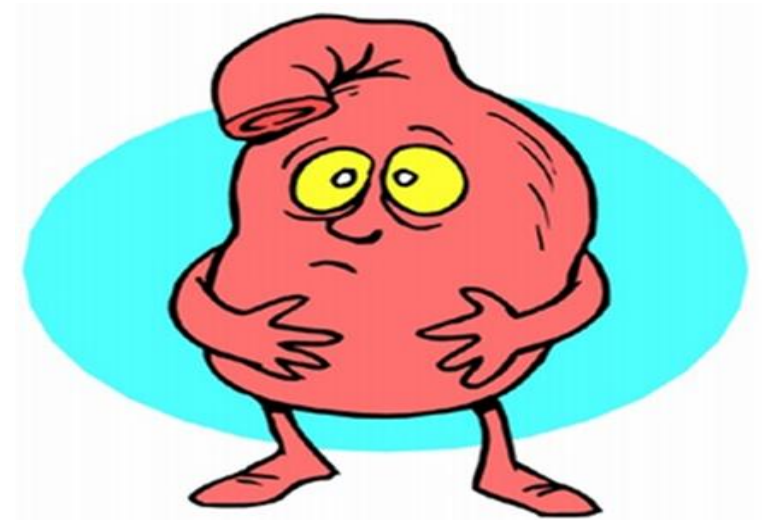


# Patofyziologie trávicího systému - část I

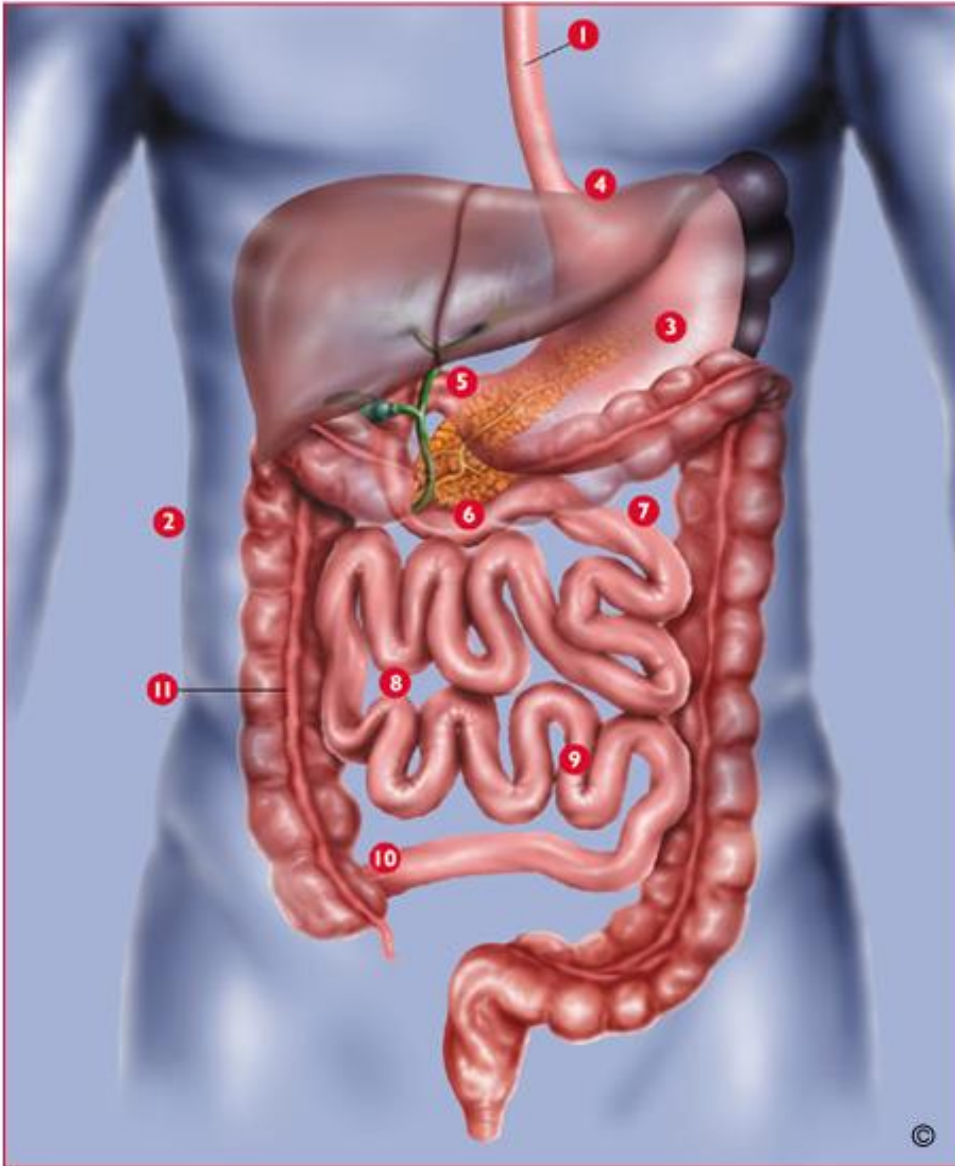
Ústní dutina a slinné žlázy

Jícen

Žaludek a duodenum

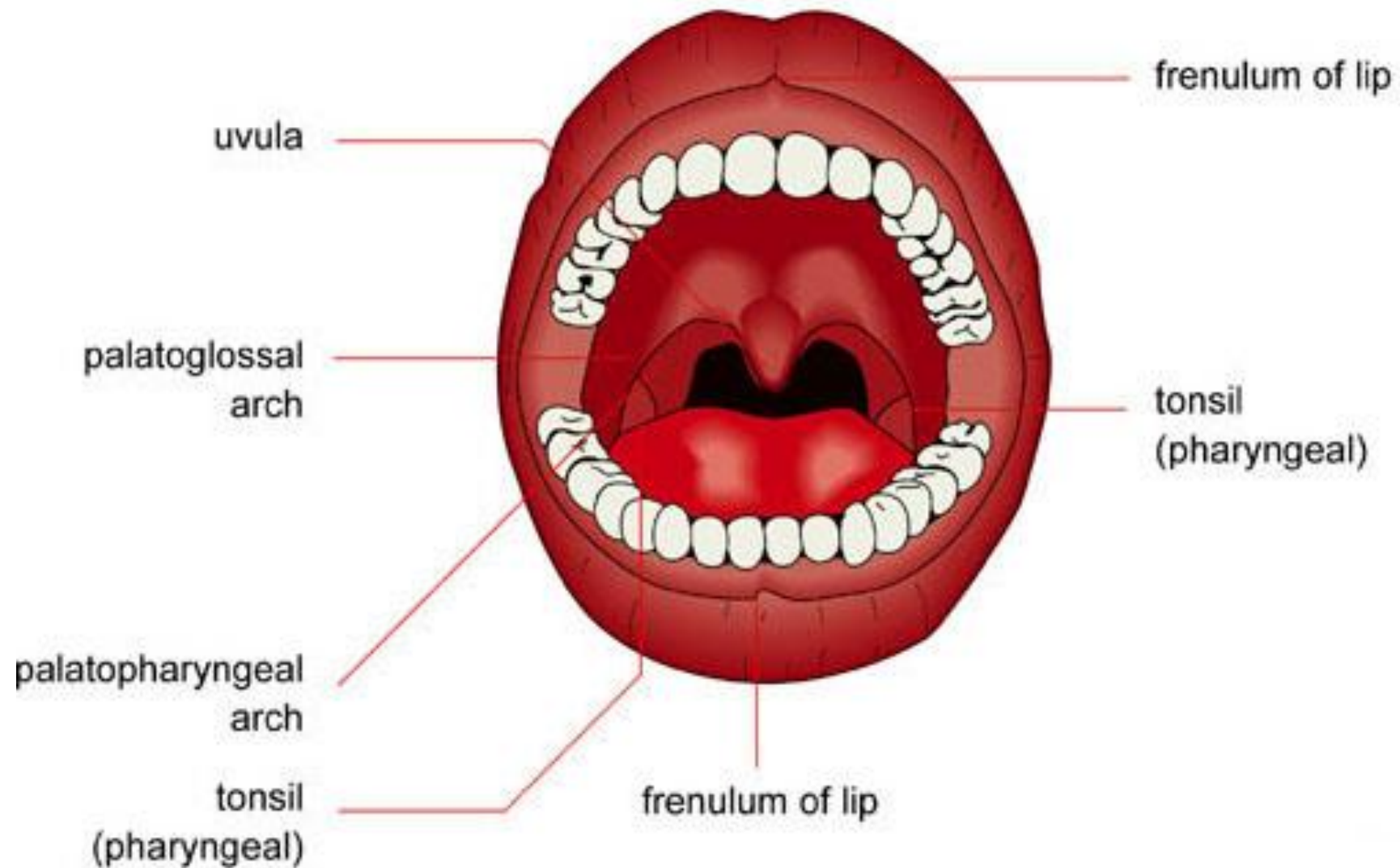


# GIT

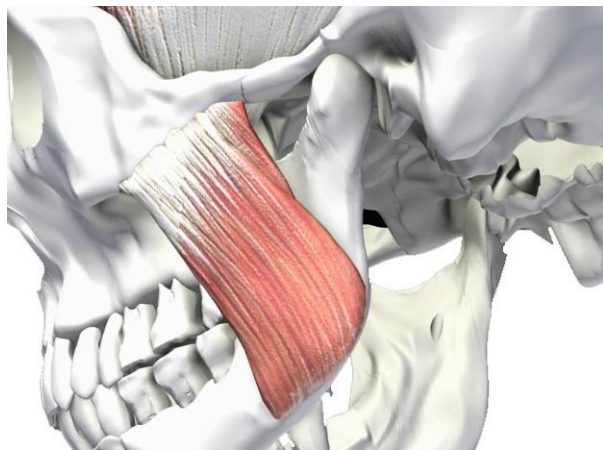
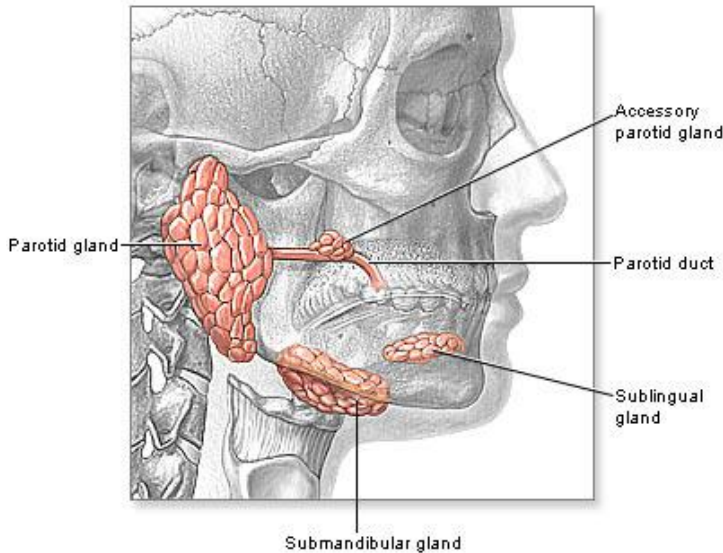


- 1- jícen
- 2- orgány peritoneální dutiny
- 3- žaludek (1.5l)
- 4- gastroesofageální spojení
- 5- pylorus
- 6- tenké střevo (4.5 – 6m)
  - 7- duodenum
  - 8- jejunum
  - 9- ileum
- 10- ileocekální chlopeň
- 11- tlusté střevo
  - vzestupný
  - horizontální
  - sestupný tračník
  - rektum + anus

# Patofyziologie ústní dutiny

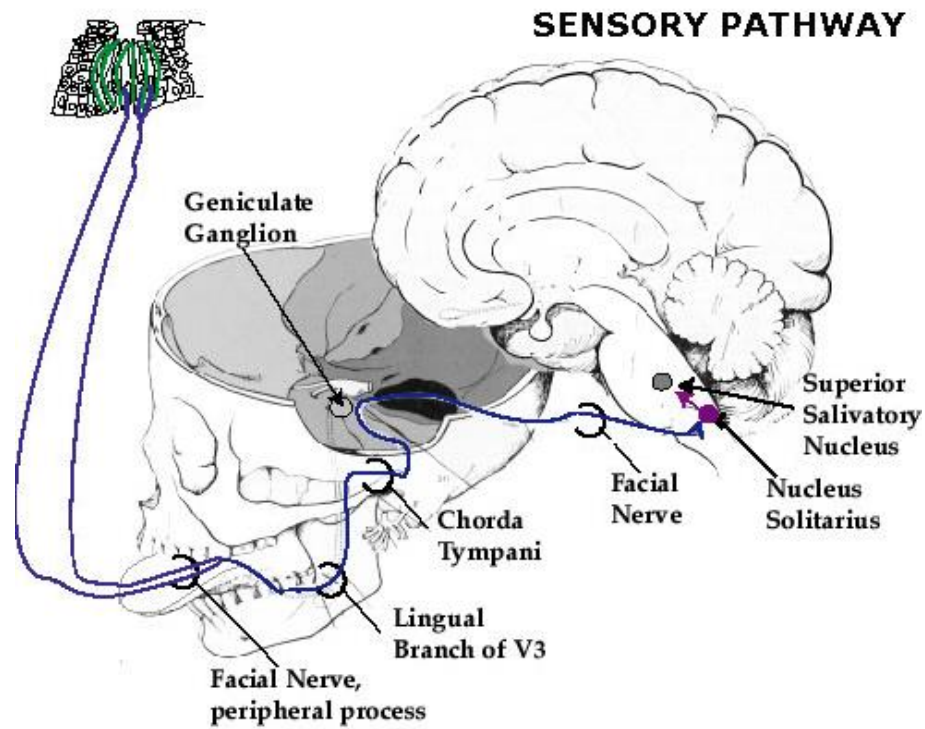


# Patofyziologie ústní dutiny



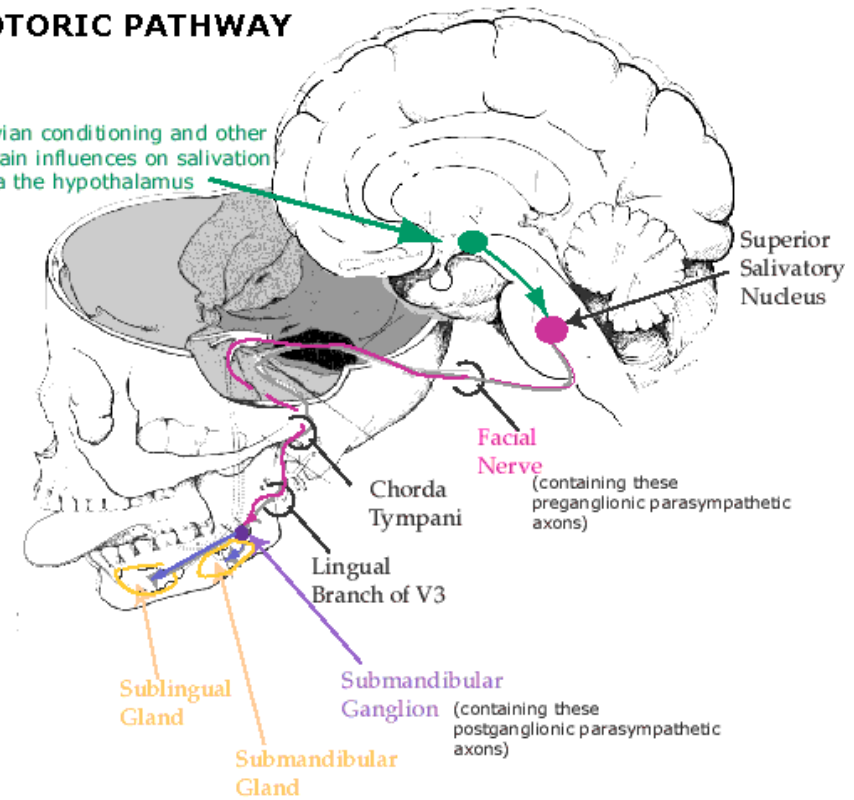
- slinné žlázy - sliny (1 - 1.5l/den)
  - kontinuální produkce malými slinnými žlázkami
  - velké slinné žlázy secernují sliny na sekreční podnět
    - centrum v prodloužené míše → slinné žlázy (cestou n. facialis)
    - aferentace z vyšších center (kortex, hypotalamus) na podněty (chuť, vůně, žvýkání, ...)
  - enzymy a ionty slin
    - $\alpha$ -amyláza (polysacharidy), lipáza
    - lysozym (baktericidní)
    - $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $HCO_3^-$
- onemocnění ústní dutiny
  - poruchy sekrece slin
    - $\uparrow$  - záněty (např. tonzilitidy), mechanické dráždění
    - $\downarrow$  (xerostomie) - dehydratace, Sjögrenův syndrom, léky
  - poruchy žvýkání
    - bolestivost čelistního kloubu
    - poranění jazyka
    - onem. zubů
    - zánět sliznice ústní dutiny
  - záněty
    - herpetické (HSV-1), afty, kandidózy (u oslabených jedinců)
  - nemoci temporomandibulárního kloubu
    - bolestivost
    - dislokace
  - prekancerózy a nádory dutiny ústní
    - leukoplakie
    - karcinom – kuřáci, alkohol
  - projevy systémových nemocí v dutině ústní
    - anemie
    - avitaminózy a karence železa
    - malnutrice
    - cyanóza
    - Crohnova choroba

# Reflexní slinění



### MOTORIC PATHWAY

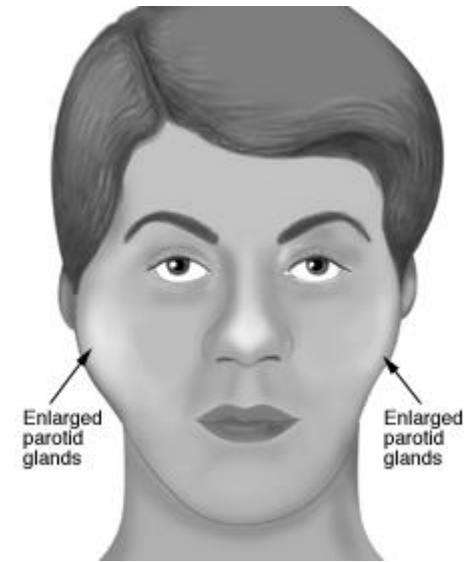
Pavlovian conditioning and other forebrain influences on salivation act via the hypothalamus



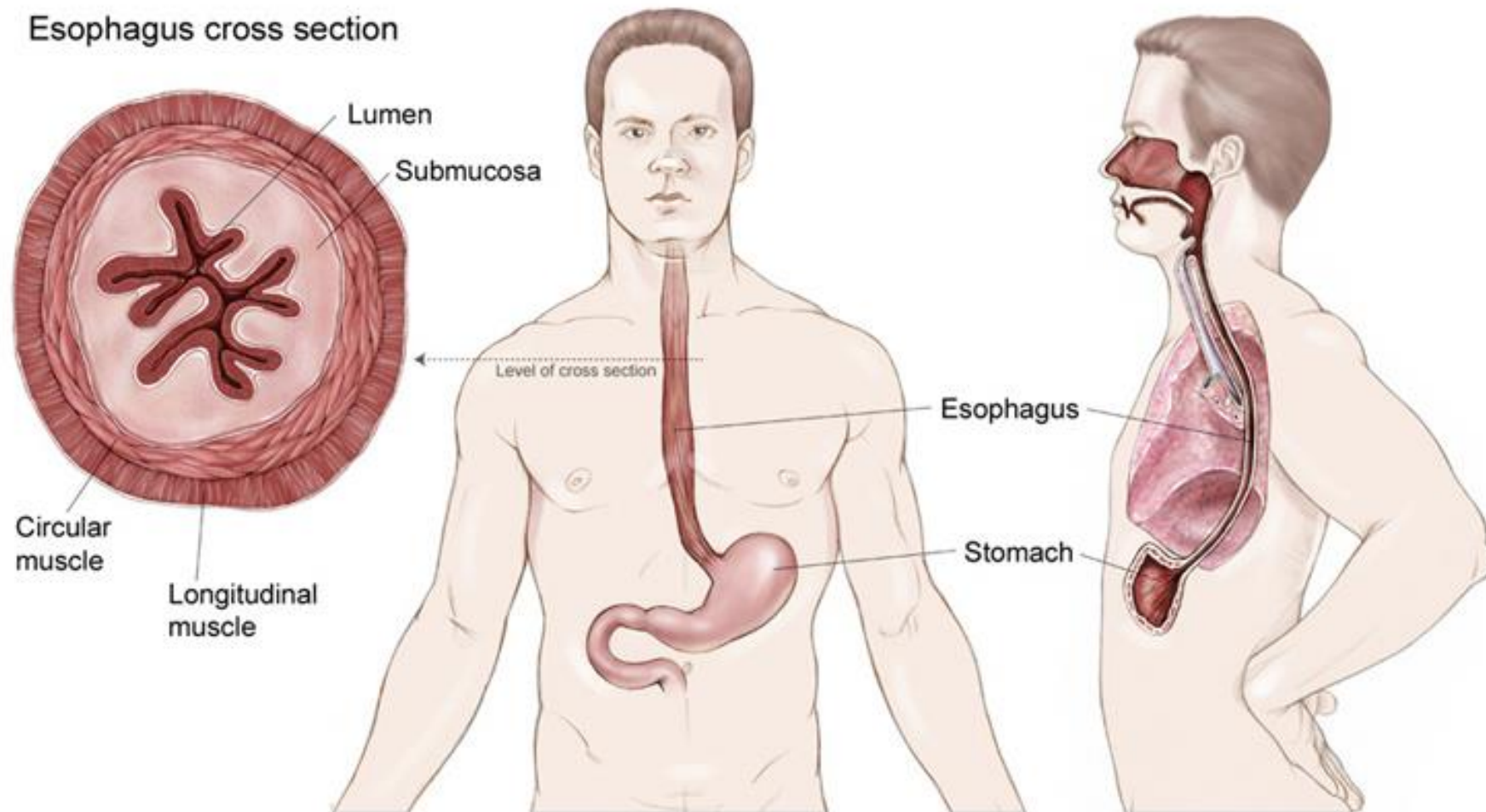


# Sjögrenův syndrom

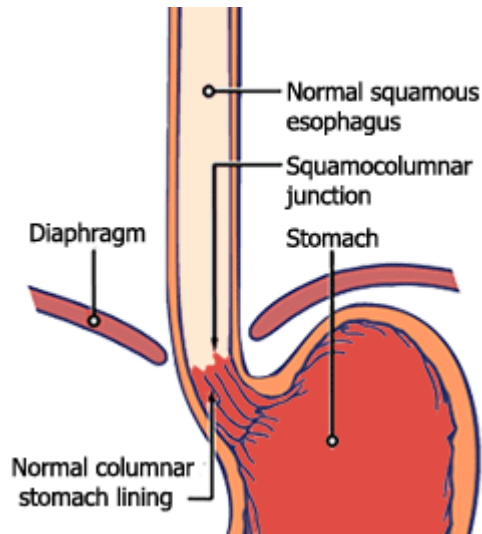
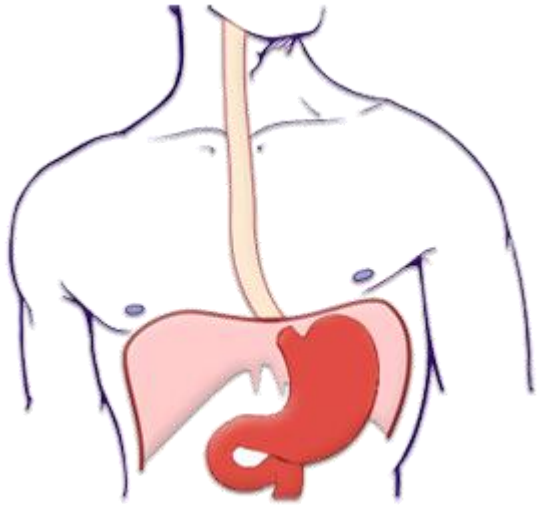
- syn. keratokonjunktivitis sicca
- autoimunitní postižení slinných (xerostomie) a slzných žláz (xeroftalmie) porucha žvýkání a polykání
  - iniciováno virovou infekcí?
  - obtížné mluvení
  - suchý kašel
  - dráždění, pálení, pocit cizího tělesa a zarudnutí očí
  - někdy rovněž bolesti kloubů a svalů
- někdy se SS vyskytuje společně s jinými autoimun. nemocemi
  - revmatoidní artritida
  - systémový lupus erythematoses
  - thyreopatie



# Patofyziologie jícnu



# Patofyziologie jícnu

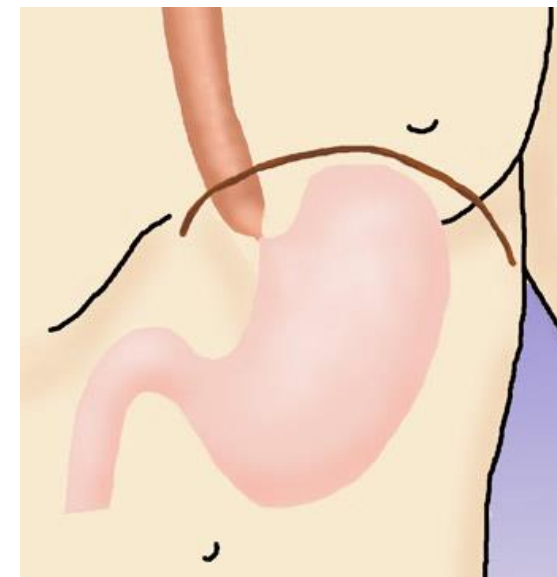


- anatomie a histologie
  - horní 2/3 příčně pruhovaná svalovina – dlaždicový epitel
    - horní svěrač (m. cricopharyngeus)
  - dolní 1/3 hladká svalovina
    - dolní svěrač (hladký sval)
    - v terminální části cylindrický epitel
  - peristaltika
- poruchy motility jícnu a polykání
  - dysfagie (orofaryngeální nebo esofageální)
    - bolestivé polykání (odynofagie) + porucha pasáže
  - 1) funkční
    - např. sklerodermie, amyotrofická laterální skleróza nebo veget. neuropatie u diabetes mellitus, achalazie, záněty (reflux. esofagitida), Chagasova choroba
  - 2) mechanická obstrukce
    - striktury, peptický vřed jícnu, nádory



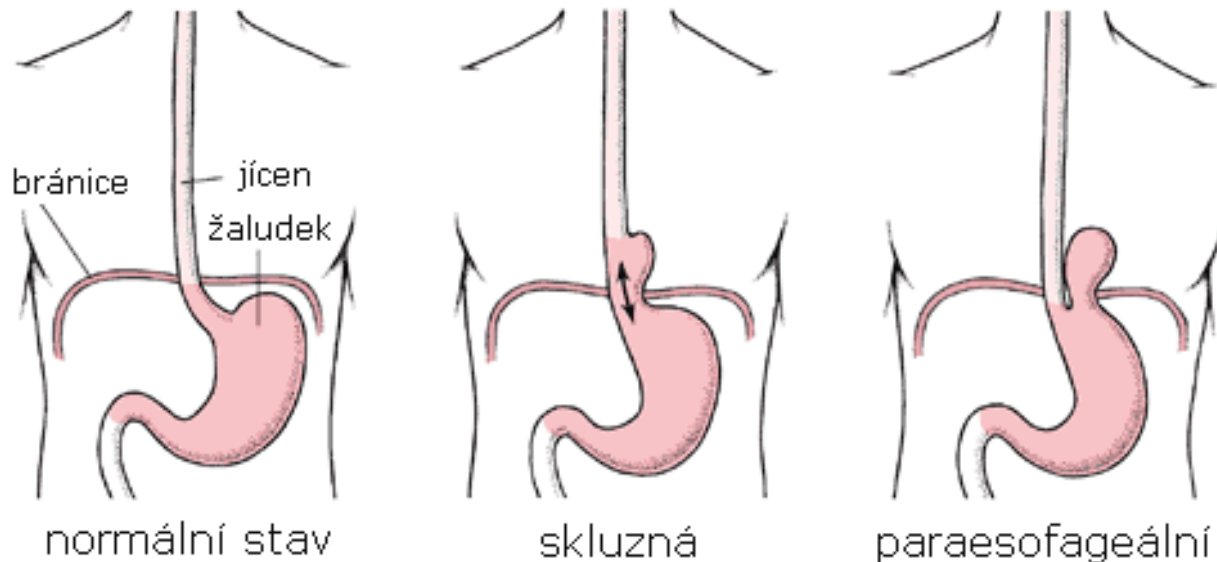
# Poruchy motility jícnu

- achalazie
  - neschopnost relaxace dol. jícnového svěrače + zástava peristaltiky
    - v důsledku vrozeného nebo získaného postižení myenterického nervového plexu (Meissneri) a produkce NO syntetázou oxidu dusnatého
- Chagasova choroba
  - velmi častá ve Stř. a Jižní Americe
    - postiženo cca 15 milionů lidí
    - 25% latinskoamerické populace ohroženo
  - infekce parazitem *Trypanosoma cruzi*
    - přenášené hmyzem
  - v akutním stadiu jen otok v místě infekce
    - např. periorbitálně
  - v chron. stadiu postižení GIT
    - megakolon a megaesofagus
  - a srdce
    - kardiomyopatie
  - v pozdějších stadiích malnutrice a selhání srdce
  - možná demence



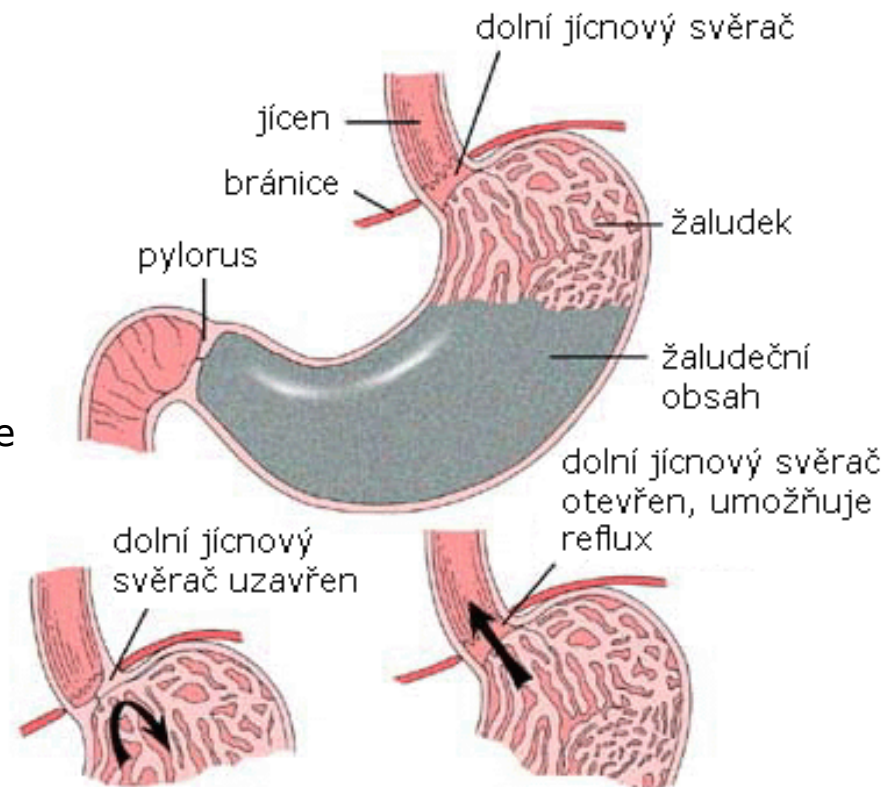
# Hiátové hernie

- část žaludku proniká otvorem v bránici do hrudní dutiny (zadního mediastina)
  - 1) skluzná
  - 2) paraesofageální
- rizikové faktory
  - vrozně větší brániční otvor
  - obezita
  - zvýšený abdominální tlak
    - např. při chron. zácpě
  - gravidita
- komplikace
  - akutní uskřinutí
  - gastroesofageální reflux a Barrettův jícen



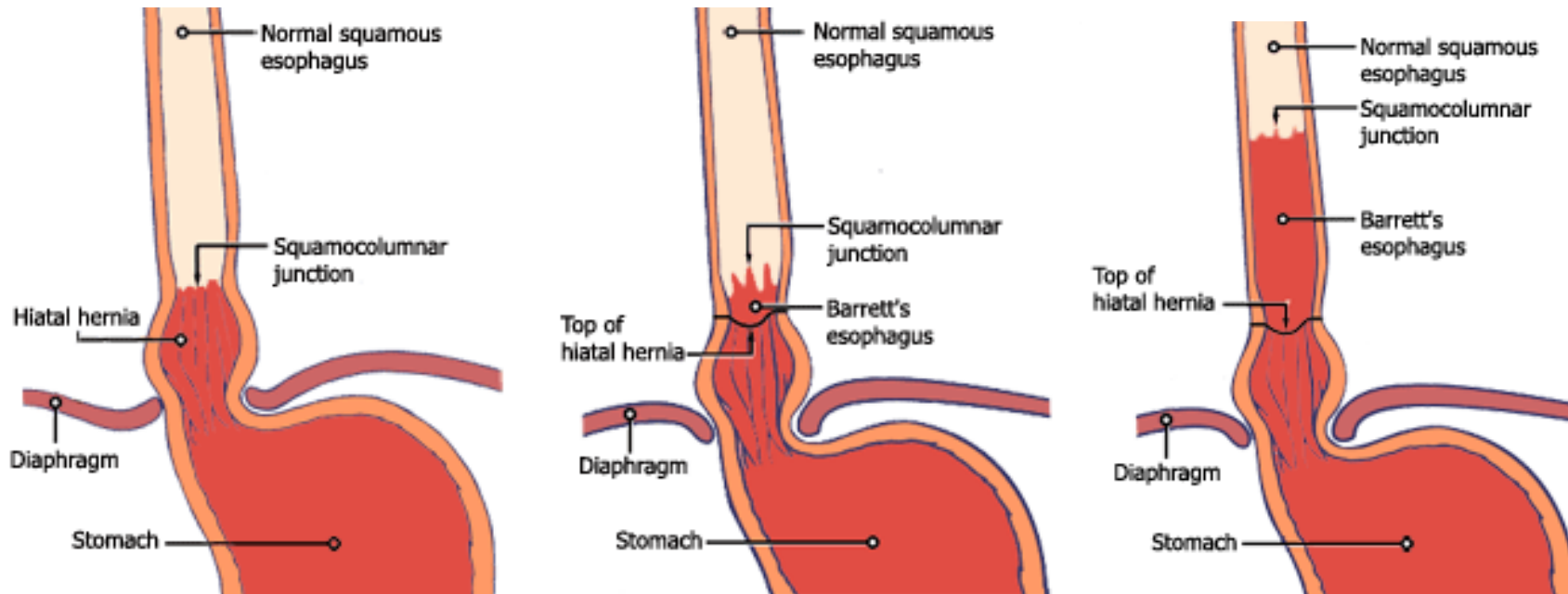
# Gastroesofageální reflux

- retrográdní posun žaludečního obsahu do jícnu kde působí agresivně
  - HCl
  - enzymy – proteázy (pepsin)
  - event. žluč (při současném dudodenogastrickém refluxu)
- občasný reflux se objevuje i u zdravých
- riziko je podstatně zvětšeno u hiátové hernie
- antirefluxní bariéra
  - dolní jícnový svěrač
  - slizniční řasy žaludku
  - úhel mezi žaludkem a jícnem
  - peristaltika jícnu
- symptomy (refluxní choroba jícnu)
  - dysfagie
  - pálení žlázy (pyrosis)
  - regurgitace
    - až do dutiny ústní, nebezpečí aspirace
  - zvracení
- komplikace GER
  - refluxní esofagitida
  - ulcerace, striktury, krvácení
  - Barrettův jícen
    - cca 10% pacientů s GER

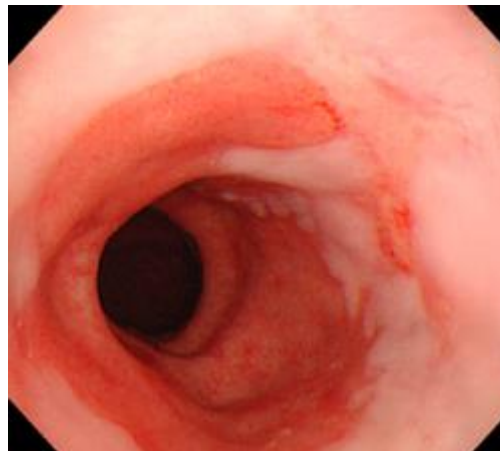
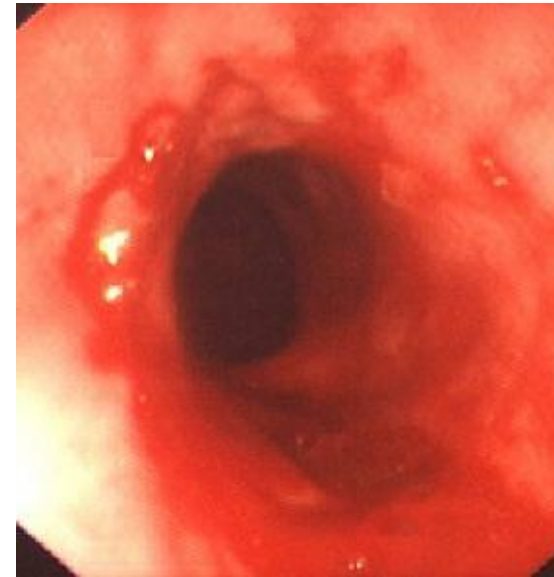
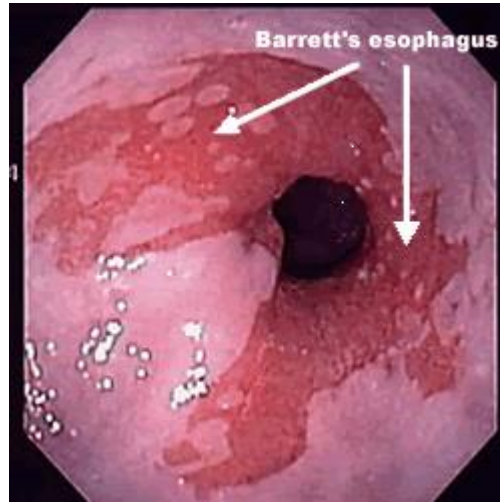


# Barrettův jícen

- přestavba (metaplazie) sliznice jícnu při dlouhodobém GER
  - dlaždicový epitel metaplastuje na cylindrický
- ↑ riziko adenokarcinomu jícnu
  - až 40x vyšší než u zdravých
- patogeneze není jasná
  - předpokládá se porucha diferenciacce pluripotentních kmenových bb.



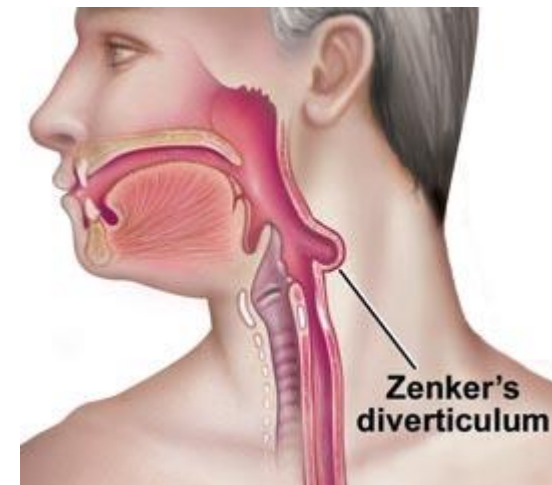
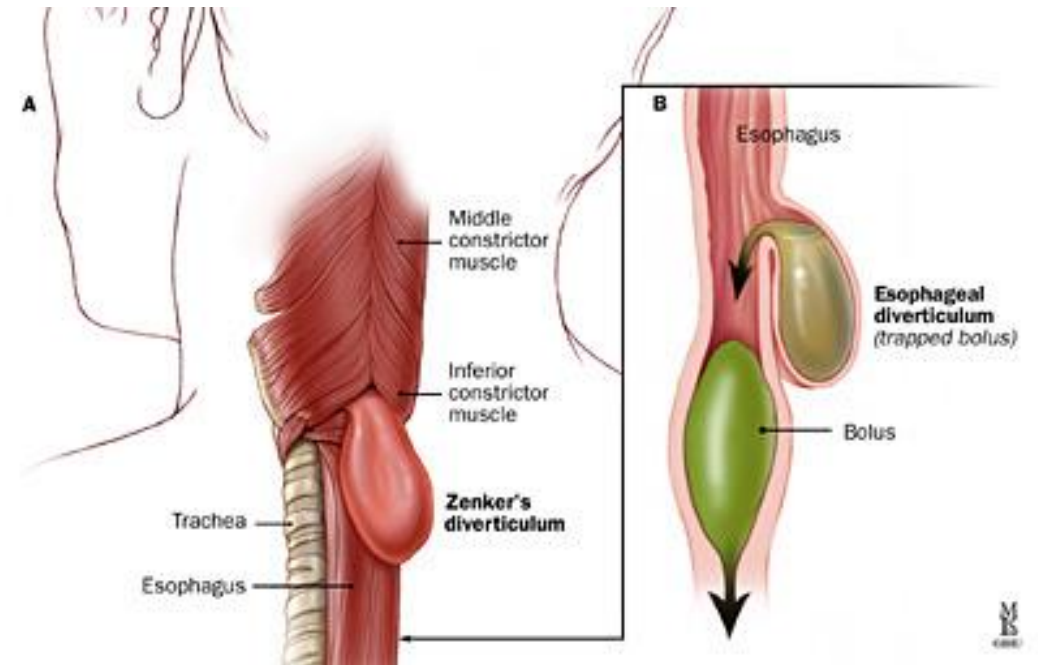
# Barretův jícen - in vivo





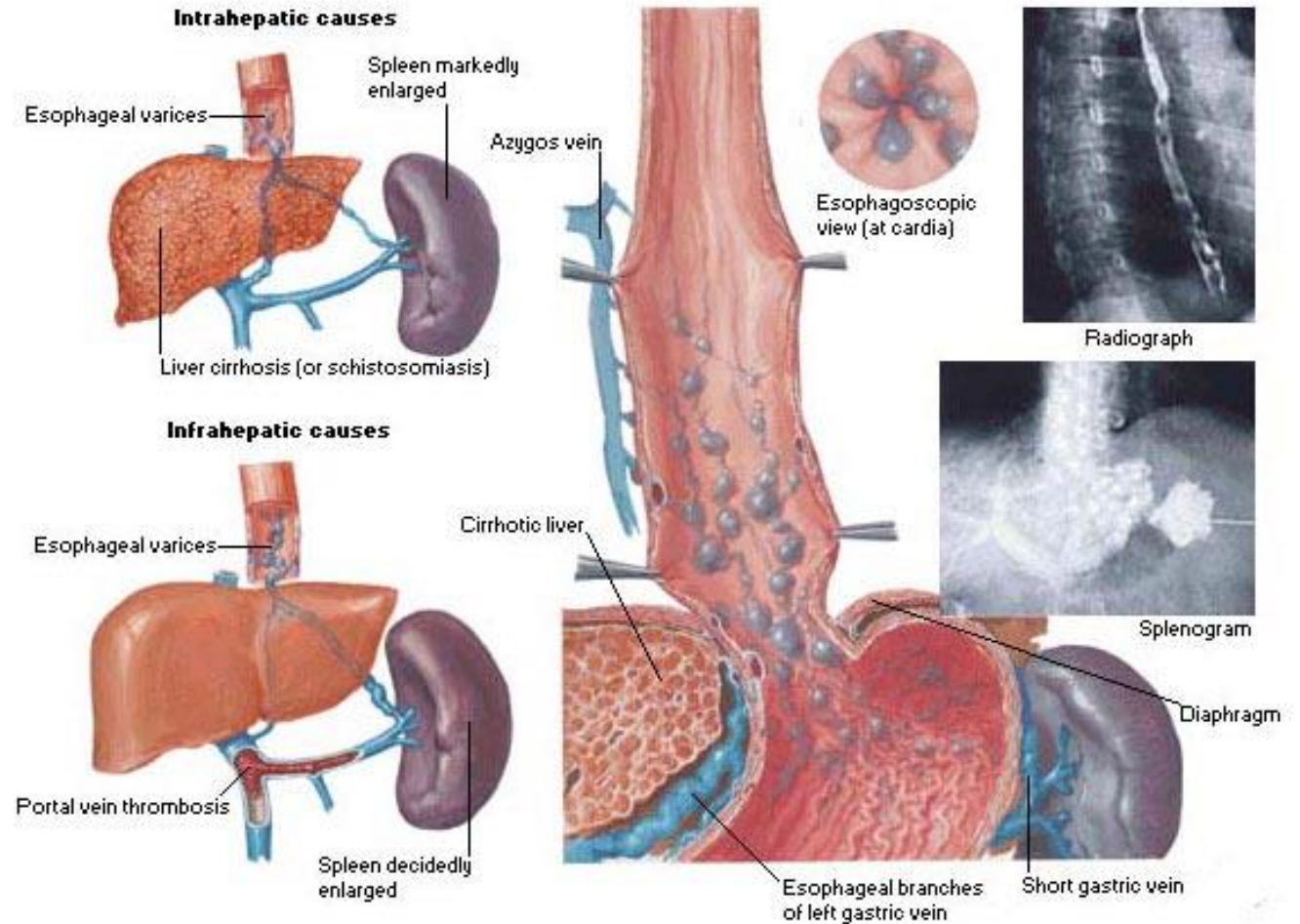
# Jícnové divertikly

- podle mechanismu vzniku
  - trakční
  - pulzní
  - kombinované
- podle lokalizace
  - hypofaryngeální
    - Zenkerův (pulzní)
      - nepravý (jen sliznice)
      - regurgitace bez známek dysfagie
      - riziko aspirace
  - hrudní (epibronchiální)
    - často u trakcí mediastinální lymf. uzlinou při TBC
  - epifrenické
    - zvýšeným intraluminálním tlakem
    - regurgitace tekutiny v noci



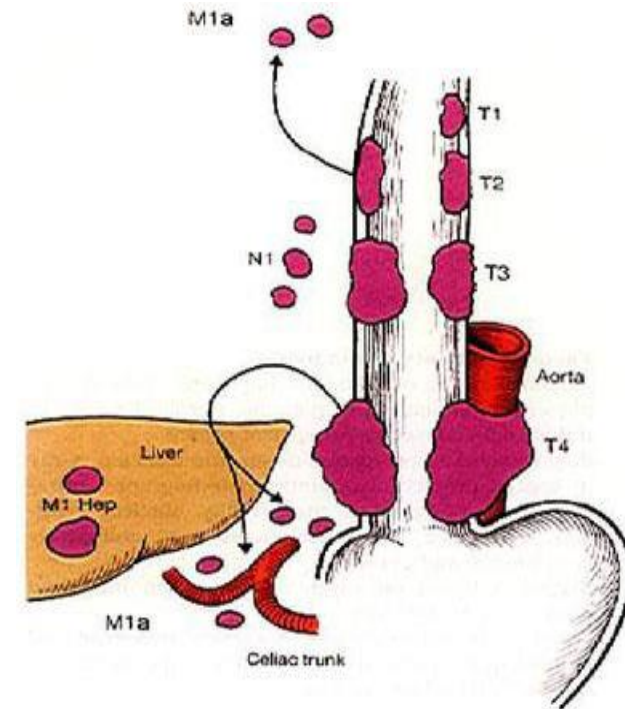
# Jícnové varixy

- v důsledku zvýšení tlaku ve v. portae
  - jaterní cirhóza
  - trombóza v. portae
- krev obchází játra a dostává se do syst. oběhu (dolní duté žíly) portokavalními anastomózami
- nebezpečí krvácení z povrchově uložených vén



# Nádory jícnu

- benigní
  - leiomyom
  - fibrom
  - hemangiom
- maligní
  - adenokarcinom
    - pozdní komplikace chron. GER!!!
    - muži > ženy
    - pouze 10% pacientů přežije po stanovení dg. déle než 5 let
    - TNM klasifikace
      - T = tumor (velikost a hloubka invaze)
      - N = uzliny (regionální a vzdálené)
      - M = metastázy (nejč. játra)

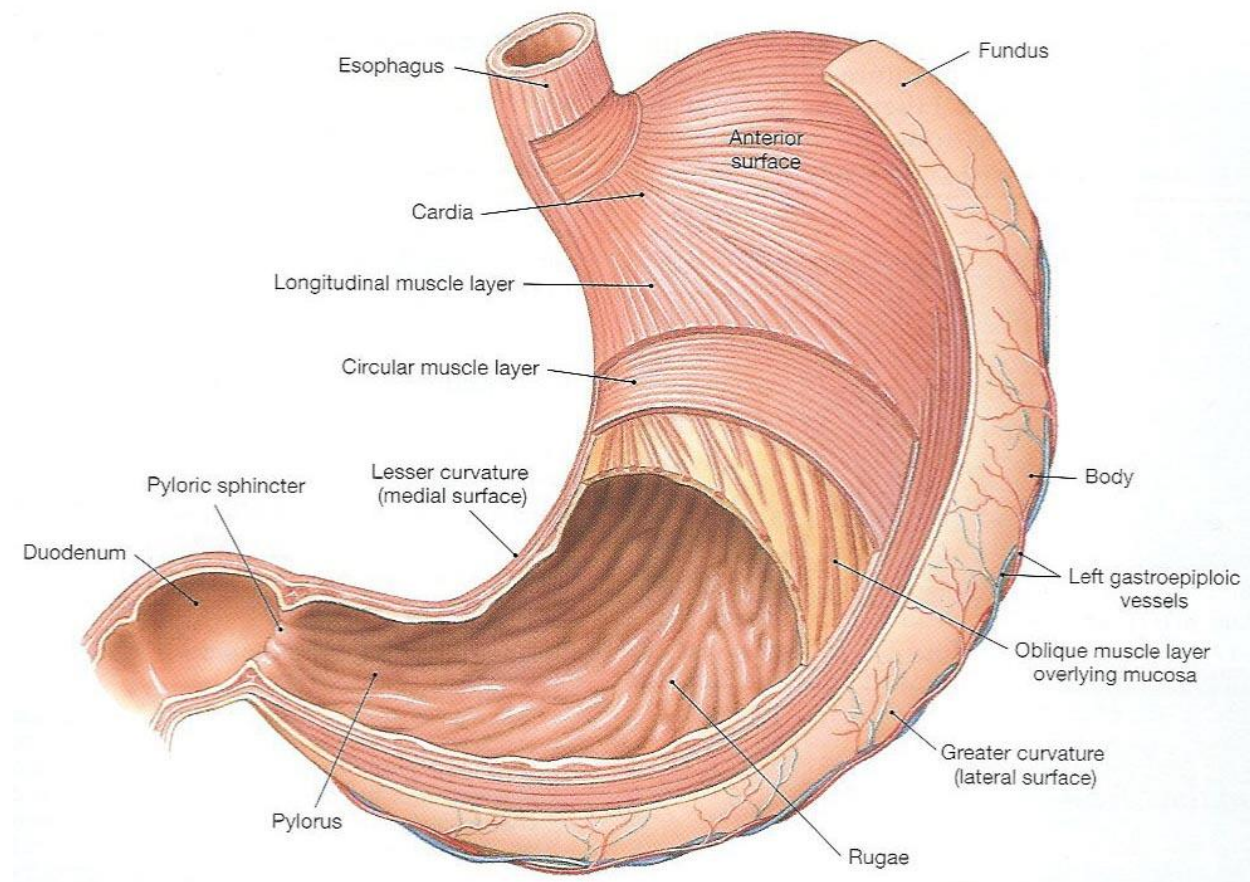




# PORUCHY A NEMOCI ŽALUDKU

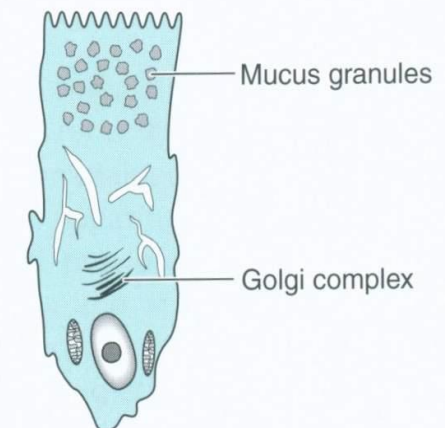
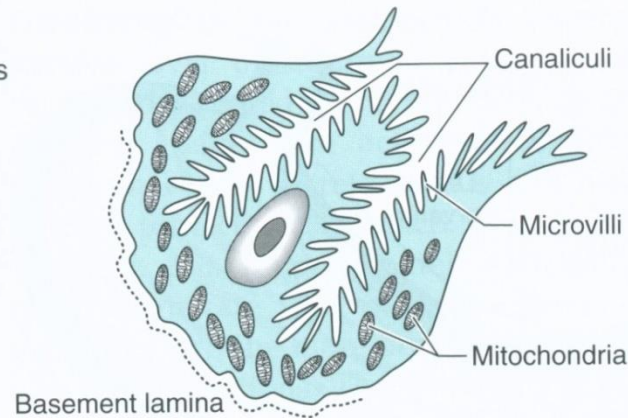
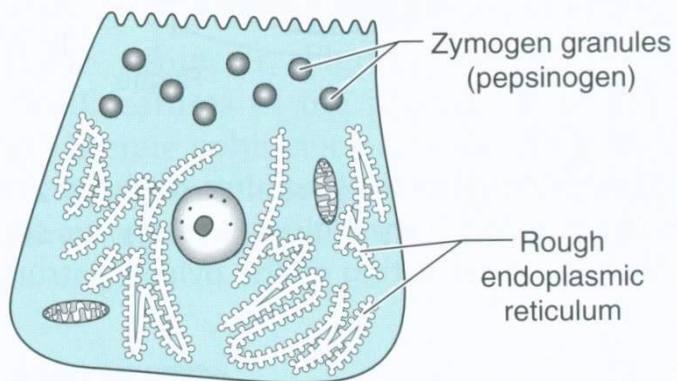
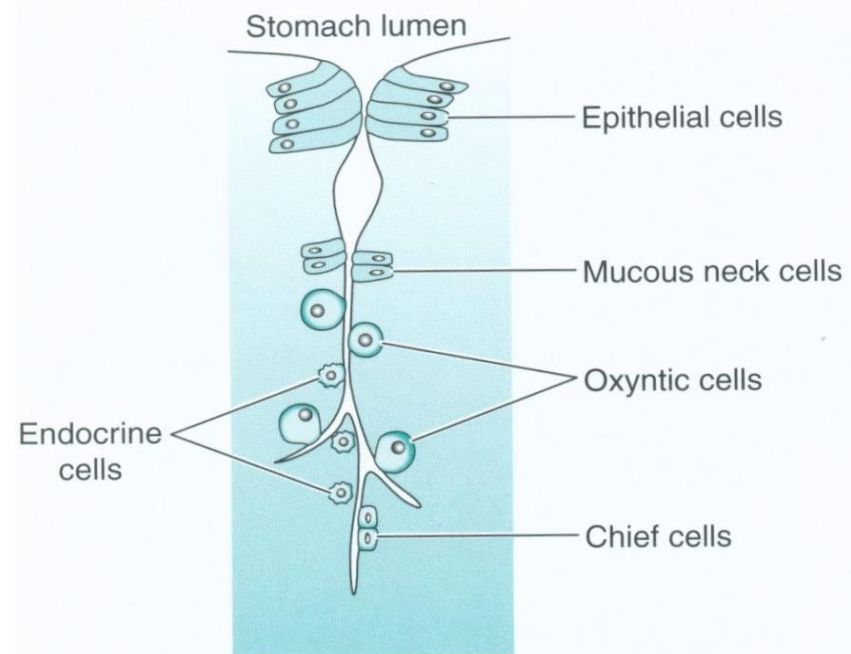
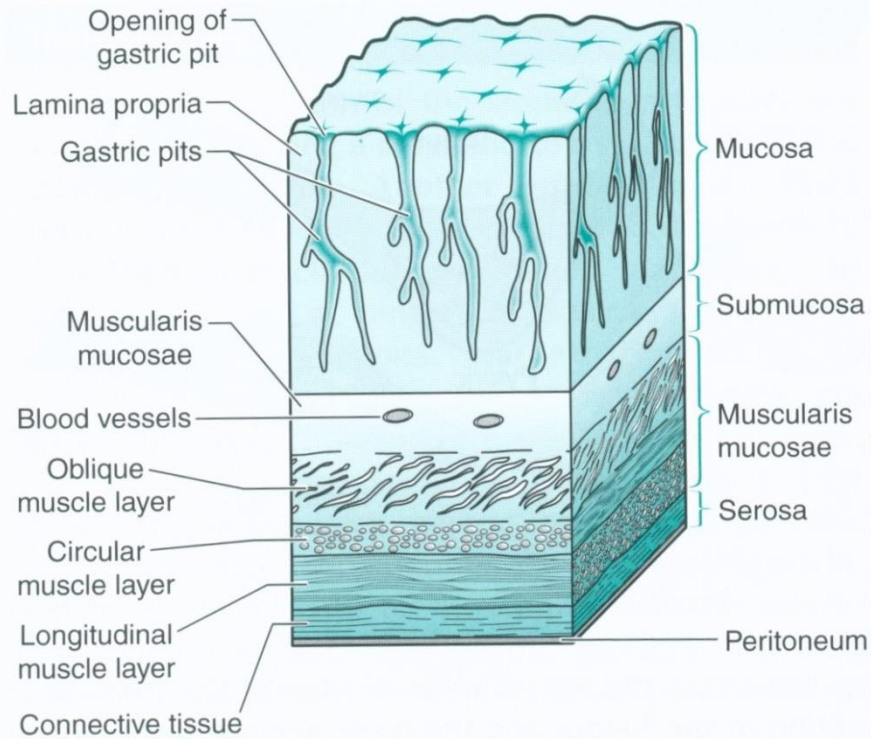


# Patofyziologie žaludku

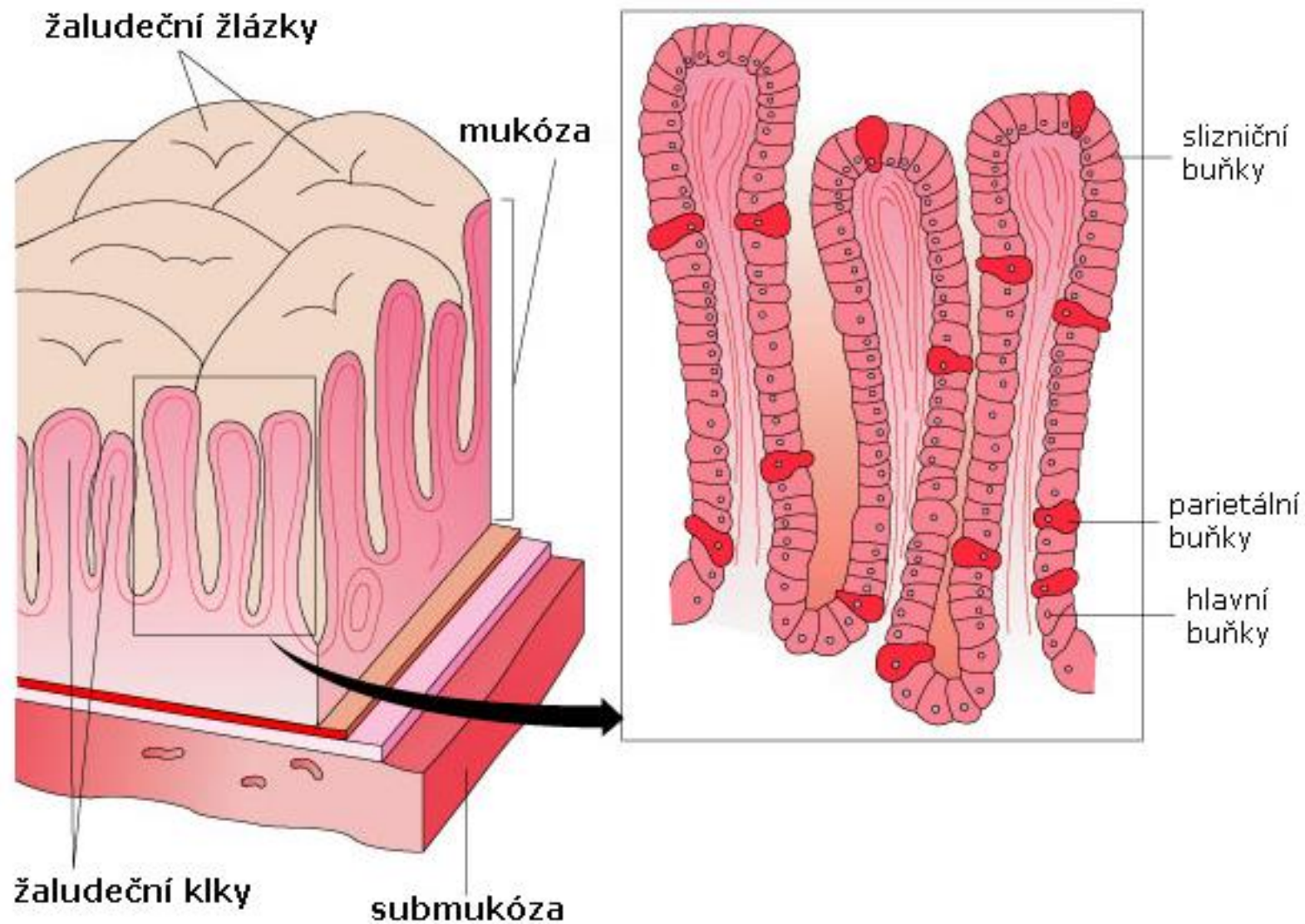




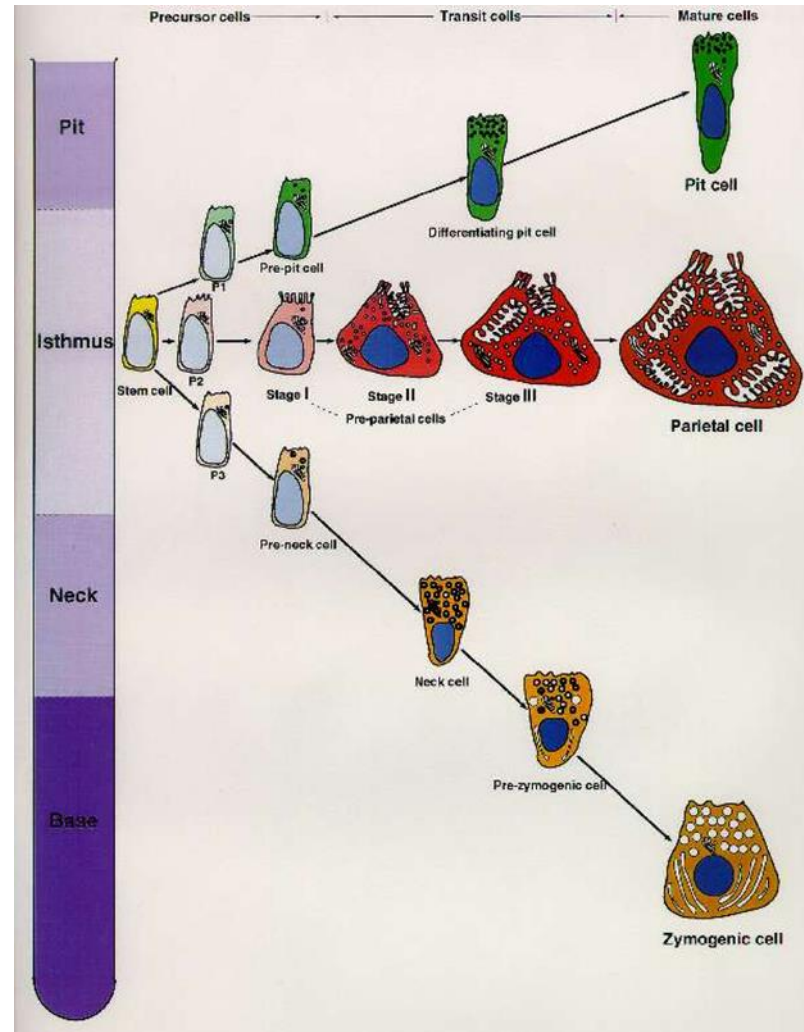
# Žaludeční sliznice a žlázy



# Žaludeční "jamky"



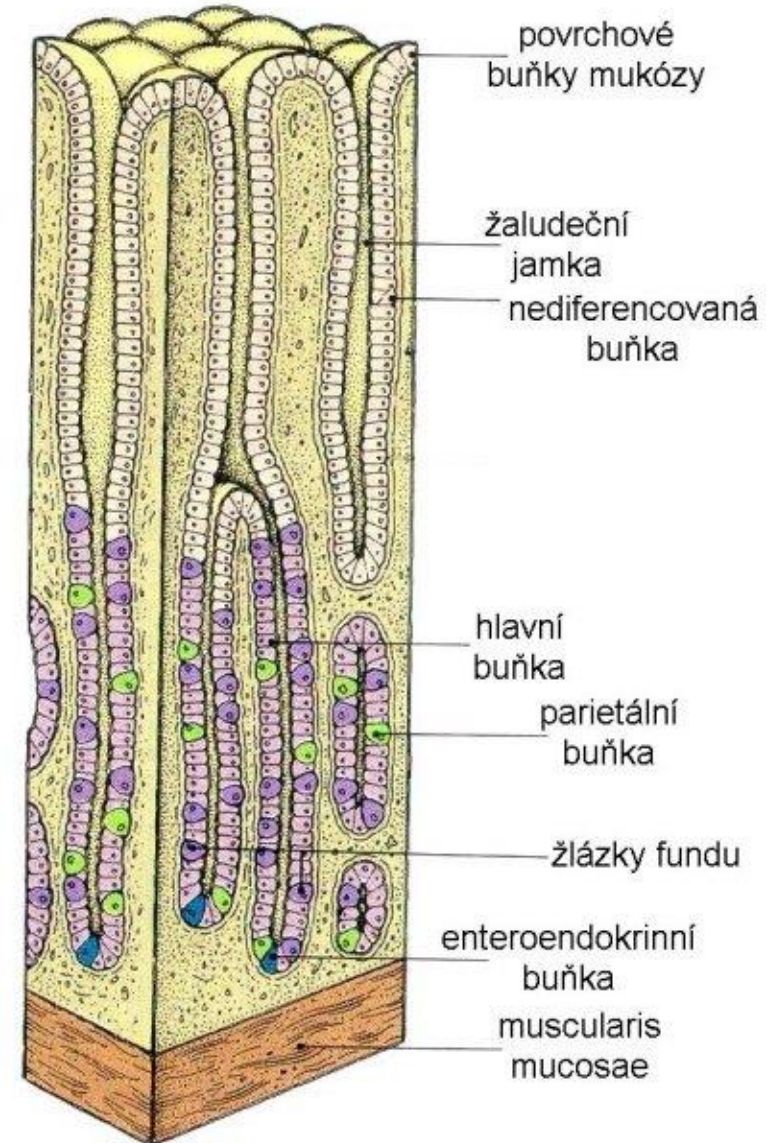
# Regenerace žaludeční sliznice



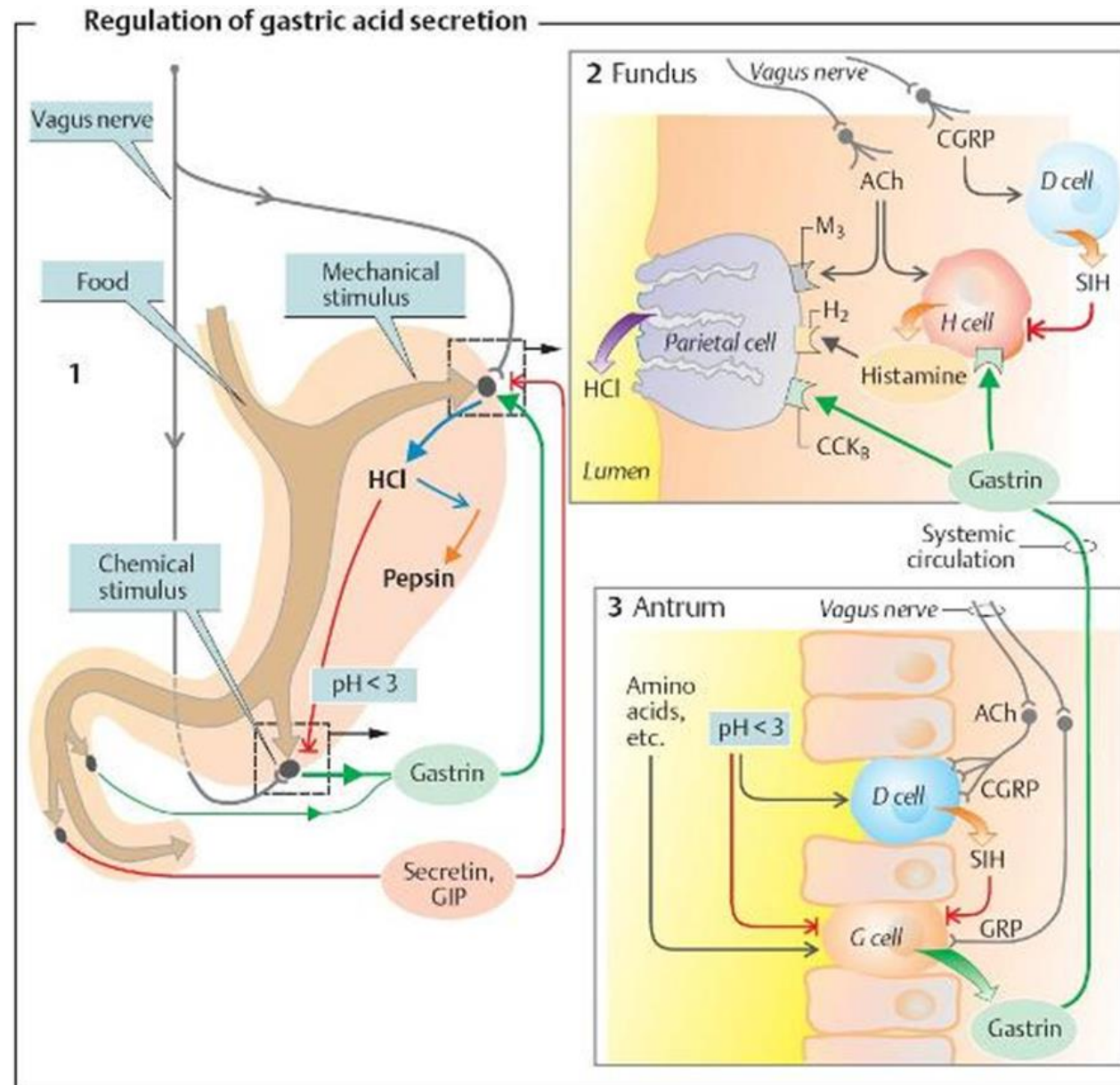


# Funkce žaludku

- motorická funkce
  - rezervoár, rozměňování, drcení, vyprazdňování
- sekrece
  - horní 2/3 žaludku obsahují zejm. parietální a hlavní bb., antrum obsahuje hlenové a G-bb.
  - parietální bb.
    - HCl
    - vnitřní ("intrinsic") faktor
  - hlavní bb.
    - pepsinogen 1 a 2
  - slizniční bb.
    - hlen
    - $\text{HCO}_3^-$
  - endokrinní bb.
    - G-bb. (gastrin)
      - G17 a G34 podle počtu aminokyselin
    - D-bb. (somatostatin)

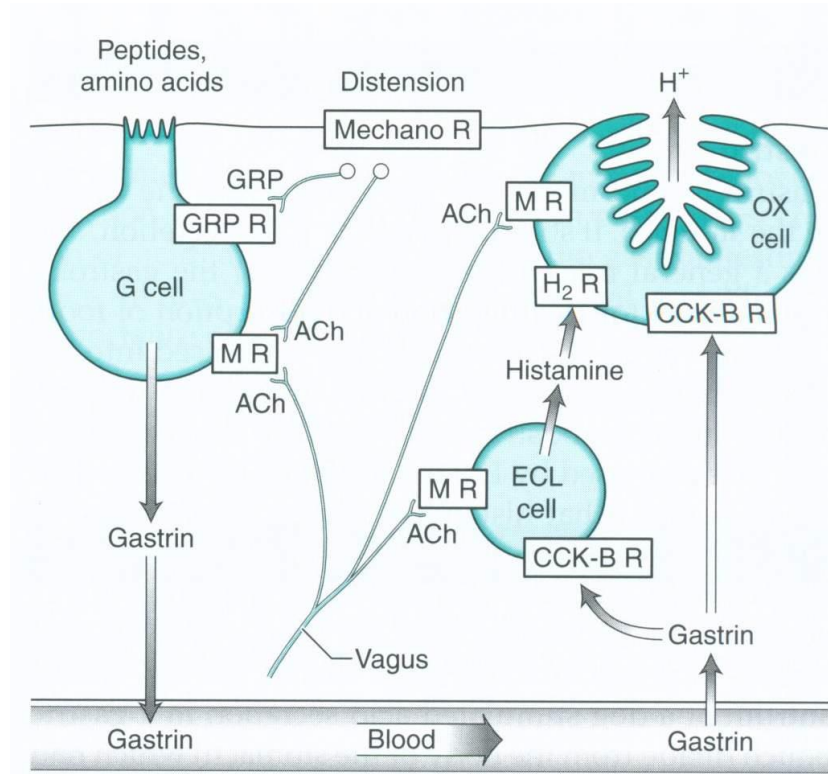
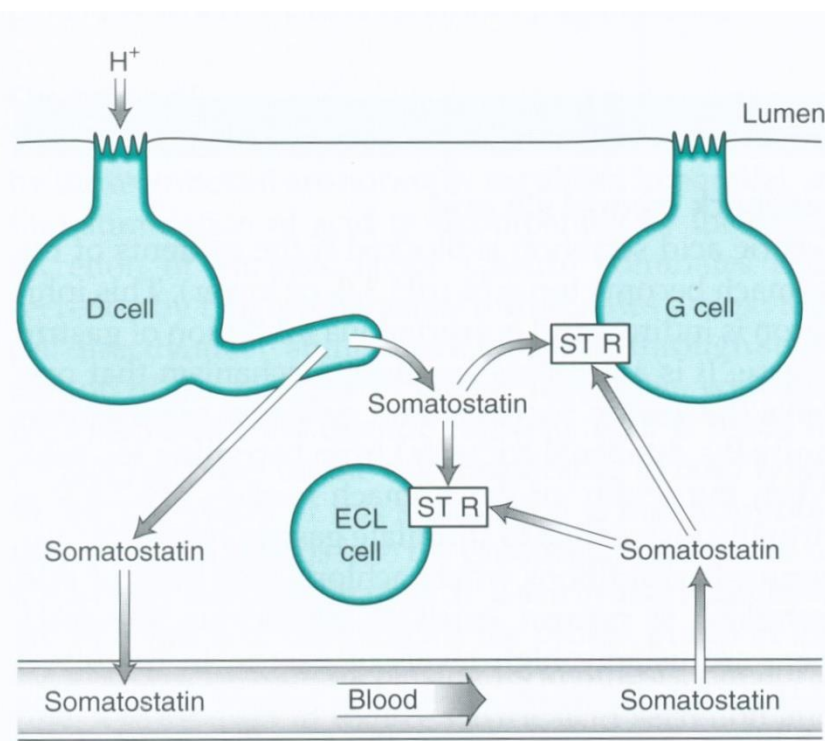


# Regulate sekrece HCl

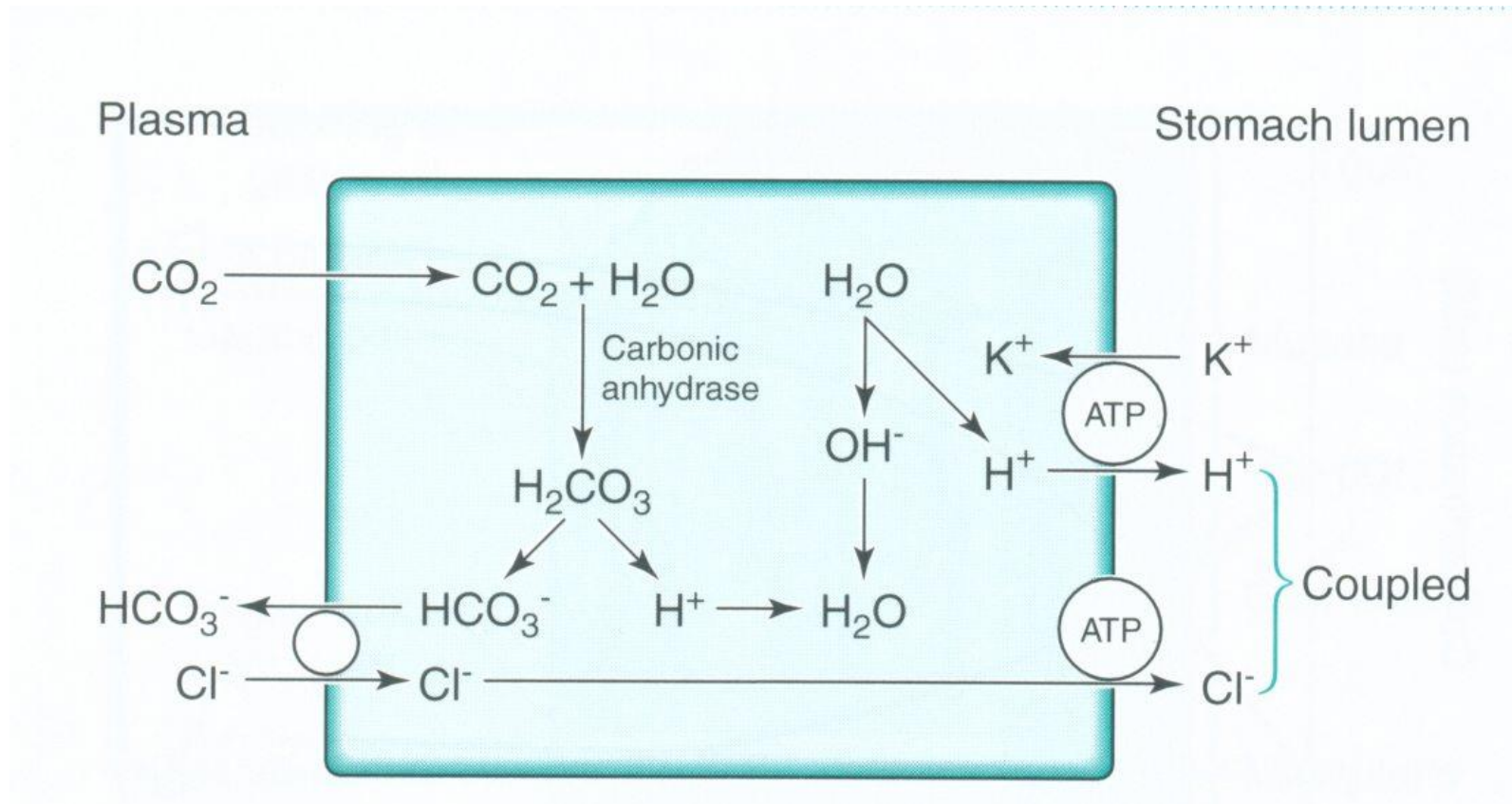




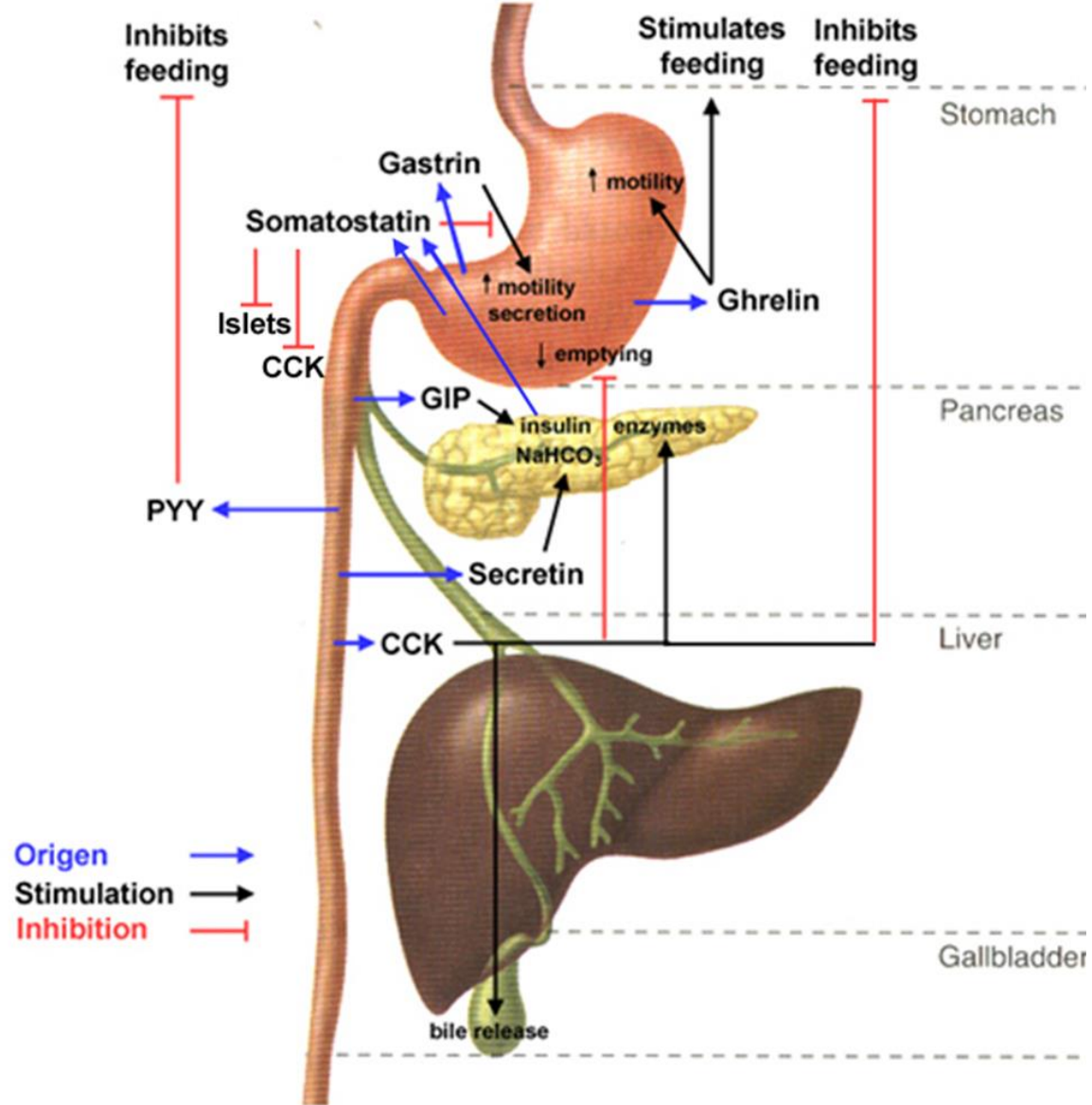
# Detail stimulate a inhibice



# Princip sekrece HCl

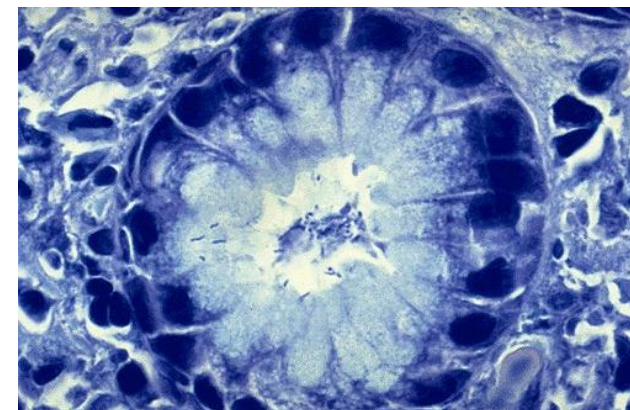
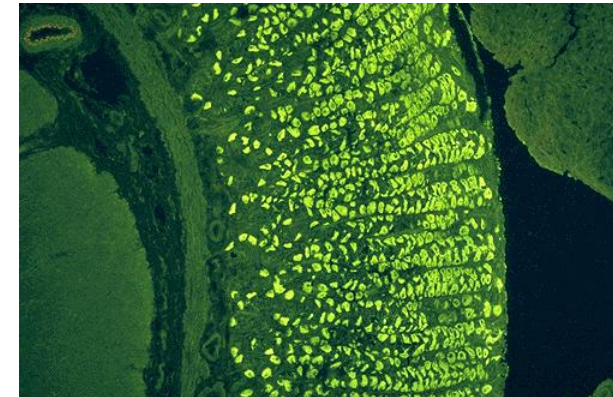
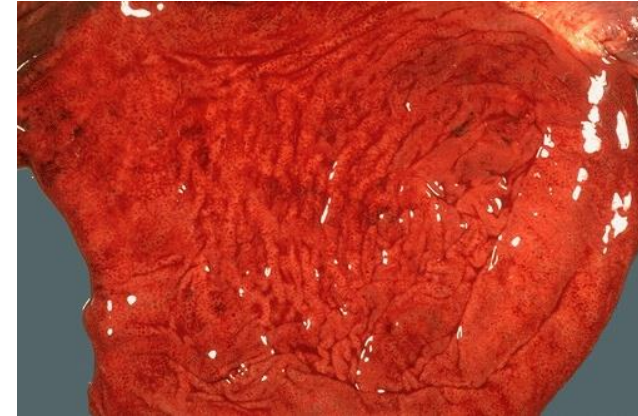


# Souhra parakrinných působků GIT



# Gastritis

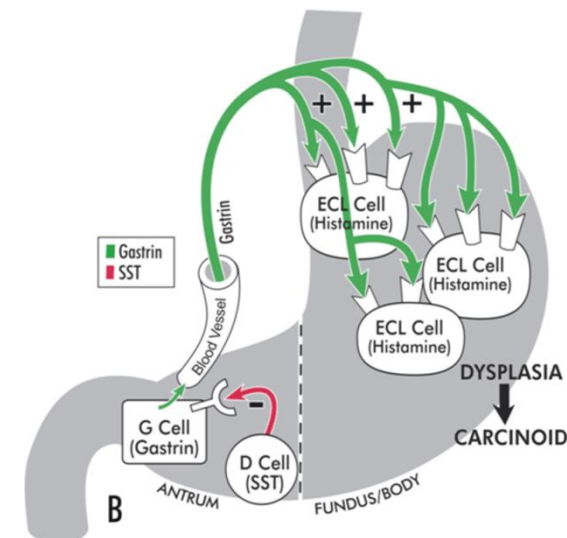
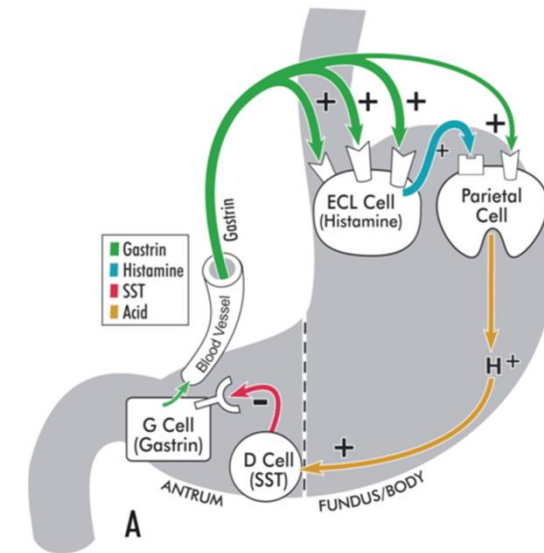
- akutní
  - stresová (→ Cushingův vřed)
    - trauma, popáleniny, po chirurgickém výkonu
  - šokový stav
  - infekční
  - postradiační
  - alkohol
  - korozivní
  - systémové infekce
    - bakteriální i virové
  - urémie
  - produkty závadného jídla
- chronická
  - typ A - autoimunitní (→ atrofická gastritida)
  - typ B – bakteriální
    - zánět zejm. antra způsobený *H. pylori*
    - bez achlorhydrie
    - ↑ gastrinu





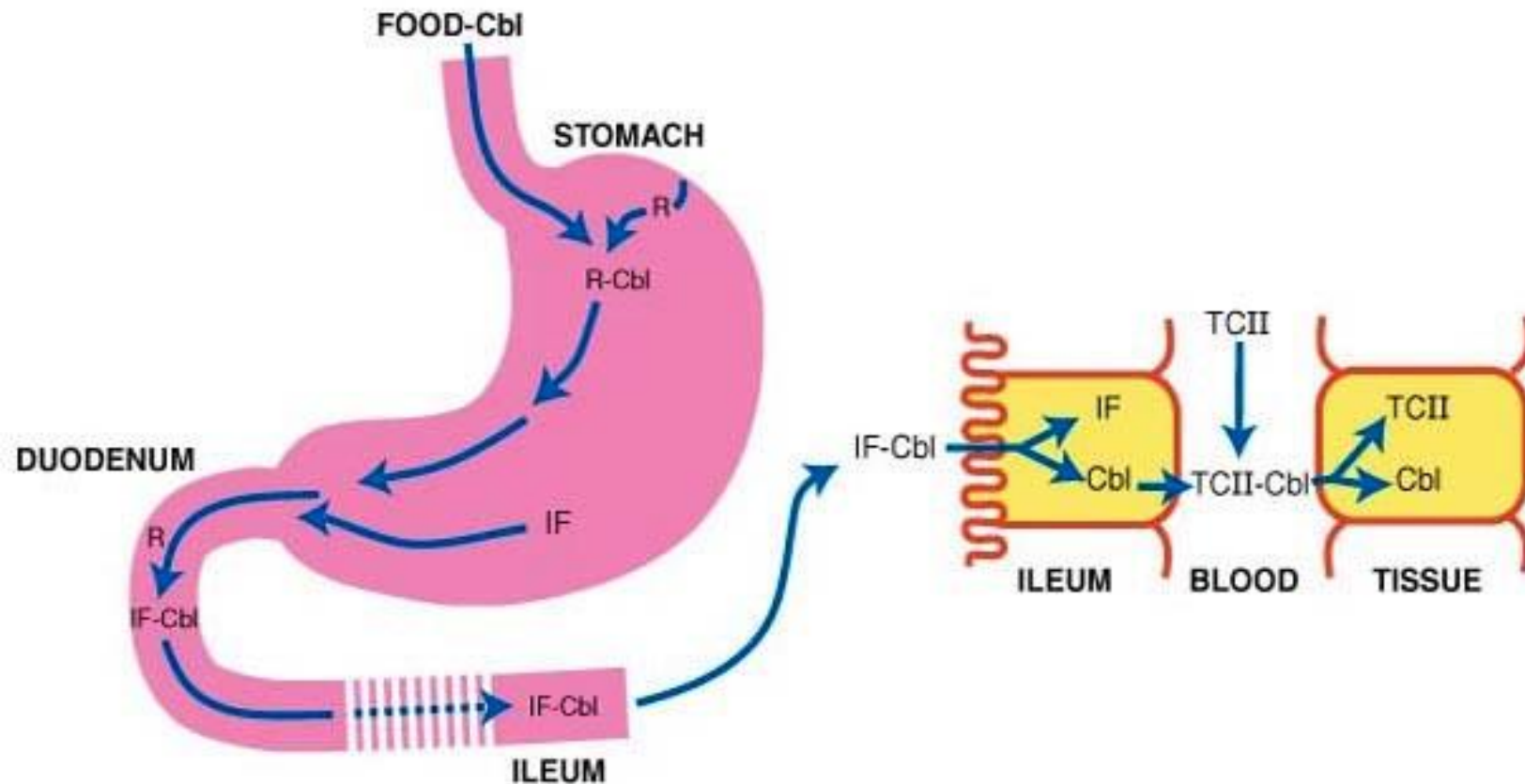
# Atrofická gastritida prekanceróza

- poškození převážně parietálních bb. cytotox. T-lymfocyty
  - kompenzatorně ↑ gastrin
  - rovněž se tvoří protilátky proti
    - vnitřnímu faktoru (IF) a komplexům IF/B12
    - Na/K-ATPáze
    - karboanhydráze
    - receptoru pro gastrin
- důsledky
  - achlorhydrie = sideropenická anemie
  - později megaloblastová (perniciózní) anemie
    - velké zásoby B123 játrech, efekt proto opožděný
  - prekanceróza

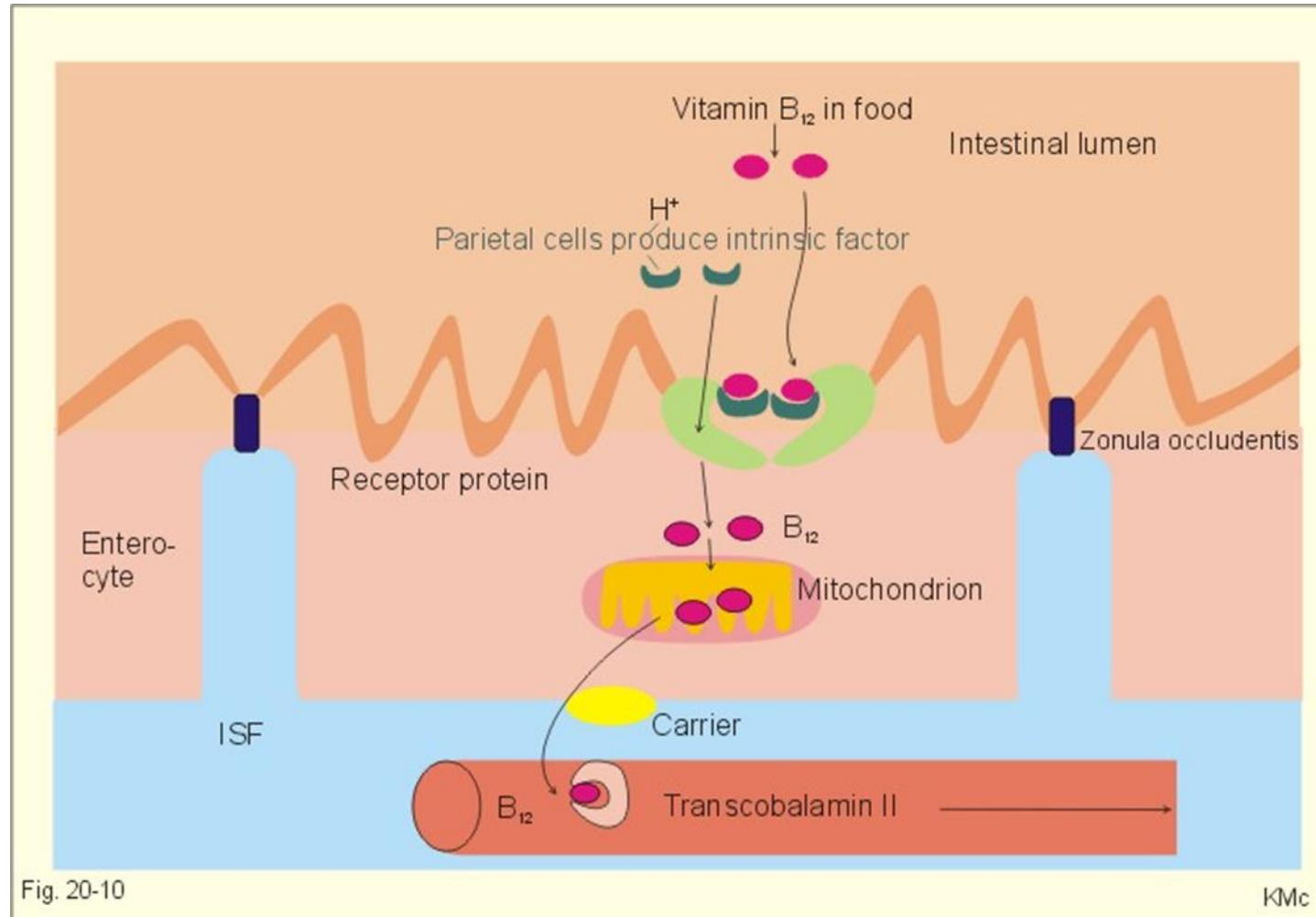


# Resorpce B<sub>12</sub>

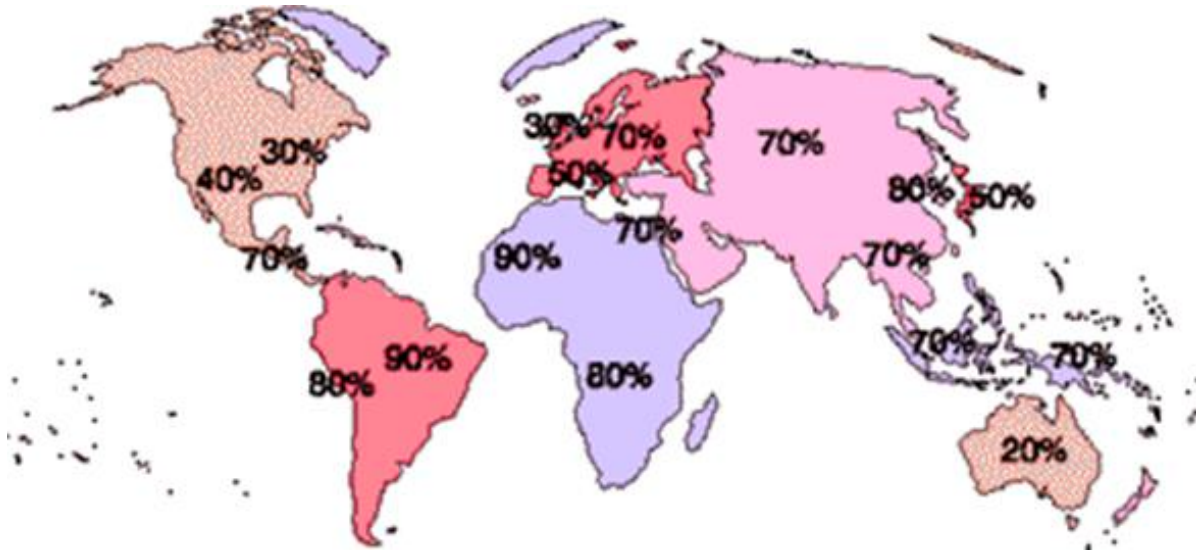
- žaludek: vazba na R faktor (nespecifický nosič chrání B12 před kyselinou)
- duodenum: IF
- ileum (v enterocytech): transkobalamin (cirkulující forma)
- játra: zásoba



# Detail resorpce B<sub>12</sub>



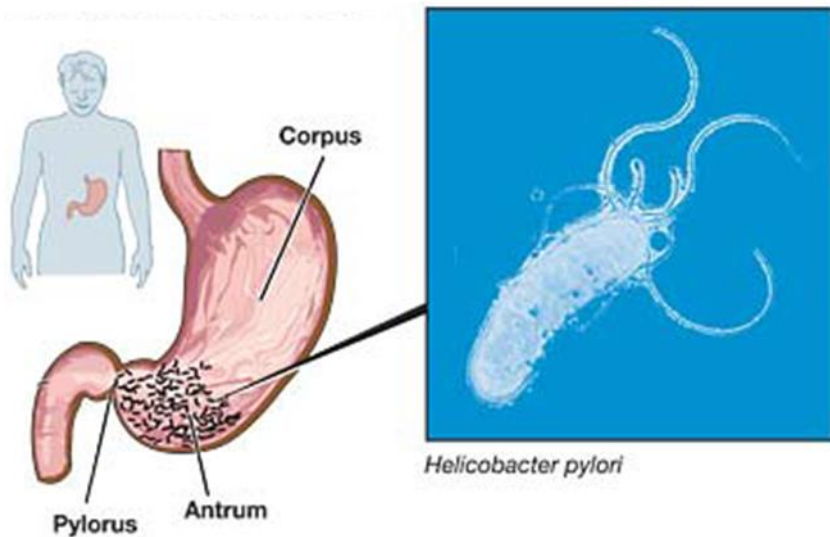
# Helicobacter pylori



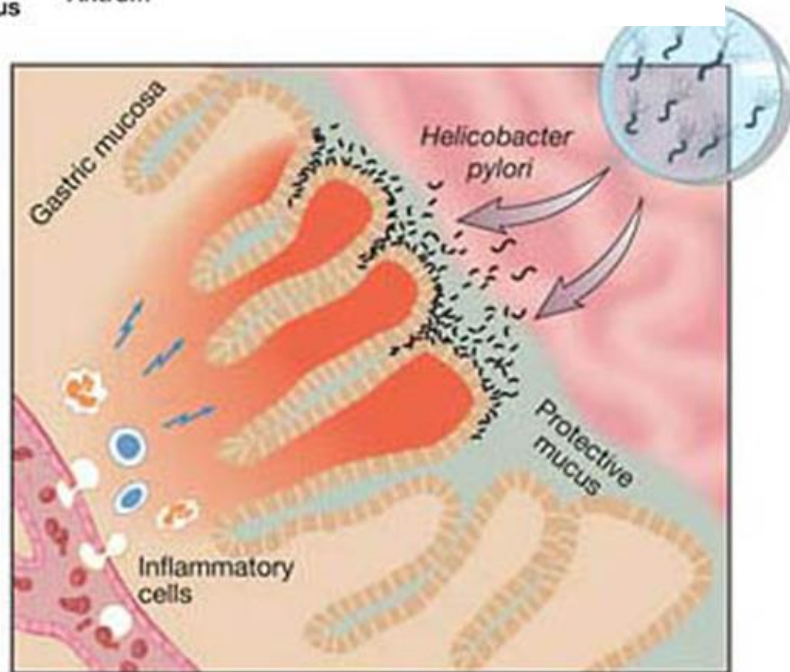
- úspěšný lidský mikrobiální patogen
  - ve vyspělých zemích infikuje žaludeční sliznici u ~30-50% populace
  - jinde mnohem více
  - Česká republika odhadem ~40% populace
- indukuje chron. gastritidu B, peptické vředy a podílí se na vzniku rakoviny žaludku (karcinom a lymfom)
- pozitivita
  - 90–95% pacientů s duodenálním vředem
  - 60–80% pacientů s žaludečním vředem
  - ale 20% zdravých, trvale asymptomatických osob



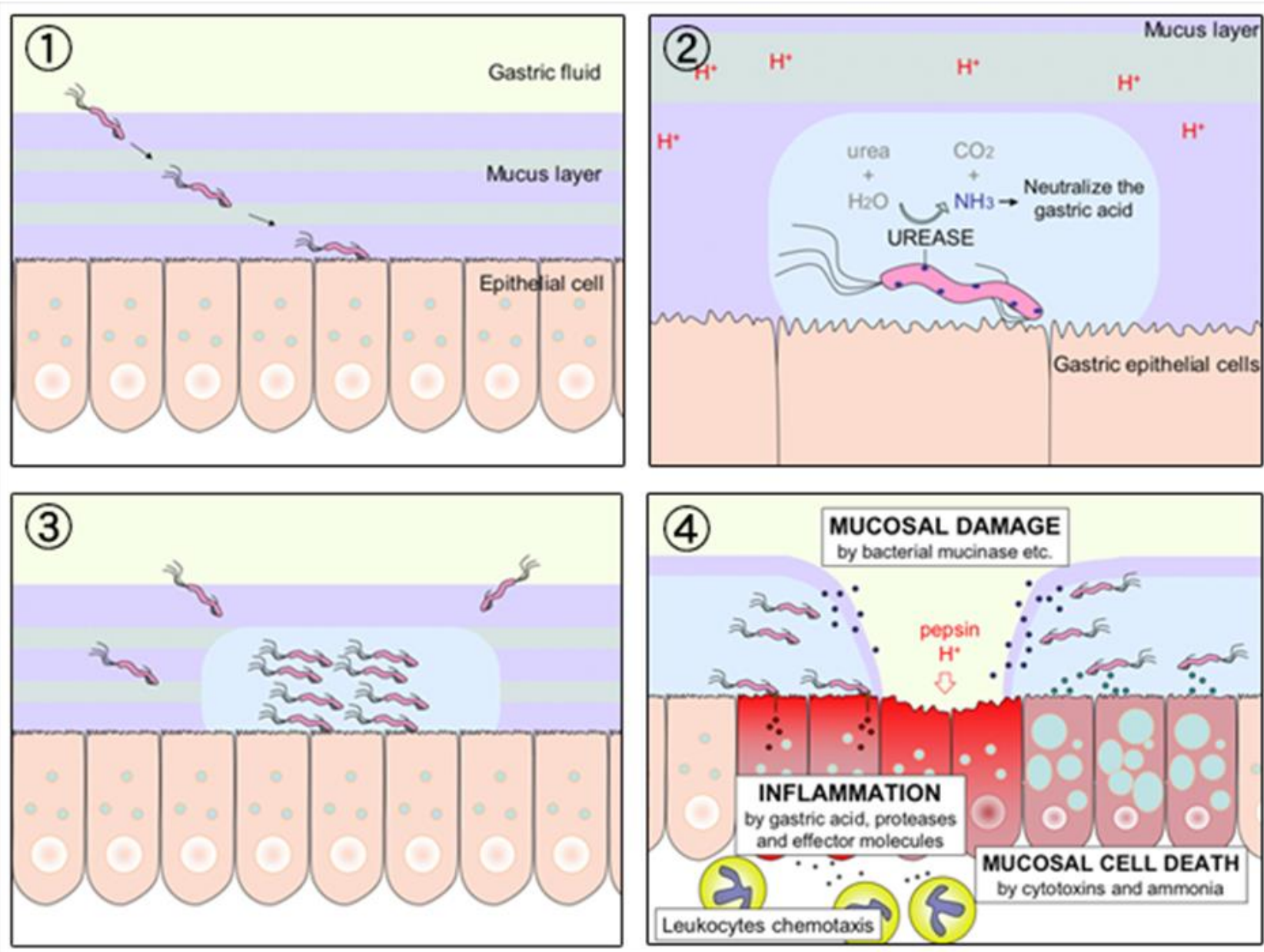
# Helicobacter pylori



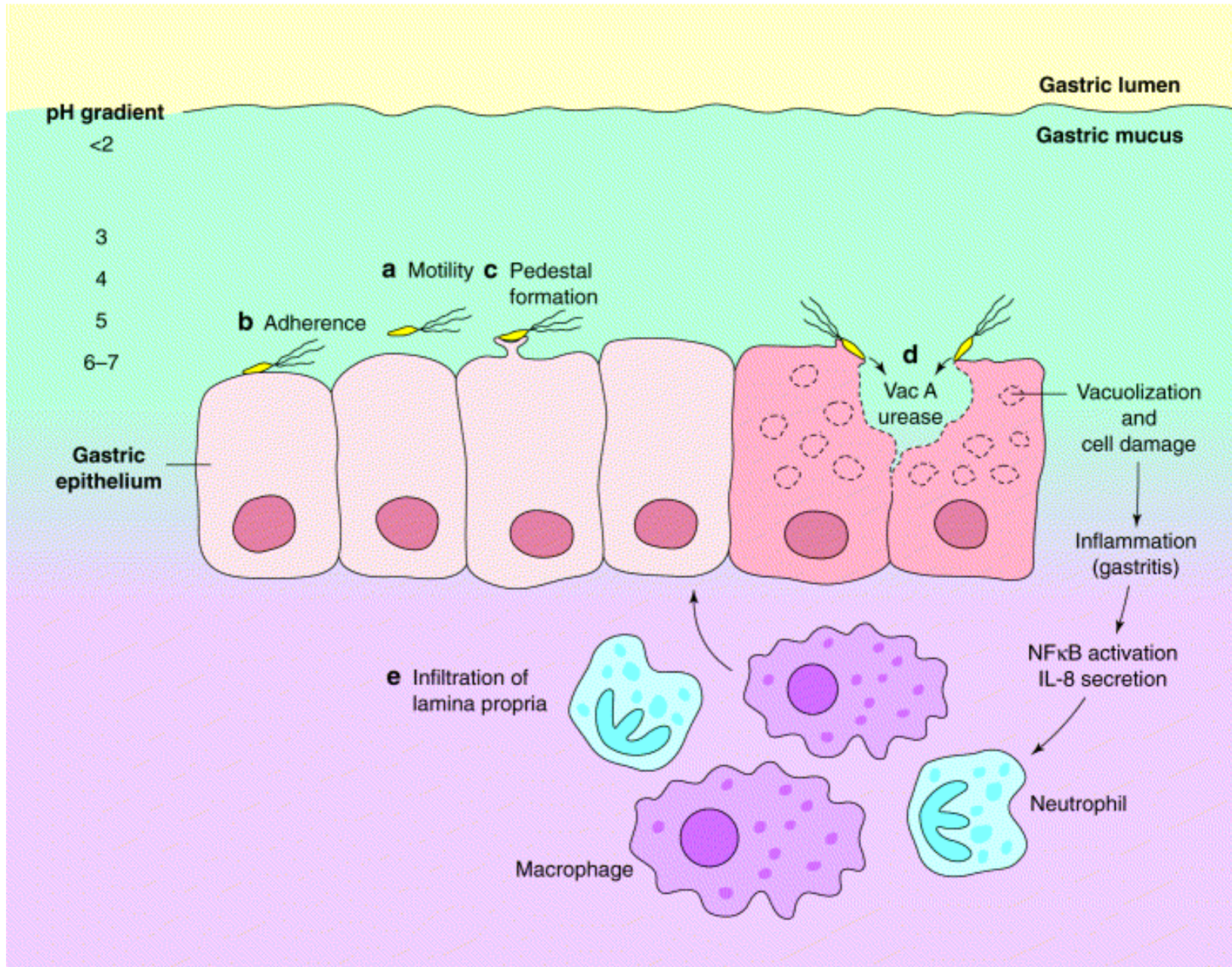
*Helicobacter pylori*



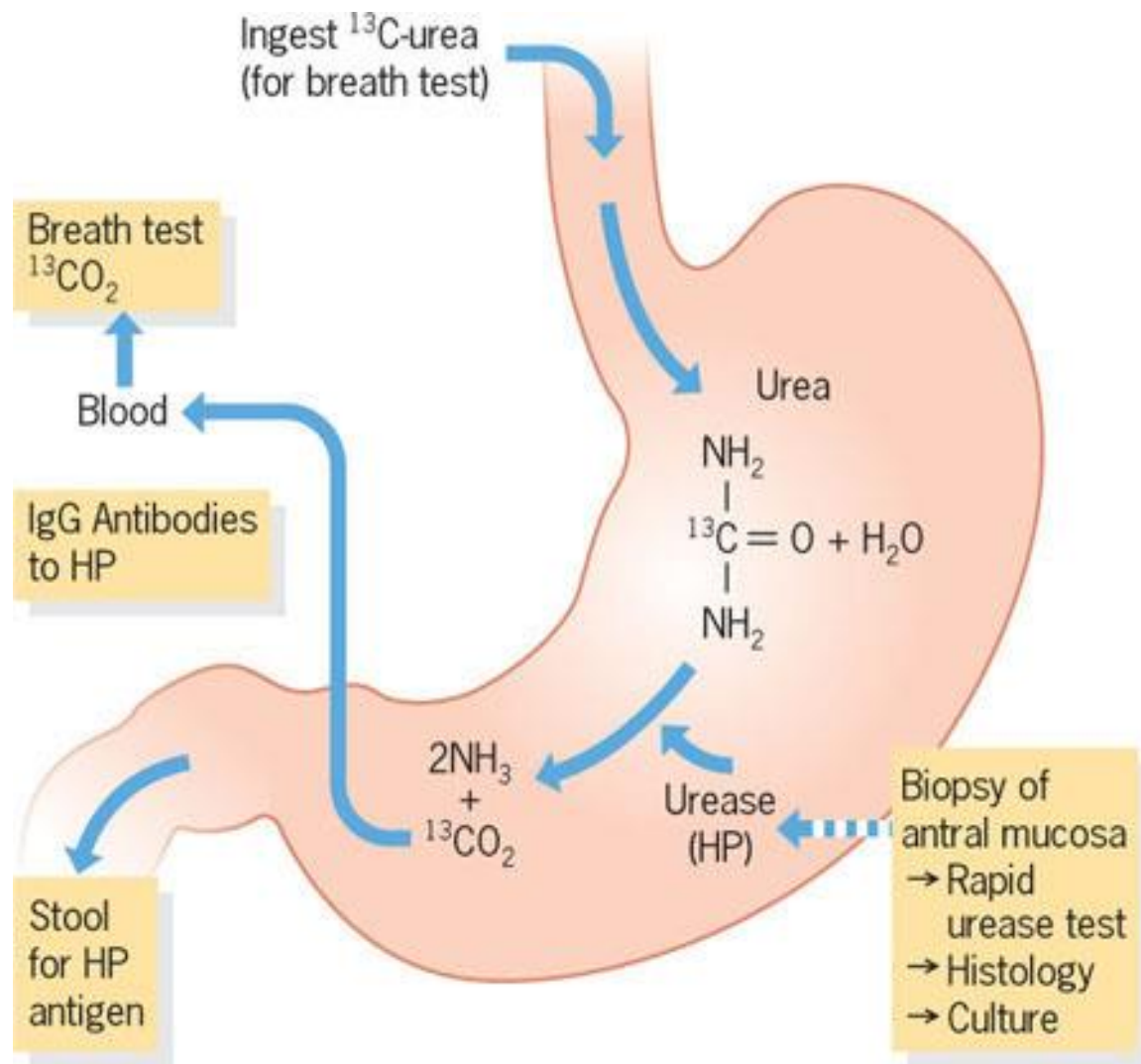
- lokalizace zejm. v oblasti antra a v duodenu
- mechanismus působení a rezistence ke kyselému prostředí žaludku
  - opouzdřený bičík umožňuje *H. pylori* pohybovat se rychle z kyselého povrchu přes slizniční vrstvu, kde je pH vyšší
  - produkuje ureázu (a tím  $\text{NH}_3$ ) = lokální neutralizace  $\text{HCl}$
  - produkuje protein stimulující produkci gastrinu =  $\uparrow \text{HCl}$
  - ovlivňuje protonovou pumpu
  - produkce proteáz, mucináz a fosfolipáz = narušení hlenu
  - produkce katalázy = odolnost vůči fagocytóze
- neproniká sliznicí → vede k minimální nebo žádné systémové imunitní reakci
  - pouze tvorba IgA protilátek
- infiltrace sliznice neutrofilů







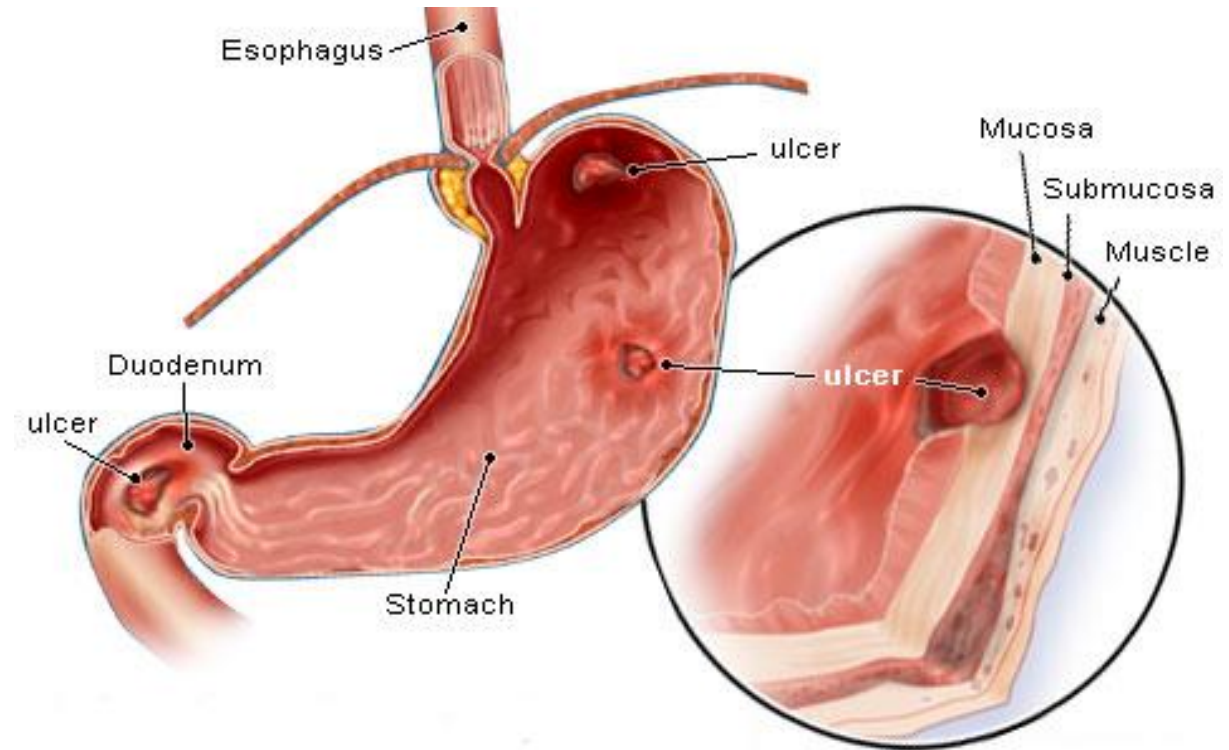
# Průkaz H. pylori





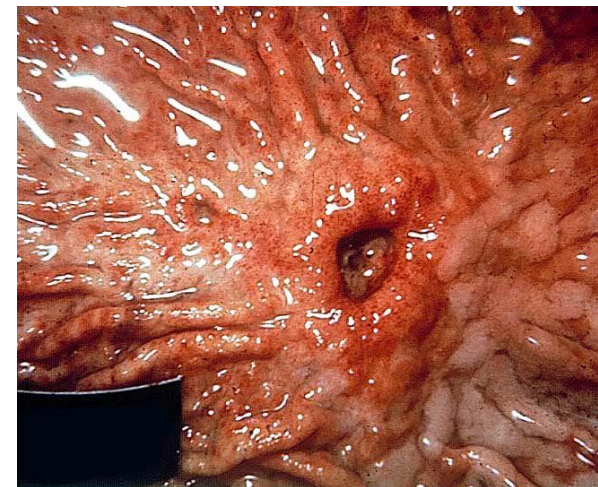
# Vředová choroba gastroduodena (peptický vřed)

- dříve se za hlavní etiologický faktor považovala hyperacidita
  - ale ta se uplatňuje pouze u některých nemocných (stresový vřed a gastrinom)
- vřed je výsledkem nerovnováhy agresivních a protektivních faktorů
  - lokalizace v dist. části jícnu, žaludku, duodenu a prox. části tenk. střeva
- agresivní faktory
  - HCl
  - pepsin
  - žluč
  - alkohol, nikotin, kofein
  - *Helicobacter pylori*
  - zrychlené vyprazdňování žaludku
- ochranné faktory
  - hlen
  - bikarbonát
  - dostatečné krev. zásobení žaludku
  - prostaglandiny
- rozsah
  - ulcus = slizniční defekt pronikající muscularis mucosae
  - eroze = defekt omezený pouze na sliznici
- komplikace pept. vředu
  - krvácení
  - perforace
  - penetrace
  - striktura



# Ulcerogenní faktory

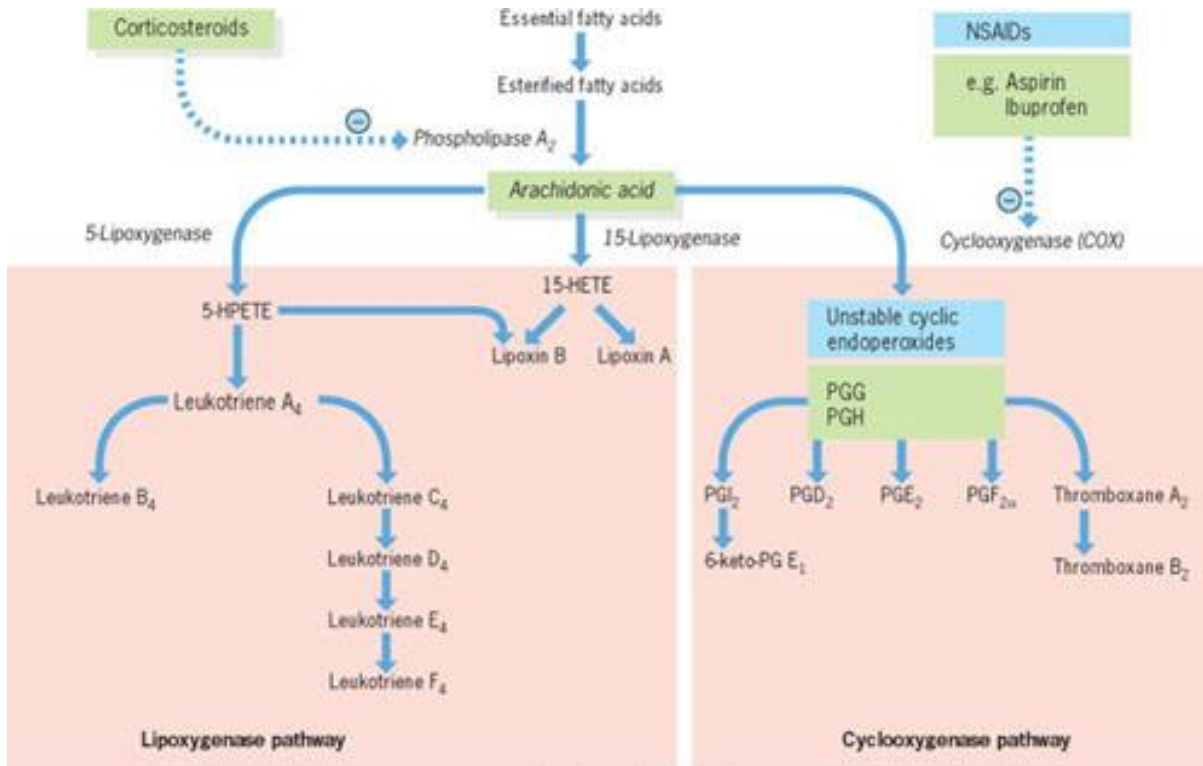
- (A) hyperacidita
  - habituálně zvýšená sekrece parietálních bb.
    - vyšší bazální sekrece
    - jejich větší množství
    - větší citlivost k histaminu nebo gastrinu
  - gastrinom (Zollinger-Ellisonův syndrom)
    - nádor z D-bb. pankreatu
      - normálně je sekrece gastrinu D-bb. zanedbatelná
  - chronická gastritis typu B – infekce H. pylori
    - cca u 75% pacientů s pept. vředem žaludku
    - cca u 90% pacientů s pept. vředem duodena
    - ale i u 50% pacientů s dyspepsií bez přítomnosti vředu
    - a 20% zdravých
- (B) porucha obranyschopnosti sliznice
  - ↑ pepsinu (cca u 50% nemocných) → zvýšená permeabilita b. membrány → zpětná difuze  $H^+$  iontů
  - poruchy trofiky sliznice
  - stres – omezení kr. zásobení
  - ulcerogenní léky
    - nesteroidní antiflogistika (např. aspirin)
      - inhibitory cyklooxygenázy
    - kortikoidy
      - inhibitory fosfolipázy A



# Pept. vřed žaludku vs. duodena

- žaludek
  - etiologicky častěji porucha obranyschopnosti sliznice
    - chron. gastritida B
    - duodenogastrický reflux
    - ulcerózní léky
  - starší lidé
  - klin. obraz
    - bolest po jídle
    - antacida neúčinná
    - pacient raději hladoví (úbytek váhy)
- duodenum (4x častější, tj. 80%)
  - ochrana duodena
    - sliznice duodena obsahuje Brunnerovy žlázy, které secernují alkalický hlen
    - koordinovaná peristaltika duodena zabezpečuje promísené žal. šťávy s pankreatickými a biliárními sekrety což neutralizuje kyselou žaludeční sekreci ze žaludku
  - etiologicky častěji hyperacidita a infekce H. pylori
  - genetické vlivy
    - častěji kr. sk. 0
    - HLA-B5
  - mladší lidé, neurotičtí, sezónní manifestace
  - klin. obraz
    - bolesti v epigastriu na lačno (často budí nemocného v noci – noční hladové bolesti)
    - jídlo a antacida přinášejí úlevu

# Ulcerogenní léky

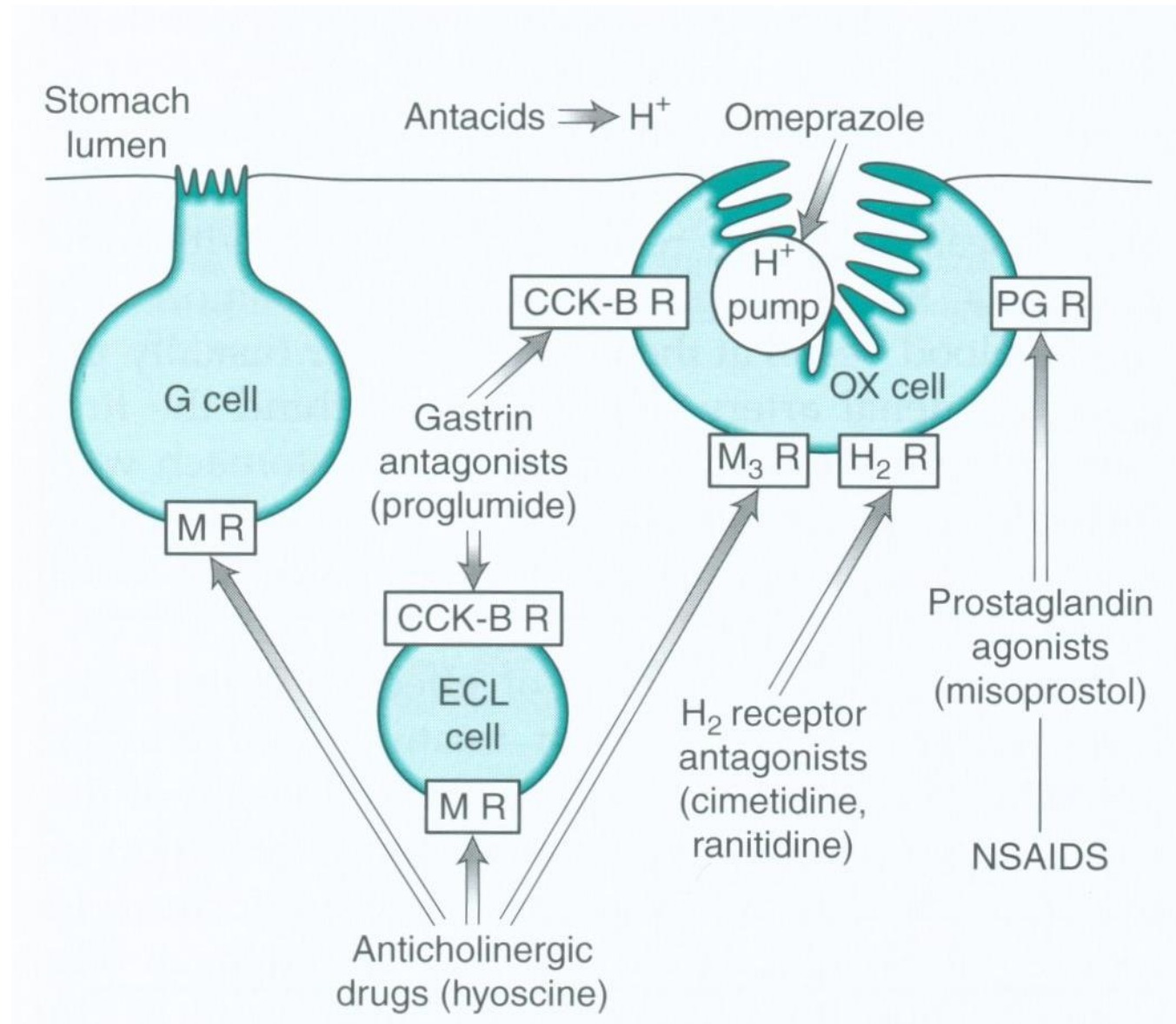


© Elsevier Science Ltd

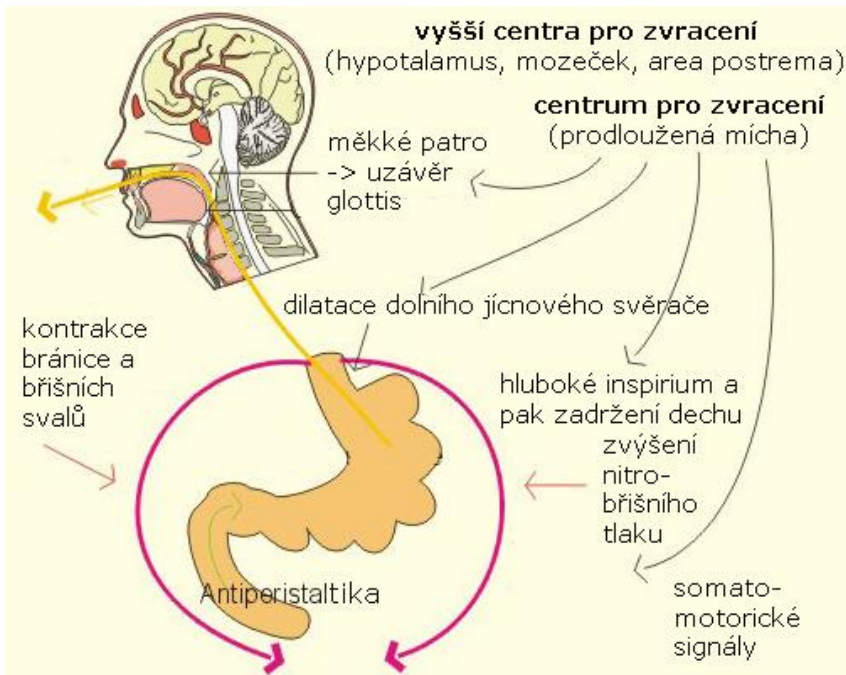
- blokáda produkce prostaglandinů
  - kortikosteroidy, nesteroidní antiflogistika, aspirin
- efekt prostaglandinů
  - zvyšují sekreci hlenu
  - ovlivňují prokrvení žaludeční sliznice
  - snižují sekreci HCl



# Princip léčby pept. vředu



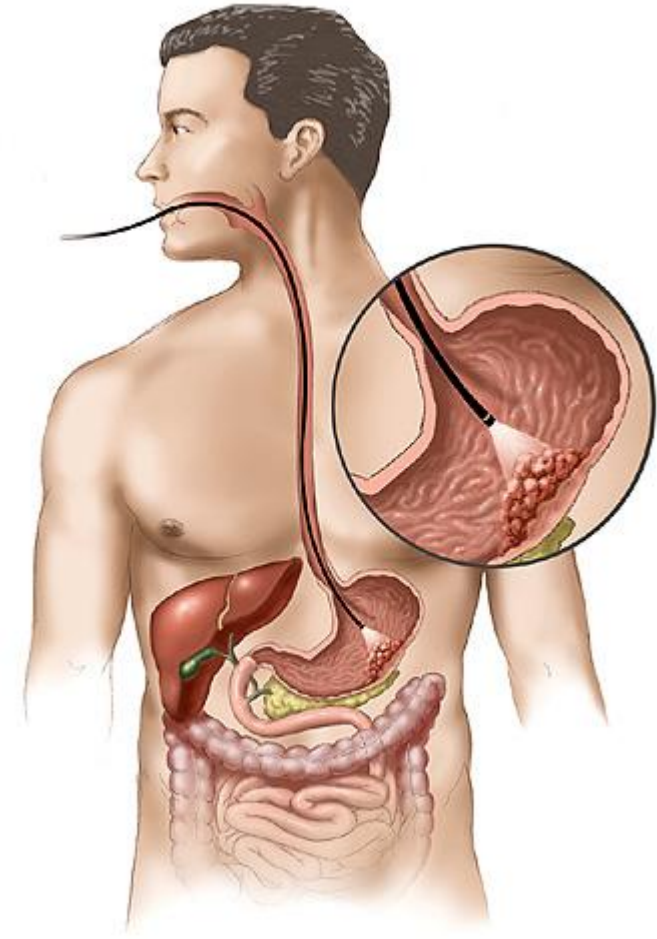
# Poruchy motility žaludku

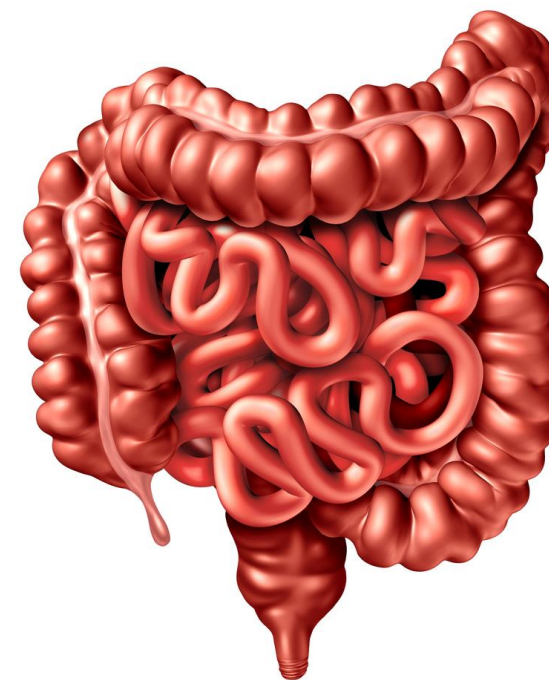


- zvracení (emesis)
  - reflexní akt vedoucí k násilnému vypuzení žaludečního obsahu ústy
- iniciováno z centra pro zvracení v retikulární formaci prodloužené míchy
  - v blízkosti také respirační a vazomotorické centrum a centrum pro salivaci
    - proto zvýšení srd. frekvence a slinění
- průběh
  - hluboký nádech následovaný zadržením dechu
  - uzavření hrtanové záklopy (glottis)
  - kontrakce bránice, břišních a hrudních svalů (tedy nitrobřišního a nitrohruďního tlaku)
  - kontrakce pyloru a duodena a naopak relaxace žaludku a dolního jícnového svěrače
    - tedy žaludek má při zvracení v podstatě pasivní úlohu, vše je důsledkem zvýšení nitrobřišního tlaku
- zvracení většinou předchází navolnost (nausea)
  - podněty zrakové, čichové a chuťové
  - podněty z žaludku (roztažení, zpomalené vyprazdňování, zánět)
  - podráždění vestibulárního aparátu
  - bolest
- zvracení centrálního původu
  - z vyšších center
    - meningitidy, úrazy hlavy, nádory mozku, epilepsie
  - většinou bez nausei

# Nádory žaludku

- benigní
  - vzácné
- maligní
  - lymfom
    - rovněž v tenkém a tlustém střevě
  - karcinoid
    - také ve střevě, pankreatu, bronších a plicích
  - karcinom
    - ohraničený × difuzní
    - etiologie
      - složení stravy!
        - dusičnany → dusitany → nitrosaminy (= mutageny)
        - karcinogeny z uzeného masa
        - nedostatek vlákniny (zpomalené vyprazdňování, delší kontakt škodlivin se sliznicí)
        - aflatoxiny
      - kouření
      - H. pylori/atrofická gastritida



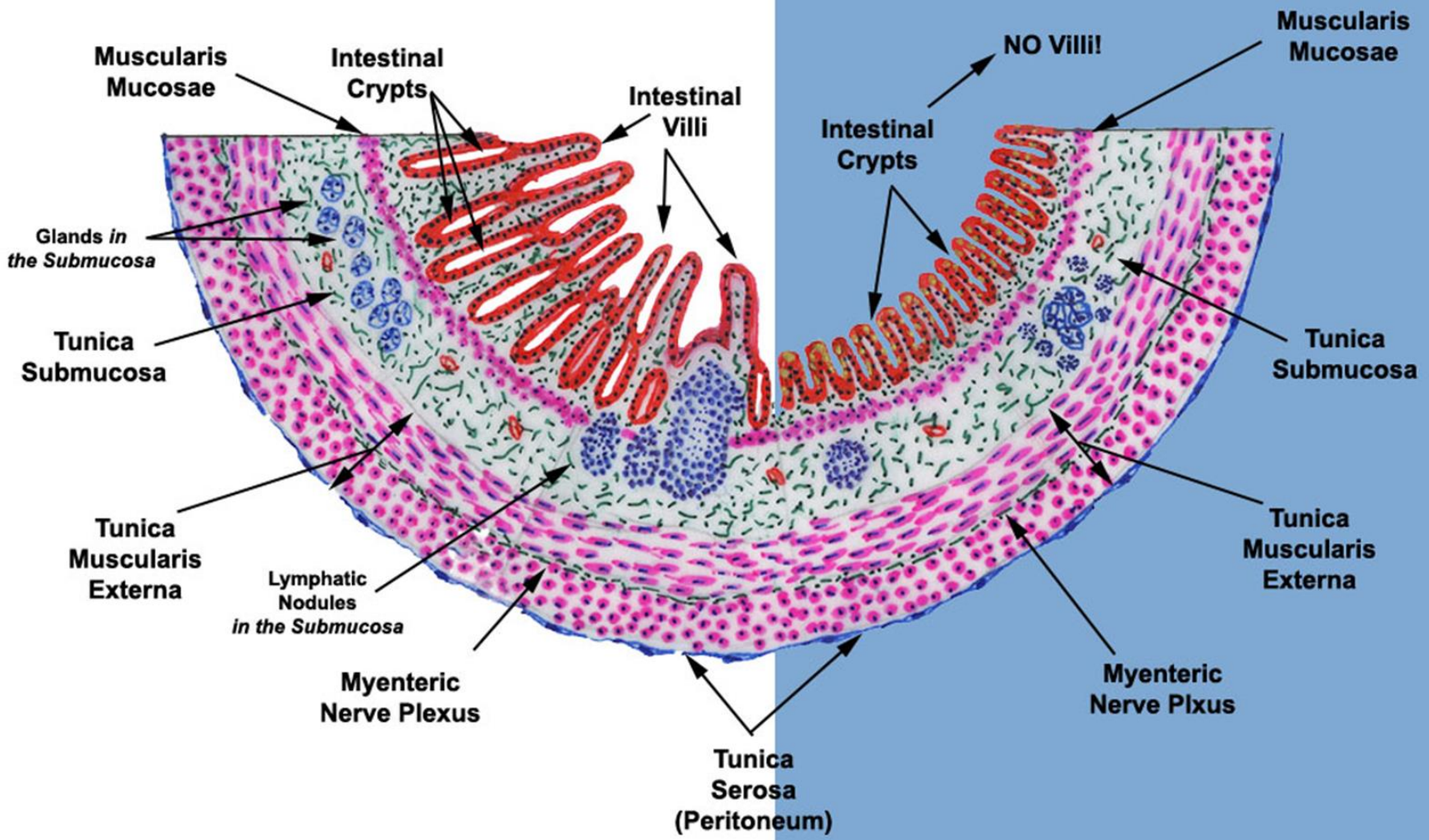


# TENKÉ A TLUSTÉ STŘEVO

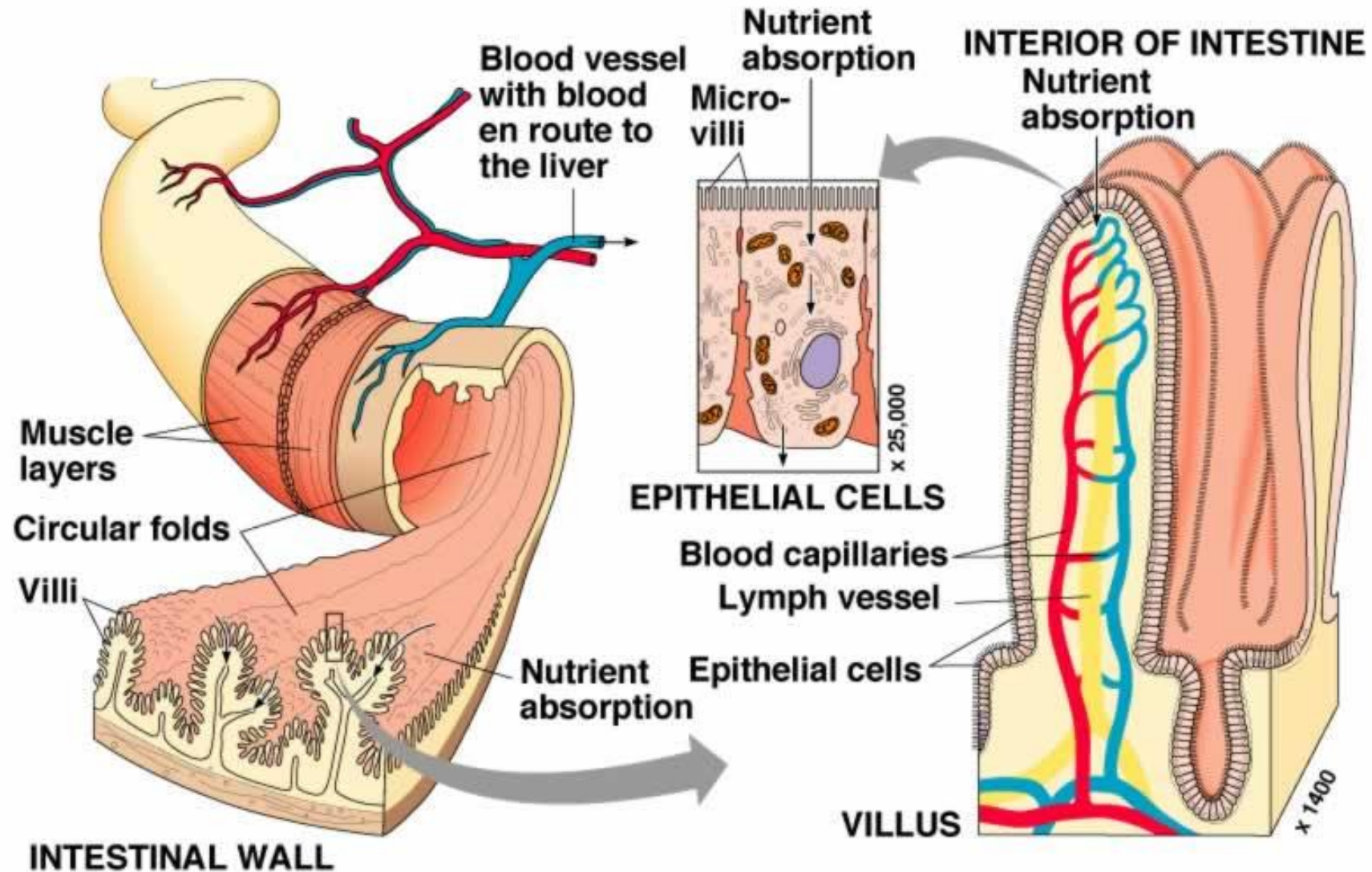


# SMALL INTESTINE

# LARGE INTESTINE

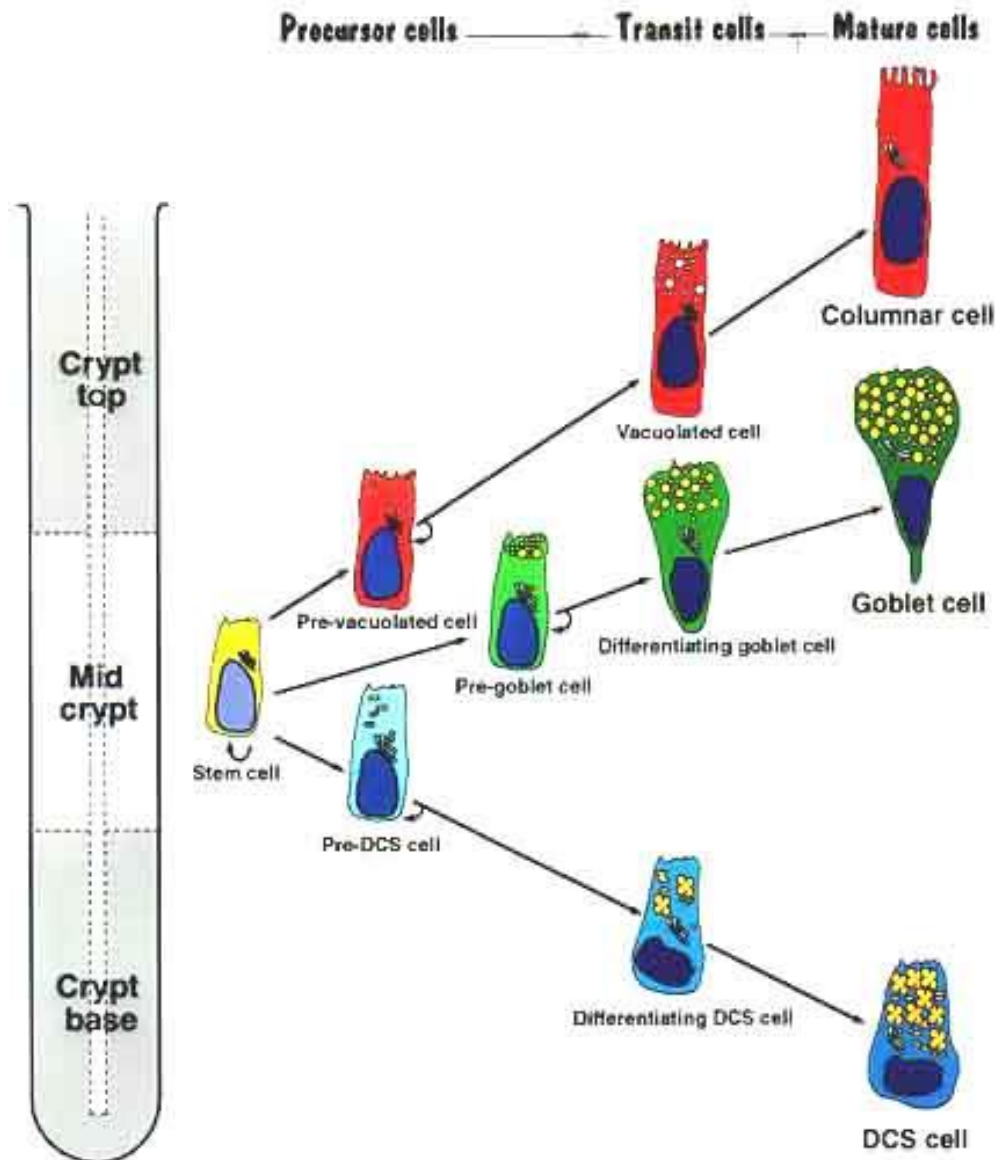


# Tenké střevo – anatomie a histologie



©Addison Wesley Longman, Inc.

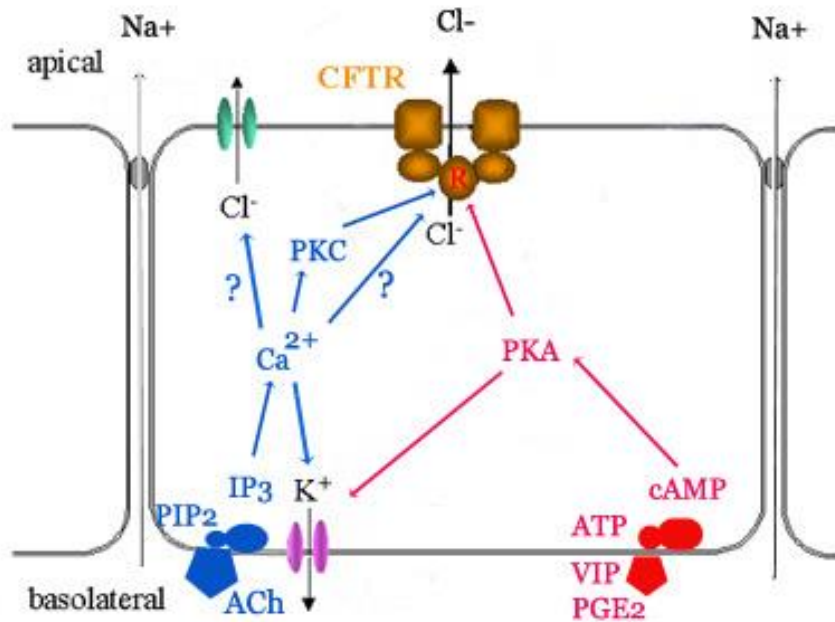
# Fyziologie tenk. střeva



- **nezastupitelný** orgán pro trávení a absorpci látek
  - velká funkční rezerva (cca 1/3 stačí)
- bb. tenkého střeva
  - enterocyty – trávení a resorbce
  - pohárkové bb. – produkce hlenu
  - Panethovy (granulární) bb. – imunitní ochrana
  - APUD bb. – produkce hormonů
- kr. zásobení (cca 10% srdečního výdeje) z a. mesenterica sup.
- funkce
  - trávení a resorbce - velká plocha
    - celk. délka 4.5–6m
    - ještě dále zvětšená Kerkringovými řasami a stř. klky
      - ve výsledku 600x větší než pouhý válec
  - imunita
    - největší imunitní orgán!! – slizniční imunita
    - Peyerovy plaky + rozptýlené imunitní bb.
    - nespecifická: lysozym, defensiny, HCl, žluč, hlen
    - specifická: lymfocyty, IgA
  - motorická – peristaltika, segm. kontrakce
    - stimulace: gastrin, CCK, motilin, serotonin, inzulin
    - inhibice: glukagon, sekretin, adrenalin
  - sekrece
    - stř. šťáva: voda, NaCl,  $\text{HCO}_3^-$ , hlen, enzymy (karboxypeptidázy, stř. lipáza, disacharidázy, maltáza, laktáza, izomaltáza, ...)



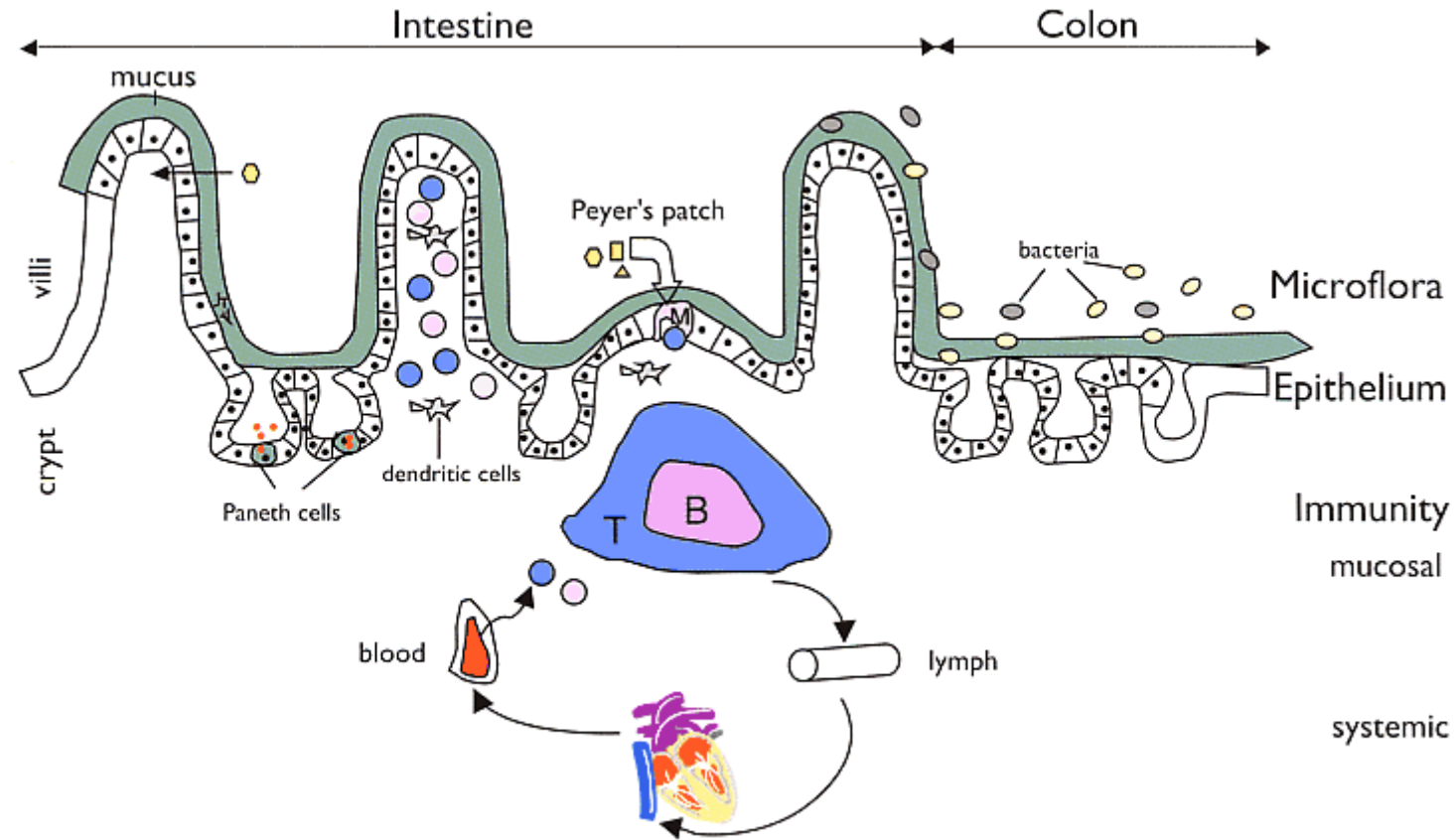
# Střevní sekrece a absorpce



- v jejunu a ileu (z bb. stř. krypt) se secernuje alkalická tekutina
  - voda
  - elektrolyty
  - hlen
- kontrola sekrece
  - hormony
  - léky
  - toxiny (např. cholera, dysenterie, E. coli)
- cesty absorpce ve střevě
  - pasivní difuze (konc. gradient)
    - vodními póry (např. urea, některé monosacharidy)
    - transmembránově (např. etanol, MK)
    - přes tight junctions (např. ionty, voda)
  - pomocí přenašečů
    - ionty, Glc, AK
  - aktivní transport na bazolaterální membráně
    - Na/K ATPáza vytváří konc. gradienty pro sekundárně aktivní transporty

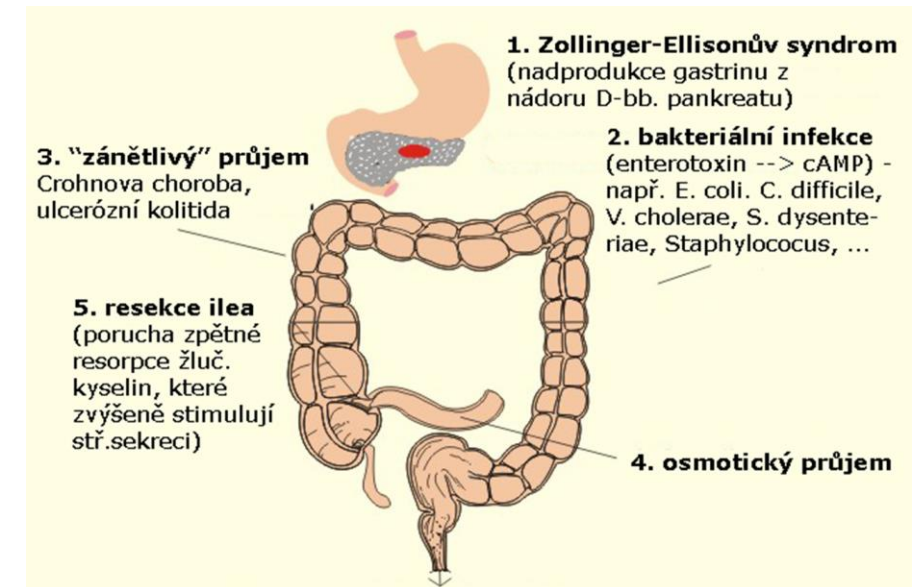


# Střevní imunita



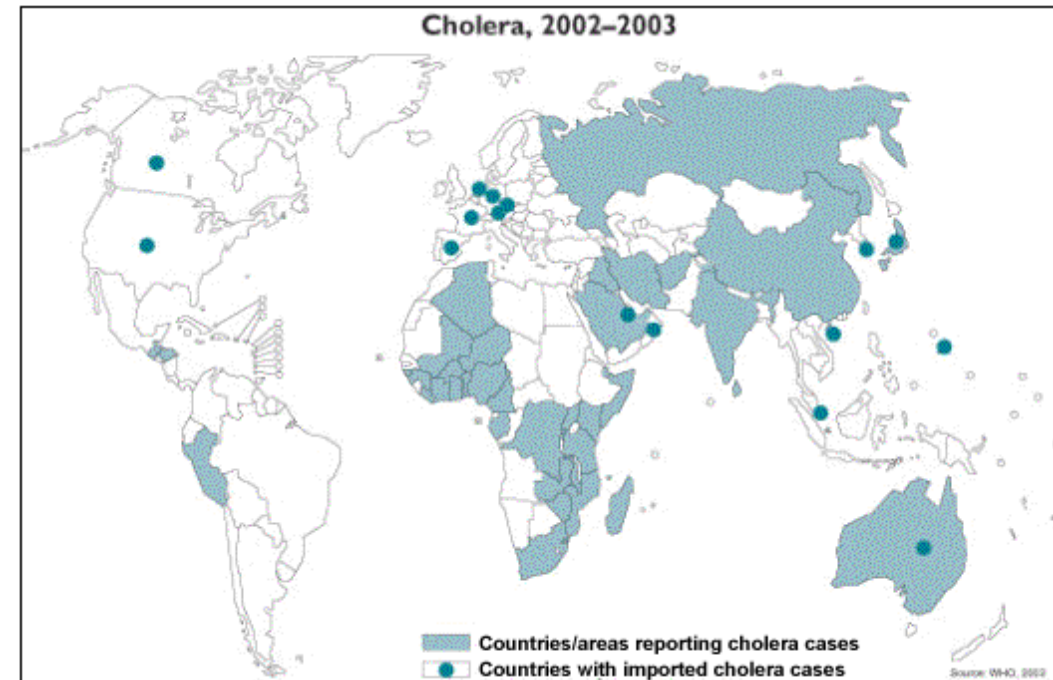
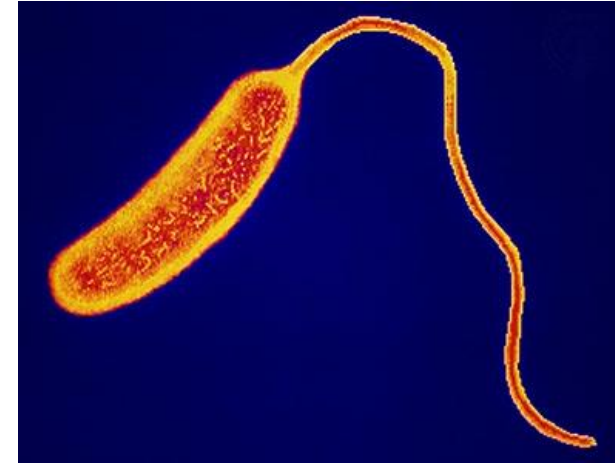
# Poruchy stř. sekrece a absorpce =

- průjem = častější vypuzování stolice (>3x/den), která je často řidší konzistence, vede ke ztrátě tekutiny a elektrolytů GIT v objemu >500 ml/den
- vzniká při nepoměru mezi 3 zákl. faktory – sekrecí, resorpcí a motilitou
  - akutní
    - infekce
    - dietní chyba
    - produkty závadné potravy
  - chronický
    - malabsorbce
      - zánětlivá onemocnění střeva (Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida)
      - chron. pankreatitida, nemoci jater a žluč. cest
    - kolorektální karcinom
    - neurogenní (dráždivý tračník)
    - metabolické příčiny (uremie, hyperthyreóza, insuf. nadledvin atd.)
- etiologie
  - infekce, toxiny, dieta, neuropsychické (úzkost)
- patogeneze
  - ↑ osmotického tlaku (a tedy vody) ve stř. lumen = **osmotický**
    - typicky při větším obsahu štěpných produktů živin ve střevě
      - malabsorpční syndrom (deficit pankreat. enzymů, žluči, deficit disacharidáz - např. laktázy)
      - požití nevstřebatelných solí (Mg, sulfáty), antacid
      - bakteriální přebujení, resekce střeva, obstrukce lymfatických cest
  - ↑ sekrece Cl (a tedy vody) do stř. lumen = **sekreční**
    - bakteriální enterotoxiny (Vibrio cholerae, Shigella dysenteriae, E. coli, Clostridium difficile, Salmonella typhi)
    - MK a dekonjugované žluč. kyseliny
    - zánětlivá exudace (Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida)
  - **hypemotilita**
    - některé regulační peptidy (VIP, serotonin, PGE)
- léčba – REHYDRATAČE !!!

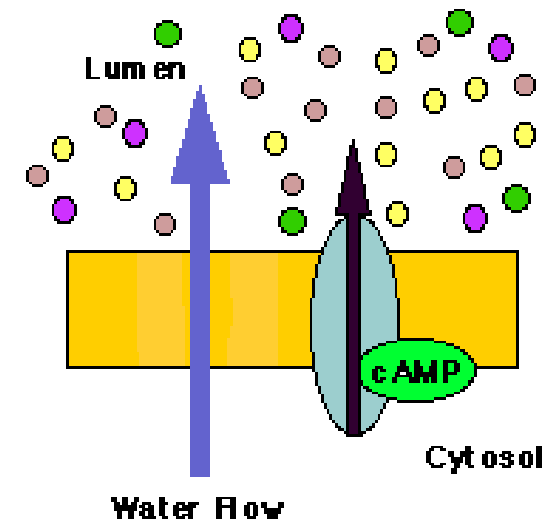
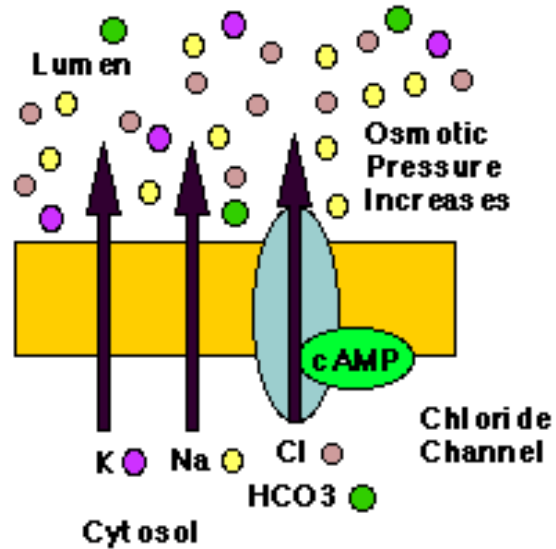
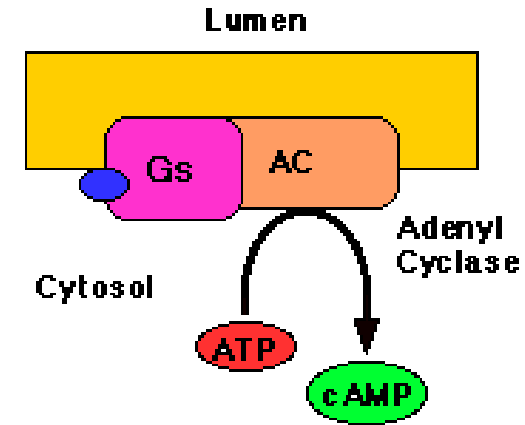
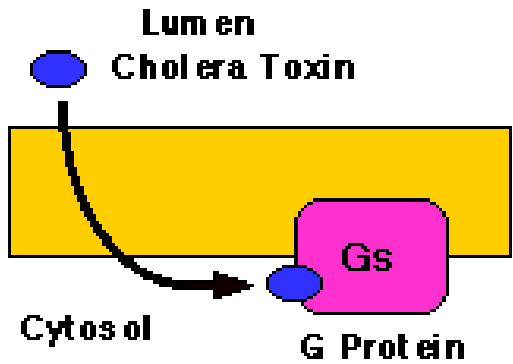


# Cholera

- *Vibrio cholerae*
  - produkuje toxin, který se váže na monosialogangliosidový receptor na luminální membráně enterocytů
  - aktivace cAMP signální kaskády a násl. CFTR kanálu
  - sekrece Cl a Na (a tedy vody) do lumen střeva
    - produkce až 20l střevní tekutiny za den
- přenos kontaminovanou vodou (studně, řeky, jezera) a potravinami
- nosičství *V. cholerae*
  - žlučník
  - ~5% populace v endemických oblastech



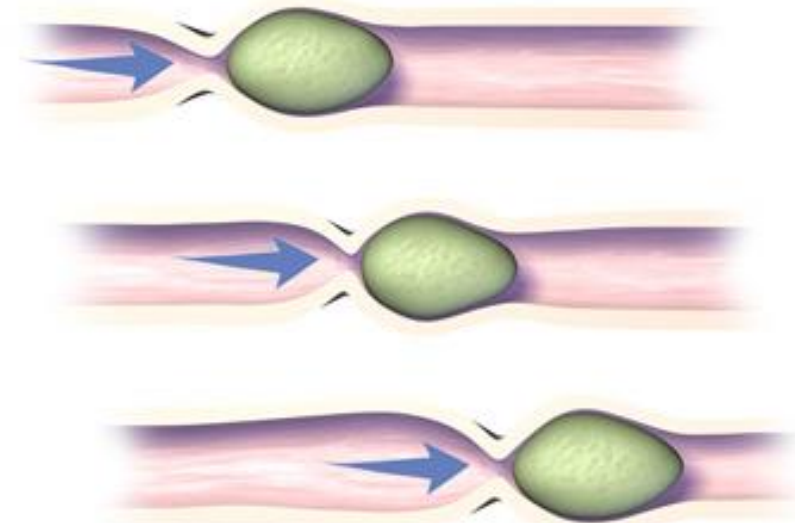
# Působení toxinu *V. cholerae*





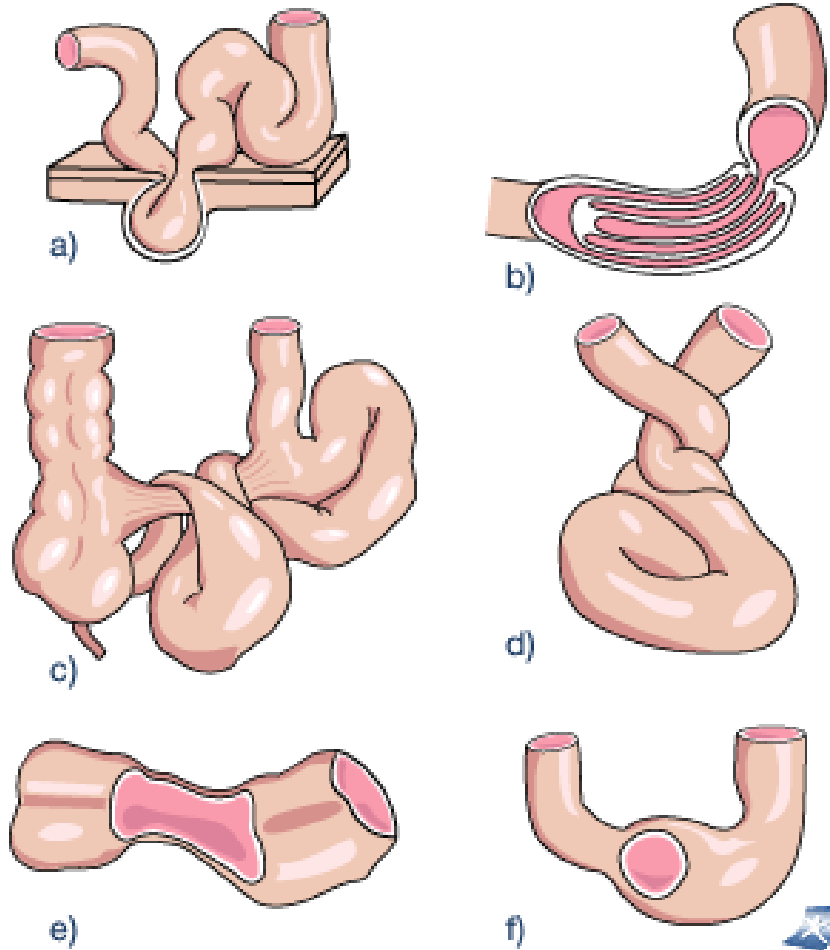
# Stř. motilita a její poruchy

- koordinovaná kontrakce svalových vrstev střeva = **peristaltika**
  - nezbytná pro důkladné promísení obsahu střeva s pankreatickou šťávou a žlučí a aborální pohybchymu
- regulace
  - peristaltika je spontánní nicméně intenzita je regulována
    - hormonálně (gastrin, sekretin, CCK, motilin, VIP, somatostatin, enteroglukagon, opioidy)
    - nervově (vegetativní nerv. syst.)
- typy pohybů
  - na lačno
    - spontánní kontrakce
    - migrating myoelectric complex (MMC) ~1x/1.5 hod
  - po jídle
    - segmentace ~ 10x/min
    - peristalze
- reflexy
  - intestino-intestinální
  - gasto-intestinální
  - ileogastrický
  - trauma jiných orgánů (např. gonád, ledvin, ..) vede k reflex. zástavě stř. peristaltiky (sympatikus) → atonie (paralytický ileus)
- poruchy
  - hypomotilita (extémně zástava = ileus)
  - hypermotilita
- léky ovlivňující stř. motilitu
  - záměrně – laxativa (sekreční, osmotická, emolienta, vláknina) x prokinetika
  - nežádoucí efekt – opiáty, sympatomimetika, anticholinergika, ...

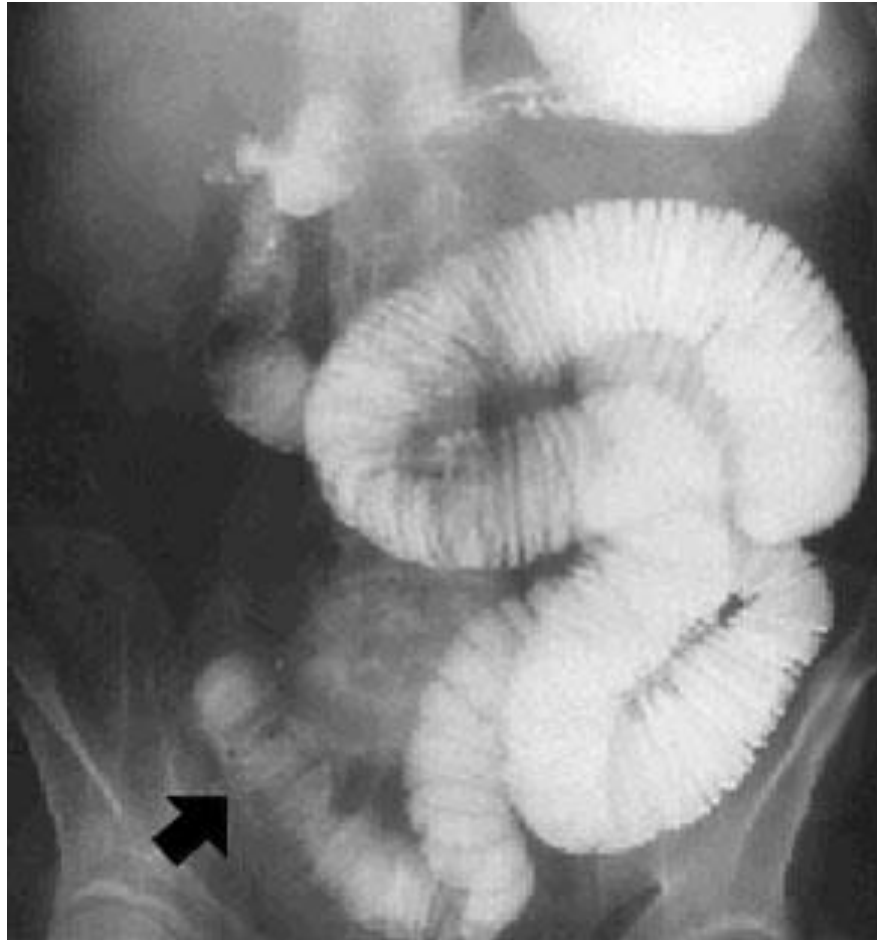


# Ileus

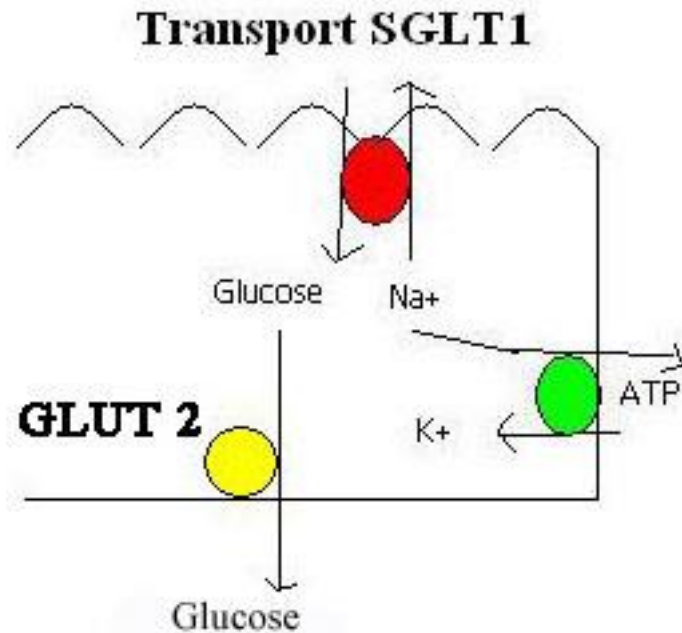
- zástava střevní pasáže
  - **mechanický** = v důsledku překážky v lumen střeva anebo z vnějšku
    - intraluminálně
      - obstrukce tumorem (e), žluč. kameny (f), striktury, zánět
    - extraluminálně
      - srůsty, stlačení, herniace (a), invaginace (b), strangulace (c), volvulus (d)
  - **paralytický** nebo **spastický** = porucha motility
    - po operačním výkonu
    - akutní pankreatitida
    - bolest (kolika, trauma, infarkt myokardu)
    - peritonitida
    - hypokalemie
- nejdříve se projeví zvýšení peristaltiky a snaha překonat překážku
- nad překážkou se hromadí voda, chymus a plyny
- výrazné rozpětí střeva působí překážku krevního zásobení střeva a později jeho nekrózu
- příčinou smrti – pokud není stav rychle chirurgicky vyřešen - je dehydratace, iontový rozvrat a toxémie (průnik bakterií ze střeva do oběhu)



# Obstrukční a paralytický ileus



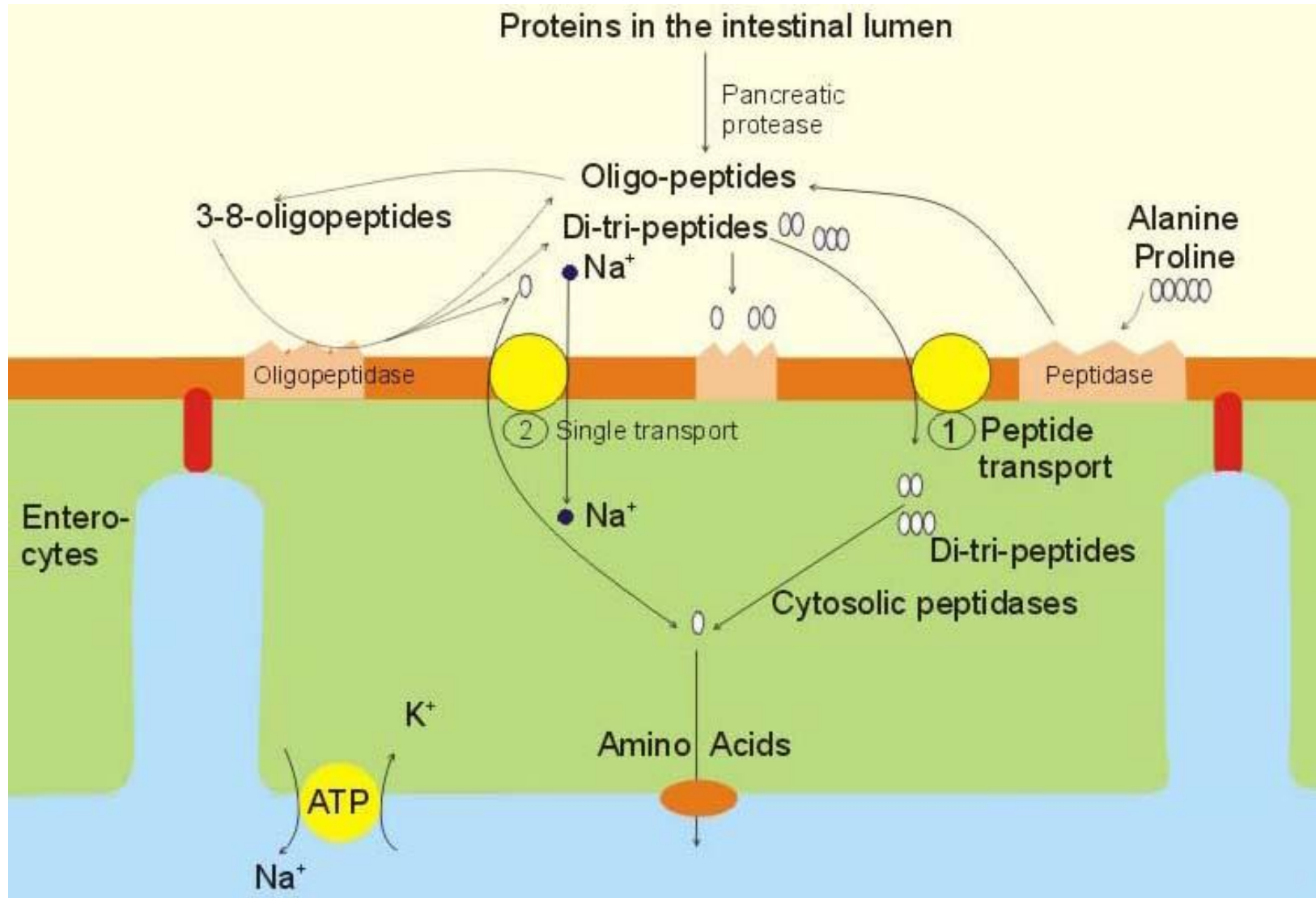
# Digestce a absorpce v tenk. střevě



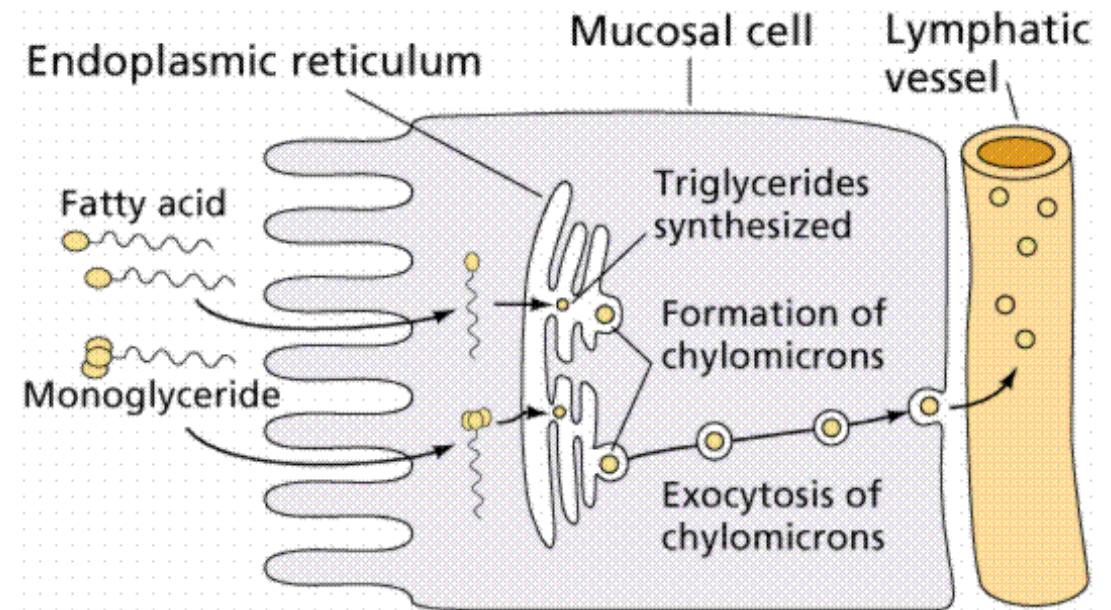
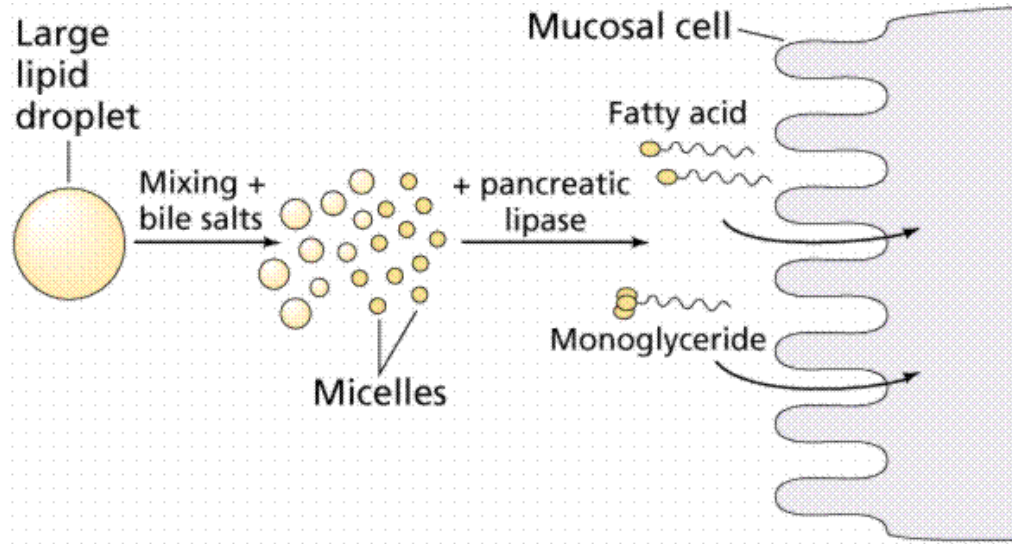
- mechanismus
  - (1) pomalu pasivní difuzí
  - (2) rychle (ale satureovatelně) facilitovanými transporty
- lokalizace
  - duodenum a jejunum
    - hexózy, AK, di- a tripeptidy, vitaminy, MK, monoacylglyceroly, cholesterol, Ca, Fe, voda, ionty
  - ileum
    - vit. C a B<sub>12</sub>, žluč. kyseliny, cholesterol, voda, ionty
- sacharidy (zejm. poly- a disacharidy)
  - slinná  $\alpha$ -amyláza → pankreatická  $\alpha$ -amyláza → enzymy tenk. stř. (oligo- a disacharidázy)
  - absorpce pasivně (pentózy), SGLT1 (glukóza a galaktóza), GLUT5 (selektivně fruktóza)
- bílkoviny
  - endo- (pepsin, trypsin, chymotrypsin, elastáza) a exopeptidázy → pankreatické carboxy- a aminopeptidázy → peptidázy enterocytů
  - absorpce pasivně, facilitovaně (SLC, solute carriers – mnoho typů Na-dependentní nebo ne) a aktivně
  - v malém množství probíhá i absorpce intaktních proteinů (Ig mateřského mléka, antigeny, toxiny, ...)
- tuky (TGA, cholesterol estery a fosfolipidy)
  - pankreatická lipáza (min. slinná), cholesterol esteráza, fosfolipáza A → emulsifikace (konj. žluč. kyseliny!!) → absorpce difuzí → reesterifikace v enterocytu → chylomikrony



# Absorpce AK a peptidů ve střevě



# Absorpce lipidů v tenk. střevě

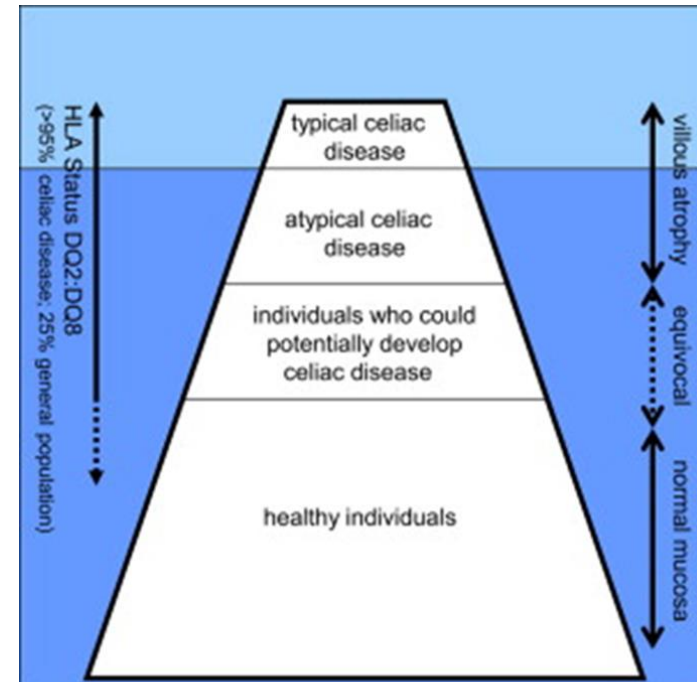
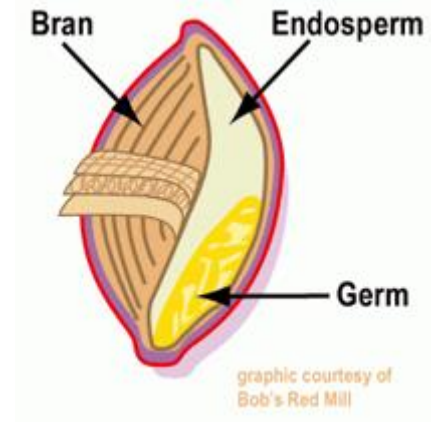


# Malabsorpční syndrom (MAS)

- **maldigesce** = porucha enzymatického štěpení v žaludku a střevě
- **malabsorpce** = porucha resorpce
- MAS je poruchou normálního sledu událostí:
  - mechanické předzpracování potravy (žvýkání, motorika žaludku) →
  - trávení v lumen žaludku a střeva účinkem secernovaných enzymů (žaludek, pankreas, žluč) →
  - trávení na sliznici střeva (enzymy kartáčového lemu) →
  - vstřebávání epitelem střeva → zpracování ve stř. buňce →
  - transport látek krví a lymfou do jater a syst. oběhu
- tedy **prakticky jakákoliv nemoc GIT** může vést při chronickém průběhu k MAS
- může se týkat
  - základních živin
    - sacharidy – nadýmání a flatulence, osmot. průjmy (např. deficit laktázy)
    - proteiny – úbytek svalstva, edémy (např. deficit specifických AK transportérů, chron. pankreatitida)
    - tuky – steatorhea, deficit vitaminů A, D, E, K (např. chron. pankreatitida, m. Crohn, m. Whipple, celiakie)
  - vitaminů
  - prvků (zejm. Fe, Ca, Mg)
  - žluč. kyselin (přerušeni enterohepatálního oběhu)
  - kombinace všeho

# MAS - vybrané příčiny - celiakie

- = celiakální sprue, gluten-senzitivní enteropatie
- autoimunitní reakce proti střevní sliznici (zejm. duodena a jejunu) iniciovaná glutenem (lepek) a jeho štěpnými produkty (gliadiny)
  - gluten je součástí endospermu zrn žita, pšenice, ječmene (ovsa)
- prevalence ~1% populace
  - ale typicky pod-diagnostikováno
- onemocnění se projeví u dítěte po zavedení stravy obsahující mouku (žitnou, pšeničnou, ječnou) ale také kdykoliv později
- příznaky
  - typické - MAS
  - atypické - např. poruchy fertility, klouby j.
- patogeneze
  - gen. dispozice - varianty genů HLA II. třídy (DQ2 a DQ8 haplotypy)
    - často sdružena s jinými autoimun. nemocemi, např. T1DM
  - zevní faktory
    - lepek v dietě
    - infekce adenoviry (molekulární mimikry)
- průběh
  - imunizace (protilátky proti gliadinu, retikulinu a transglutamináze), infiltrace cytotox. T-lymf.) - poškozování enterocytů tenk. střeva
  - malabsorpce zákl. živin, vitaminů, prvků
    - podvýživa, nedostatečný růst, anemie, neuromuskulární poruchy
  - po 20-40 letech riziko lymfomu (50%) popř. karcinomu (10%) střeva



HLA = Human Leukocyte antigen.



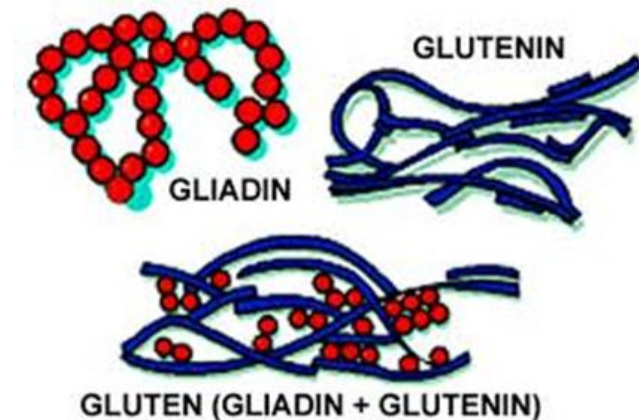
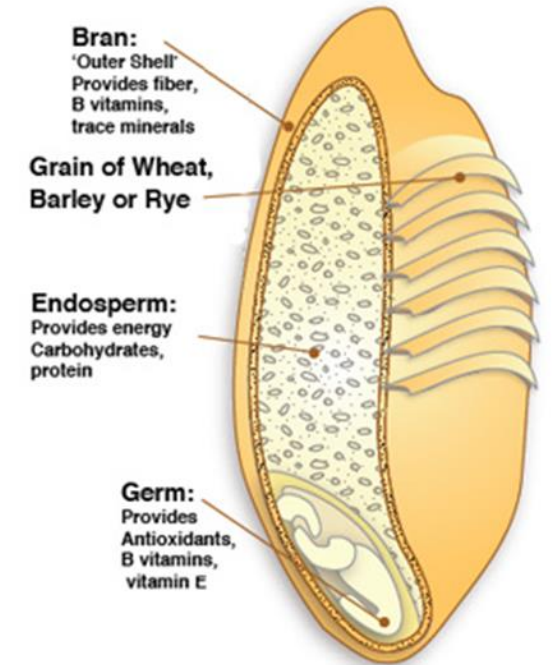
# Patofyziologie celiakie

- etiologie
  - gen. predisposition –
    - variants of MHC II genes
      - DQ2 and DQ8 haplotypes
      - celiac d. often associated with other autoimmunities, e.g. T1DM
    - other non-HLA alleles
  - external factors
    - gluten in diet
      - gluten consist of two component (= peptides) gliadin and glutenin polypeptides
        - i.e. a heterogeneous mixture of gliadins (prolamines) and glutenins
      - relatively resitant to digestion by GIT enzymes, and allow immunogenic peptides to reach mucosal surfaces
    - infection by adenoviruses
      - molecular mimicry
      - damage of intestinal barrier



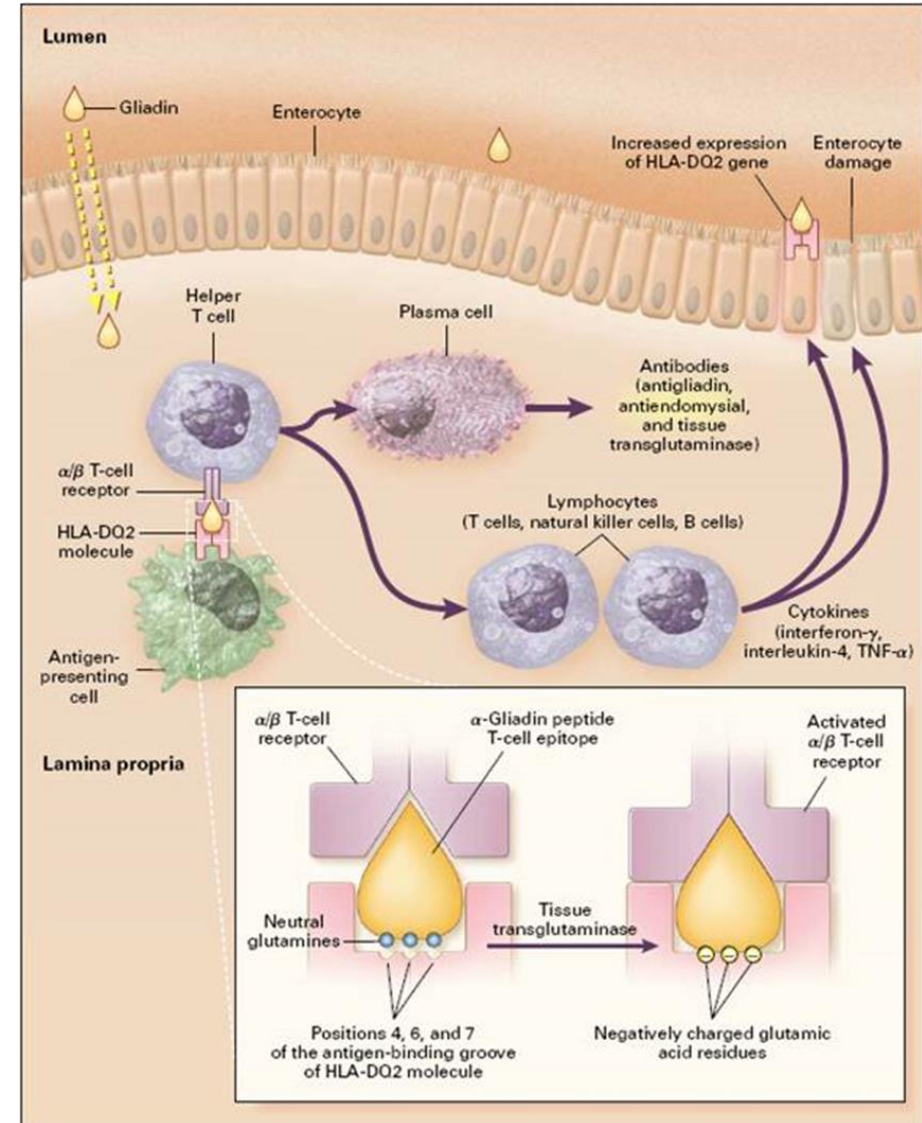
# Co je gluten?

- gluten (= proteins) is a part of endosperm of cereals (especially wheat)
  - “gluten” is a term applied specifically to the combination of the prolamin proteins (called gliadins) and the glutelin proteins (called glutenins) that are found in wheat
- gluten is found in the following grains:
  - wheat, barley, bulgur, rye, spelt, oats (possibly, the proportion of individuals with gluten sensitivity that are also sensitive to the storage proteins in oats is likely less than 1%), kamut, triticale, semolina, pumpnickel, farro
- gluten is not found in the following grains:
  - rice (all varieties), buckwheat, teff, amaranth, quinoa, corn, hominy, millet
- gluten adds elasticity to dough (makes bakery products chewy, pizza dough stretchy, and pasta noodles elastic so that they can be pulled through the pasta press without breaking when they are made)
  - thus, getting a desirable texture in gluten free baked goods can be difficult

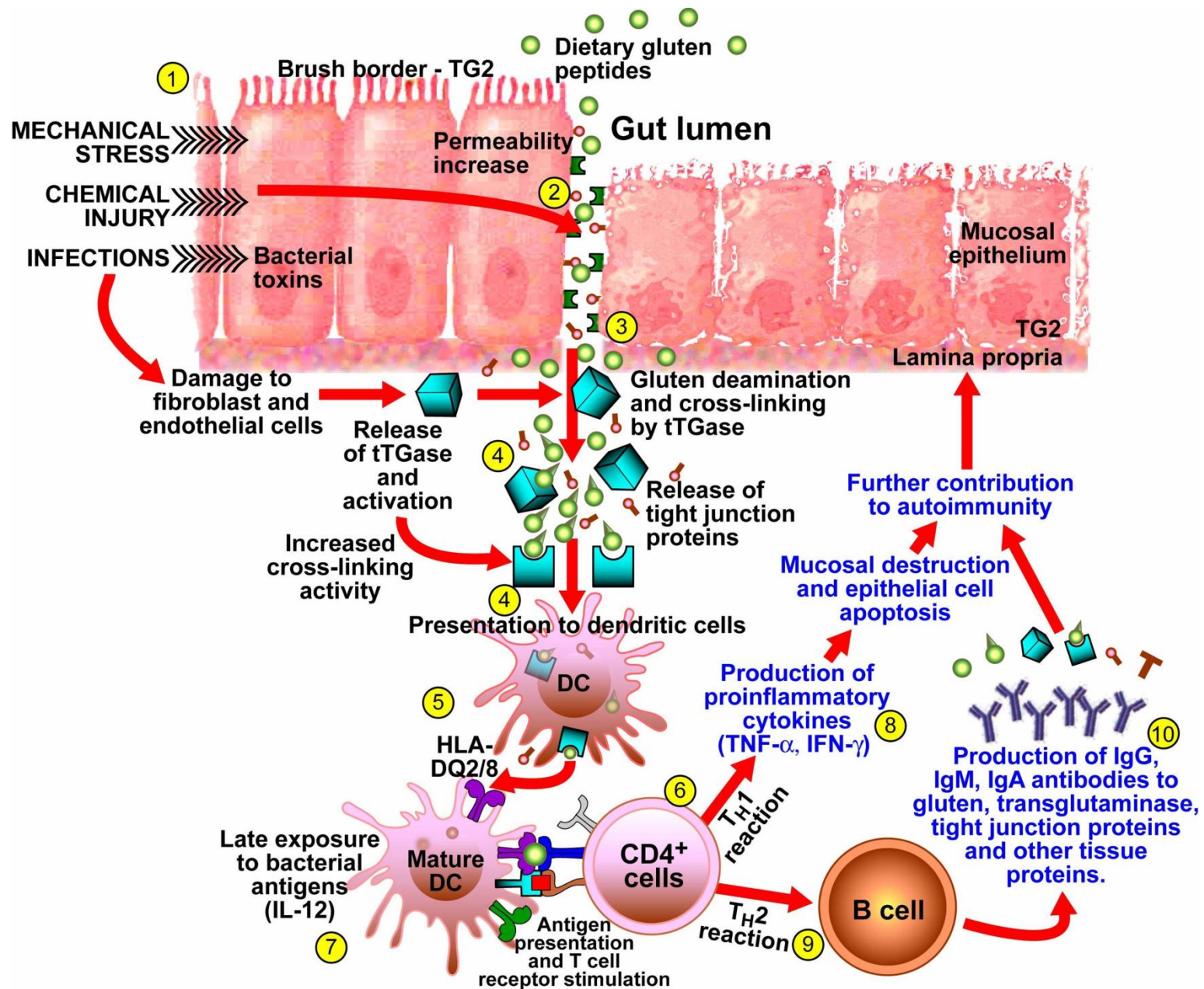


# Patoyziologie celiakie

- pathogenesis
- **HLA-DQ2 and HLA-DQ8** prefer to bind peptides with negative charges, but gluten peptides are usually devoid of these
  - **enzyme transglutaminase 2 (TG2)** can modify gluten peptides, either by introducing negative charges through deamination or through crosslinking gliadin peptides with each other or the TG2 enzyme itself
- TG2 is usually expressed intracellularly in an inactive form and is released when inflammation or other stressors damage the cell
  - thus under normal circumstances gluten proteins are unaltered and cannot bind to HLA-DQ
  - if TG2 is present and native gluten peptides are presented to CD4+ cells, IFN $\gamma$  is released and an inflammatory response occurs
  - this in turn leads to more damage and release of TG2, and this loop leads to the damage caused by celiac disease
- HLA-DQ8 usually binds to peptides that are not proline rich, and thus several deamination steps are required before the gluten peptide becomes immunogenic
  - this limits the risk of developing celiac disease in individuals that are only HLA-DQ8+
- activated gluten-specific CD4+ T helper 1 (Th1) cells secrete high levels of pro-inflammatory cytokines (e.g. IFN)gamma and IL-21 that promote the activation of **intraepithelial cytotoxic CD8+ T** lymphocytes
- Th2 response – via B cells – leads to production of **antibodies** against gliadin, reticulin and transglutaminase







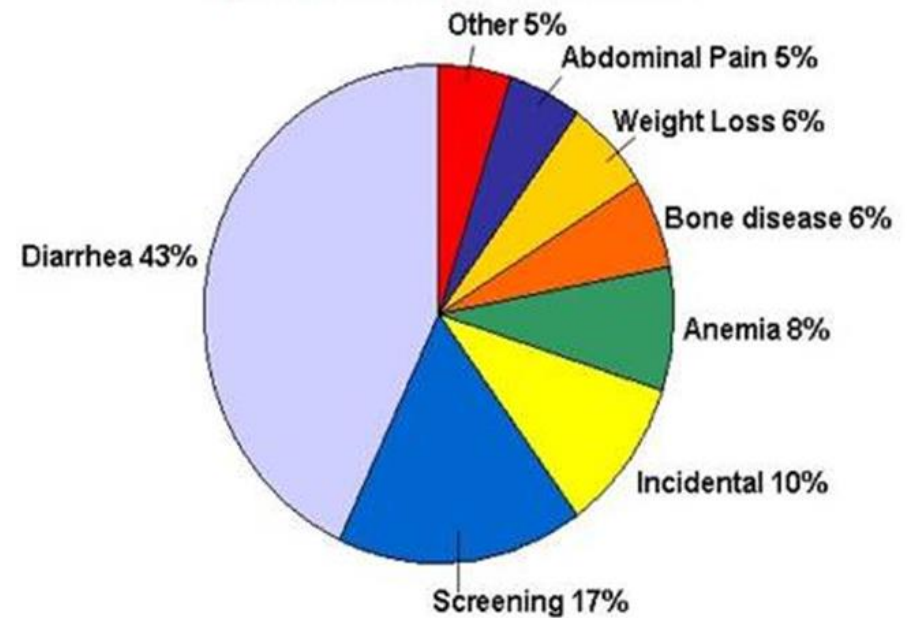
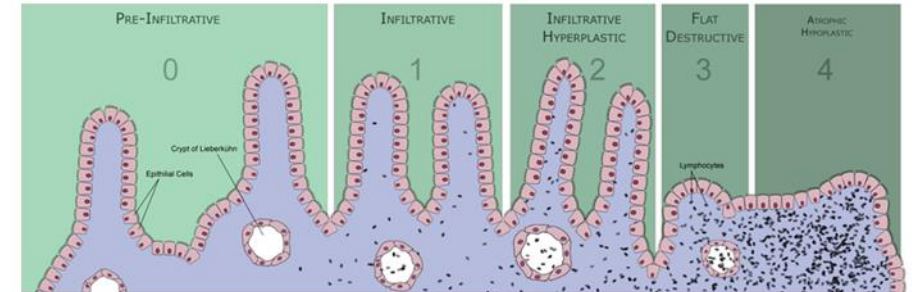
Depiction of the intestinal mucosa with emphasis on the factors involved in the development of celiac disease in individuals with HLA-DQ2/DQ8 positive



# Manifestace celiakie

- consequences of auto-aggressive inflammation - **villous atrophy, crypt hyperplasia and intraepithelial lymphocytosis** (typical markers for celiac disease)
- clinical course & symptoms
  - diarrhea
  - abdominal pain
  - bloating
  - malabsorption of main nutrients, vitamins, trace elements
    - hypo-/malnutrition or weight loss
  - non-gastrointestinal manifestation
    - children: short stature, anemia, neurological symptoms
    - adults: dermatitis herpetiformis, anaemia, reduced bone density, infertility, irritable bowel syndrome, dyspepsia, esophageal reflux, neurological symptoms
  - in 20-40 years risk of intest. lymphoma (50%) or carcinoma (10%)

UPPER JEJUNAL MUCOSAL IMMUNOPATHOLOGY

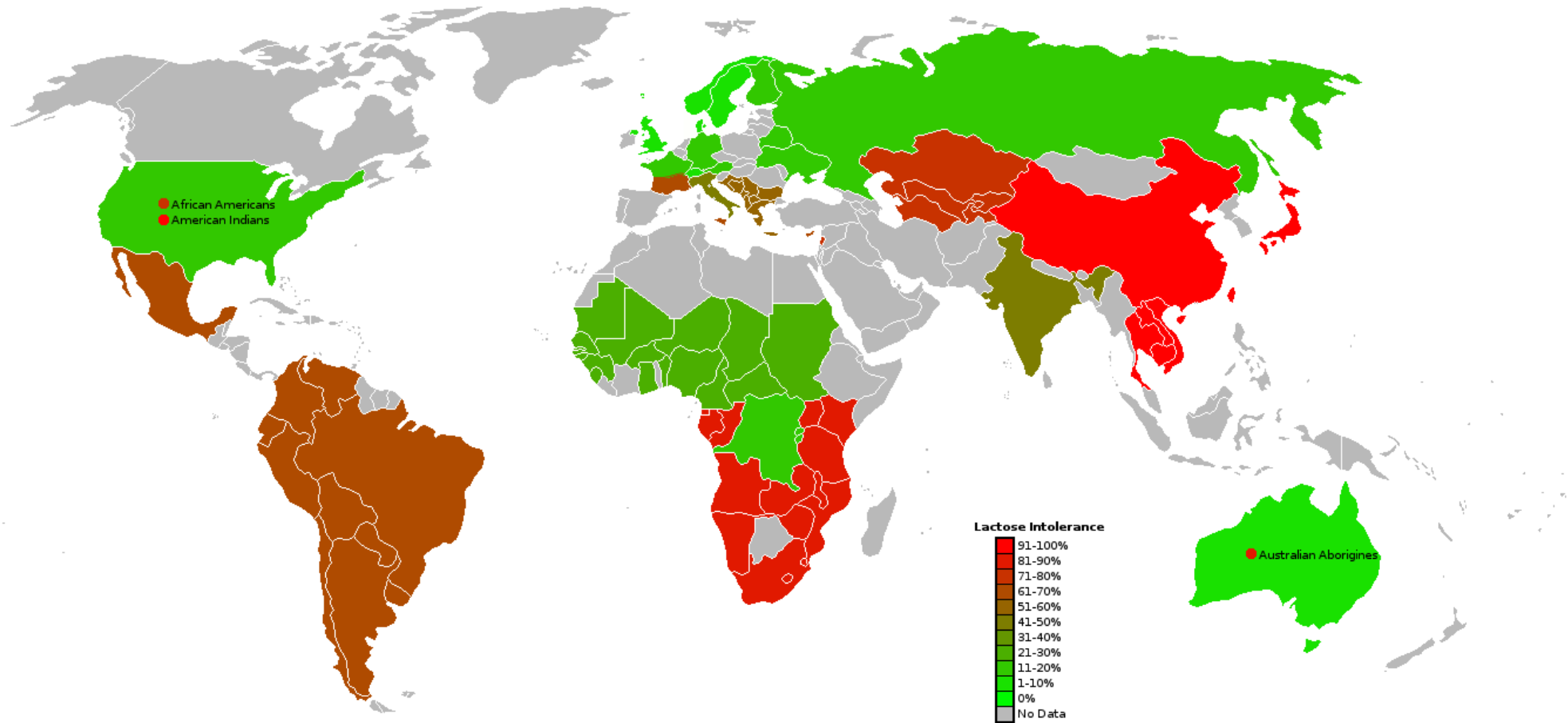




"Maybe she's gluten intolerant."

# MAS - vybrané příčiny - deficit laktázy

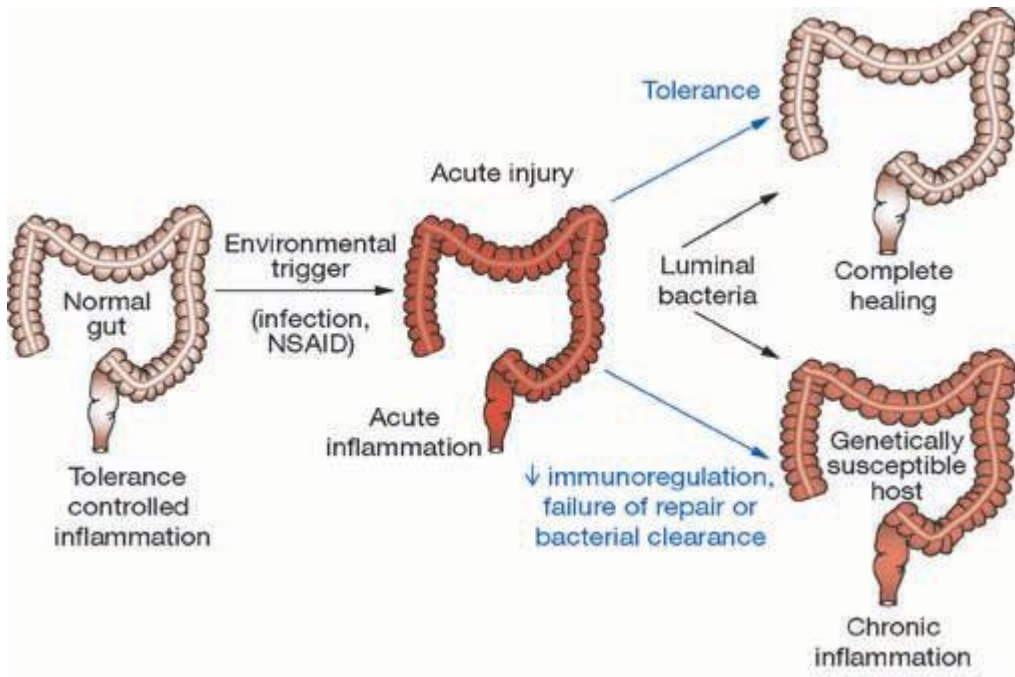
- vede k intoleranci laktózy
- extrémně častá porucha - bezpochyby díky tomu, že celoživotní schopnost trávit laktózu se považuje za běžný stav
  - u většiny savců a rovněž větší části lidské populace je aktivita laktázy omezena na dobu sání resp. kojení a velmi brzy po odstavení zaniká (pokles začíná okolo věku tří let a aktivita mizí cca ve věku deseti let)
  - výjimečná je tedy spíše schopnost trávit laktózu do dospělosti - perzistence laktázy
    - důsledek genetického polymorfizmu (geografická distribuce je evidentně výsledkem genetické selekce) v promotoru genu pro laktázu
      - nejvyšší prevalence perzistence laktázy v Evropě je u Švédů a Dánů (cca 90 %)
      - u Čechů cca 70 %
      - nejnižší je u Turků (cca 20 %)
      - mimo Evropu je frekvence perzistence vysoká například u pouštních nomádských kmenů v severní Africe
        - příčinou selekce perzistujícího haplotypu v zemích severozápadní Evropy mohla být např. lepší dodávka kalcia při celkově nižším slunečním svitu (vit. D)
- manifestace
  - pocity střevního dyskomfortu po požití čerstvého mléka
    - ne tedy mléčných fermentovaných produktů jako sýr nebo jogurt
  - průjem, flatulence, bolesti břicha





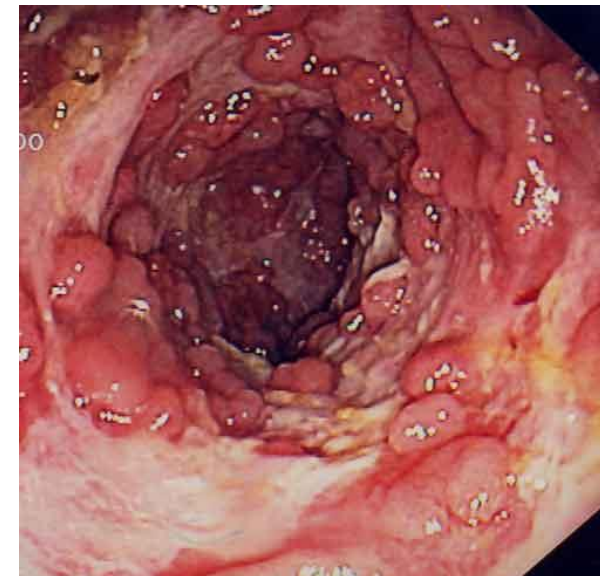
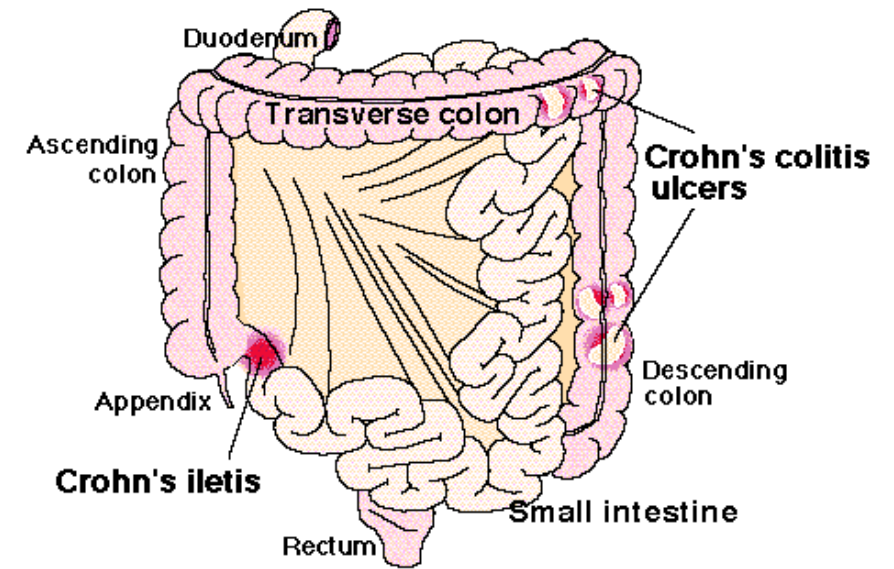
# Idiopatická zánětl. onemocnění

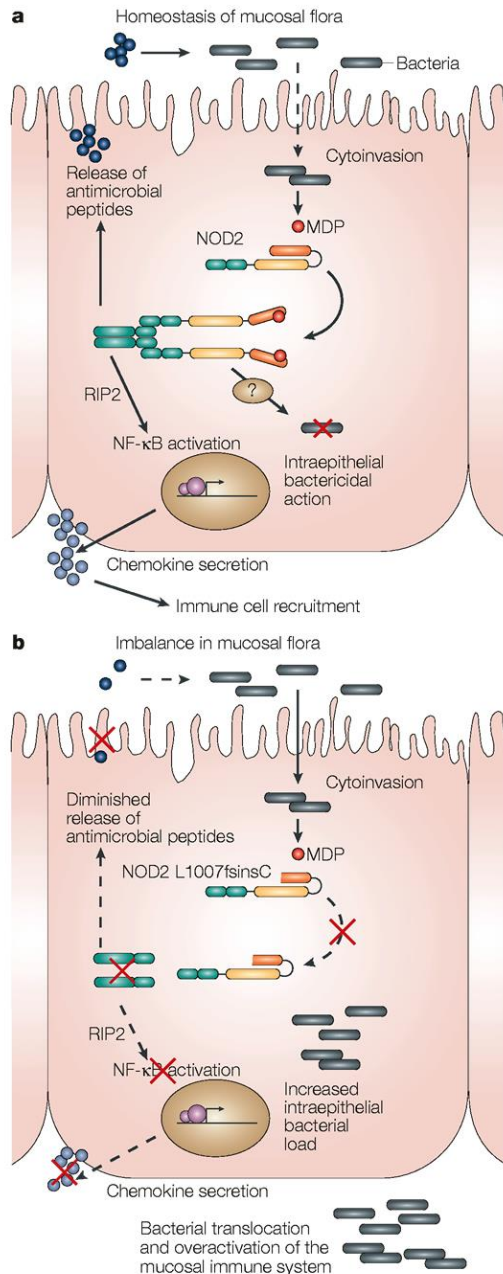
- angl. inflammatory bowel disease (IBD)
  - Crohnova choroba
  - ulcerózní kolitida
- v obou případech se uplatňuje
  - manifestace u mladých dospělých
  - genetická dispozice
  - abnormální reaktivita imunitního systému (T-lymf.) na stř. bakterie
  - porucha bariérové funkce stř. epitelu
- lokalizace
  - m. Crohn – jakákoliv část GIT
  - ulcerózní colitis – pouze colon
- incidence roste v Evropě a sev. Americe
  - environmenální faktory



# Crohnova choroba

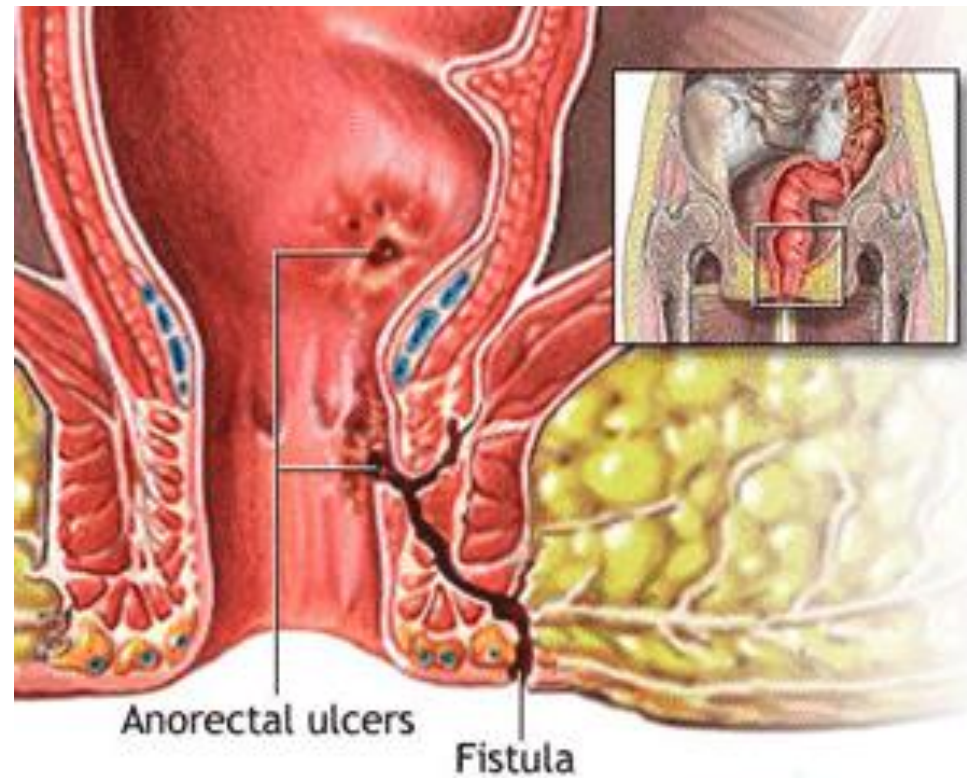
- = ileitis terminalis, enteritis regionalis
- chronické idiopatické zánětlivé onemocnění převážně tenkého střeva
  - ale může postihnout kterýkoliv úsek GIT počínaje ústní dutinou až po anus
  - projevuje se typicky mezi 3. až 6. dekádou, častěji u žen
- patogeneze (multifaktoriální)
  - genetické faktory (= dispozice) vedoucí k abnormální imunitní odpovědi střevní sliznice na přirozené bakteriální antigeny (normálně >500 bakt. druhů) – porucha produkce defensinů
    - mutace v genu CARD15
  - spouštěcí faktory nejsou známy (infekce?) = u sterilních zvířat se nerozvine
    - lipopolysacharid, peptidoglykan, flagellin, ...
- průběh – typicky střídání exacerbace (bolest břicha, průjem, teploty, křeče břicha, krev ve stolici (enterorhagie)/remise
  - záněť stř. stěny má granulomatózní charakter, postihuje všechny vrstvy stěny
  - vznikají vředy a krvácení
  - penetrované vředy vedou ke vzniku píštělí (často periproktální)
  - postižené okrsky se střídají s nepostiženými
- extraintestinální projevy
  - artritida
  - postižení očí (uveitis)





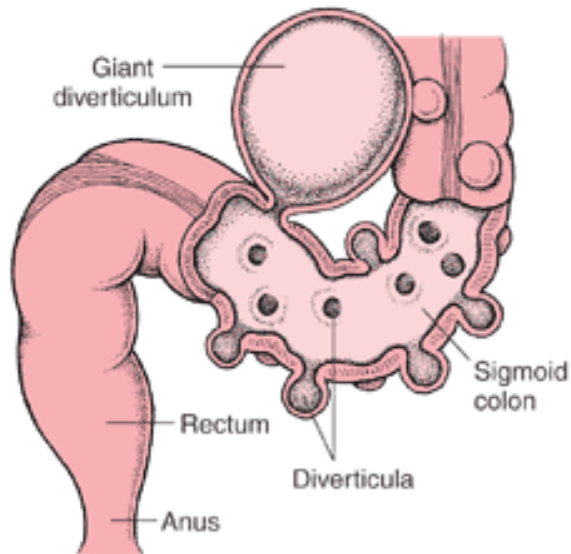
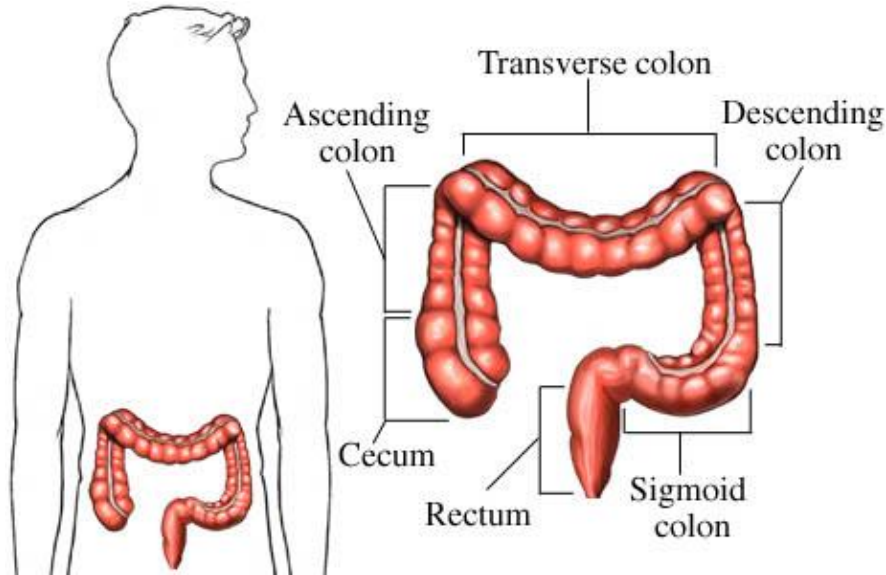
- reakce na intraluminální bakterie – normálně stav tzv. “kontrolovaného zánětu”
  - intracelulární rekognice komponent stěny bakterií (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), např. muramyl-dipeptide (MDP) prostřednictvím NOD2 (produkt CARD15 genu) vede oligomerizaci a aktivaci NF $\kappa$ -B
  - sekrece chemokinů a defensinů Panethovými bb.
- varianty NOD2 asociované s Crohnovou ch. vedou k deficientní epiteliální odpovědi, ztrátě bariérové funkce a zvýš. expozici stř. mikroflóře
  - porucha sekrece chemokinů a defensinů
  - porucha exprese pattern-recognition receptors (PRRs), např. Toll-like receptory
  - produkce zánětl. cytokinů
  - aktivace dendritických bb. a produkce Ig a aktivace Th1 lymf.
- Crohnova choroba je tedy něco mezi autoimunitním a imunodeficientním onemocněním

# Komplikace Crohnovy nemoci





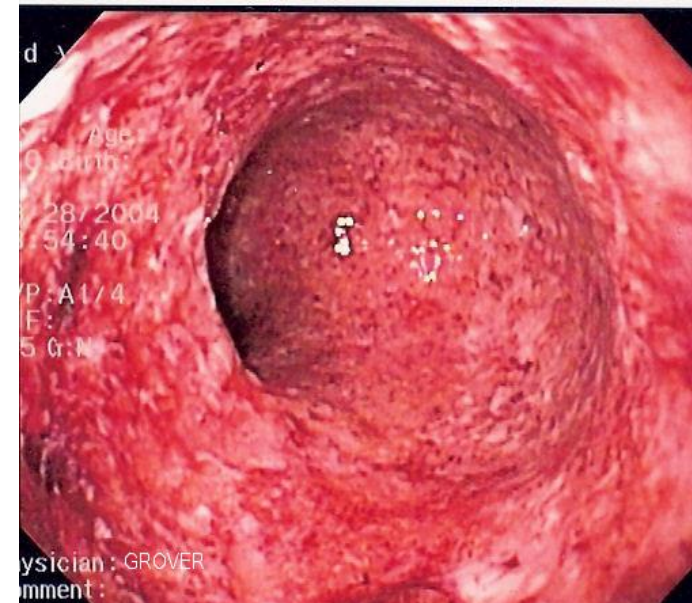
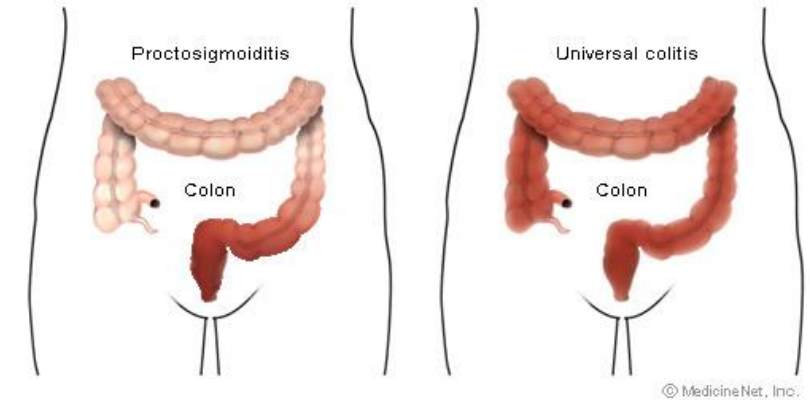
# Patofyziologie tlustého střeva



- funkce
  - resorpce vody (0.5-1l/24h)
    - celk. délka
  - motorická
- zákl. patologie
  - zácpa (obstipace)
  - divertikulóza
    - event. divertikulitida
  - polypóza
  - karcinom
    - hereditární
      - polypózní
      - non-polypózní
    - nehereditární (sporadický)

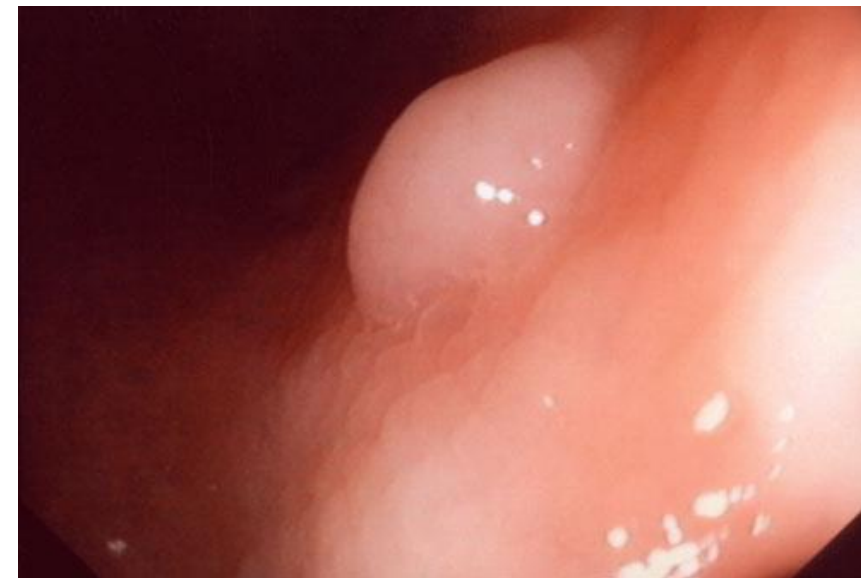
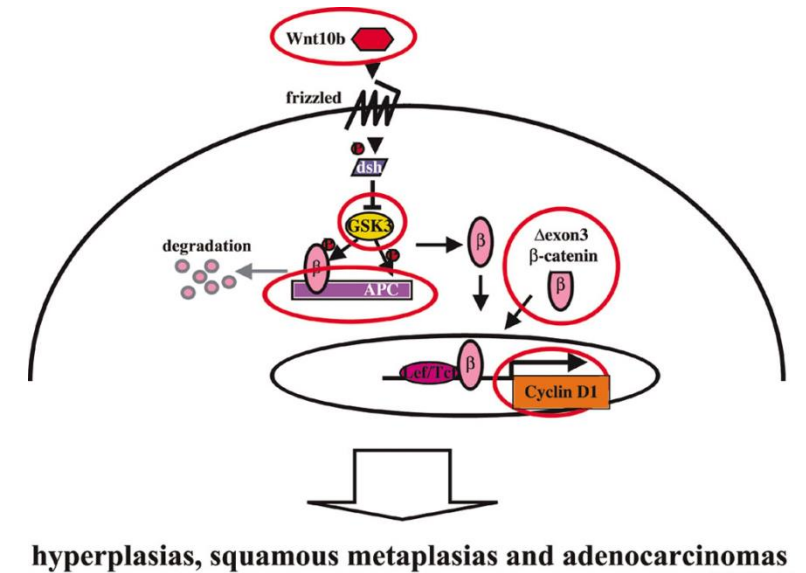
# Ulcerózní kolitida

- max. incidence 20 – 40. rok věku
- typicky bílá rasa, severní gradient
- zánět je limitován na sliznici
  - zánět začíná na spodině Lieberkuhnových krypt. tl. střeva (infiltrace imun. bb.)
    - zejm. rektum a sigmoideum
  - hyperemie sliznice, abscesy v kryptách a ulcerace, krvácení, zánětl. pseudopolypy, event. striktury
- průběh onemocnění
  - periodický = exacerbace a remise (průjem, krvácení, bolest, teploty)
  - extraintestinální manifestace (5 – 15%): polyarthritida, osteoporosa, uveitida, cholangitida
  - chronicky anemie, striktury, hemoroidy, karcinom



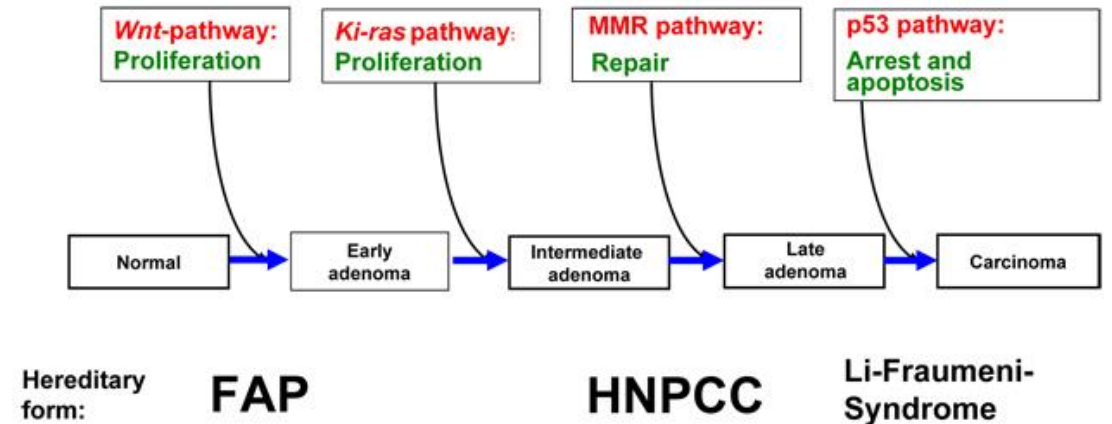
# Polypy tlustého střeva

- polyp = jakákoliv léze prominující do lumen střeva
- typy
  - ojedinělé
  - mnohočetné
    - familiární adenomatózní polypóza (FAP)
      - autozomálně dominantní
      - prekanceróza, polypy v pubertě, karcinom po 30. roce
      - polypy zejm. v rektu ale i ileu
      - mutace APC genu (Wnt dráha)
    - Gardnerův syndrom
    - juvenilní polypóza
- etiologie
  - hyperplazie buněk
  - na terénu zánětu
  - neoplastické
    - benigní
    - maligní



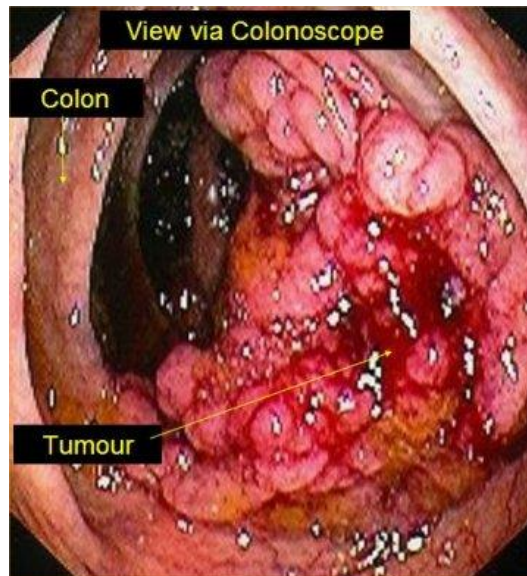
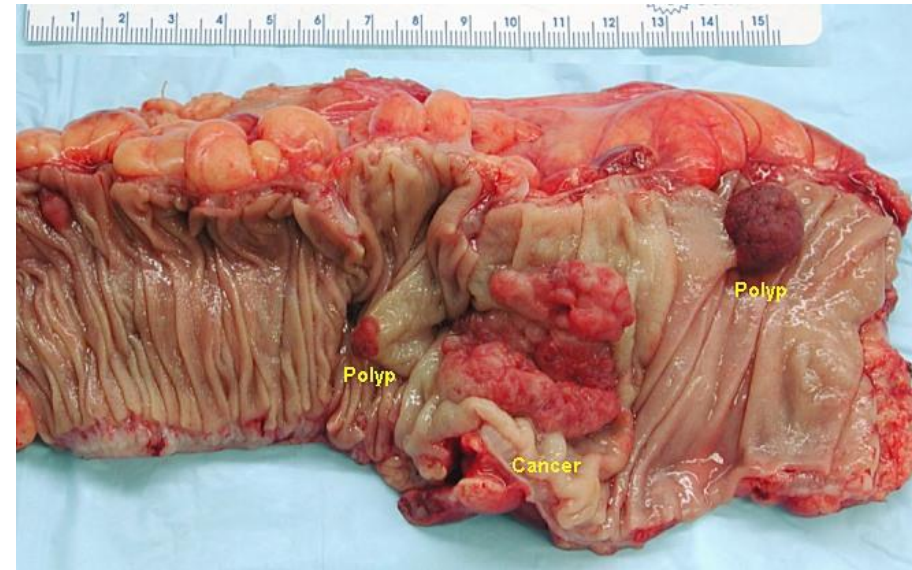
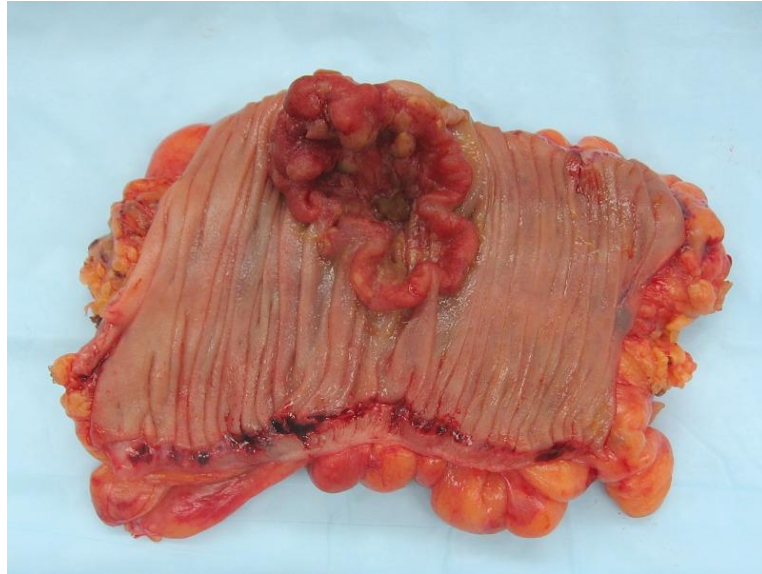
# Nádory tlustého střeva

- benigní
  - adenom (adenomatózní polyp)
  - fibrom
  - leiomyon
  - hemangiom
- maligní
  - lymfom
  - karcinoid
  - karcinom
    - hereditární
      - polypózní
        - FAP (mutace APC genu)
        - Gardnerův sy. aj.
      - non-polypózní
        - HNPCC neboli Lynchův syndrom (mutace mismatch repair genů)
        - Li-Fraumeni syndrom (mutace p53 genu)
    - nehereditární (sporadický) – **nejčastější nádor vůbec**



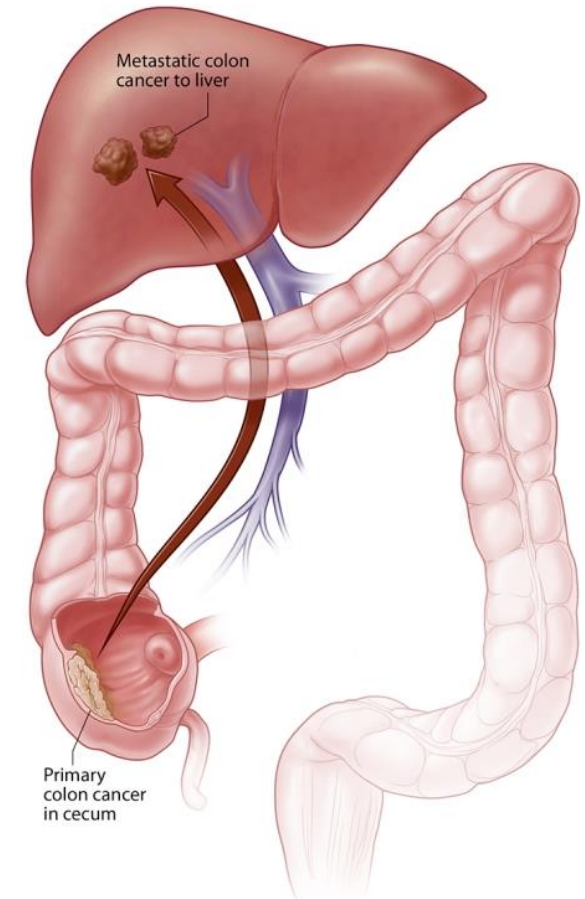


# Kolorektální karcinom



# Kolorektální karcinom

- karcinogeneze ve střevě probíhá pozvolna v důsledku expozice dietním karcinogenům a příp. genetické dispozice jedince
- rizikové faktory
  - věk, genetika, polypy, střevní záněty, zácpa, dieta, kouření
- příznaky
  - krvácení, krev ve stolici
  - změna střevní peristaltiky
    - průjem
    - zácpa
    - tenesmus
  - střevní obstrukce
  - bolest
  - mimostřevní
    - jaterní metastázy
      - žloutenka, bolest, cholestáza = acholická stolice
    - hematologické
      - sideropenická anemie, trombózy
    - únava
    - teploty
    - nechutenství, váhový úbytek



- stadia
  - 0 in situ
  - I prorůstá do stěny
  - II zasaženy lok. lymf. uzliny
  - III vzdálené metastázy
  - IV



