevního prostředí.

Některá vzácně se vyskytující onemocnění se vyznačují značnou chromozomální nestabilitou, z toho důvodu jsou někdy nazývány jako **syndromy chromozomálních zlomů** – Fanconiho anemie, ataxia teleangiektazia. U těchto pacientů je také zvýšené riziko vzniku nádorů.

Pojmy používané pro strukturální změny:

- **delece** znamená ztrátu části chromozomu buď v jeho terminálním konci, nebo v části vmezeřené;
- **prstencový (kruhový) chromozom** je zvláštním případem delece, kdy jsou ztraceny obě koncové části a zbylé poškozené koncové části fúzují;
- **inverze chromozomu** znamená přestavbu chromozomu podmíněnou dvěma zlomy, které mohou být oba na jednom raménku nebo jeden na krátkém a jeden na dlouhém raménku;
- vznik **izochromozomu** znamená, že jedno raménko chromozomu je ztraceno a zbývající raménko je zdvojeno. Chromozom se pak skládá buď ze dvou krátkých, nebo dvou dlouhých ramének;
- **translokace (přemístění)** části chromozomu znamená, že deletovaná část chromozomu je přemístěna na jiný chromozom.

3.2.1 Příklady poruch postihujících autozomní chromozomy

Trizomie chromozomu 21

Při této chromozomální poruše vzniká **Downův syndrom**. Je nejobvyklejší autozomální poruchou a nejčastější příčinou mentální retardace s incidencí 1: 600. Nejčastější příčinou je non-disjunkce v prů-

běhu meiózy. Ukázalo se, že vyšší věk matky je častou příčinou trizomie a k non-disjunkci dochází ve vajíčku, avšak molekulární podstata zůstává neznámá.

Typický je vzhled obličeje se šikmými očními štěrbinami (epikantus). Častým průvodním znakem je existence vrozených malformací myokardu, včetně defektu septa síní a komor, ve vyšším věku se dále rozvíjejí poruchy CNS, objevují se degenerativní změny mozku. Onemocnění rovněž provázejí poruchy imunitního systému spojené se zvýšenou vnímavostí vůči infekci. Děti s trizomií 21 chromozomu také vykazují zvýšené riziko vzniku akutní leukemie.

Delece části chromozomu 22

Takto je charakterizován **DiGeorgeův syndrom**. Stav je charakterizován hypoplazií až aplazií thymu, což vyústí v imunitní defekt zprostředkovaný T-lymfocyty, dále hypoplazií příštítných tělísek s následnou hypokalcemií, různými malformacemi srdce a různými obličejovými abnormalitami. Molekulární podstata vzniku tohoto syndromu rovněž není známa.

3.2.2 Příklady poruch postihujících pohlavní chromozomy (heterochromozomy)

Tyto poruchy se vyskytují častěji než poruchy autozomních chromozomů. Ztráta nebo zvýšený počet pohlavních chromozomů jsou více tolerovány než strukturální změny autozomních chromozomů.

- Uvádíme některé společné rysy heterochromozomálních poruch:
- navozují různé, avšak trvalé problémy sexuálního vývoje a fertility;
- při zvyšujícím se počtu X chromozomů u žen i u mužů se zvyšuje pravděpodobnost vzniku mentální retardace.

Diagnostika onemocnění je často možná až v období puberty.

Klinefelterův syndrom

Klinefelterův syndrom je charakterizován mužským hypogonadismem, který vzniká přítomností dvou nebo více X chromozomů (karyotyp 44+XXY u klasické formy).

Syndrom je nejčastější příčinou mužského hypogonadismu. Jedinci jsou charakterizováni vyšším, eunuchoidním vzrůstem, je porucha růstu vousů a pubického ochlupení, varlata a penis jsou malé. Varlata vykazují znaky histologické přestavby. Hladiny hypofyzárních gonadotrofních hormonů jsou zvýšeny, produkce testosteronu je v důsledky přestavby varlat snížená.

U klasické formy syndromu je karyotyp 44+XXY. Vykytují se však varianty, kdy počet X chromozomů je zvýšen (44+XXXY a více). Onemocnění jsou pak provázena dalšími abnormalitami, jako nesestouplými varlaty (kryptorchismem), těžkou hypoplazií varlat a změnami skeletu, objevuje se mentální retardace.

Syndrom XYY

Jedinci s karyotypem 44+XYY jsou fenotypicky normální, často jsou vysokého vzrůstu. Dříve se soudilo, že jedinci s tímto karyotypem (supermale) vykazují vyšší sklony ke kriminálním deliktům. Ukázalo se však, že jen asi 1 % jedinců s tímto karyotypem vykazují rysy delikvence.

Turnerův syndrom

Turnerův syndrom je charakterizován hypogonadismem u fenotypických žen a vzniká jako následek úplného nebo neúplného chybění jednoho chromozomu X. Karyotyp je nejčastěji 44+X0.

Jedinci jsou malého vzrůstu, vejcovody, děloha a vagina jsou vyvinuty. Nejsou vytvořeny prsní žlázy, pubické ochlupení je řídké a v pubertě se objevuje primární amenorea. Ovaria jsou buď malá, nebo jsou přítomna ve formě primitivních proužků.

Syndrom 44+XXX

Karyotyp s více X chromozomy je méně obvyklý. Většina žen s třemi X chromozomy je úplně normální. Existují však ženy s karyotypem 44+XXXX, případně 44+XXXXX a se zvyšujícím se počtem X chromozomů se zvyšuje pravděpodobnost vzniku mentální retardace.

Syndrom fragilního X chromozomu

Fragilní X chromozom vzniká následkem mutace DNA charakterizované různě dlouhou opakující se sekvencí tří nukleotidů. Syndrom je po Downovu syndromu druhou nejčastější příčinou mentální retardace.

Muži jsou mentálně retardovaní s charakteristickým fenotypem (velká dolní čelist, velké oční bulby, velká varlata – charakteristický diagnostický rys).