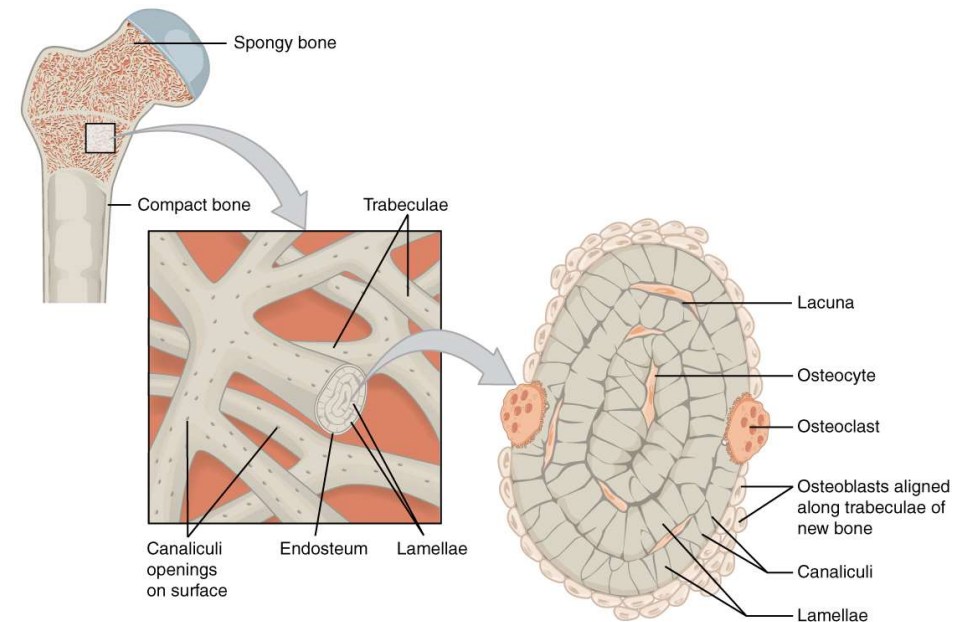


Patofyziologie pohybového systému

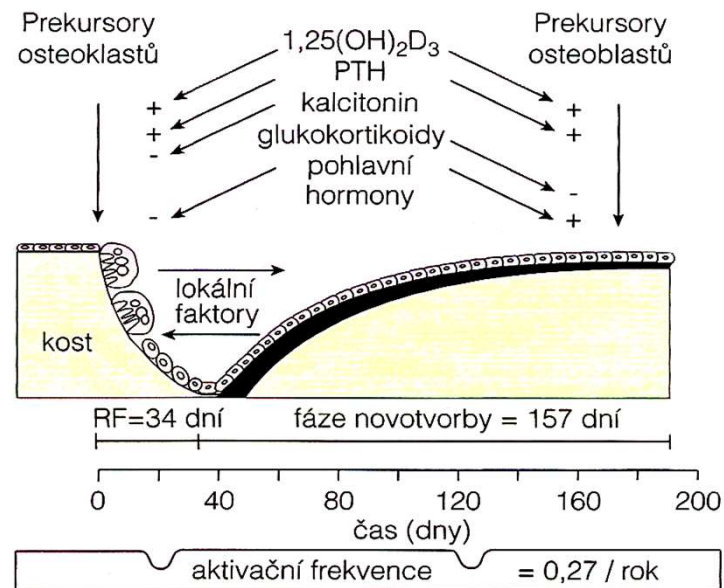
Poruchy kostí

- Kost:

- Organická složka (40-45%) – z 90% kolagen, dále proteoglykany
- Anorganická složka (55-60%) – hydroxylapatit $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$
- Buňky: osteoblasty (ALP), osteoklasty (ACP), osteocyty (převažují u zralé kosti)
- ALP vytváří z pyrofosfátů (rozpuštěné) PO_4 (nerozpuštěná), ACP z PO_4 dihydrogenfosfát (rozpuštěný)



Hormonální regulace osteoblastů a osteoklastů



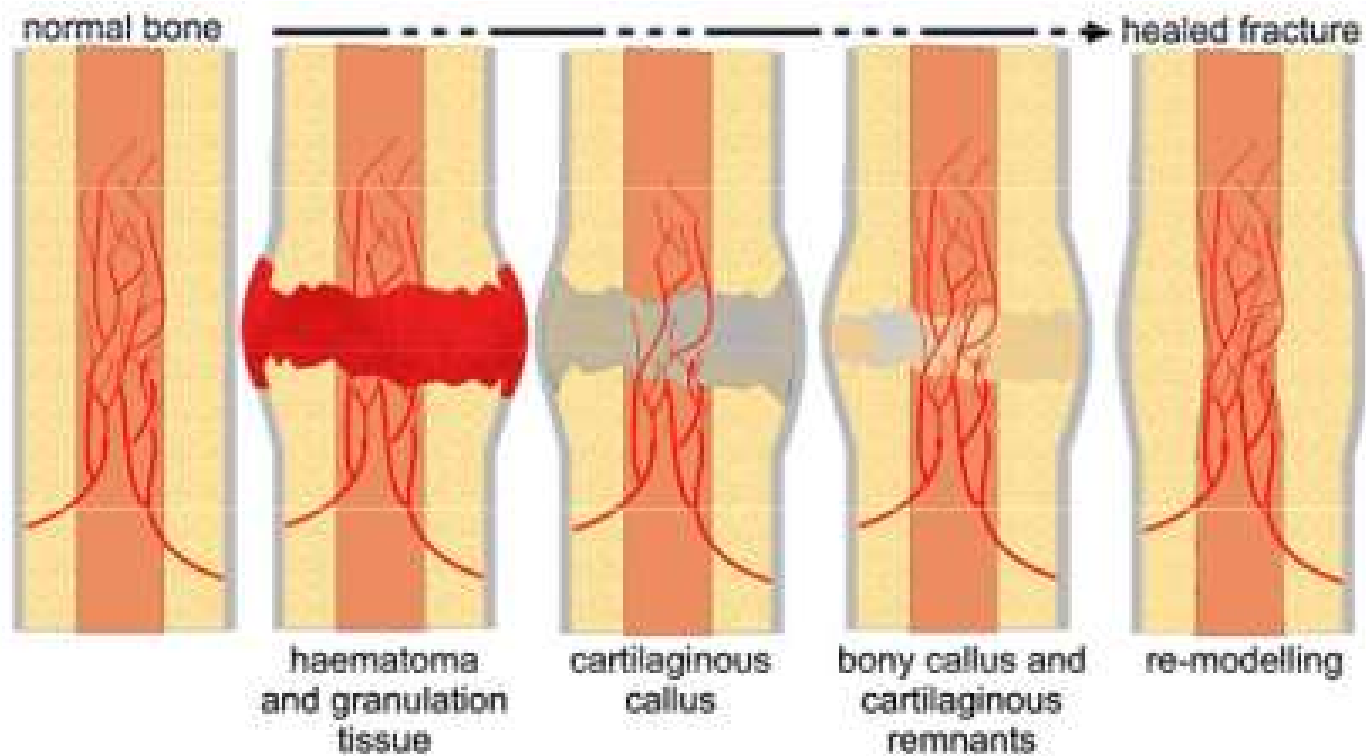
Regulace remodelace kosti

RF - resorpční fáze

Aktivační frekvence - častost aktivace kostních remodelačních jednotek

Podle: Štěpán J. Osteoporóza v praxi. Praha, Triton 1998.

Hojení zlomeniny



Osteoporóza

- Úbytek kostní hmoty při zachovaném poměru anorganické a organické složky
- Převaha resorpce nad novotvorbou
- Prevalence 7 – 10%, u žen nad 50 let 50%
- Diagnóza: měření kostní density (DEXA)
- Příčinou většinou úbytek pohlavních hormonů (zejm. po menopauze, dále hypogonadismus, Addisonova choroba, Cushingova choroba)
- Nutriční příčiny (nedostatek Ca)
- Maligní onemocnění (zejm. maligní myelom – tvorba PTHrP, převaha osteoklastických faktorů nad osteoprotektivními)

STROMAL CELLS (NORMAL)  → $\frac{\text{RANKL}}{\text{OPG}}$

STROMAL CELLS (GIANT CELL TUMOR)  → $\frac{\text{RANKL}}{\text{OPG}}$

MULTIPLE MYELOMA  $\xrightarrow{\text{PTHrP}}$ $\frac{\text{RANKL}}{\text{OPG}}$

BREAST CANCER  $\xrightarrow{\text{PTHrP}}$ $\frac{\text{RANKL}}{\text{OPG}}$

PROSTATE CANCER  → $\frac{\text{RANKL}}{\text{OPG}}$

Osteoporóza - léčba

- Pohybová aktivita – cvičení 20 min. denně (imobilita rizikovým faktorem)
- Vitamin D
- Kalcium
- Lososí kalcitonin
- Hormonální substituční léčba
- Prevence pádů

Osteomaláacie

- Organická složka kosti dominuje nad anorganickou – demineralizace
- V dětství porucha růstu – rachitis (křivice), osteomaláacie po skončení vývoje
- V biochemickém nálezu ↓ Ca (většinou), ↓ fosfátů, mírné ↑ PTH (sekundárně)
- Příčinou většinou ↓ vitamínu D
- Další příčiny: fosfaturie (porucha resorpce fosfátu v ledvinách), deficit ALP – osteomalacie rezistentní na vitamin D

Osteodystrofie

- Zrychlení obrátu kostní hmoty – deformace kostí
- Výrazně ↑PTH
 - Primární hyperparathyreóza: hyperplázie či nádor příštítných tělísek
 - ↑Ca, ↓fosfáty
 - Léčba většinou chirurgická
 - Sekundární hyperparathyreóza – obvykle při selhání ledvin
 - ↓Ca, ↑fosfáty
 - Často i metabolická acidóza (resorpce fosfátů z kostí)
 - Léčba – léčba renálního selhání, suplementace Ca
 - Projevy někdy i jako osteoporóza nebo osteomalácie

Klouby



Chrupavka

- Buněčná složka:
 - Chondroblasty (nezralá forma, produkují velké množství extracelulární matrix)
 - Chondrocyty (zralá forma, méně extracelulární matrix)
- Extracelulární matrix
 - Proteoglykany (kys. hyaluronová, chondroitin sulfát...)
 - Kolagen (II. Typu)
- Zralá chrupavka neobsahuje cévy

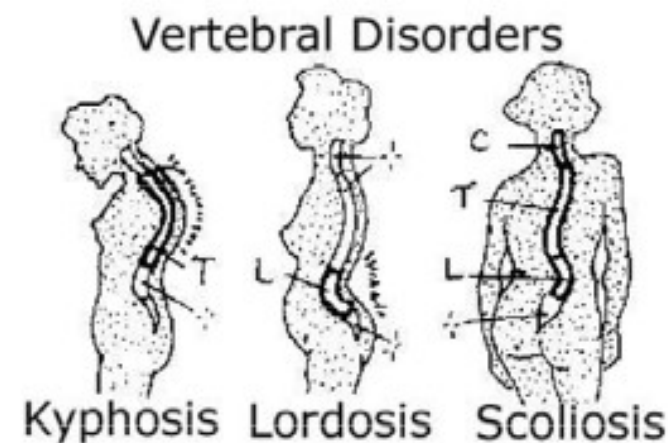
Záněty kloubů - etiologie

- infekční (Staph. aureus)
- parainfekční (borelióza, revmatická artritida – Str. pyogenes)
- degenerativní (osteoartróza – např. gonartróza, coxartróza, omatróza, spondylartróza)
- metabolická (dna)
- autoimunitní (Revmatoidní artritida, Bechtěrev, SLE)

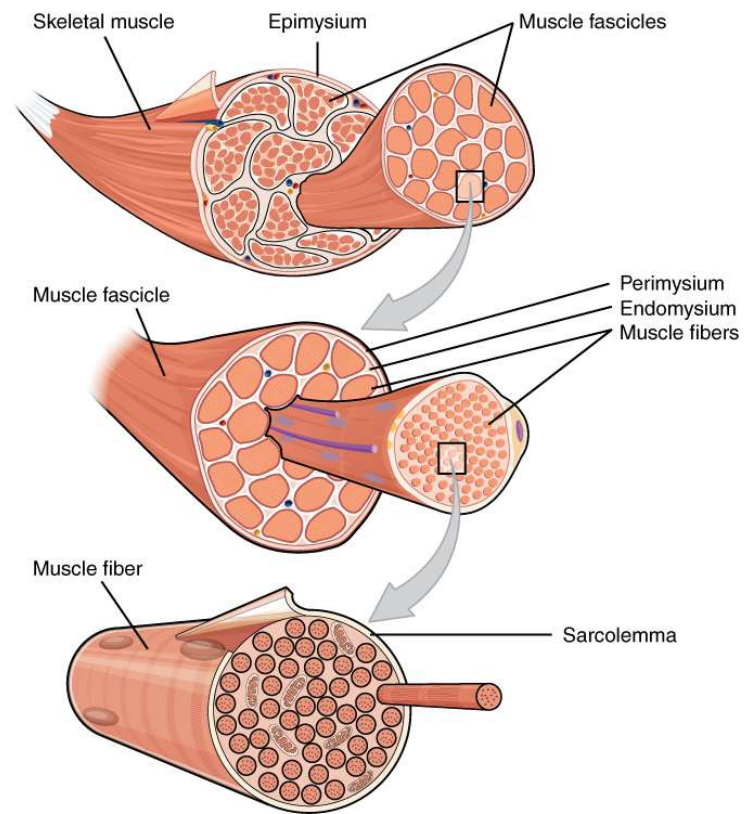


Záněty kloubů - následky

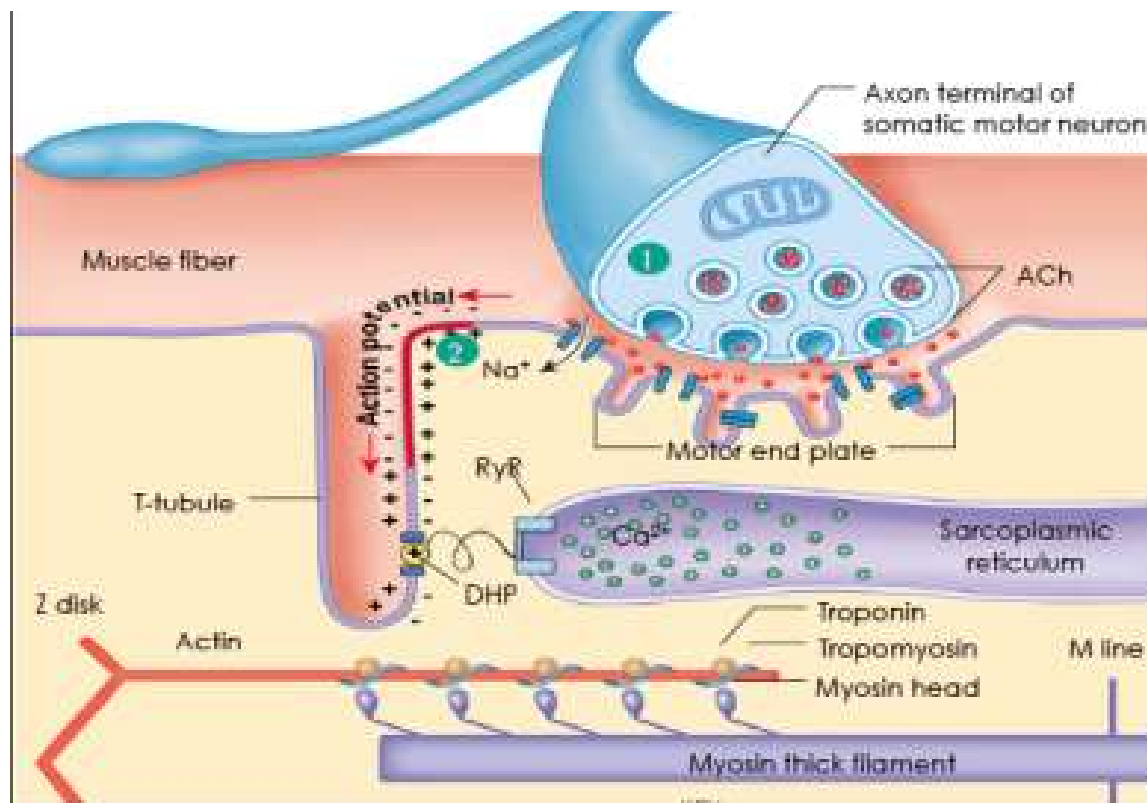
- Bolest
- Edém, serózní výpotek
- Hojení granulační tkání → ankylóza
- Páteř – útlak nervu
- Kloubní deformity
- Léčba: NSAIDs, kortikoidy, imunosupresiva, specifická léčba (např. parainfekční, dna), kloubní náhrada



Anatomie kosterného svalu

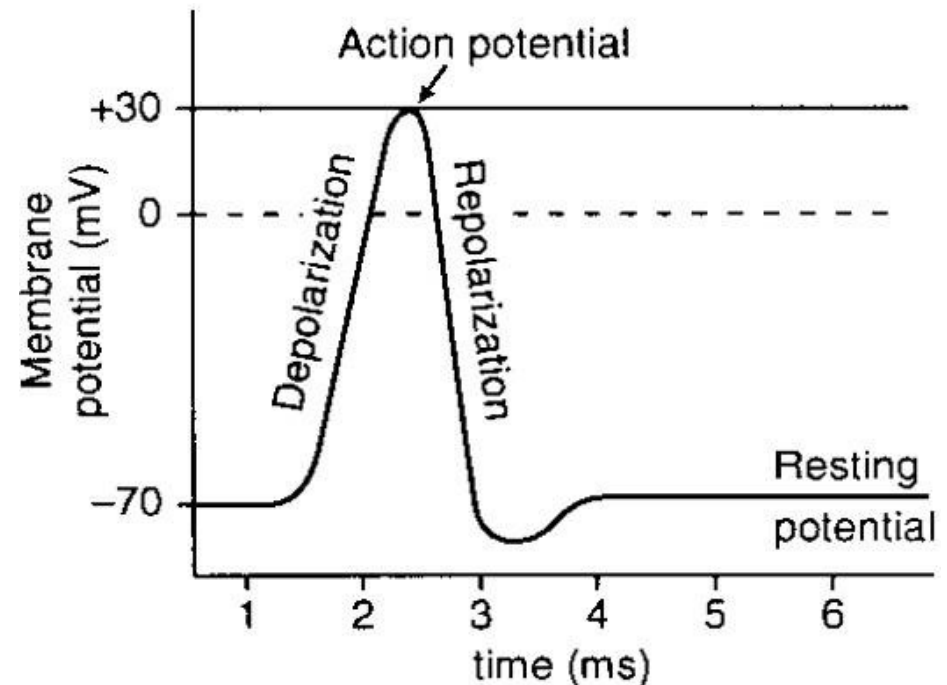


Kosterní sval – excitace a kontrakce



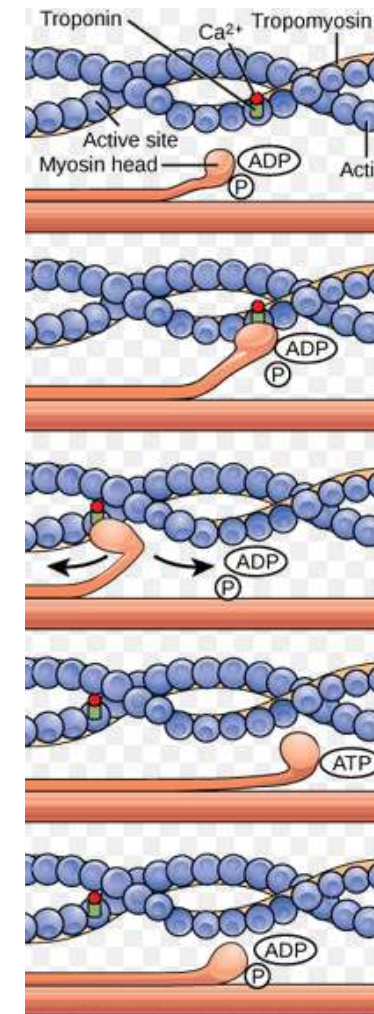
Akční potenciál kosterního svalu

- připomíná akční potenciál nervového vlákna
- depolarizace vede, podobně jako u kardiomyocytu, k otevření vápníkových kanálů na membráně, ty přímo interagují s ryanodinovými receptory sarkoplasmatického retikula (SR)
- dochází k uvolnění Ca^{2+} ze sarkoplasmatického retikula
- na rozdíl od kardiomyocytu se výrazněji neuplatňuje přísun vápníku z extracelulárního prostoru



Kontrakce svalového vlákna

- Po navázání Ca^{2+} troponinový komplex pohne s molekulou tropomyosinu tak, že na aktinovém vlákně odhalí vazebné místo pro myosin
- Následně dochází k posunům myosinové „hlavy“ po aktinovém vlákně za spotřeby ATP tak dlouho, dokud je v cytoplasmě dostatek Ca^{2+} .
- Transport Ca^{2+} ze sarkoplasmy do SR je aktivní – což „stojí ATP“ i při izometrické kontrakci, ale umožňuje relaxaci.



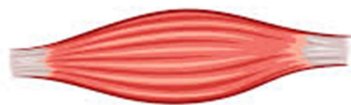
Zdroje energie pro kosterní sval

- ATP (2 sekundy)
- Kreatinfosfát (cca do 30 sekund) – nevytváří laktát
- Glukóza
 - anaerobní cca 6 sekund – 1 minuta → produktem laktát a H^+ → svalová únava, vazodilatace
 - aerobní cca od 30 sekund („čtvrtkařská krize“ – kumulace laktátu → „kyslíkový dluh“)
- Glykogen (cca 90 minut)
- Tuky cca od 90 minut („krize po 30 kilometrech“ - hypoglykémie)
- V extrémním případě i proteiny (horolezci)

Poruchy svalů

- Primární

- Poruchy excitace
- Poruchy kontrakce
- Poruchy energetického metabolismu
- Svalové dystrofie



- Sekundární

- Atrofie (denervace, imobilizace)
- Kachexie (hladovění, nádory, CHOPN, srdeční selhání)
- Endokrinní (např. glukokortikoidy)
- Záněty
- Hyperkalémie, hypokalémie

Periodická svalová paralýza

- heterogenní skupina onemocnění charakteristických přechodnými epizodami svalové slabosti v trvání hodin až týdnů dle typu
- obvykle familiární onemocnění
- podkladem jsou nejčastěji kanálopatie (Na, K i Ca)
- sekundární periodická svalová paralýza při výraznějších změnách koncentrace K^+ oběma směry, tyreotoxicitě (vystupňovaná aktivita sodno-draselné pumpy)
- mechanismem je buď hyperpolarizace nebo přetrvávající depolarizace svalové buňky, již následuje inaktivace Na^+ kanálů
- vyvolávajícím faktorem může být přísun K^+ nebo cukrů, pokles K^+ , chlad, svalová námaha vystřídaná odpočinkem

Duchenneova a Beckerova svalová dystrofie

- Poruchy dystrofinu – proteinu, který spojuje aktinová vlákna s membránou a extracelulární matrix
- Klíčová je porucha integrity membrány s nekontrolovatelným průnikem Ca^{2+}
- Postižení jsou mužského pohlaví
- X-vázaná dědičnost, asi 1/3 mutací de novo
- Alelická heterogenita: delece, duplikace, bodové mutace
 - S poruchou čtecího rámce (frameshift) – výsledkem zcela nefunkční produkt, protein není ve vazbě na membránu přítomen (DMD)
 - Bez poruchy čtecího rámce – výsledkem dysfunkce dystrofinu různého stupně (BMD)

DMD a BMD – klinický průběh

- Nekróza myocytů se střídá s regenerací (později ale převládnou degenerativní procesy)
- Náhrada myocytů kosterního svalstva i srdce vazivem a tukovou tkání
- Poruchy chůze mezi 2.-3. rokem věku
- Ztráta schopnosti chůze kolem 12 let
- Smrt mezi 20. – 30. rokem
- U BMD velmi variabilní exprese (někdy téměř asymptomatická), není jasná korelace mezi množstvím funkčního dystrofinu a klinickou závažností

DMD a BMD - léčba

- Neexistuje specifická léčba s prokázaným dlouhodobým účinkem
- Fáze klinických studií:
 - Genová terapie (ale: gen pro dystrofin příliš velký než aby se vešel do virového vektoru → nutnost použití zkrácených verzí – nižší účinnost)
 - V budoucnosti snad CRISPR-CAS
 - Exon skipping – oligonukleotidy, které se vážou na místa sestřihu hnRNA
 - S introny se tak vystřihnou i některé exony – výsledkem zkrácený dystrofin, ale bez frameshiftu
 - Cílem je postižení podobné BMD
 - Ataluren – schválen EMA
- Adjuvantní léčba:
 - Glukokortikoidy
 - Kardioprotektivní léčba (ACE-inhibitory, β -blokátory, diuretika)

Nádorová anorexie/kachexie

- v úvodu se jedná o nespecifický obranný mechanismus (energetická deprivace rostoucího tumoru)
 - postupně se stává nevýhodnou – kachexie vede ke snížení imunitních funkcí
- nádorovou anorexií lze experimentálně vyvolat TNF- α
- patofyziologicky je podstatou abnormální aktivace hypotalamických center regulujících příjem potravy (n. arcuatus) cytokiny („anorexiny“: IL-1, IL-6, TNF- α)
 - cytokiny stimulují sekreci serotoninu a tím stimulaci neuronů produkujících POMC/CART
 - hypotalamická centra odpovídají dlouhodobým snížením orexigenního NPY při nadprodukci anorexigenních POMC/CART
- nádorová kachexie je důsledkem nádorové anorexie a dalších příčin (spotřeba energetických zásob nádorem, účinky léčby, obstrukce)