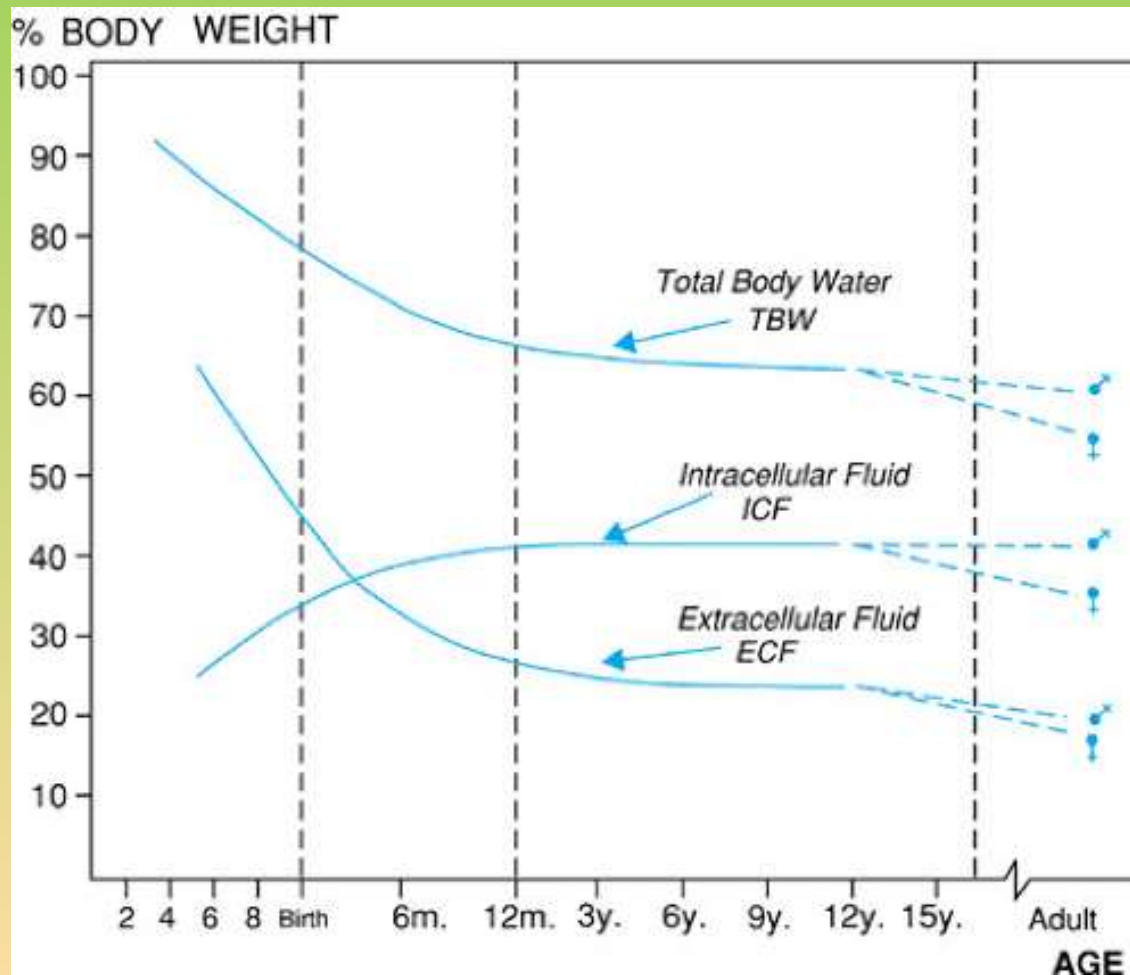


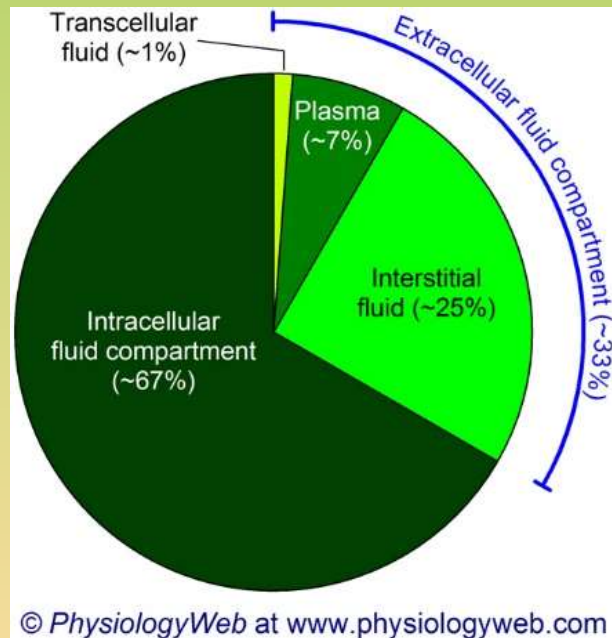
Poruchy osmolarity a iontové rovnováhy

Celková tělesná voda – věk a pohlaví



Kompartmenty tělesné vody

- Intracelulární tekutina (ICT – cca 2/3)



- Extracelulární tekutina (ECT – cca 1/3)
 - Plazma
 - Intersticiium
 - Lymfa má složení odpovídající intersticiální tekutině
 - Transcelulární tekutina (CSF, nitrooční tekutina, patologicky výpotky)
 - Z funkčního hlediska sem lze zařadit i primární moč

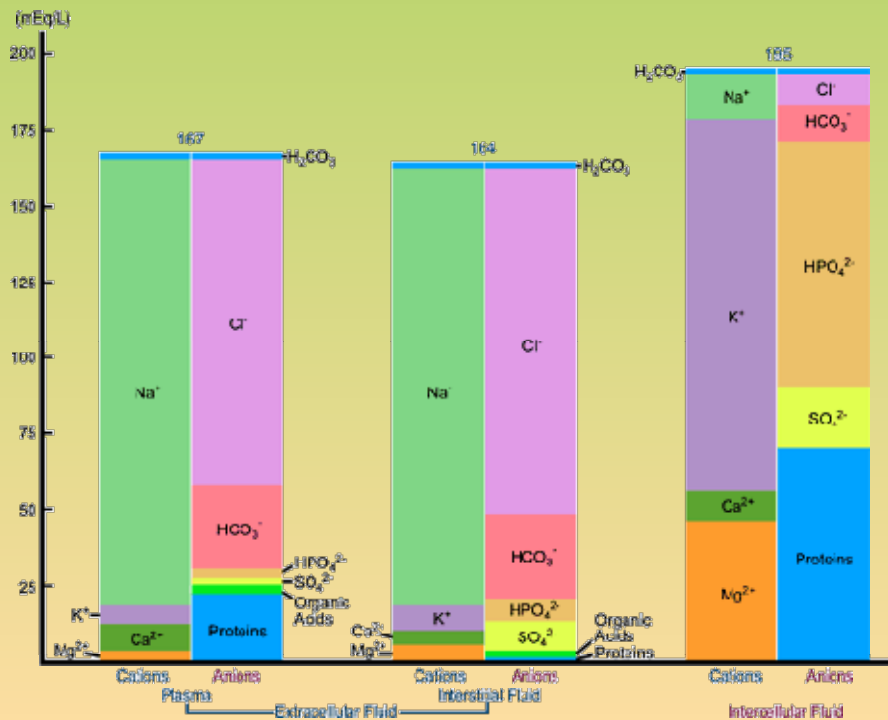
Složení ICT a ECT

ICT: více proteinů, K^+ , Mg^{2+} , fosfáty ($H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$); Ca^{2+} je umístěno ve specializovaných kompartmentech

ECT: Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^- (alkaličtější prostředí)

v plazmě je více proteinů než v intersticiu a transcelulární tekutině

Stejná osmolarita (285-295 mosmol/l – část proteinů + fosfátů v ICT je nerozpustná, na kationtové straně hlavně Mg^{2+} ; v ECT pouze malé množství Ca^{2+} a proteinů)

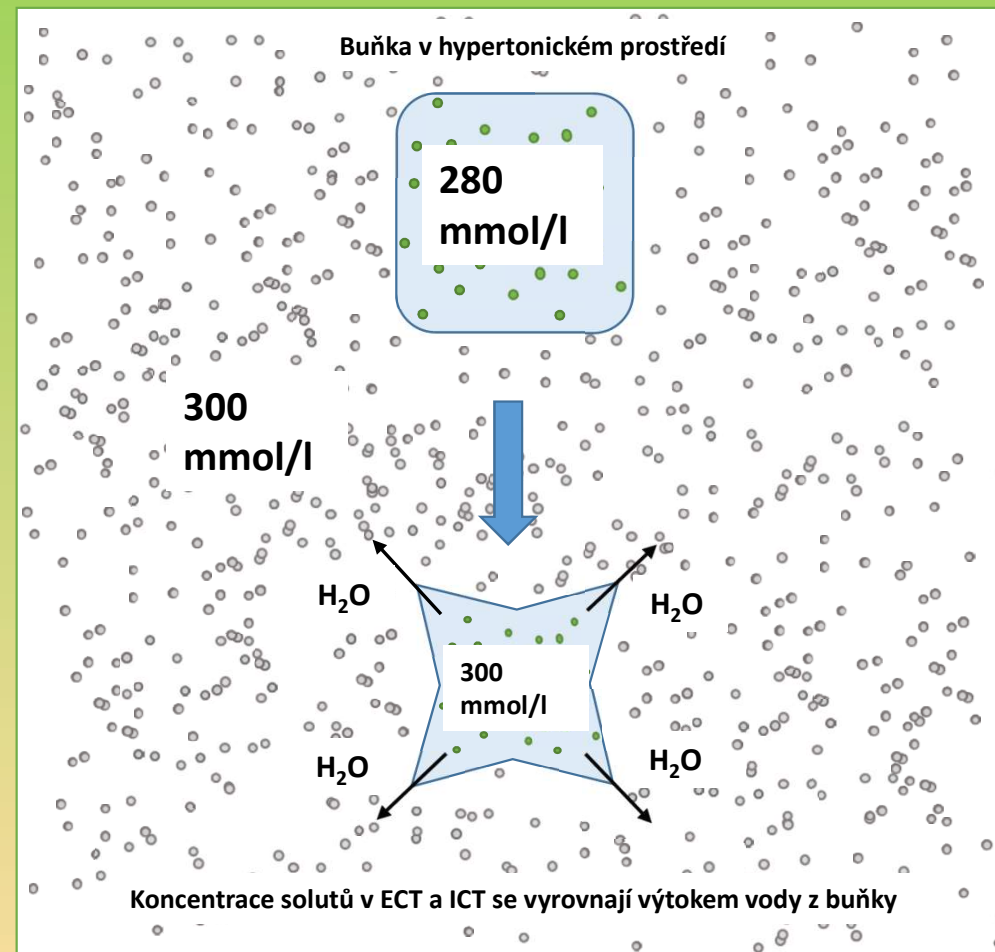
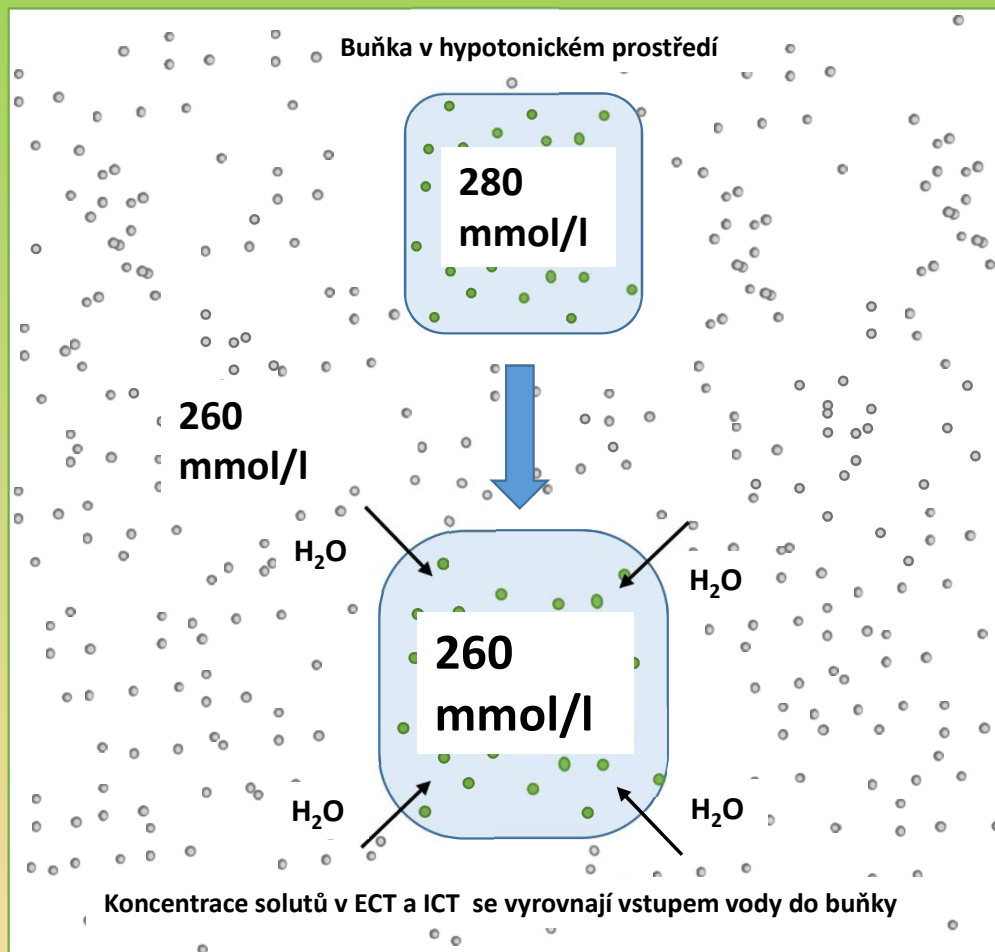


Parameter	ECF	Plasma	CSF
Na^+ (mEq/l)	136-145	150	147
K^+ (mEq/l)	3.5-5	4.6	2.9 (0.62)
Ca^{2+} (mEq/l)	3.4	4.7	2.3 (0.49)
Mg^{2+} (mEq/l)	1.50-2.5	1.6	2.2 (1.39)
Cl^- (mEq/l)	110-118	105.0	120 (1.14)
HCO_3^- (mEq/l)	22-28	24.8	25.1
pH	7.35-7.45	7.38-7.42 A-WB	7.4
P_{O_2} (mmHg)	35	75-100 A-WB	42
P_{CO_2} (mmHg)	39.5	35-45 A-WB	50.2
Glucose (mg/ml)	70-110	70-110	64
Osmolality (mOsm $kg^{-1} H_2O$)	280-296	280-296	289
Temperature ($^{\circ}C$)	36.6-37.3	37.0	37.7

A-WB: Arterial whole blood; ECF (extracellular fluid) and CSF (cerebrospinal fluid) values different from plasma are indicated in bold font.

• Agnati et al., 2017

Osmóza – přesun vody při změně osmolarity



○ Extracelulární soluty

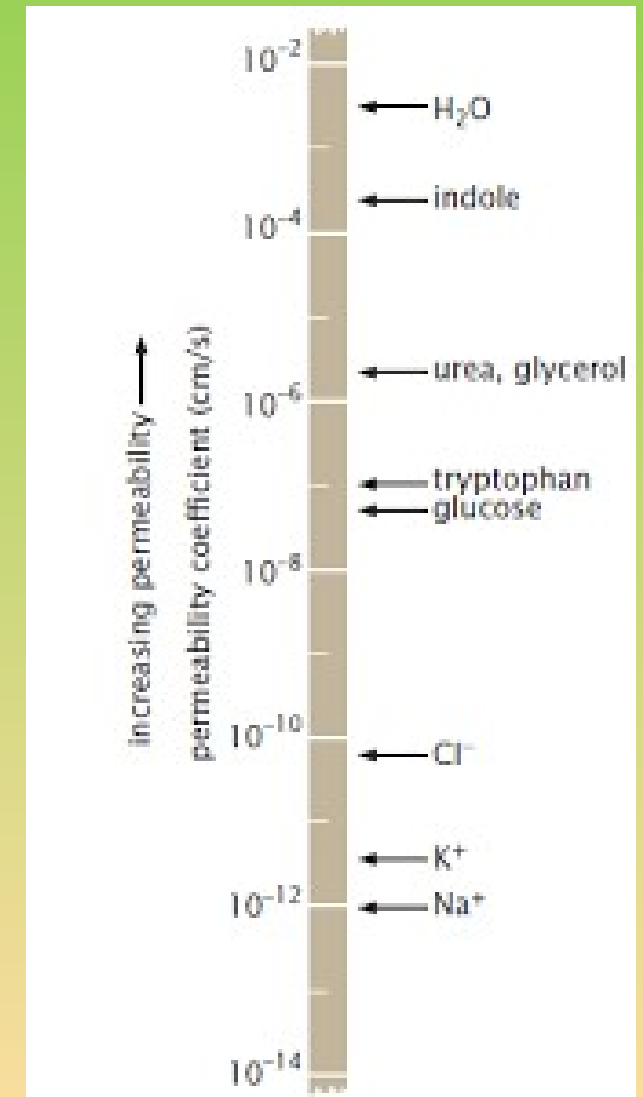
● Intracelulární soluty

Osmolarita a osmolalita

- Osmolarita – koncentrace osmoticky aktivních částic (na jednotku objemu)
 - 1 mol NaCl disociuje na 1 mol Na⁺ a 1 mol Cl⁻ a má tak stejnou osmolaritu jako 2 moly glukózy
- Osmolalita – podobné, ale na jednotku hmotnosti
 - U zředěných vodných roztoků lze v praxi zaměnit
- Osmotický tlak – $\pi = R.T.\Sigma(c.i)$
- Odhad celkové osmolarity z koncentrací plazmatických solutů: 2Na⁺ + 2 K⁺ + urea + glukóza
 - tj. dvojnásobek plazmatických kationtů + neutrální látky
 - na aniontové straně platí princip elektroneutrálnosti: Cl⁻ a další anionty jsou dorovnávány HCO₃⁻ a naopak, s důsledky pro ABR, ne však pro osmolaritu
 - hlavním faktorem osmolarity plazmy je tedy natrémie

Tonicita (efektivní osmolarita)

- Osmolarita solutů, které nepřecházejí přes membránu a generují tak osmotický tlak (tj. jsou osmoticky aktivní)
- Dobře přechází:
 - Krevní plyny – nepolární
 - Etanol
 - Urea – polární, ale hojnost kanálů (podobně jako voda)
 - umělá fosfolipidová dvojvrstva: $\sigma=0,95$
 - většina membrán a stěna kapilár: $\sigma<0,1$
 - hematoencefalická bariéra: $\sigma=0,5$ (cave rychlá korekce urémie při dialýze → edém mozku)
- Buňky obsahují řadu osmoticky aktivních aniontů a musejí vydávat energii na $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ ATP-ázu, která udržuje stejnou tonicitu na obou stranách membrány

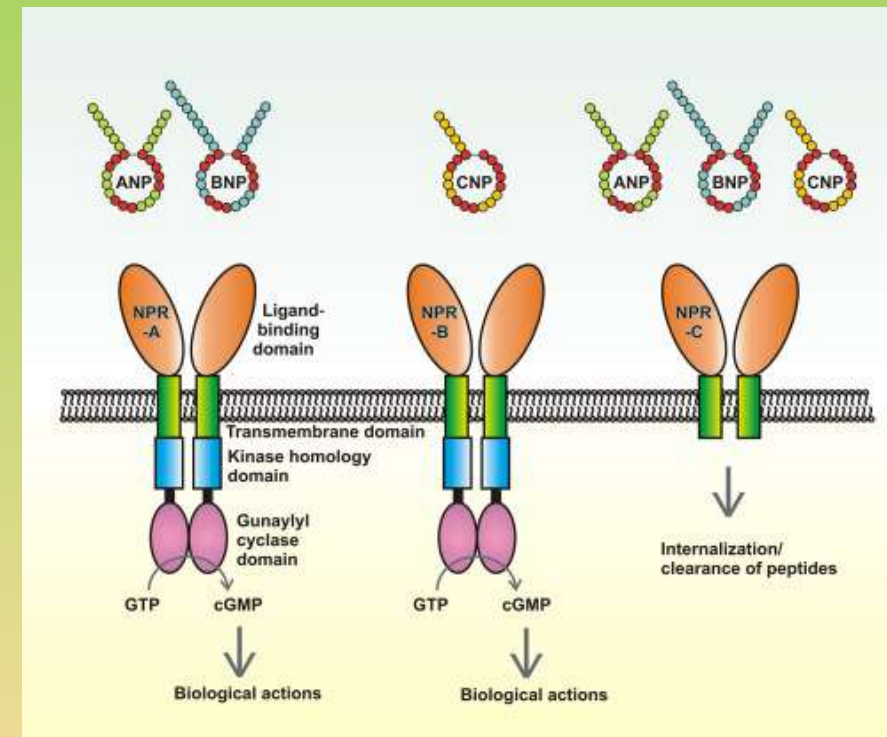


Regulace osmolarity a cirkulujícího volumu

- RAAS (hl. angiotensin II/III a aldosteron) – primárně zvyšuje cirkulující volum při zachování osmolarity (\uparrow Na^+ i voda), zároveň vazokonstrikce
- ADH (V2 receptory) – primárně snižuje osmolaritu reabsorbí čisté vody ve sběrném kanálku ledvin (\uparrow voda), zároveň vazokonstrikce (vysoké hladiny – šok)
- Natriuretické peptidy – snižují cirkulující volum (\downarrow Na^+ i voda), zároveň vazodilatace

Natriuretické peptidy

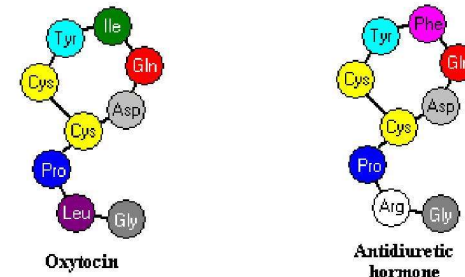
- ANP – skladován v granulech srdečních síní – „látka rychlé reakce“ při \uparrow žilním návratu
- BNP – převážně kardiomyocyty komor (a mozek), bez zásob, dlouhý eliminační poločas – chronické srdeční selhání (marker)
- CNP – cévní endotel – pouze vazodilatace, nemá natriuretické účinky
- Urodilatin – alternativní (delší) transkript genu pro ANP, parakrinní působení v ledvinách



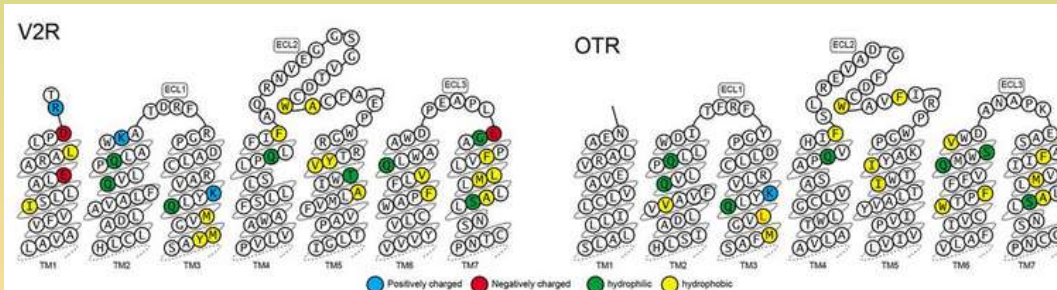
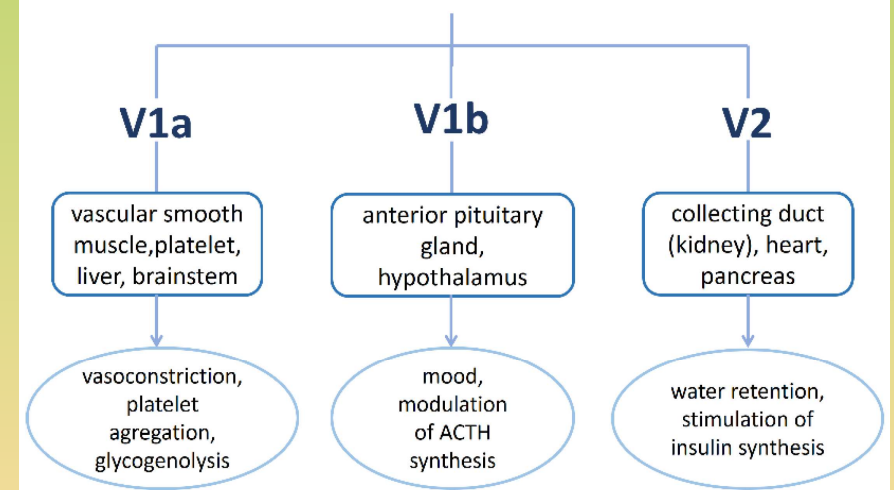
Antidiuretický hormon

- Spolu s oxytocinem tvořen v nucleus supraopticus (SON) a nucleus paraventricularis (PVN), uvolňován z neurohypofýzy (oba hormony fungují i jako neurotransmitery se vztahem k sociálnímu chování)
- Hypotalamický "osmostat" a ADH
 - reaguje na 1% odchylky od normy
 - produkci ADH tlumí
 - snížení osmolarity, alkohol, chlad
- Pro osmotickou a objemovou rovnováhu mají význam především V2 receptory

Chemical Structures of Oxytocin and Vasopressin

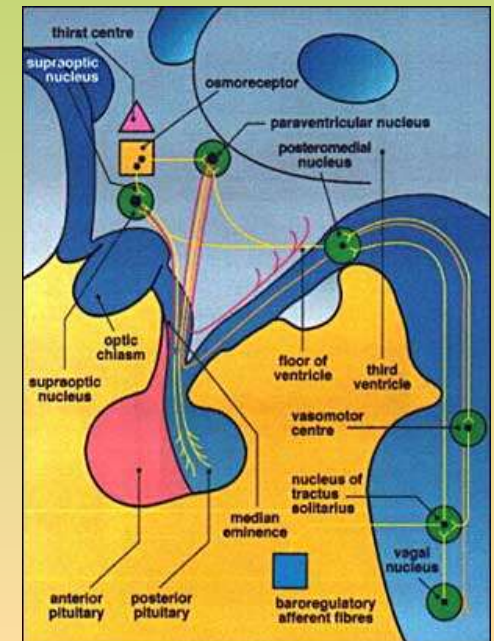
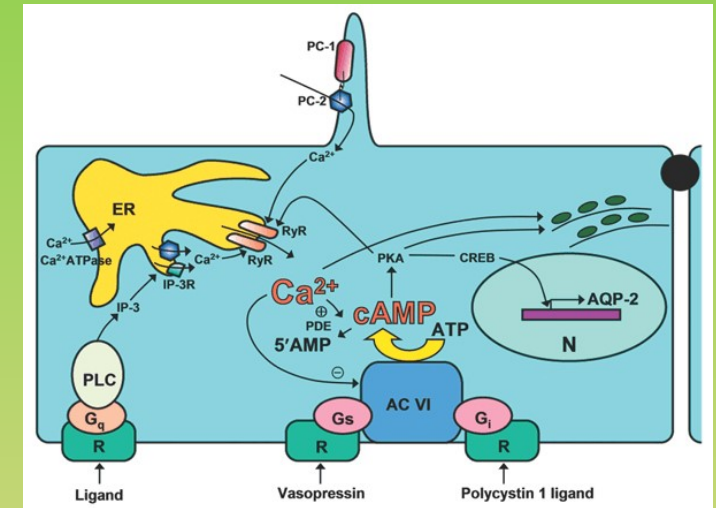
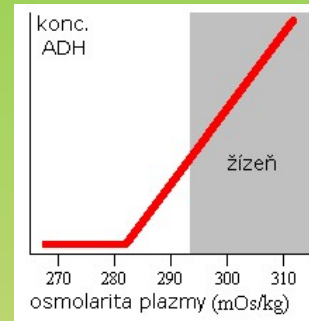


AVP



Diabetes insipidus (DI)

- (a) centrální DI
 - při poškození >85% ADH-produkujících neuronů PVN a SON nebo neurohypofýzy = ↓ ADH
- (b) renální DI
 - z důsledku mutací v genech pro ADH-receptory (V2) nebo aquaporin-2 = ↑ ADH
 - diuréza až 20l/den (↓↓ osmolarita moči / ↑ osmolarity plazmy)
 - hypernatremie ($\text{Na} > 145 \text{ mmol/l}$)
 - pocit žízně a příjem tekutin může DI kompenzovat
 - ale při poruše příjmu tekutin nebo poruše pocitu žízně (hypodipsie, adipsie) hrozí dehydratace



SIADH

- Euvolemičtí/hypervolemičtí hyponatremičtí pacienti s nádorem mají výrazně zvýšený intracelulární volum, zatímco extracelulární volum může být normální nebo mírně zvýšený kvůli syndromu „**inappropriate antidiuretic hormone (SIADH)**“.
- ADH podporuje vychytávání vody v distálním tubulu vazbou na V2 receptor. Mechanismus žízně utlumen - (u laboratorních zvířat zástava příjmu tekutin, lidské pacienti obvykle pijí i při nízké osmolaritě).
- SIADH se nejčastěji rozvíjí u tumorů plic, pleury, tymu a mozku (např. 10% až 45% pacientů s malobuněčným plicním karcinomem má příznaky SIADH).
- Iatrogenní příčiny (cytostatika)

Hyper- a hypovolémie

- Hypervolémie

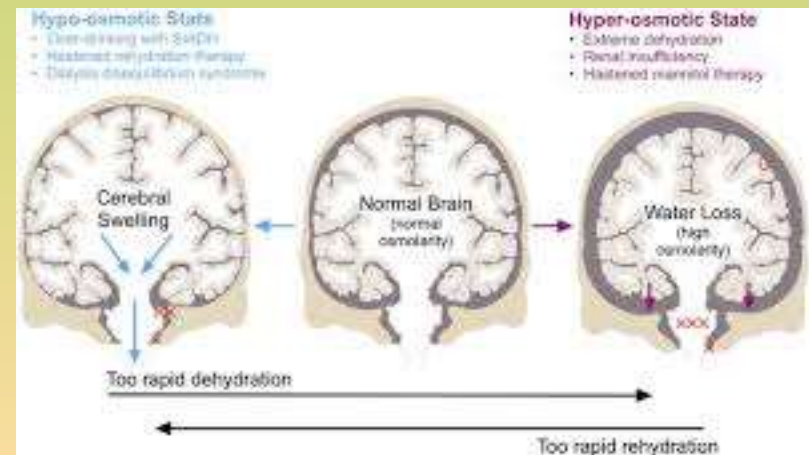
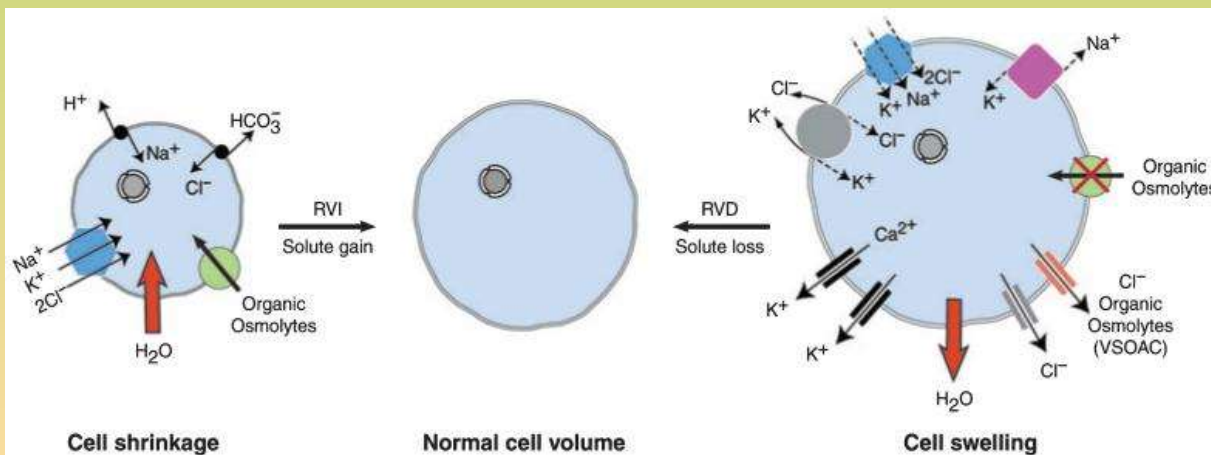
- systémové edémy
- plicní edém
- hypertenze

- Hypovolémie

- ztráta kožního turgoru
- hypotenze, šok
- selhání ledvin (prerenální;
urea:kreatinin > 100:1)

Poruchy tonicity a CNS

- Jako každé buňky se i neurony a glie v hypotonickém prostředí nafouknou (hrozí edém mozku) a v hypertonickém srašťí (hrozí demyelinizace)
- U chronických poruch dokáží neurony rozdíl osmolarity (tonicity) kompenzovat zvýšeným zadržováním, nebo naopak vylučováním osmoticky aktivních solutů
- Při rychlé korekci poruch osmolarity (NaCl, kličková diuretika) hrozí přesun vody opačným směrem a porucha opačného charakteru



Poruchy volumu a tonicity - příčiny

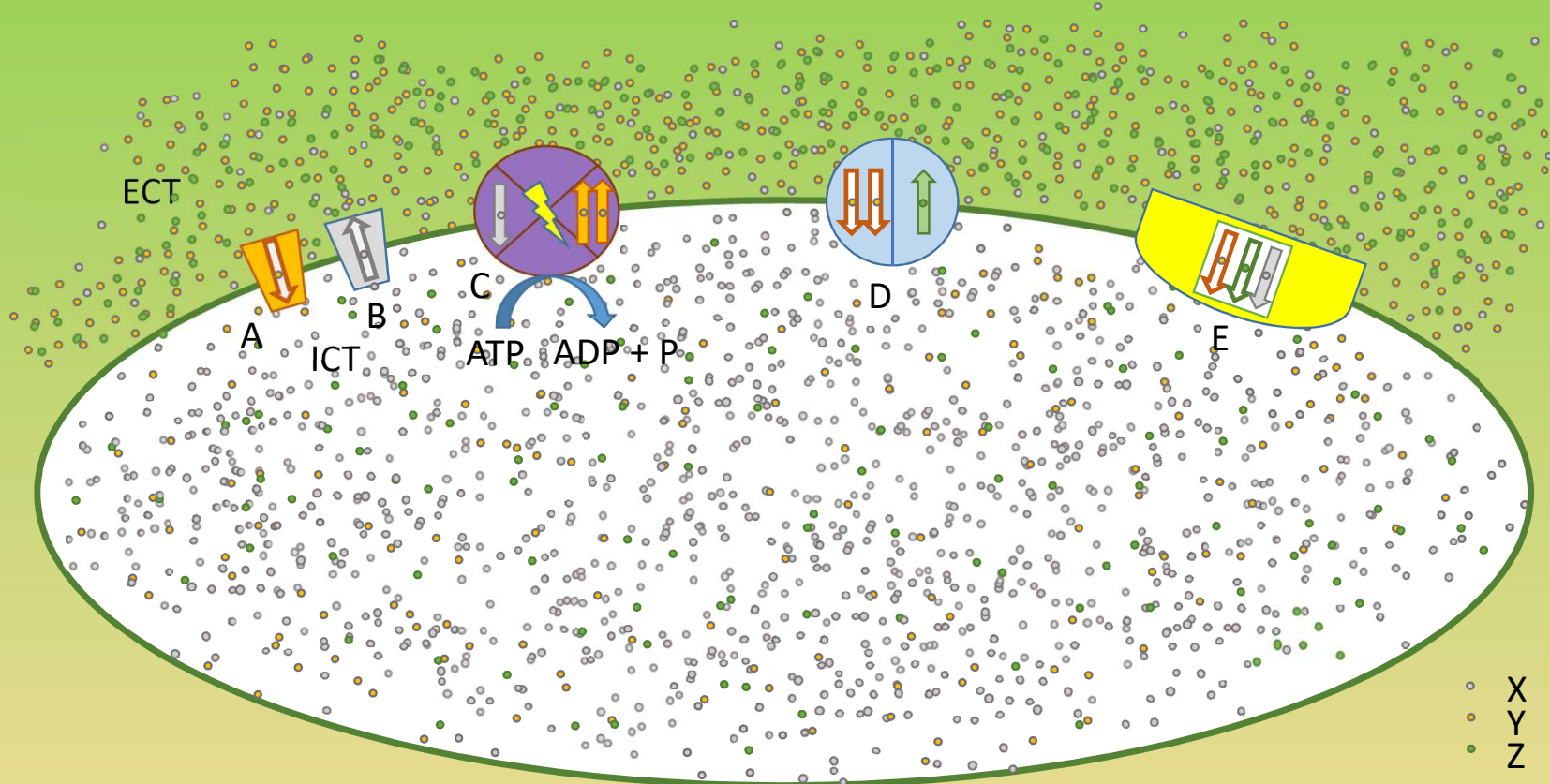
- Hypoosmolární hyperhydratace
 - Psychogenní polydipsie, SIADH, infúze glukózy → metabolizace Glc
- Izoosmolární hyperhydratace
 - Srdeční selhání, selhání ledvin, iatrogenní – izotonické iontové roztoky
- Hyperosmolární hyperhydratace
 - Selhání ledvin, hyperaldosteronismus, vysoký přísun NaCl
- Hypoosmolární dehydratace
 - Addisonova choroba, předávkování diuretiky (kličkovými), absence NaCl v potravě
- Izoosmolární dehydratace
 - Krvácení, popáleniny, ascites, těžké (sekreční) průjmy
- Hyperosmolární dehydratace
 - Nedostatečný příjem vody, diabetes insipidus, diabetes mellitus, osmotická diuretika (manitol), průjmy

Hlavní ionty v ICT a ECT

ion	Plasma [mmol/l]	ICT [mmol/l]
Na ⁺	140	10
K ⁺	4,5	140
Ca ²⁺ *	2,5	10 ⁻⁵
Mg ²⁺ *	1	8
Cl ⁻	100	4
H ₂ PO ₄ ⁻ /HPO ₄ ²⁻ *	1	40
HCO ₃ ⁻	30	10

- * zahrnuje ionizovanou i vázanou formu

Příklady membránových transportů



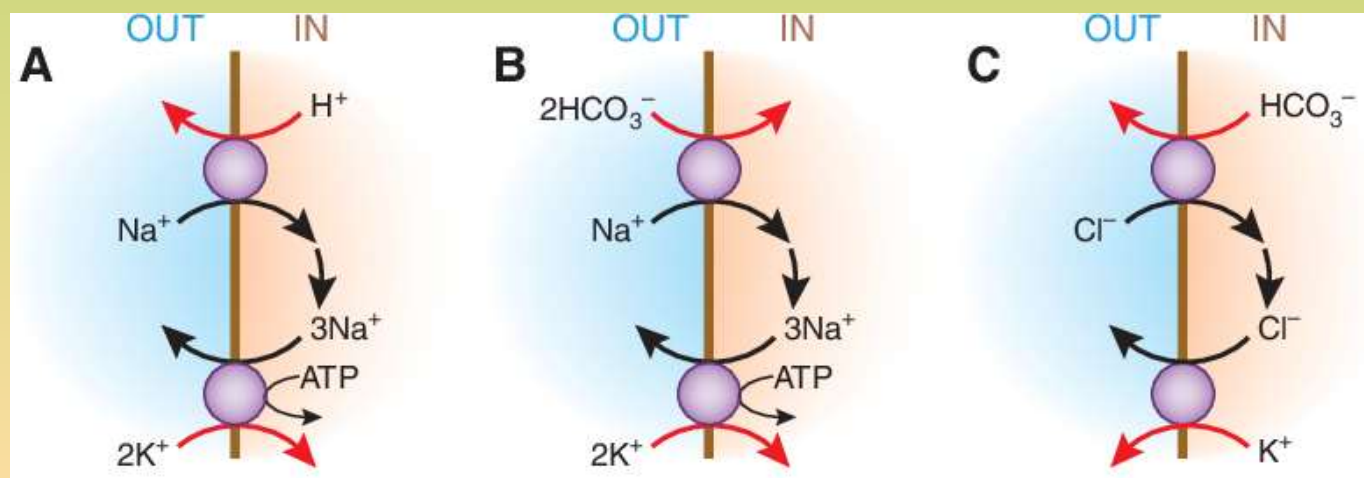
A a B jsou příklady membránových kanálů umožňujících difúzi látek X a Y podle jejich elektrochemických gradientů. C je iontová pumpa vyměňující soluty X a Y v opačném směru (právě díky její činnosti je X intracelulárním solutem a Y extracelulárním). D odpovídá sekundárně aktivnímu výměníku (antiportu) směřujícímu ionty Y za ionty Z, které se takto přesouvají proti svému elektrochemickému gradientu (podmínkou je dostatečný gradient iontů Y). Konečně E je kotransportérem, v němž se spolu s ionty Y a Z, které jím prochází podle elektrochemického gradientu, „sveze“ iont X proti němu. I tady je primárním zdrojem energie iontová pumpa vytvářející dostatečný gradient iontu Y. V praxi můžeme za X dosadit např. draslík, za Y sodík a za Z chlór nebo vápník.

Draslík

- Nejhojnější intracelulární kationt (98% intracelulárně)
- Nejochotněji přestupuje buněčnou membránu
- Koncentrační gradient je udržován Na^+/K^+ ATPázou
- Extra/intracelulární distribuce je regulována hormony (inzulin, adrenalin, aldosteron) a pH (viz dále)
- Celkové množství K v organismu závisí především na funkci ledvin
- Jak hyper-, tak hypokalémie jsou častými poruchami vnitřního prostředí a obě jsou proarytmogenní

Draslík a ABR

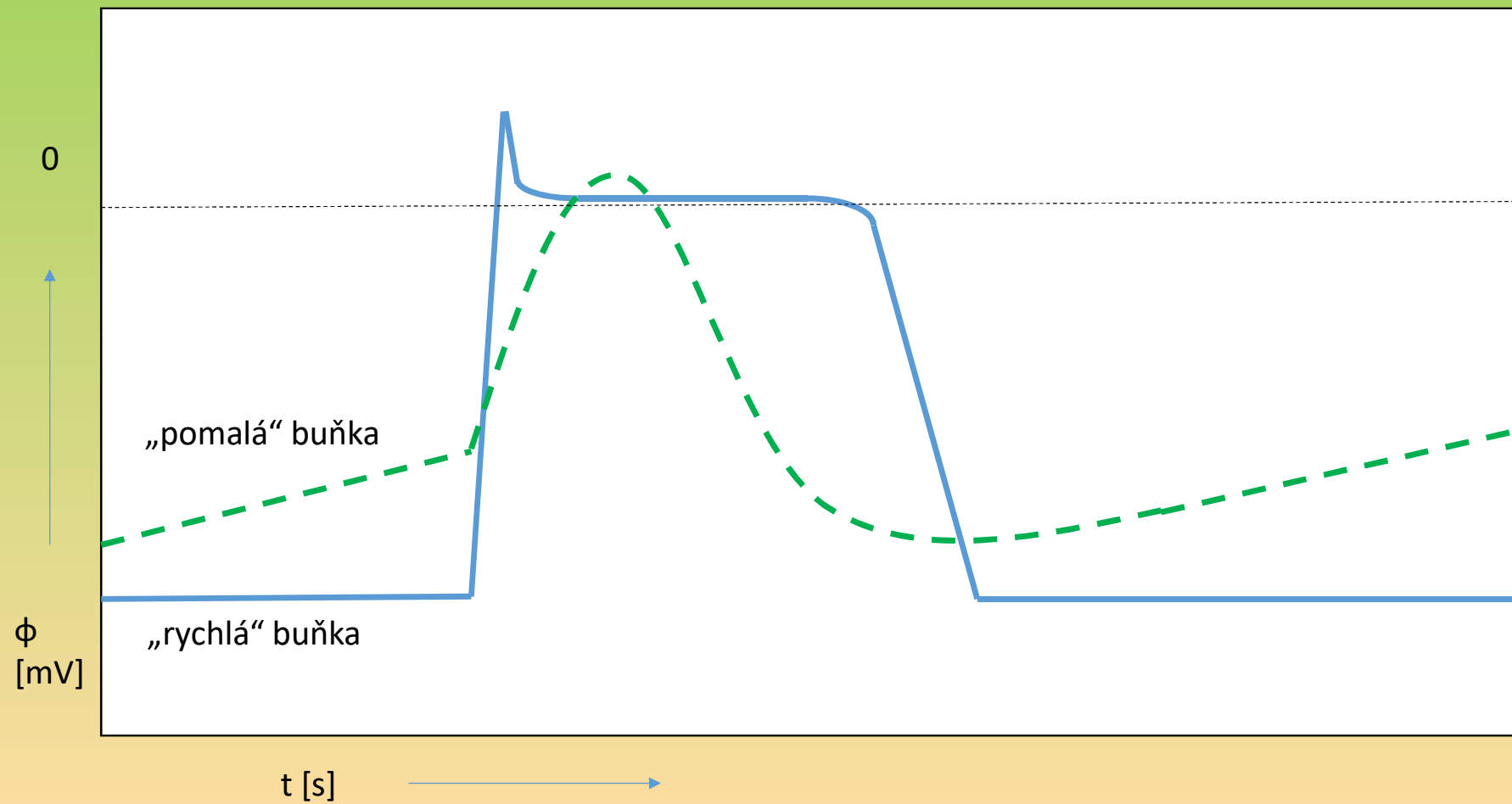
- Transcelulární výměna K^+/H^+ , případně symport $K^+ + HCO_3^-$, fungují jako svého druhu pufrční systém umožňující vázat/uvolňovat H^+ ionty při zachování elektroneutality
- V praxi je zvýšená nabídka H^+ v cirkulaci spojená s přesunem K^+ z buněk a naopak
- Analogicky může např. hypokalémie při hyperaldosteronismu vést k metabolické alkalóze
- Pozor při rychlé korekci poruch ABR – např. při chronické respirační acidóze kompenzují ledviny hyperkalémií zvýšeným vylučováním K^+ a po korekci tak hrozí hypokalémie při přesunu K^+ do buněk (a posthyperkapnická alkalóza při vylučování HCO_3^-)



Draslík a membránový potenciál

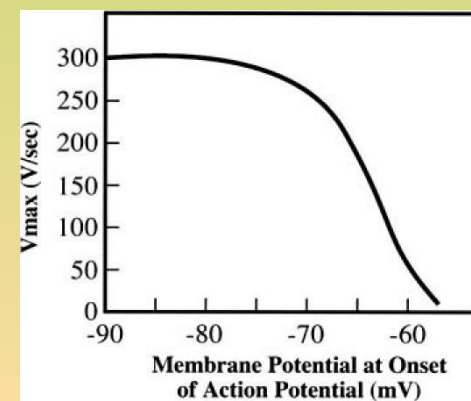
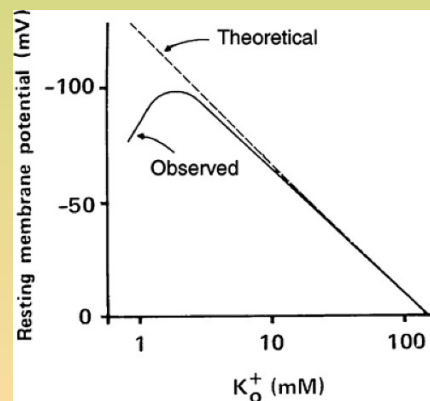
- Kladně nabitý, intracelulární iont: \uparrow koncentrace \rightarrow snížení polarity membrány (více, než odpovídá změně plazmatické koncentrace – analogie umyvadla spojeného hadicí s bazénem)
- Řada funkčně odlišných typů K^+ kanálů
- Draslík různými mechanismy zvyšuje propustnost K^+ kanálů
 - přímá vazba
 - kompetice s Mg^{2+} , který kanály uzavírá
 - změny exprese a translokace

Membránový potenciál kardiomyocytu



Efekt na sodíkové kanály

- Mírná hyperkalémie – snažší excitace
- Výrazná hyperkalémie – trvalá blokáda části Na⁺ kanálů
 - Zpomalení převodu
 - Nakonec prahové napětí „uteče“ membránovému a dochází k nemožnosti depolarizace
- Mírná hypokalemie – hyperpolarizace
- Výrazná hypokalemie – chybí substrát pro Na/K ATP-ázu → polarita klesá, snažší excitace



Draslík – shrnutí hlavních efektů na EKG

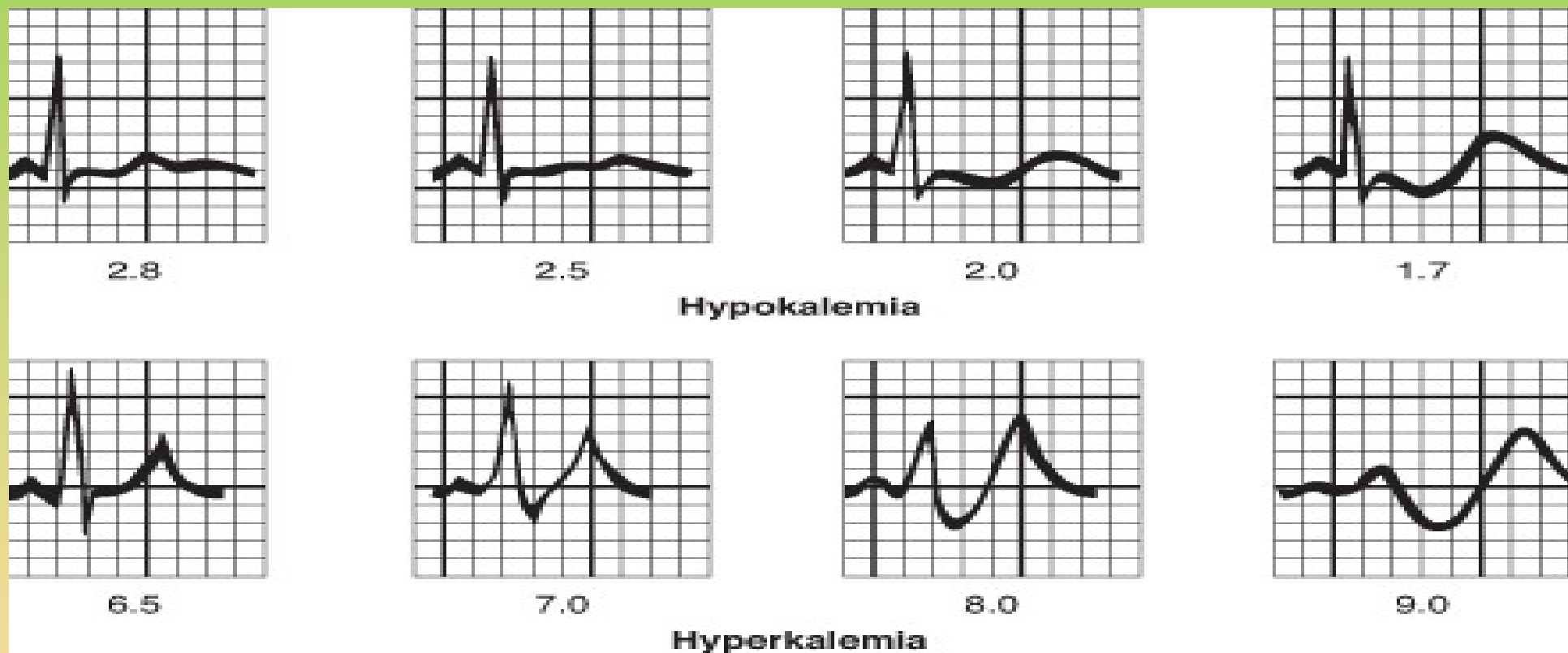
- Hyperkalémie

- Hrotnatá T vlna (dif. dg. superakutní stadium IM)
- Rozšíření QRS (s T vlnou až sinusoidní vlna)
- Rozšíření, zploštění až vymizení P-vlny (ale dlouho sinusový rytmus)
- Zpočátku vyšší excitabilita, později snižena, až zástava v diastole (srdce je depolarizované oproti normálnímu stavu)
- ↑ riziko re-entry (↑ rozdíly rychlostí převodu)

- Hypokalémie

- Zploštělá, rozšířená T vlna
- Patologické U (zpožděná repolarizace), prodloužení QT (QU) intervalu
- EAD, torsades de pointes
- Někdy hrotnaté P
- ↑ riziko re-entry (↑ rozdíly refrakterní fáze)
- Excitabilita nejprve nižší (hyperpolarizace), později zvýšená

Změny EKG při hypo- a hyperkalémii



Periodická svalová paralýza při hypo- a hyperkalémii

- 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

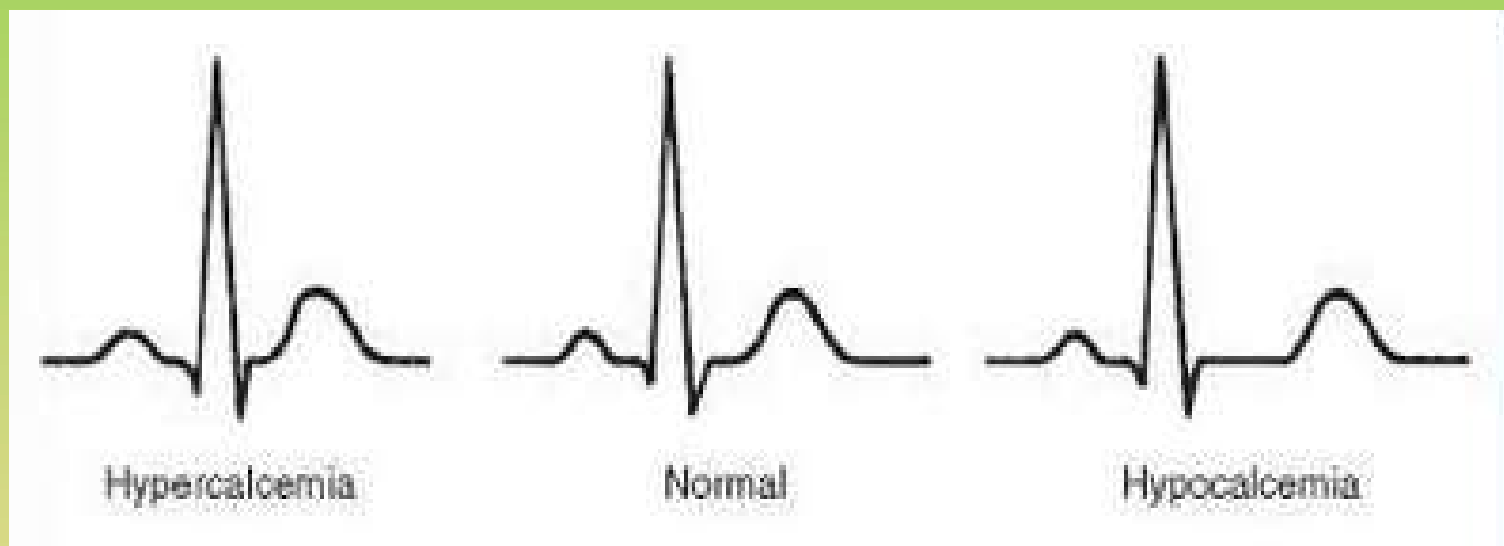
Vápník

- Ion, který je spouštěčem svalového stahu
- V cytoplazmě je přítomen ve velmi nízkých koncentracích, což je spojeno s velmi vysokým gradientem na buněčné membráně (1:5000)
- V kardiomyocytu a buňce příčně pruhovaného svalstva je ve vysokých koncentracích v sarkoplazmatickém retikulu
- Kardiomyocyt (a buňka hladkého svalu) disponuje specifickými Ca^{2+} -kanály, které hrají zásadní úlohu ve fázi 2 (plateau), pacemakerové funkci a převodu pomalými buňkami
- Tyto kanály mohou být blokovány specifickými léčivými za účelem zpomalení srdeční akce a/nebo vasodilatace

Vápník a membránový potenciál

- Extracelulární iont – dostává klidové napětí do zápornějších hodnot
 - Více než odpovídá koncentraci, protože Ca^{2+} se váže na membrány a koncentruje se v jejich blízkosti
- V rámci akčního potenciálu Ca^{2+} uzavírá vápníkové (a chloridové) kanály, což zkracuje fázi 2 → během repolarizace je Ca^{2+} odčerpáváno z cytoplazmy
 - důležité pro udržení kalciové homeostázy v buňce
 - u extrémní hyperkalcémie může fáze 2 zcela chybět
 - U hypokalcémie opačný efekt
- Mechanické efekty
 - Extrémní hyperkalcémie: spouštěná aktivita (DAD), zástava v systole (velmi vzácně)
 - Extrémní hypokalcémie: spouštěná aktivita (EAD), hypokalcemická kardiomyopatie, akutní srdeční selhání

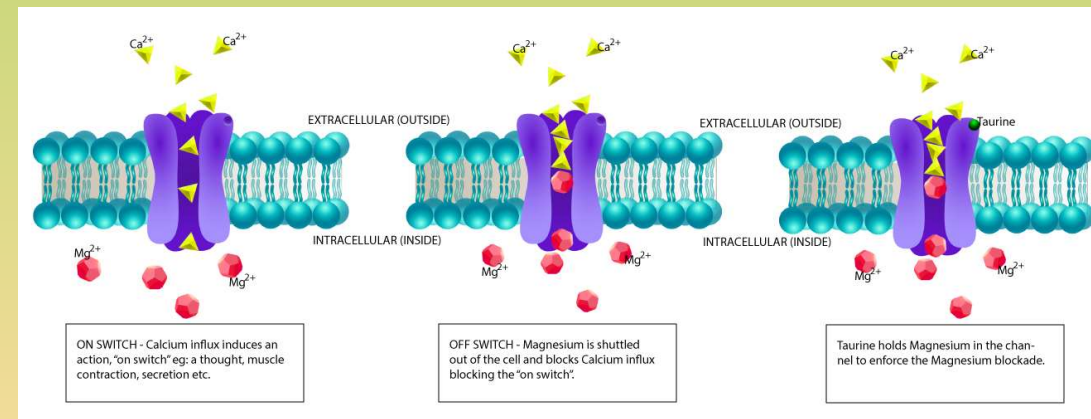
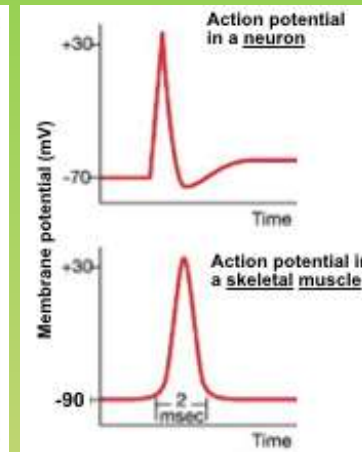
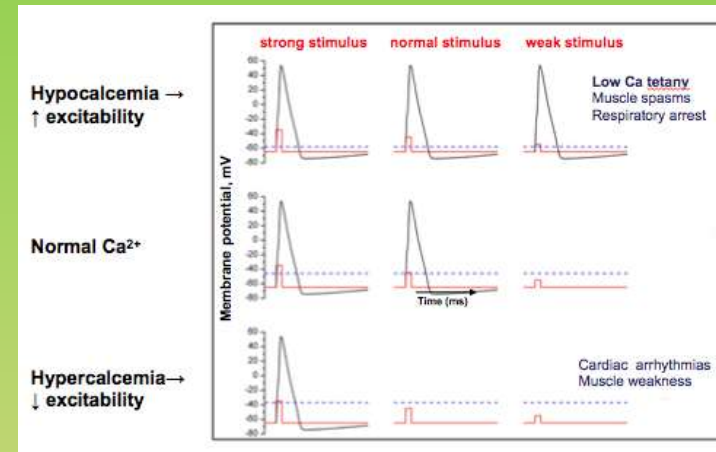
EKG u změn plazmatické koncentrace vápníku



- Proloužení QT intervalu je dáno především fází 2 (u draslíku fází 3)
- Při blokádě vápníkových kanálů dominují především převodní blokády v AV a/nebo SA uzlu

Vápník a tetanie

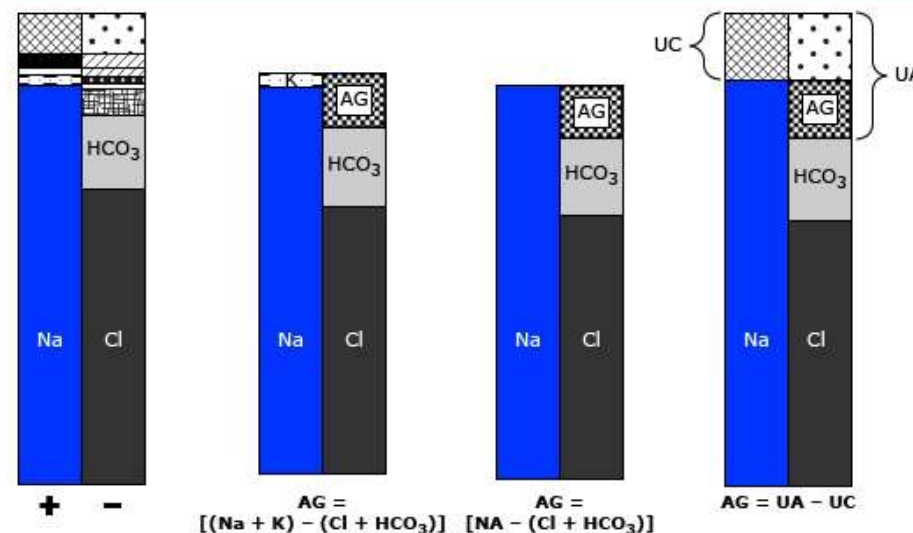
- Neurony mají normálně menší rozdíl mezi klidovým a prahovým potenciálem než myocyty
- Při poklesu Ca^{2+} dochází k posunu membránového potenciálu lokálně do kladnějších hodnot a spontánním depolarizacím nervů/svalů
- Buňka kosterního svalu má krátkou refrakterní fázi a ke kontrakci dochází prakticky až po jejím skončení – nový impuls tedy může přijít už během kontrakce
- Dochází tak k sumaci svalových záškubů
- K tetanii dochází i při alkalóze, kdy se snižuje ionizovaná frakce Ca^{2+} (Ca^{2+} kompetuje s H^+ ve vazbě na proteiny) nebo při $\downarrow \text{Mg}^{2+}$, kdy se snižuje Ca^{2+} v extracelulárním prostoru (lokálně i systémově při $\downarrow \text{PTH}$)
- U hyperkalcémie naopak snížená dráždivost, hyporeflexie až kóma (obdobně acidóza a $\uparrow \text{Mg}^{2+}$)



Chlór a ABR

- Princip elektroneutality: kladný náboj v plazmě = záporný náboj
- Kationtová strana: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}
 - Relativně fixní, regulace spíše dlouhodobá
- Aniontová strana: Cl^- , HCO_3^- , proteiny, fixní kyseliny
 - Silný vztah k ABR
- Chlór sám je ve vodném roztoku plně ionizován a nepůsobí jako donor nebo akceptor H^+
 - Ale HCO_3^- a fixní kyseliny (součást anion gap) ano

Anions - Cations and the anion gap



Hyper- a hypochlorémie

- Sama o sobě není problém, klíčové jsou koncentrace Na^+ a HCO_3^-
- Jsou-li změny Cl^- doprovázeny odpovídajícími adekvátními změnami Na^+ ve stejném směru, jedná se primárně o poruchu osmolarity
 - Např. ztráta čisté vody, $\text{DI} \times \text{SIADH}$
 - Nedochozí ke změně HCO_3^- a anion gap
- Naopak „čistá“ změna Cl^- (bez Na^+) je vždy doprovázená změnami dalších aniontů
- „Čistá“ hypochlorémie $\rightarrow \uparrow \text{HCO}_3^-$, metabolická alkalóza
 - Mentální bulimie, sekreční průjmy s vysokými ztrátami Cl^- , Bartterův syndrom při nedostatečnosti $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ kotransportéru v ledvinách
- „Čistá“ hyperchlorémie $\rightarrow \downarrow \text{HCO}_3^-$, metabolická acidóza
 - Rychlé podání hyperchloremického izotonického roztoku („fyziologický roztok“ má 154 mmol/l Na^+ i Cl^- , Cl^- se tak zvyšuje rychleji než Na^+)

Sekundární „čistá“ hyper- a hypochlorémie

- „dorovnává“ změny HCO_3^- nebo anion gap (princip elektroneutrality)
- Hyperchlorémie
 - Renální tubulární acidóza – ztráty HCO_3^-
 - Hyperparathyreóza – ztráty fosfátového aniontu
- Hypochlorémie
 - Posthyperkapnická alkalóza po rychlé korekci globální respirační insuficience ($\uparrow\text{HCO}_3^-$)
 - Diabetická ketoacidóza – zvýšení ketolátek (součást anion gap) se ztrátami Cl^- i HCO_3^-