

**Univerzita Karlova v Praze**

2. lékařská fakulta

Klinika rehabilitace a fyzikálního lékařství

Bc. Miroslav Zůna

**ZMĚNY TERMICKÉHO PRAHU U PACIENTŮ  
LÉČENÝCH PRO HYPOTHYREÓZU**

Diplomová práce

Vedoucí práce: Mgr. Hana Marčíšová

Praha 2013

Jméno a příjmení autora: Bc. Miroslav Zůna

Název diplomové práce: Změny termického prahu u pacientů léčených pro hypothyreózu

Pracoviště: Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství

Vedoucí diplomové práce: Mgr. Hana Marčíšová

Rok obhajoby diplomové práce: 2013

Abstrakt:

Poruchy funkce štítné žlázy jsou společně s diabetem nejčastějším endokrinologickým onemocněním nejen u nás ale i na světě. Myopatie a neuropatie u tyreopatií jsou v odborné literatuře zmiňovány, nicméně patofyziologické procesy nejsou prozatím objasněny. Naše diplomová práce se zaměřuje na dysfunkci tenkých nervových vláken u pacientů s hypothyreózou. K vyhodnocení stavu tenkých nervových vláken, která by měla být postižena jako první, používáme vyšetření termického čítí a stanovujeme tak termický práh pro teplé a chladné podněty v různých lokalitách. Hypothyreotičtí pacienti vykazují ve většině měřených lokalit vyšší termický práh než je tomu u kontrolní skupiny, tyto výsledky však nejsou signifikantní. Signifikantní změnu termického čítí pro chladný podnět prokazujeme v lokalitě tenar. Pacienti s hypothyreózou také vykazují vyšší míru nepřesnosti detekce termických podnětů. Větší počet signifikantních závěrů není možno dosáhnout zřejmě pro malý počet probandů zúčastněných v naší studii nebo z důvodu probíhající terapie a z ní vyplývajícího euthyreózního stavu.

Klíčová slova: štítná žláza, hypothyreóza, termický práh, myopatie, neuropatie tenkých vláken, termické čítí

Souhlasím s půjčováním diplomové práce v rámci knihovních služeb.

Author's first name and surname: Miroslav Zůna, BA.

Title of the master thesis: Changes of thermal thresholds in patients treated with hypothyroidism.

Department: Department of Physiotherapy and Sports Medicine

Supervisor: Hana Marčíšová, MA.

The year of presentation: 2013

Abstract:

Disorders of thyroid gland together with diabetes are most common endocrine diseases in Czech Republic and worldwide, too. Myopathy and neuropathy, caused by reduced amount of thyroid hormones, are mentioned in current literature, however pathophysiological mechanisms stay unclear. To evaluate the state of small nerve fibers that should be affected first, we use thermal threshold testing, setting the thermal threshold for warm and cold stimuli in different locations. Patients with hypothyroidism show in most of the measured locations higher thermal threshold than that of the control group, however these results are not significant. Significant change of thermal sensation of cold stimulus is demonstrated in location thenar. Patients with hypothyroidism also have a higher degree of inaccuracy detection of thermal stimuli. A greater number of significant conclusions can not seem to reach for a small number of probands participating in our study or due to ongoing therapy and the resulting normal state of thyroid hormones.

Keywords: thyroid gland, hypothyroidism, thermal threshold, myopathy, small fibre neuropathy, thermal sense

I agree the thesis paper to be lent within the library service.

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci zpracovala samostatně pod vedením Mgr. Hany Marčíšové, uvedl všechny použité literární a odborné zdroje a dodržoval zásady vědecké etiky. Dále prohlašuji, že stejná práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 31. 7. 2013

.....

#### Poděkování autora

Děkuji Mgr. Haně Marčíšové za cenné rady a návrhy při vedení a zpracování diplomové práce a MUDr. Radimu Mazancovi, Ph.D. z Neurologické kliniky FN v Motole za přístrojové zaštitění při realizaci výzkumu v rámci diplomové práce. Dále děkuji panu Lubomíru Štěpánkovi za pomoc při statistickém zpracování dat a výsledků diplomové práce.

## OBSAH

<b>1</b>	<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>ÚVOD .....</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>ŠTÍTNÁ ŽLÁZA .....</b>	<b>10</b>
3.1	ANATOMIE .....	11
3.2	FYZIOLOGIE .....	14
3.2.1	<i>Metabolismus jodu .....</i>	<i>14</i>
3.2.2	<i>Řízení sekrece štítné žlázy .....</i>	<i>16</i>
3.2.3	<i>Hormony štítné žlázy .....</i>	<i>18</i>
3.2.4	<i>Syntéza a sekrece hormonů štítné žlázy .....</i>	<i>18</i>
3.2.5	<i>Transport thyroideálních hormonů .....</i>	<i>20</i>
3.2.6	<i>Účinky hormonů štítné žlázy .....</i>	<i>21</i>
3.2.6.1	Všeobecný kalorigenní účinek .....	22
3.2.6.2	Vliv na kardiovaskulární aparát .....	22
3.2.6.3	Vliv na neuromuskulární aparát .....	23
3.2.6.4	Vliv na kostní aparát .....	24
3.2.6.5	Ostatní vlivy indukované T <sub>3</sub> a T <sub>4</sub> .....	24
<b>4</b>	<b>HYPOTHYREÓZA .....</b>	<b>25</b>
4.1	ETIOLOGIE .....	25
4.1.1	<i>Primární hypothyreóza .....</i>	<i>27</i>
4.1.2	<i>Sekundární a terciární hypothyreóza .....</i>	<i>28</i>
4.1.3	<i>Syndrom rezistence na thyroideální hormony .....</i>	<i>28</i>
4.2	SUBKLINICKÁ HYPOTHYREÓZA .....	29
4.3	VYŠETŘENÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY .....	29
4.3.1	<i>Anamnéza .....</i>	<i>30</i>
4.3.2	<i>Fyzikální vyšetření .....</i>	<i>30</i>
4.3.3	<i>Klinické příznaky a projevy .....</i>	<i>33</i>
4.3.4	<i>Laboratorní vyšetření .....</i>	<i>33</i>
4.3.4.1	Struma .....	34
4.3.4.2	Kretenismus .....	35
4.3.4.3	Orgánové příznaky .....	37
4.3.4.4	Myxedémové koma .....	38
4.3.4.5	Neuromuskulární poruchy .....	38
4.4	PREVENCE A TERAPIE .....	38
4.4.1	<i>Screening prekoncepční a těhotenský .....</i>	<i>39</i>
4.4.2	<i>Farmakoterapie .....</i>	<i>40</i>
<b>5</b>	<b>NEUROMUSKULÁRNÍ APARÁT A HYPOTHYREÓZA .....</b>	<b>42</b>
5.1	PORUCHY PERIFERNÍCH NERVŮ .....	42
5.2	PORUCHY KOSTERNÍHO SVALSTVA .....	47
5.3	SOUHRN SOUČASNÝCH POZNATKŮ .....	52
<b>6</b>	<b>CÍLE PRÁCE .....</b>	<b>55</b>
<b>7</b>	<b>HYPOTÉZY PRÁCE .....</b>	<b>56</b>
<b>8</b>	<b>PRAKTICKÁ ČÁST .....</b>	<b>57</b>
8.1	METODIKA .....	57
8.1.1	<i>Obecná charakteristika souboru .....</i>	<i>57</i>
8.1.2	<i>Thermal Threshold Testing .....</i>	<i>58</i>
8.1.3	<i>Postup měření .....</i>	<i>59</i>
8.1.4	<i>Statistické zpracování .....</i>	<i>2</i>
8.2	VÝSLEDKY .....	61
8.2.1	<i>Chladné (cold) podněty .....</i>	<i>61</i>
8.2.1.1	Infraorbita (C) .....	62
8.2.1.2	Předloktí (C) .....	63
8.2.1.3	Tenar (C) .....	64

8.2.1.4	Tibie (C).....	65
8.2.1.5	Nárt (C).....	66
8.2.1.6	Planta pedis (C).....	67
8.2.2	<i>Teplé (warm) podněty</i> .....	68
8.2.2.1	Infraorbita (W).....	69
8.2.2.2	Předloktí (W).....	70
8.2.2.3	Tenar (W).....	71
8.2.2.4	Tibie (W).....	72
8.2.2.5	Nárt (W).....	73
8.2.2.6	Planta pedis (W).....	74
8.2.3	<i>Lateralita (HypoT)</i> .....	75
8.2.4	<i>Variabilita výsledků skupiny kontrolní a skupiny pacientů léčených pro hypothyreózu</i> .....	76
<b>9</b>	<b>DISKUSE</b> .....	<b>77</b>
<b>10</b>	<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>82</b>
<b>11</b>	<b>REFERENČNÍ SEZNAM</b> .....	<b>83</b>

## 1 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AMK	aminokyselina
Anti-TPO	protilátky proti thyroideální peroxidáze
BAEP	sluchové kmenové potenciály (Brainstem Auditory Evoked Potential)
CDT	termický práh pro studený podnět (Cold Detection Threshold)
CK	kreatinkynáza
CMAP	Compound Muscle Activity Potential
CNS	centrální nervový systém
FSH	folikulostimulační hormon
FT <sub>4</sub>	volná frakce tyroxinu (free thyroxine)
ICCIDD	The International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders
IENFD	intraepidermální hustota nervových vláken (intra-epidermal nerve fibre density)
ICHS	ischemická choroba srdeční
IQ	inteligenční kvocient
kDa	kilodalton
LFN	neuropatie silných vláken (Large Fibre Neuropathy)
LH	luteinizační hormon
MHC	izoforma těžkého myozinu (myosine heavy chain)
MIT	monojodthyronin
mRNA	informační (mediátorová, messenger) ribonukleová kyselina
QST	Quantitative Sensory Testing
PNS	periferní nervový systém
rT <sub>3</sub>	reverzní (neúčinný) trijodthyronin
SCH	subklinická forma hypothyreózy (Subclinical hypothyroidism)
SEP	senzorické evokované potenciály (Sensor Evoked Potential)
SFN	neuropatie tenkých vláken (Small Fibre Neuropathy)
ŠOR	šlacho-okosticový reflex
T <sub>3</sub>	trijodthyronin
T <sub>4</sub>	tyroxin
TBG	tyroxin vázající globulin (thyroxine binding globulin)
TBPA	tyroxin vázající prealbumin (thyroxine binding pre-albumin)
TG	thyreoglobulin
TPO	thyroideální peroxidáza
TRH	thyreotropin stimulující hormon (thyreoliberin)
TSH	thyreotropin
TTT	vyšetření termického prahu (Thermal Threshold System)
UZ	ultrazvuk
VEP	zrakové evokované potenciály (Visual Evoked Potential)
WDT	termický práh pro teplý podnět (Warm Detection Threshold)
WHO	World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)



## 2 ÚVOD

Svalová únava, bolesti kloubů, akrální parestézie. Klinické projevy, se kterými se v průběhu praxe setká každý fyzioterapeut. Jednou z příčin výskytu těchto obtíží může být porušená endokrinní funkce štítné žlázy.

Odhaduje se, že poruchami funkce štítné žlázy je na světě postižena asi dvacetina veškerého obyvatelstva, s převahou 1:4 u ženské populace. Častější výskyt nalézáme v případě syndromu hypofunkce štítné žlázy. Její hlavní příčinou je autoimunitní zánět. Avšak i v dnešním vyspělém světě se najdou místa, kde vážně přísun jódu v potravě a právě v těchto místech je možné nalézt jedince s hypothyreózou v důsledku nedostatečného krytí přísunu jódu potravou.

Snížená sérová hladina hormonů štítné žlázy ovlivňuje metabolismus mnoha orgánových soustav, aparát neuromuskulární nevyjímaje. Jsou pozorovány změny typu svalových vláken, v těžších případech i atrofie. Změny nervových vláken se dotýkají všech typů a spojuje je zhoršená funkce této tkáně. Jsou pozorovány deficity na straně nervosvalového aparátu i po zavedení substituční hormonální terapie.

Cílem diplomové práce je stanovit práh termického cití pro obě termické modality u pacientů léčených pro hypothyreózu a porovnat tyto výsledky s kontrolní skupinou. Předpokládáme postižení vláken tenkých, obdobně jako u diabetu, což se projeví zvýšeným termickým prahem pro obě modality u pacientů s hypothyreózou. Vzhledem k tomu, že se jedná o problematiku málo známou, je důležitou součástí práce také důkladná rešerše o vlivu thyroideálních hormonů na neuromuskulární aparát.

Přínos této problematiky do praxe fyzioterapeuta vidíme v možném záchytu hypothyreózy fyzioterapeutem na základě znalostí počínajících projevů neuropatie tenkých vláken, a tudíž ve stádiu ještě nepoškozených silných somatosenzorických vláken, které jsou-li významně poškozené, negativně ovlivňují kvalitu života.

Přístup k pacientům, u kterých je prokázána snížená funkce štítné žlázy, musí být odlišný. Neakceptování fyzické zátěže plyne z nedostatečné odpovědi kardiorespiračního aparátu, stejně jako v důsledku psychické alterace, ztráty motivace, únavy a v neposlední řadě také algické aferentace (neuropatie slabých vláken, myopatie).

### 3 ŠTÍTNÁ ŽLÁZA

Štítná žláza (*štítnice, thyroidea*), díky svému uložení těsně pod kůží na nápadné přední ploše krku, neunikla již v nejstarších dobách pozornosti lékařů, ale ani umělců a nejširší veřejnosti. Již od starověku existuje řada dokladů o zvětšení štítné žlázy. Doklady najdeme nejen ve spisech vědeckých, ale často i v památkách slovesného nebo výtvarného umění. Víme, že čínští lékaři léčili již v 15. století př. n. l. zduření štítné žlázy popelem z mořských řas a hub. Tento způsob léčby byl užíván později i v Evropě na základě empirie, teprve roku 1812 objevil Curtois vysoký obsah jodu v mořských řasách a houbách. To vysvětluje, proč byla tato léčba účinná. Jodu používáme k léčbě zvětšené štítné žlázy dodnes. Léčbu popelem z mořských řas znovu objevili více než o tisíc let později antičtí lékaři Hippokratovy školy, od nichž se pak učili lékaři celého tehdejšího světa (Němec a kol., 1995; Braverman & Cooper, 2012).

Poznat, k čemu v těle štítná žláza je a jak pracuje, nebylo snadné. Velký starověký lékař Galénos si roku 200 n. l. myslel, že štítná žláza vydává sekret, jehož účelem je mazat hrtan a umožňovat tak řeč. Tato představa se udržela po celá staletí. Skeptický novověk hledal poznání vlastní cestou. První anatomické pitvy mnoho nevysvětlily, a tak i Leonardo da Vinci soudil, že štítná žláza slouží k oddělení průdušnice od klíčních kostí. Stále zjemňovaná pitevní technika a použití lupy a později mikroskopu vedly k poznání, že štítná žláza má charakter žláznatý, že nemá vývod a že je bohatě zásobena cévami (Němec a kol., 1995; Dvořák, 2002).

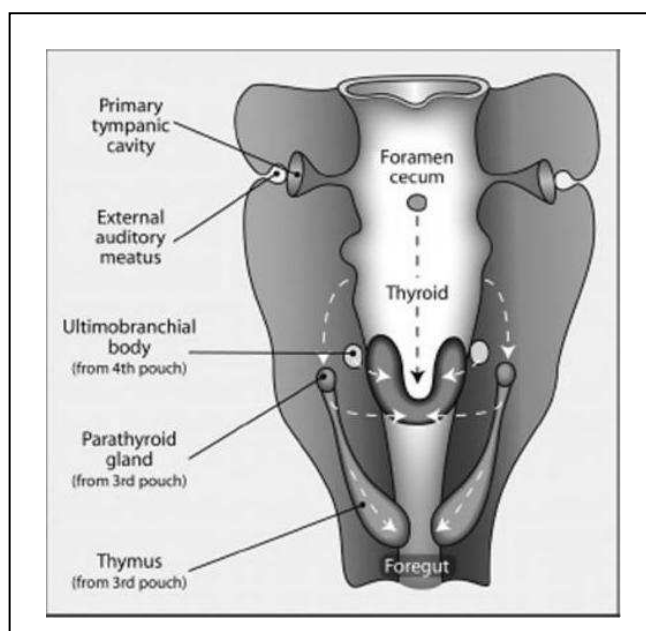
Okolo roku 1800 se objevila představa, že štítná žláza vyrábí nějaký sekret a vydává jej do krve. Roku 1895 byl Baumannem objeven jód ve štítné žláze. O dvacet let později Kendall a Osterberg izolovali jako první na světě tyroxin. Roku 1926 Harrington upřesnil výzkum Kendalla. Dokázal, že molekula tyroxinu obsahuje 4 atomy jódu v jedné molekule a ne prve předpokládané 3 atomy. Téhož roku se Harringtonovi podařilo tento hormon uměle syntetizovat. Výroba takto uměle vytvořeného hormonu však byla drahá a proto se užívalo při léčbě extraktu ze sušené štítné žlázy prasete (do roku 1960). Výroba účinného hormonu ve velkém, a tudíž i ekonomicky výhodném, množství se datuje do roku 1949. Od této doby se používá L-thyroxinu (levothyroxinu) k léčbě strumy a hypothyreózy (Braverman & Cooper, 2012).

Mohutný rozvoj přírodních věd v 19. a 20. století vnesl do lékařství stále se zlepšující metody k poznání stavby lidského těla – světelnou a elektronovou mikroskopii,

chemické a fyzikální vyšetřovací metody včetně použití radioizotopů. Výsledkem nesmírného úsilí tisíců badatelů jsou pak dnešní poznatky o funkci štítné žlázy (Němec a kol. 1995, Plecová, 2007).

### 3.1 ANATOMIE

Štítná žláza vzniká jako vchlípenina ve spodině pharyngu v průběhu 3.týdne gestace (Braverman & Cooper, 2012: 24 embryonální den [E24] začátek migrace, na konečné pozici [konec migrace] E40-50) roste dolů před tracheu, rozděluje se na dva laloky (*lobus dexter et lobus sinister*), které jsou vzájemně spojeny můstkem (*isthmus glandulae thyroideae*). Průběh sestupu štítné žlázy označujeme jako *ductus thyreoglossus*, jeho zbytky pak mohou přetrvávat v dospělosti jako cysty, vyplněné hlenem a vystlané dlaždicovým epitelem.



Obrázek 1 - přední pohled na struktury odvozené z pharynxu (Braverman & Cooper, 2012)

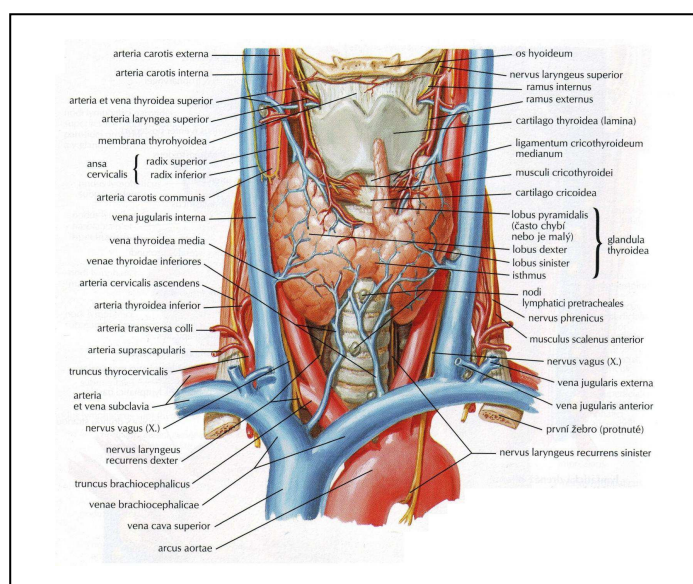
Tělo žlázy je lokalizováno do úrovně C5 až Th1 (isthmus v rozsahu 2 až 4 tracheální chrupavky; viz. Obr.1). Oba laloky mají hruškovitý tvar o délce 2 ½ až 4 cm, šířce 1 ½ až 2 cm a hloubce 1 až 1 ½ cm. Vnitřní plochy laloků jsou přiloženy k boku

hrtanu a trachey a dozadu dosahují až k jícnu. Zevní plochy laloků jsou kryty kaudálními svaly jazyky, k zadním plochám jsou zpravidla přiložena či vnořena 4 příštítná tělíska. Hmotnost žlázy se pohybuje okolo 10 - 20 gramů (hodnoty jsou však značně kolísavé a záleží na několika faktorech, kterými jsou: věk, pohlaví, příjem jódu).

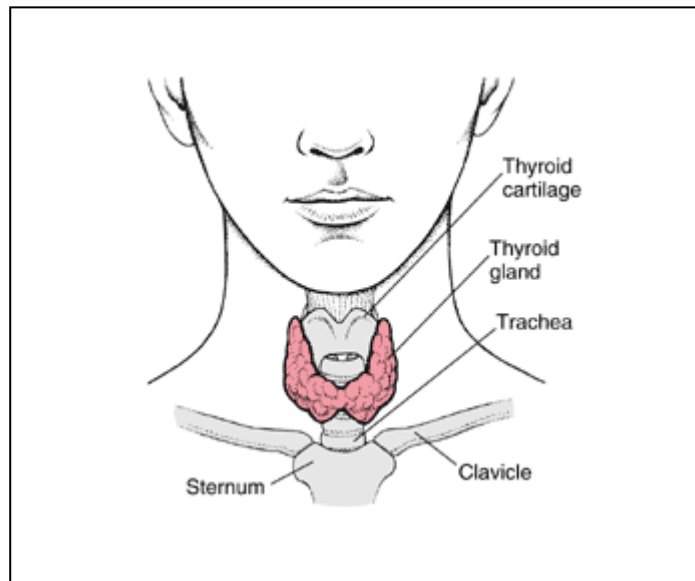
Věk/pohlaví	Normální objem štítné žlázy
6 let	do 4 ml
13 let	do 8 ml
15 – 18 let	do 15 ml
Dospělé ženy	do 18 ml
Dospělí muži	do 22 ml

Tabulka 1 - normální objem št. žlázy (Límanová, 2006)

Thyroidea je bohatě cévně (cestou *a. thyroidea superior et inferior* a *vv. thyroideae superiores, mediae et inferiores*; průtok krve žlázou činí 5ml/g/min) a lymfaticky zásobená. Nervy pro štítnou žlázu přicházejí z krčního sympatiku (*n. cardiacus superior et medius*) a vlákna parasympatiku prostřednictvím *nervus vagus* (Čihák, 2001; Greenspan, 2003; Grim a kol., 2005; Plecová, 2007).

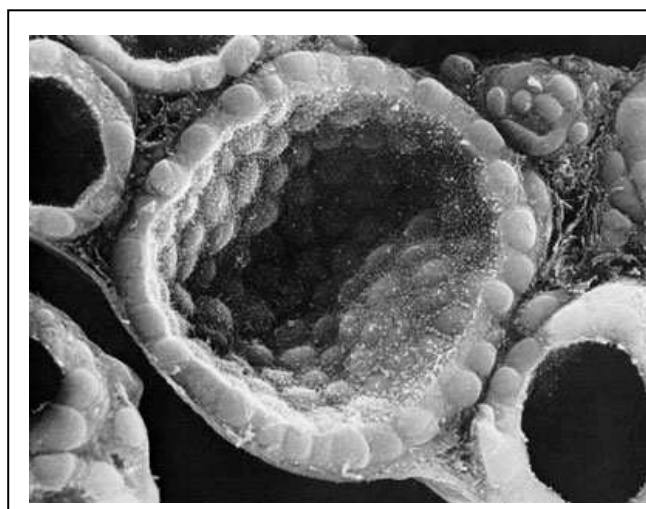


Obrázek 2 - štítná žláza (Netter, 2010)

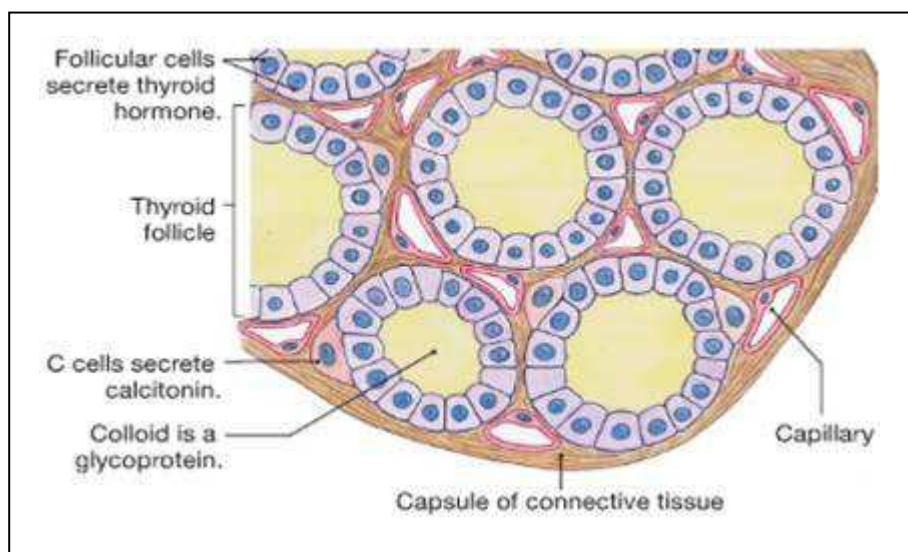


**Obrázek 3 - poloha ŠŽ** (zdroj internet: dostupné na [http://www.merckmanuals.com/media/home/figures/END\\_thyroid\\_gland.gif](http://www.merckmanuals.com/media/home/figures/END_thyroid_gland.gif))

Samotná žláza je tvořena skupinami folikulů různé velikosti, vyplněné koloidem. Tyto buňky jsou v klidovém období ploché a při stimulaci tyreotropním hormonem (TSH) se zvýší. Folikuly jsou tvořeny folikulárními buňkami, které produkují hormony tyroxin (T<sub>4</sub>) a trijodthyronin (T<sub>3</sub>). Ty jsou v podobě molekuly tyreoglobulinu uskladněny v lumen folikulů (jako koloid) a v případě potřeby jsou odtud uvolňovány do krevního řečiště. Koloid tak představuje zásobárnu tyroideálních hormonů. (Greenspan, 2003; Jiskra 2011).



**Obrázek 4 - 3D zobrazení folikulu** (zdroj internet: dostupné na <http://www.vesmir.cz/files/image/id/1599>)



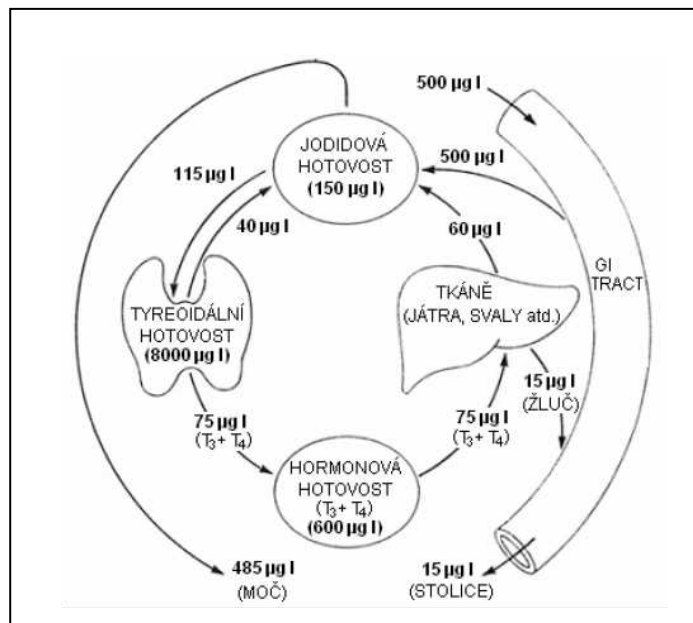
**Obrázek 5 – mikroskopické schéma folikulu** (zdroj internet: dostupné na [http://faculty.pasadena.edu/dkwon/chapter%207&13%20web%20page/CHapter%207%20and%2013\\_files/slide0103\\_image022.jpg](http://faculty.pasadena.edu/dkwon/chapter%207&13%20web%20page/CHapter%207%20and%2013_files/slide0103_image022.jpg))

## 3.2 FYZIOLOGIE

Štítná žláza u obratlovců zastává velmi důležitou funkci v regulaci bio-chemických procesů živé soustavy. U člověka se jedná o největší endokrinní žlázu, která má za úkol sekreci adekvátního množství tyreoidálních hormonů potřebných pro normální funkci tkání. Základním rysem účinků hormonů štítné žlázy je indukce nejen bazálního metabolismu. Organismus je schopen fungovat i bez produktů této žlázy s vnitřní sekrecí, avšak za cenu fyzických a mentálních poruch.

### 3.2.1 METABOLISMUS JODU

Jod je z krve aktivně vychytáván jako ion anorganické soli (*jodid sodný* či *draselný*) a dále zabudováván do složitějších chemických sloučenin, jejichž pomocí je transportován k místu potřeby anebo je ve formě prekurzorů či neaktivní formy skladován pro pozdější utilizaci (Trojan, 2003).

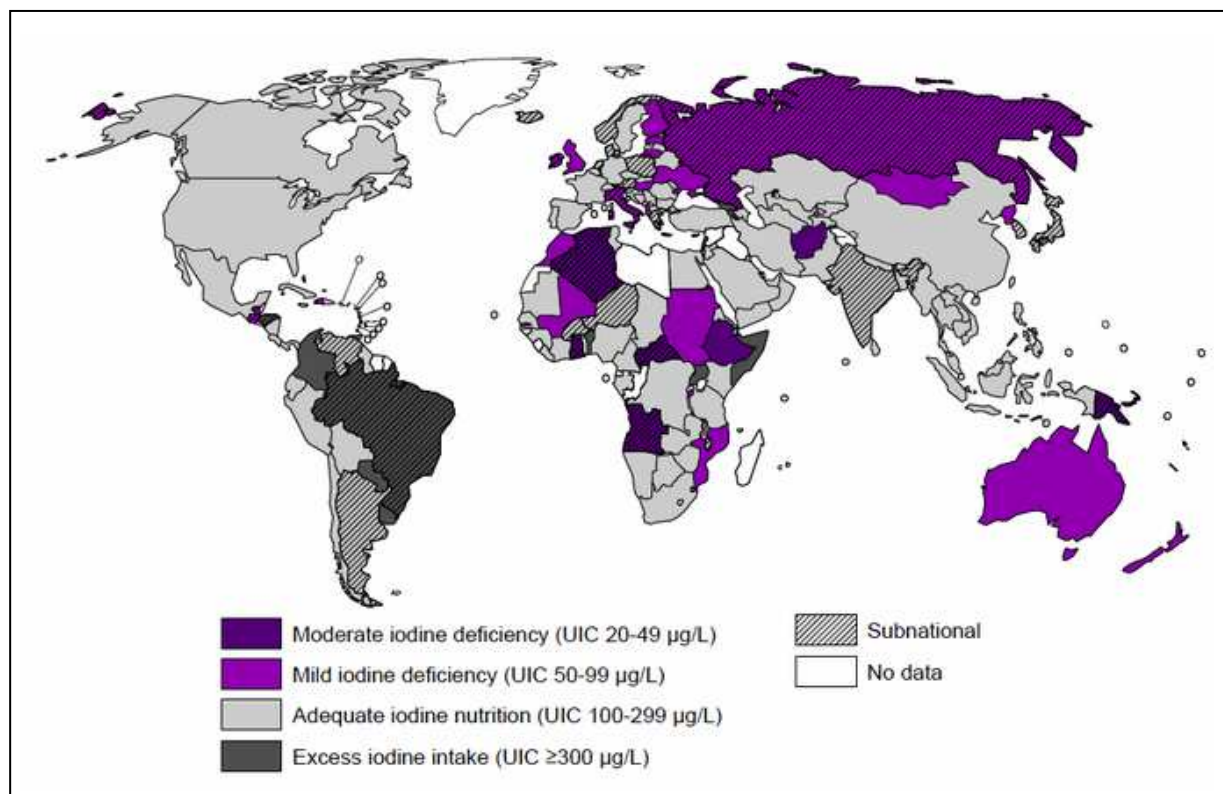


Obrázek 6 - metabolisms jódů (Greenspan, 2003)

Doporučený příjem jodu potravou činí 150 µg/den pro dospělého jedince, 120 µg/den pro dítě a pro těhotné ženy 200 µg/den. Při hodnotách okolo 50 µg/den již není thyroidea schopna pokrýt svou produkcí potřeby organismu. Při dostatečném pokrytí příjmu jodu štítná žláza přijímá 115 µg I<sup>-1</sup> za 24 hodin. Z tohoto množství je 75 µg využito pro syntézu thyreoidálních hormonů a zbytek se vrací zpět do extracelulární tekutiny. Takto zužitkovaný jód v organismu vytváří zásobu pro období jodového deficitu. Hodnota zásobního organifikovaného I<sup>-1</sup> činí 8-10 mg (zásoba až na 100 dní). Během dne je z tohoto množství do cirkulace uvolňováno 75 µg hormonálního jodu, který je z převážné části vázán na sérové proteiny a tvoří tak v cirkulaci hotovost 600 µg hormonálního I<sup>-1</sup>, z této hotovosti je 75 µg vychytáno a utilizováno tkáněmi. Následně se do jodové hotovosti z tkání vrací zpět 60 µg a okolo 15 µg je vyloučeno stolicí (Greenspan, 2003 Ganong, 2005).

Výskyt nedostatečnosti štítné žlázy na našem území je historicky známým faktem. Napomáhá tomu geologická poloha i krajinný ráz České republiky (*O štítné žláze se dokonce zpívá v moravských lidových písních: „Měla jsem galánů / jak na trnce trnek / ale včil mám jednoho / má vole jak hrnek.“, „Rusava, Rusava / ve velikém dole / není tam Valáška / co by neměl vole.“* (Lapčíková a kol., 2002).





Obrázek 7 – přehled celosvětového řešení jodového deficitu (zdroj internet: dostupné na <http://www.iccidd.org/>)

### 3.2.2 ŘÍZENÍ SEKRECE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Regulace sekrece štítné žlázy je řízena ve třech různých úrovních: na úrovni 1. *hypothalamu řízením sekrece TRH*, 2. *hypofýzy inhibicí anebo stimulací sekrece TSH*, 3. *štítné žlázy autoregulací nebo stimulací TSH receptorů*.

Hlavním faktorem v regulaci syntézy hormonů štítné žlázy je hypothalamický TRH (*thyroid releasing hormone*) a hypofyzární TSH (*thyroid stimulating hormone, thyreotropin*). TRH je produktem neuronů v oblasti supraoptického a supraventrikulárního jádra v hypothalamu. Zásobníkem TRH je eminentia medialis hypothalamu odkud je transportován do adenohipofýzy, kde reguluje uvolňování thyreotropinu. Sekrece TRH je indukována nízkou hladinou plazmatického T<sub>3</sub> a T<sub>4</sub>. Naproti tomu vysoká hladina plazmatického T<sub>3</sub> a T<sub>4</sub> inhibuje sekreci TRH, stejně tak i stres je odpovědný za snížený výdej TRH.

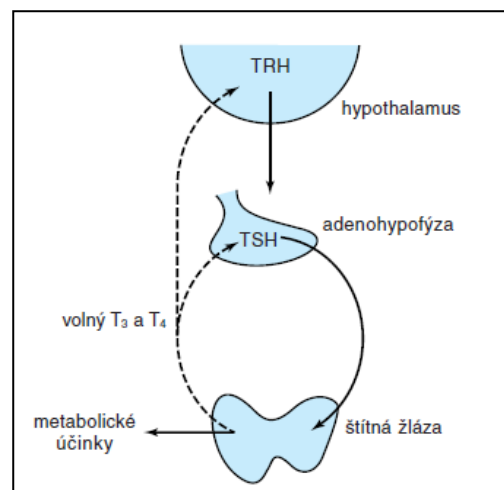
Hypofyzární TSH je syntetizován a vylučován thyreotropními buňkami adenohipofýzy. Na regulaci výdeje TSH mají vliv jednak vysoké hladiny T<sub>3</sub> a T<sub>4</sub>, ale



také TRH. Sekrece thyreotropinu je také známá pro svůj pulzní charakter (nejvyšších hladin dosahuje mezi půlnocí a 4. hodinou ranní). TSH má na thyreoocyty několik vlivů:

- **změny v morfologii thyreoctů:** thyreotropin rychle způsobuje tvorbu pseudopodií na apikálním konci thyreoctů → urychlení resorpce thyreoglobulinu + zvýšená tvorba lysozomů → zmenšení objemu koloidu + urychlení hydrolýzy thyreoglobulinu
- **růst buněk:** thyreocty i samotná žláza se po čas stimulace zvětšují, zvyšuje se také prokrvení štítné žlázy
- **metabolismus jodu:** urychlení všech reakcí vychytávání jodu a jeho zapracování do molekul thyreoglobulinu (viz níže)

Autoregulaci sekrece štítné žlázy vnímáme jako schopnost samotné thyroidey přizpůsobovat se aktuálním změnám v příjmu jódu a to nezávisle na přítomnosti TSH. Pokud dochází k nízkému zásobování organismu jódem, reaguje na tuto skutečnost žláza preferenční syntézou  $T_3$  nad  $T_4$ , čímž se automaticky zvyšuje metabolická účinnost tvořících se hormonů. Zvýšený příjem jódu naopak inhibuje řadu thyroideálních funkcí: syntézu samotných hormonů, syntézu  $H_2O_2$  (Ganong, 2005; Greenspan, 2003).



Obrázek 8 - zpětnovazebné řízení thyroideální sekrece (čárkovaně - inhibiční efekty, plně -stimulační efekty; Ganong, 2005)

### 3.2.3 HORMONY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Sekreci hormonů štítné žlázy zajišťují dva typy buněk: folikulární a parafolikulární.

#### **Buňky folikulární**

- aktivní vychytávání jodidu z krve, jeho přeměna na jod a transport do koloidu
- syntéza thyreoglobulinu
- sekrece hormonů štítné žlázy (tyroxin, trijodthyronin)

#### **Buňky parafolikulární**

- sekrece kalcitoninu

Syntéza štítných hormonů je složitý metabolický proces probíhající v několika stupních (aktivní vychytávání jodidových iontů, jodace tyrozinových zbytků, a další; viz níže) a za pomoci důležitých sloučenin: thyreoglobulin a thyroideální peroxidáza.

*Thyreoglobulin (TG):* jedná se o glykoprotein sestávající z 5496 aminokyselin (AMK) o molekulární váze 660 kDa. Je syntetizován ribozomy folikulárních buněk, balen do granul a exocytován do koloidu. Obsahuje 123 tyrozinových zbytků, na které se později při jodaci váže atom jodu (pouze 4 až 8 tyrozinových zbytků je zabudováno do thyroideálních hormonů.). Objem jodu v molekule bývá 0,1 – 1% z celkové váhy.

*Thyroideální peroxidáza (TPO):* glykoprotein vázaný na membránu folikulu (na apikálním konci buňky) s molekulární váhou 102 kDa. Tento enzym katalyzuje jak oxidaci jodidových iontů, tak jodaci tyrozinových zbytků v TG (Ganong, 2005; Greenspan, 2003).

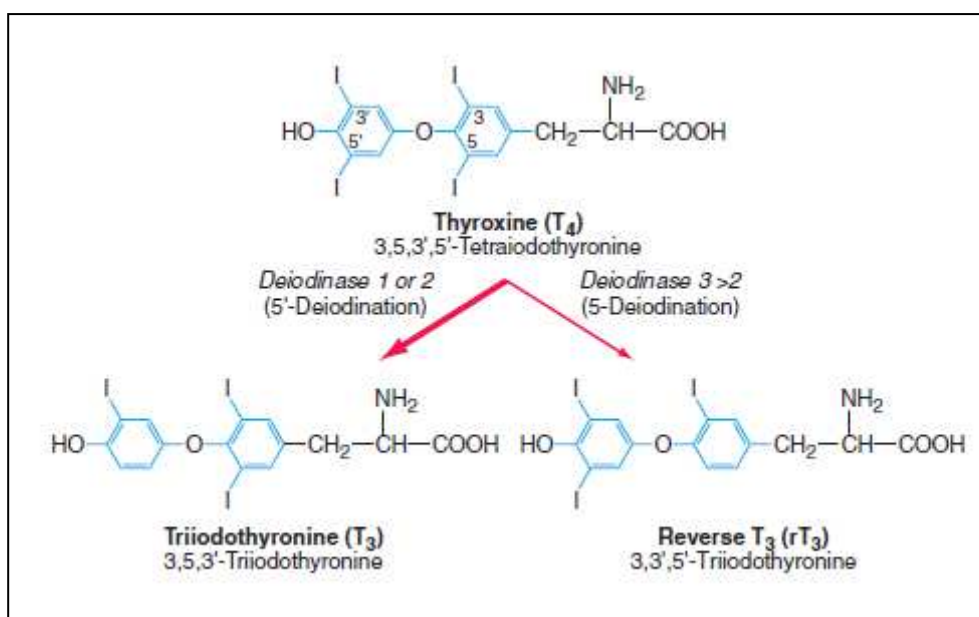
### 3.2.4 SYNTÉZA A SEKRECE HORMONŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

**Vychytávání:** Jod potřebný k syntéze thyroideálních hormonů je z cirkulující krve vychytáván thyreocytem ve formě jodidového iontu sekundárním aktivním transportem (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> -ATPázou). Jodid je pumpován dovnitř buněk na jejich bázi proti elektrickému

gradientu (-50 mV), pak difunduje podle elektrického gradientu do koloidu (už jako atom jodu). Tento aktivní proces umožňuje štítné žláze udržovat koncentraci volného jodidu 30 - 40x vyšší než je koncentrace v plazmě. Jodidová pumpa je silně stimulována TSH (tyroxin stimulující hormon) i protilátkami proti TSH receptorům (vyskytují se u Gravesovy-Basedovovy choroby).

**Jodace tyrosilových zbytků:** V thyreocyty je jodid oxidován na elementární jod ( $I^0$ ; během několika vteřin!). TPO na bazální membráně následně přeměňuje  $I^0$  na aktivní meziprodukt (jodiový iont  $\rightarrow I^+$ ; perjodát, volný jodový radikál) a současně katalyzuje jodaci thyrosilových zbytků v TG, za vzniku sloučenin monoiodthyrozinu (MIT) a diiodthyrozinu (DIT). Tyto sloučeniny jsou hormonálně neaktivní

**Kondenzace jodtyrosilových zbytků:** Uvnitř molekuly thyreoglobulinu se mohou spojit dvě molekuly DIT a vzniká tyroxin ( $T_4$ ), anebo dojde ke spojení jedné molekuly MIT a jedné molekuly DIT za vzniku triiodthyroninu ( $T_3$ ). V malém množství vzniká i reverzní  $T_3$  ( $rT_3$ ). Kondenzace MIT a DIT je rovněž katalyzována TPO.



Obrázek 9 - chemická struktura thyroideálních hormonů (Jameson, 2010)

**Proteolýza TG a sekrece hormonů:** Hrubé endoplazmatické retikulum thyreocyty produkuje lysozomální enzymy, které jsou baleny v Golgiho aparátu do lysozomů (proteázy, endopeptidázy, fosfatázy, ...) . Na apikálním konci buňky štítné žlázy je koloid zavzat makro- nebo mikropinocytózou do koloidního váčku a je

absorbován do thyreoocytu. Poté dochází ke splynutí lysozomů a koloidního váčku, kde dochází k proteolýze TG. Při proteolýze TG uvnitř thyreoocytu dochází k uvolnění  $T_3$  a  $T_4$  z vazby na tyrozinových zbytcích a jsou secernovány do lumen kapiláry a nabízeny do oběhu (Jameson, 2010; Ganong, 2005; Greenspan, 2003).

### 3.2.5 TRANSPORT THYROIDEÁLNÍCH HORMONŮ

Celkové množství thyroideálních hormonů v plazmě činí u  $T_4$  (8  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , nebo 103  $\text{nmol/l}$ ) a  $T_3$  (0,15  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , nebo 2,3  $\text{mol/l}$ ). Z tohoto množství je více jak 99% vázáno na plazmatické bílkoviny, a v této formě (hormon-protein) jsou také transportovány. Zbylý objem štítných hormonů (volný  $T_3$  a  $T_4$ ) cirkuluje v krvi ve stopovém množství (méně než 0,3%), ale pro cílové buňky představují účinnou formu.

Bílkovinami, které jsou zodpovědné za transport těchto hormonů jsou: *albumin*, *tyroxin vázající prealbumin* (thyroxine-binding-prealbumin = TBPA; také nazýván transthyretin) a *tyroxin vázající globulin* (thyroxine-binding-globulin = TBG) (Greenspan, 2003).

**Albumin:** ve své molekule obsahuje jedno silné a několik volnějších míst pro  $T_3$  a  $T_4$ . Pro svou vysokou koncentraci v plazmě je nosičem pro 15% z celkového množství thyroideálních hormonů. Rychlá disociace těchto hormonů z molekuly albuminu dělá z tohoto nosiče hlavní zdroj volného hormonu v tkáních.

**TBPA:** nosič, který váže přednostněji  $T_4$ . Afinita pro  $T_3$  je asi 10x menší než pro tyroxin. Také disociace z TBPA je velmi rychlá, tudíž je TBPA rychlým zdrojem  $T_4$ .

**TBG:** každá molekula má jedno vazebné místo pro  $T_3$  nebo  $T_4$ . Díky své vysoké afinitě k hormonům štítné žlázy je přenašečem 70% celkové množství  $T_3$  a  $T_4$ .

Protein	Koncentrace v plazmě (mg/100 ml)	Procento vázaného hormonu v krvi (v %)	
		T <sub>4</sub>	T <sub>3</sub>
Albumin	3500	13	53
TBPA	15	20	1
TBG	2	67	46

Tabulka 2 - vazba thyroideálních hormonů u dospělých zdravých jedinců (Ganong, 2005)

### 3.2.6 ÚČINKY HORMONŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Hormonálně aktivní jsou ty z hormonů, které nejsou vázány na transportní systém bílkovin. Teprve volné T<sub>3</sub> a T<sub>4</sub> jsou schopny působit v jádrech buněk, kam prostupují přes membrány buď prostou difúzí anebo specifickými přenašeči. Po vstupu do intracelulárního prostředí jsou za pomoci cytosolového transportního systému dopraveny do jádra, kde působí na jaderné receptory. Trijodthyronin se ihned může vázat na receptor, naproti tomu tyroxin podléhá ještě přeměně na T<sub>3</sub> pomocí 5'-dejodázy. To vede k myšlence, že tyroxin je pouze prohormonem (Greenspan, 2003) nebo zásobním hormonem (Silbernagl, 2004) pro trijodthyronin. Další organelou, kterou hormony štítné žlázy stimulují jsou mitochondrie.

Cílová tkáň	Účinek	Mechanismus
Srdce	chronotropní	zvýšení počtu a afinity $\beta$ -adrenergických receptorů
	monotropní	zvýšení reaktivity na katecholaminy v krvi; zvýšení obsahu těžkého myozinového $\alpha$ -řetězce (s vyšší ATPázovou aktivitou)
Tuková tkáň	katabolický	stimulace lipolýzy
Svaly	katabolický	zvýšení rozpadu proteinů
Kost	vývojový	podporují normální růst a vývoj kostry
Nervový systém	vývojový	podporují normální vývoj mozku
Střevo	metabolický	zrychlují resorpci sacharidů
jiné	kalorigenní	stimulují spotřebu kyslíku v metabolicky aktivních tkání s výjimkou varlat, uteru, lymfatických uzlin, sleziny, adenohipofýzy zvyšují metabolismus

Tabulka 3 - základní účinky T<sub>3</sub> a T<sub>4</sub> (Ganong, 2005)

Některé z komplexních účinků hormonů štítné žlázy jsou důsledkem stimulace spotřeby  $O_2$  (kalorigenní účinek), ale u savců tyto hormony též ovlivňují růst a vývoj, účastní se regulace metabolismu lipidů a zvyšují resorpci sacharidů ze střeva. Zvyšují též disociaci kyslíku z hemoglobinu (Ganong, 2005).

Mechanismus, kterým thyroideální hormony ovlivňují metabolismus sestává z: 1. *navázání se na receptor v buněčném jádře*, 2. *komplex HORMON-RECEPTOR se naváže na specifické místo na DNA (TRE – thyroid hormone response element)*, 3. *stimulace (v některých případech inhibice – např. v adenohipofýze) transkripce genů s následnou tvorbou příslušné mRNA, kódující enzymy, které regulují buněčnou funkci* (Greenspan, 2003).

Transkripce genů vlivem thyroideálních hormonů je charakteristická svým zpožděním v řádech hodin až dnů, za které se dosáhne plného žádaného účinku. Tyto genomické akce vyústí v množství účinků včetně vlivu na růst tkání, zrání mozku, zvýšenou produkci tepla a spotřebu kyslíku.

#### 3.2.6.1 VŠEOBECNÝ KALORIGENNÍ ÚČINEK

Jde o pojmenování hromadného účinku, kdy dochází ke zvýšené spotřebě kyslíku metabolicky aktivních tkání. Hormony štítné žlázy způsobují jednak zvýšení počtu mitochondrií a jednak také zmnožení krist těchto organel.

#### 3.2.6.2 VLIV NA KARDIOVASKULÁRNÍ APARÁT

Účinky na srdeční svalovinu jsou poměrně široké, obecně ale vždy povzbuzující. Můžeme je stručně rozdělit na účinek přímý a nepřímý.

V prvním případě thyroideální hormon ovlivňuje typ myozinu. Srdeční svalovina obsahuje dvě izoformy těžkého myozinu (*Myosine Heavy Chain*;  $\alpha$ -MHC a  $\beta$ -MHC), přičemž izoforma  $\alpha$ - je co do schopnosti kontraktility účinnější než izoforma  $\beta$ - . Při stimulaci srdeční svaloviny hormony štítné žlázy dochází k převaze exprese genu pro  $\alpha$ -MHC. U hypotyreózy je tomu právě naopak a exprese genu pro  $\alpha$ -MHC je inhibována,

kdežto exprese formy  $\beta$ -MHC je stimulována, což vede k poruše kontraktility (Ganong, 2005; Greenspan, 2003; Jiskra, 2001).

Za nepřímý účinek  $T_3$  a  $T_4$  na srdce je považováno zmnožení a zesílení afinity  $\beta$ -adrenergických receptorů, tzn. zvýšení citlivosti na inotropní i chronotropní účinky katecholaminů.

### 3.2.6.3 VLIV NA NEUROMUSKULÁRNÍ APARÁT

Účinky hormonů štítné žlázy na svaly a neurální tkáň je obdobný jako u kalorigenního účinku. Z globálního hlediska indukují zvýšený metabolický obrat obou těchto tkání. U svalů dochází vlivem stimulace thyroideálních hormonů k jejich zvýšené excitabilitě a zkrácení relaxace před dalším stahem (zvyšují transkripci mRNA pro kalciovou pumpu [Ca-ATPáza]; zvýšený počet těchto struktur má za následek rychlejší zpětné vychytávání  $Ca^{2+}$  do sarkoplazmatického retikula a do extracelulárního prostoru = zkrácení doby relaxace), čehož se užívá při klinickém vyšetření šlacho-okosticových reflexů (ŠOR) → u hypothyreotických pacientů pozorujeme zpoždění odpovědi na podráždění při vyšetření ŠOR Achillovy šlachy (Ganong, 2005; Greenspan, 2003; Jiskra, 2001).

Periferní nervy také podléhají všeobecnému kalorigennímu účinku. Daleko větší význam sehrávají hormony štítné žlázy u plodu. U fétu pracuje hypothalamo-hypofyzární systém zcela nezávisle na funkci matky. K tomu dochází v době okolo 11tého týdne gestace, kdy je již vyvinut portální hypofyzární systém. V tomto období také dochází k vychytávání jódu štítnou žlázou plodu. K samotné sekreci thyroideálních hormonů pro plod však dochází až v období střední gestace (do 20.týdne). Hormony štítné žlázy matky sice prostupují do placenty, zde jsou však pro vysoký obsah 5-dejodázy typu 3 inaktivovány. Pouze nepatrné množství volných hormonů se dostává do fetálního oběhu. Vývoj mozku plodu je tedy převážně závislý na funkci své štítné žlázy a samozřejmě také na dostatečném přísunu jódu prostřednictvím matčina stravování. V centrální nervové soustavě (CNS) mají největší vliv na vývoj mozkové kůry, bazálních ganglií a kochley. Z toho vyplývá, že v případě nedostatečné produkce thyroideálních hormonů v období zrání plodu dochází k mentálnímu opožďování, motorické rigiditě a hluchoněmosti (Ganong, 2005; Greenspan, 2003).

#### 3.2.6.4 VLIV NA KOSTNÍ APARÁT

Také skelet podléhá vlivům thyroideálních hormonů.  $T_3$  a  $T_4$  stimulují kostní obrát tím, že zvyšují kostní resorpci a v menší míře i kostní tvorbu. Těžká hypothyreóza tedy může způsobit osteopenii (Greenspan, 2003).

#### 3.2.6.5 OSTATNÍ VLIVY INDUKOVANÉ $T_3$ A $T_4$

Zvýšená buněčná spotřeba  $O_2$  vede ke zvýšení tvorby erythropoetinu a zvýšené erythropoese. Při hyperthyreóze však nevzniká klinický obraz se zvýšeným objemem erytrocytů, protože vlivem thyroideálních hormonů dochází k většímu obrátu krevních buněk. Krevní objem tudíž není zvýšený. Štítné hormony také urychlují disociaci  $O_2$  z hemoglobinu a zvyšují tím dostupnost kyslíku ve tkáních.

V gastrointestinálním traktu dochází pod vlivem  $T_3$  a  $T_4$  ke stimulaci motility střev. Tak u hyperthyreotických jedinců může docházet k průjmům, které následně vyústí v mírnou ztrátu hmotnosti. U hypothyreózy je tomu naopak.

Hyperthyreóza je také zodpovědná za vyšší jaterní glukoneogenezu, glykogenolýzu a absorpci glukosy ve střevech (→ zhoršení diabetu). Jak syntéza tak degradace cholesterolu jsou vlivem thyroideálních hormonů zvýšeny. To vede u hyperthyreózy ke snížení hladiny cholesterolu v krvi.

Hormony štítné žlázy také zvyšují metabolický obrát mnoha hormonů a farmak. Poločas rozpadu kortisonu činí u zdravého jedince asi 100 minut, u pacienta se zvýšenou funkcí štítné žlázy činí poločas rozpadu 50 minut a u hypothyreotika je poločas rozpadu až 150 minut. Jak u hyperthyreózy tak u hypothyreózy může být porušena ovulace s následnou infertilitou, která se však v euthyreosním stavu upraví. (Greenspan, 2003).



## 4 HYPOTHYREÓZA

Prevalence hypothyreózy se v populaci pohybuje kolem 5–8 %, je vyšší u žen než u mužů (8 : 1) a stoupá s věkem. Zejména u starších žen (prevalence 15–20 %) je třeba na hypothyreózu pomyslet, a to nejen při zjevné symptomatologii, ale i při neurčitých obtížích jako je únava, deprese nebo myalgie (Brunová, 2008).

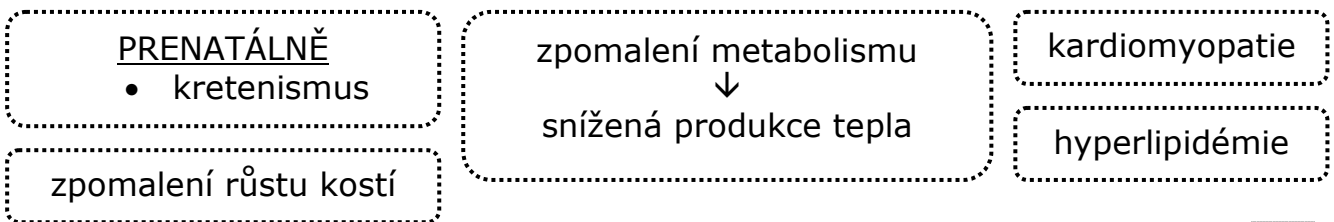
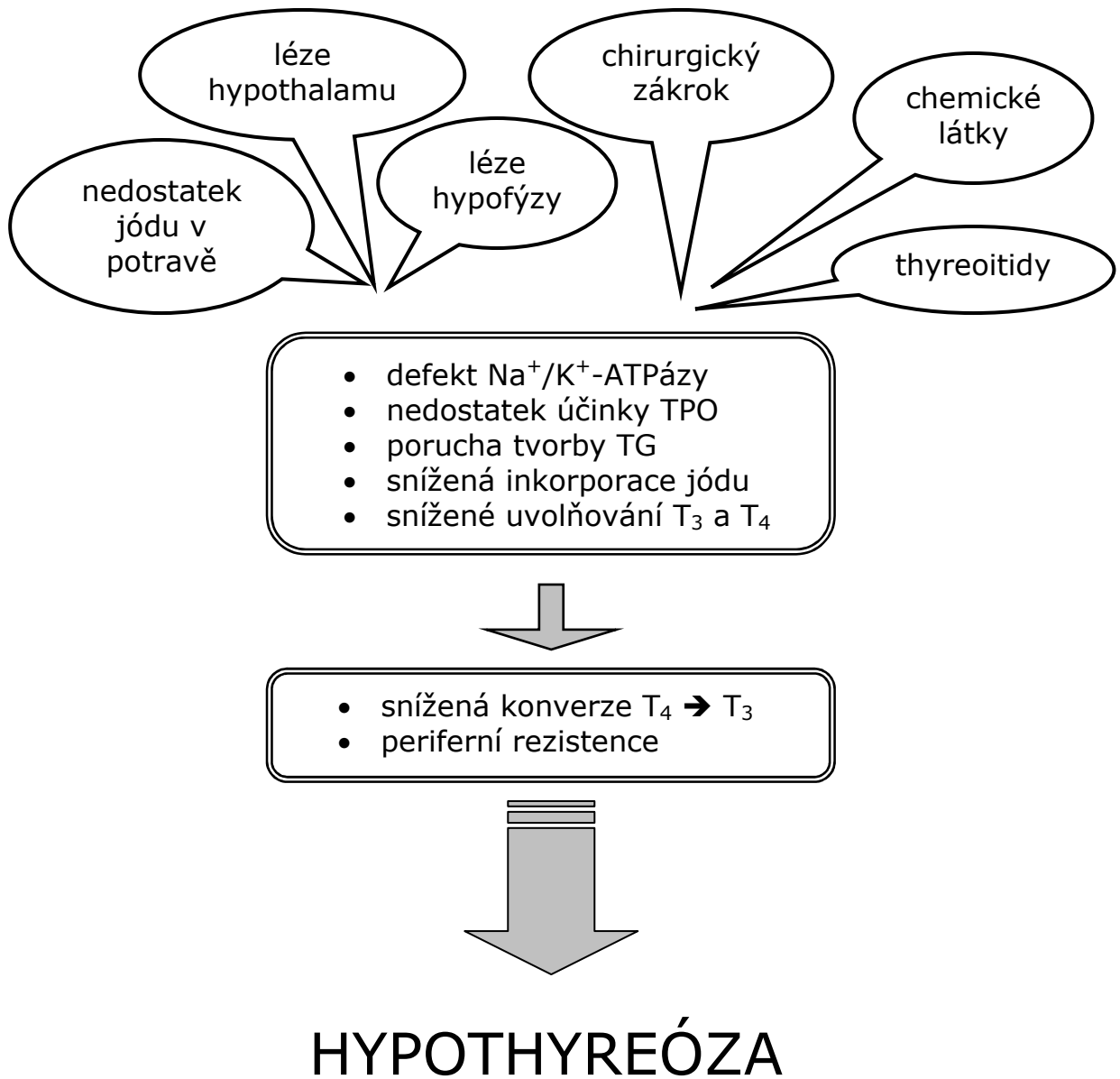
Syndrom hypofunkce vzniká při nedostatku hormonů štítné žlázy: *tyroxin* ( $T_4$ ) a *trijodthyronin* ( $T_3$ ). Projevuje se velmi širokou škálou příznaků, jejichž závažnost je dána především délkou trvání hypothyreotického stavu (Mazanec, 2012), ale také hloubkou deficitu, věkem a na přidružených chorobných stavech (Límanová, 2006).

Límanová ve své monografii uvádí: „Hypothyreóza je fascinující onemocnění proto, že hypothyreózní pacient, někdy až těžce invalidní fyzicky nebo psychicky, je-li příslušně léčen, se vrací během týdnů do zcela normálního života.“

### 4.1 ETIOLOGIE

Příčiny tyreopatií můžeme primárně rozdělit do třech skupin, vycházejících z hierarchického zřízení regulace funkce štítné žlázy. Greenspan (2003) ve své monografii přidává k předchozím skupinám ještě jednu, u které dochází k hypothyreóze vlivem periferní rezistence na  $T_3/T_4$ .

- 1. Primární (periferní):** příčina nedostatku thyroideálních hormonů je v samotné štítné žláze
- 2. Sekundární (centrální):** příčina nedostatku  $T_3/T_4$  je v hypofýze (nedostatek TSH)
- 3. Terciární (centrální):** příčina nedostatku  $T_3/T_4$  je v hypothalamu (nedostatek TRH)
- 4. Syndrom rezistence na účinky  $T_3/T_4$**



Obrázek 10 - příčiny a projevy hypothyreózy (Nečas, 2004)

#### 4.1.1 PRIMÁRNÍ HYPOTHYREÓZA

Primární onemocnění štítné žlázy, kdy je problém v rovině vychytávání jódu, jeho utilizace vazbou na thyreoglobulin anebo sekrece  $T_3/T_4$  do organismu, jsou těmi nejčastějšími.

Dle odhadu Světové zdravotnické organizace (WHO) trpí nedostatkem jódu až 2 mld. obyvatel naší planety (viz Obr. 7; Zamrazil a kol., 2007). Ve většině případů se jedná o horské oblasti států tzv. „třetího světa“. Horské oblasti především proto, že neustálými srážkami je z půd vyplavován jód a odplavován do moří. V ČR, potažmo v bývalém Československu, byla jódová profylaxe uvedena do praxe v 50. letech minulého století. V letech osmdesátých se však pod vlivem uspokojení ze vzniklé situace objevily varovné signály naznačující zhoršující se stav štítné žlázy obyvatelstva ČSSR. V roce 2004 na základě předešlého interdisciplinárního přístupu bylo dosaženo kompenzace jodového deficitu podle kritérií WHO (*World Health Organization*) / ICCIDD (*The International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders*). Proto vznik hypothyreózy v důsledku nedostatečného přísunu jódu je v ČR raritní. I přesto existují některé rizikové skupiny obyvatelstva, které jsou mírným deficitem jódu ohroženy. Do těchto rizikových skupin patří především těhotné a kojící ženy, ale také děti a dospívající. Matka je totiž jediným zdrojem jódu pro plod, novorozence i kojence.

Nejčastější chorobou způsobující primární typ onemocnění štítné žlázy je chronická lymfocytární thyreoiditida. Jedná se o poškození štítné žlázy vlastním imunitním systémem. Někdy je tato choroba nazývána Hashimotovou thyreoiditidou, což někteří autoři odmítají a v rozdělení zánětů štítné žlázy docházejí k mnohem detailnější klasifikaci (Jameson, 2010; Ganong, 2005; Greenspan, 2003 vs. Límanová, 2006). Např. Límanová klade velký důraz na klinický průběh jednotlivých forem a ukazuje na jisté odlišnosti. V počáteční fázi tohoto onemocnění může dojít na krátkou dobu ke zvýšení hladiny štítných hormonů, což je způsobeno destrukcí folikulů buněčnou imunitou, a únikem  $T_3/T_4$  z takto poškozených thyreocytů do oběhu. V případě takto vzniklé hypothyreózy je nástup klinických příznaků pozvolný a častokrát uniká pozornosti.

Dalšími mechanismy jak může dojít k poruše sekrece thyroideálních hormonů samotnou štítnou žlázou jsou: chirurgické odstranění většiny žlázy nebo jejího laloku, a to převážně z onkologického důvodu (zde se hypothyreóza očekává, závažnost je dána rozsahem zákroku na žláze); vnější ozáření thyroidey + léčba radiojódem (opět

z onkologické indikace); genetické vady (ageneze št. žlázy); aplikace některých farmak (amiodaron, lithium, cytokiny).

#### 4.1.2 SEKUNDÁRNÍ A TERCIÁRNÍ HYPOTHYREÓZA

Jde o vzácné onemocnění, které tvoří méně než 1 % všech hypotyreóz. Centrální hypothyreóza (nedostatečná stimulace štítné žlázy TSH, nebo nedostatečná stimulace adenohipofýzy TRH) vzniká jako následek postižení hypofýzy nebo hypotalamu nádory a jejich léčbou (operační, radiační). Velmi raritní je vznik sekundární či terciární hypotyreózy po zánětech a traumatech mozku, při autoimunitním onemocnění hypofýzy, krvácení do hypofýzy či poporodní nekróze hypofýzy . U dětí bývá hypothyreóza součástí vrozených forem hypopituitarismu, vzácně je izolovaná. U dospělých je ve většině případů hypothyreóza také součástí hypopituitarismu (Límanová, 2002; Zamrazil 2003, Plecová 2007).

#### 4.1.3 SYNDROM REZISTENCE NA THYROIDÉÁLNÍ HORMONY

Jedná se o vzácné genetické onemocnění, charakterizované neschopností cílových tkání odpovídat na  $T_3$ . Tato neschopnost je dána mutací jednoho z receptorů, konkrétně receptoru  $\beta$ , ten posléze inhibuje normální receptor  $\alpha$ .

Toto onemocnění se z didaktických důvodů rozděluje do třech skupin, které od sebe však nelze takto striktně oddělit. Autoři hovoří o tzv. *generalizované formě* (nejčastější, mutace  $\beta$ -receptoru je přítomna ve všech tkáních), *selektivní hypofyzární formě* (vzácná, syndrom rezistence je pouze u receptorů v hypofýze) a *selektivní periferní forma* (velmi vzácná) (Límanová, 2006).

## 4.2 SUBKLINICKÁ HYPOTHYREÓZA

Termínem subklinická hypothyreóza (*subclinical hypothyroidism - SCH*) označujeme hodnoty zvýšené TSH při ještě normálních hladinách  $T_3$  a  $FT_4$ . Pacienti většinou nemívají žádné subjektivní obtíže a SCH bývá často náhodným nálezem u pacientů, kteří jsou komplexněji vyšetřováni pro jiné onemocnění (Brunová, 2008).

Etiologie subklinického stavu je obdobná jako u plně rozvinuté hypothyreózy. Také zde se v největší míře na „němé“ dysfunkci štítné žlázy podílí chronický zánět thyroidey, v míře menší pak vnější ozáření oblasti krku, interference s léky, léčba radiojodem nebo stavy po operacích. Pro subklinickou hypothyreózu je však charakteristické, že klinické projevy jako u propuknutého onemocnění, nejsou patrné, anebo jim není přikládána pozornost (Límanová, 2006; Fatourechi, 2009).

Výskyt SCH se u populace, které nebyla diagnostikována žádná z thyroideálních poruch pohybuje mezi 4-10 %. U žen je opět výskyt častější než u mužů. Také s věkem narůstá výskyt SCH, konkrétně u žen po 6 dekadě života je prevalence subklinické hypothyreózy 15 i více procent (Límanová, 2006; Fatourechi, 2009).

SCH musí být vždy léčena u těhotných nebo těhotenství plánujících žen. V ostatních případech je zahájení terapie na zvážení ošetřujícího lékaře. Obecně platí, že pacienti bez klinických projevů nemusejí být léčeni, ale vhodná je jejich dispenzarizace.

## 4.3 VYŠETŘENÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Vyšetření štítné žlázy je komplexní postup, který zahrnuje podrobné vyšetření anamnézy nynějšího onemocnění, rodinné anamnézy, fyzikálního vyšetření ultrazvukovým přístrojem a samozřejmě laboratorním vyšetřením, které je nejprůkaznějším vyšetřením.

#### 4.3.1 ANAMNÉZA

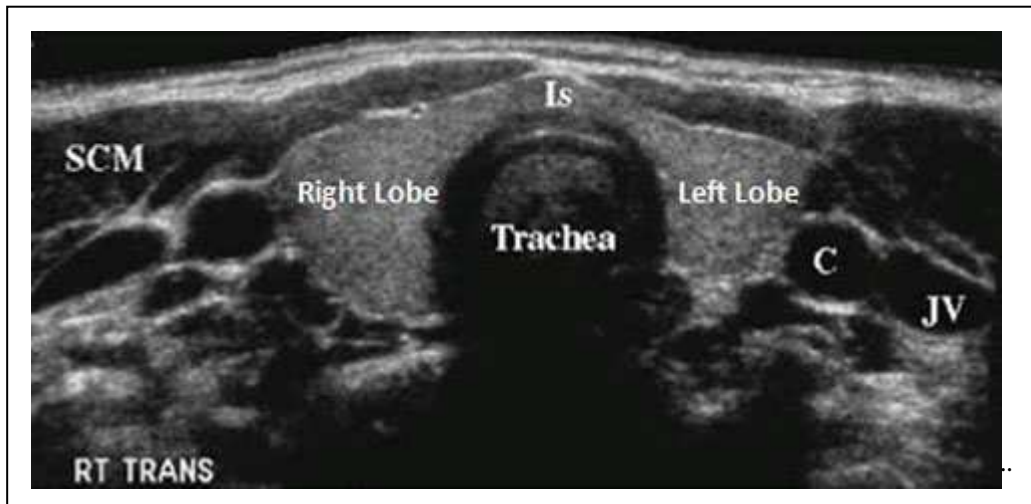
Cíleně kladené otázky související s nynějším onemocněním mohou již s předstihem varovat vyšetřujícího.

Vystavení ionizujícímu záření v dětství, užívání jódu per os, užívání přípravků obsahujících lithium (léčba manicko-depresivních stavů), pobyt v oblasti s nízkým výskytem jódu v potravě a hlavně výskyt autoimunitního onemocnění anebo onemocnění štítné žlázy u rodinných příslušníků, jsou důležitými informacemi, které mohou vést k diagnóze hypothyreózy nebo alespoň její subklinické formy (Greenspan, 2003).

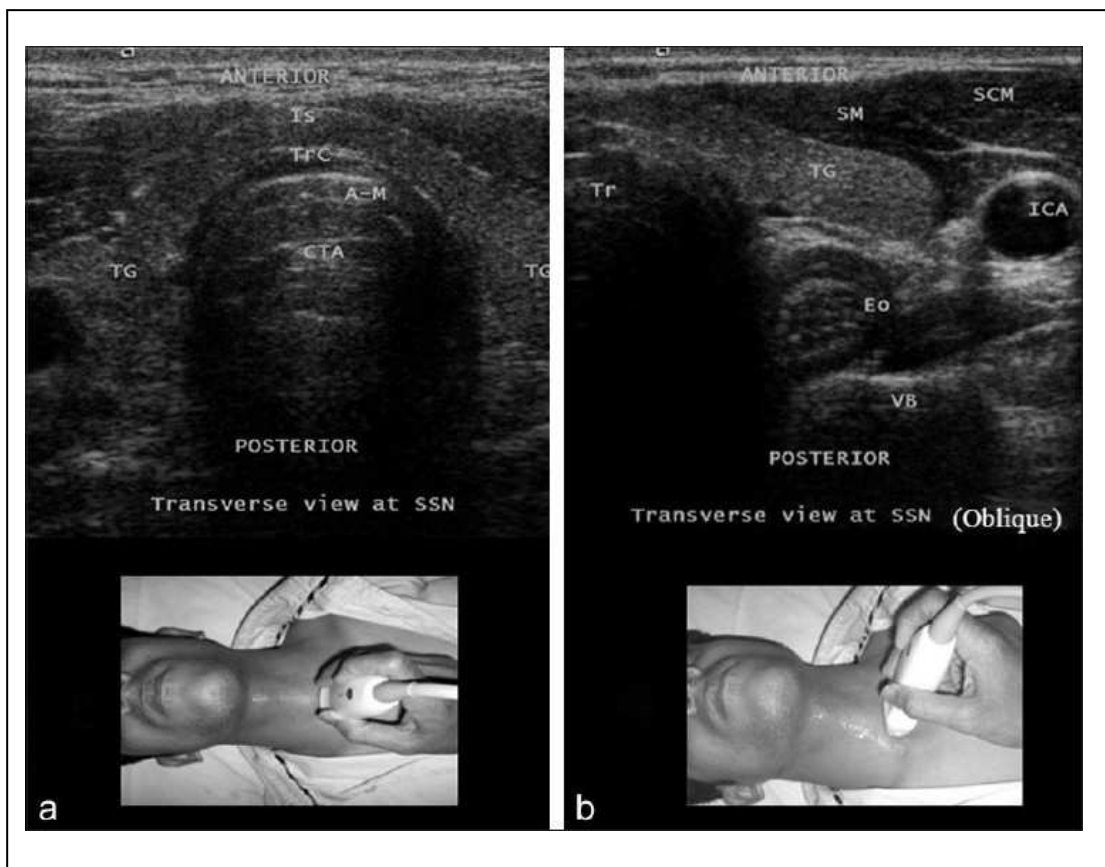
#### 4.3.2 FYZIKÁLNÍ VYŠETŘENÍ

Při vyhodnocování stavu štítné prostředky fyzikálního vyšetření využíváme těchto metod: ultrazvukové vyšetření, zobrazování pomocí radionuklidu, palpační vyšetření, a také biopsie.

Nejčastějším vyšetřením je bezpochyby to ultrazvukové (sonografické), především pro svou dostupnost a neinvazivitu. Sonografické vyšetření štítné žlázy je velmi užitečné při měření velikosti thyroidey, jejího uzlovatění, ale s výhodou se také využívá pro ověření terapie. Dopplerovským měřením lze dále ozřejmit prokrvení žlázy. Nejčastěji se při vyšetřování užívá lineární sondy s vyšší frekvencí (7,5 až 10 MHz; dosah 4 - 6 cm). Velikost normální štítné žlázy je ukázána v tabulce 1. (kap. 2.1). Zdravá štítná žláza je symetrického motýlovitého tvaru s vyšší echogenitou oproti okolním tkáním (Límanová 2006; Greenspan, 2003).

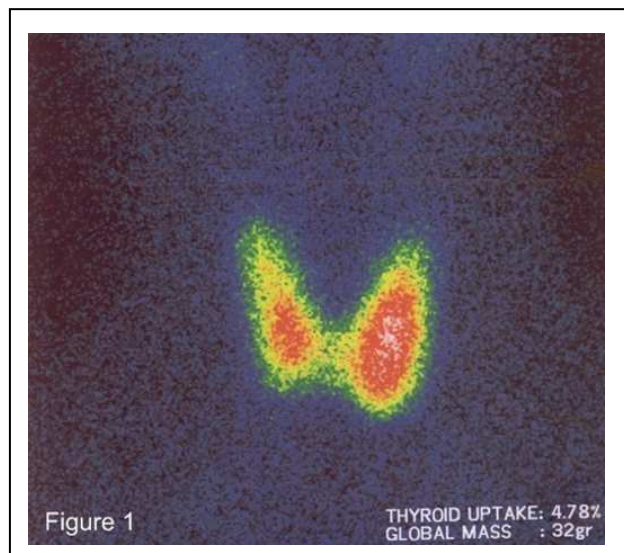


Obrázek 11 - ultrazukové zobrazení štítné žlázy a přilehlých tkání (zdroj internet: dostupné na <http://www.chop.edu/export/system/galleries/images/hospital/articles/childrens-doctor/ultrasound-image-1.jpg>)



Obrázek 12 - ultrazukové vyšetření štítné žlázy zobrazující tracheu (Tr), štítnou žlázu (TG) a jícen (Eo). Dále je možno vidět tělo obratle (VB), musculus sterno-cleido-mastoideus (SCM), arteria carotis interna (ICA). (zdroj internet: dostupné na [http://www.ijaweb.org/articles/2011/55/5/images/IndianJAnaesth\\_2011\\_55\\_5\\_456\\_89868\\_f10.jpg](http://www.ijaweb.org/articles/2011/55/5/images/IndianJAnaesth_2011_55_5_456_89868_f10.jpg))

Zobrazení štítné žlázy pomocí radionuklidu je další možností. Podává přehled o velikosti žlázy, jejím tvaru a rozložení funkční aktivity. Jako prostředku, který je vychytáván thyrocyty, se používá izotopu  $^{123}\text{I}$  nebo *technecia* ( $^{99}\text{Tc}$ ). Jód se podává perorálně a ke scintigrafii dochází za 8-24 hod, v případě technecia se tento podává intravenózně a scintigrafie se provádí za 30-60 min. Nevýhodou je radiační zátěž organismu a možné vedlejší účinky po podání radioizotopu. Jako náhrada za výše zmíněnou metodu může sloužit fluorescenční snímkování. Externí zdroj *americia* ( $^{241}\text{Am}$ ) září na štítnou žlázu, jód v thyrocytech „akceptuje“ toto záření a zpětně emituje. Toto záření je posléze detekováno a převedeno do obrazové podoby.



**Obrázek 13 – zobrazení funkční aktivity ŠŽ pomocí  $^{99}\text{Tc}$  scintigrafie. Vyšší funkční aktivita levého lobe, ten se také zdá být větší.** (zdroj internet: dostupné na [http://openi.nlm.nih.gov/imgs/rescaled512/2769453\\_1757-1626-0002-0000008541-001.png](http://openi.nlm.nih.gov/imgs/rescaled512/2769453_1757-1626-0002-0000008541-001.png))

Štítnou žlázu (její velikost) lze vyšetřit i palpačně, ale toto vyšetření je nepřesné až ve 25% případů.

Biopsie štítné žlázy se užívá s velkým úspěchem pro posouzení přítomnosti benigního a maligního postižení thyroidey. Při správně provedeném odběru je citlivost i specifická vyšetření 95% (Greenspan, 2003)



#### 4.3.3 KLINICKÉ PŘÍZNAKY A PROJEVY

Příznaky hypothyreózy nejsou specifické, to znamená že jejich výskyt je možný i u jiných nemocí. Opačně však platí, že nepřítomnost příznaků diagnózu hypothyreózy nevylučuje. I bezpříznaková hypothyreóza může mít vážné zdravotní důsledky. Základní celkové příznaky lze odvodit od účinků štítných hormonů na organismus při jejich nedostatku (Jiskra, 2011).

Příznaky		
únava	obstipace	infertilita
poruchy paměti	svalová slabost	menstruační poruchy
deprese	svalové bolesti	spontánní aborty
zpomalené myšlení	ataxie	galaktorea
periorbitální edémy	parestézie rukou	bradykardie
hrubý hlas, chrapt	diastolická hypertenze	

Tabulka 4 - klinické příznaky vedoucí k podezření přítomnosti hypothyreózy (Límanová, 2006)

#### 4.3.4 LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

Ve vstupní diagnostice poruch štítné žlázy vycházíme z hladin TSH doplněných hladinami volných hormonů, pro naprostou většinu nemocných stačí vyšetření v kombinaci TSH a FT<sub>4</sub>, pouze u malého procenta - asi u 5% pacientů je nutno vyšetřit i hladinu FT<sub>3</sub>, kterou však vyšetřujeme pouze v případech, kdy hladina FT<sub>4</sub> je normální. FT<sub>3</sub> nemá žádnou diagnostickou cenu v případech hypothyreózy.

Snížená funkce štítné žlázy je spojena se vzestupem hladiny TSH v séru, který stačí k diagnóze hypothyreózy. Pro praktický postup však raději doplňujeme u všech případů s vzestupem TSH ještě stanovení volného tyroxinu (FT<sub>4</sub>). Ty mohou být ještě v mezích fyziologických, ikdyž u dolní hranice nebo v mezích jasně snížených. Osoby, které mají hladinu TSH zvýšenou a k tomu hodnotu FT<sub>4</sub> normální, pokládáme za subklinicky hypothyreózní. Nemocní se subklinickou hypothyreózou mají zvýšené riziko rozvoje manifestní hypothyreózy. Hodnoty TSH nad 4,05 mIU/l lze pokládat za jednoznačný průkaz tyreoidální insuficience (Němec, Zamrazil 2001)

Koncentrace	všichni	ženy	muži
TSH: mIU/l	0,40 – 3,77	0,44 – 3,94	0,36 – 3,44
FT <sub>4</sub> : pmol/l	12,8 – 20,4	12,2 – 20,0	13,10 – 21,4
FT <sub>3</sub> : pmol/l	4,02 – 6,79	3,84 – 6,7	4,09 – 6,8

Tabulka 5 - normální hodnoty TSH, FT<sub>4</sub> a FT<sub>3</sub> (Límanová, 2006)

	Zvýšení FT <sub>4</sub>	Normální FT <sub>4</sub>	Snížené FT <sub>4</sub>
<b>Zvýšení TSH</b>	Centrální hyperthyreóza Rezistence T <sub>3</sub> /T <sub>4</sub>	Periferní SCHypoT Nedostatečná substituce	Periferní hypothyreóza
<b>Normální TSH</b>	Možné užití substituce před odběrem Centrální hyperthyreóza Rezistence T <sub>3</sub> /T <sub>4</sub>	Eufunkce	Porucha fce. hypofýzy Dlouhé hladovění Náročné dlouhodobé onemocnění
<b>Snížení TSH</b>	Periferní hyperthyreóza	Periferní SCHyperT Celková onemocnění Vliv léků	Hypopituitarismus

Tabulka 6 - Dif. diagnostika hladin TSH (Límanová, Laňková, Zamrazil, 2008)

#### 4.3.4.1 STRUMA

Struma bývá velmi často synonymem pro onemocnění štítné žlázy, bez ohledu na jeho typ, a je tak označováno jakékoliv zvětšení této žlázy. Struma se vyskytuje, ale nemusí, jak u syndromu hypofunkce tak i u syndromu zvýšené sekrece thyroideálních hormonů. Zvětšení na základě onkologického bujení je též označováno jako struma.

V raných stádiích může u hypothyreotických pacientů struma být přítomna jako důsledek právě probíhajícího zánětu, ale není to pravidlem. U dospělých hypothyreotických pacientů je štítná žláza zpravidla již uzlově přestavená a dobře

palpačně vyšetřitelná. U atrofické formy není žláza hmatná (Límanová, 2006; Greenspan, 2003).



**Obrázek 14 - žena se strumou** (zdroj internet: dostupné na [http://www.avmi.net/Web\\_Images/y-d/goiter.jpg](http://www.avmi.net/Web_Images/y-d/goiter.jpg))

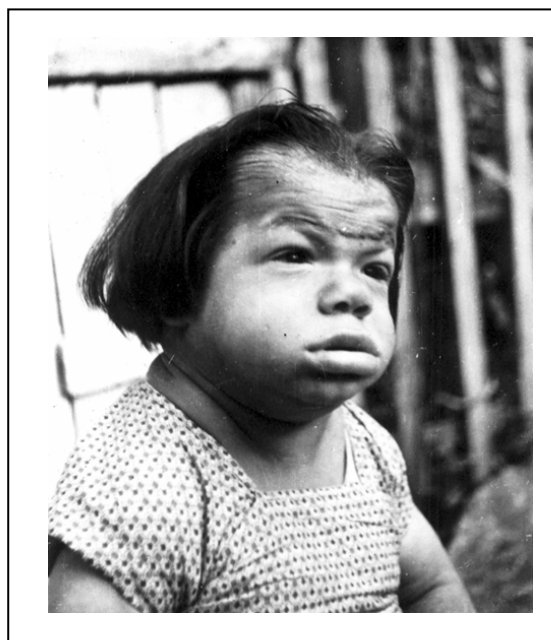
#### 4.3.4.2 *KRETENISMUS*

U novorozenců se pro důsledky stavu snížené funkce štítné žlázy vžilo pojmenování kretenismus. Novorozeně může jevit příznaky respirační insuficience, cyanózy, žloutenky, špatného příjmu potravy, umbilikální hernie, zhrubělého hlasu. Kojence takto postižené lze hodnotit již pohledem jako adekvátně neprosívající: charakteristicky prosáklý obličej a horní končetiny, přítomny jsou také neurologické odchylky pyramidového i extrapyramidového systému (např. svalová slabost, nápadně hodné dítě, chabá posturální aktivita i reaktivita). V dalším průběhu dětského vývoje je nápadný povšechný zpomalený růst, zejména kostí (Greenspan uvádí: „Proximální tibiální epifysy a distální femorální epifysy jsou přítomny téměř u všech dětí narozených

v termínu a s porodní váhou nad 2500 g. Nepřítomnost těchto růstových štěrbin výrazně podporuje diagnózu hypothyreózy“) (Vávrová, 2012; Límanová, 2006; Greenspan, 2003).



**Obrázek 15 - A - asymetrická poloha dítěte s kongenitálním kretenismem; B - typický obraz faciální oblasti u kongenitálního kretenismu (chabá mimika, makroglosie, prosáklé obličejové tkáně); C - typická umbilikální hernie u kongenitálního kretenismu (zdroj internet, dostupné na <http://www.ojrd.com/content/figures/1750-1172-5-17-1.jpg>)**



**Obrázek 16 - kongenitální kretenismus (zdroj internet: dostupné na [http://media.tumblr.com/tumblr\\_ma7e8oMafr1rvvt1k.png](http://media.tumblr.com/tumblr_ma7e8oMafr1rvvt1k.png))**

#### 4.3.4.3 ORGÁNOVÉ PŘÍZNAKY

O některých orgánových příznacích jsme se okrajově zmínili již v předchozích kapitolách (viz. kap. 1.2.6 Účinky hormonů štítné žlázy). Společným jmenovatelem stavu se sníženou funkcí štítné žlázy je povšechně zpomalený metabolismus tkání obsahujících specifické receptory pro  $T_3/T_4$ . Kromě tkání jako jsou dospělý mozek, varlata a slezina, téměř nepodléhající účinkům štítných hormonů (Trojan, 2003).

V případě nedostatečné sekrece hormonů štítné žlázy nacházíme u srdce poruchu svalové kontrakce, bradykardii a snížený srdeční výdej. Na tomto stavu se podílí změna genové exprese těžkého myosinového řetězce typu  $\beta$  (viz. kapitola 1.2.6.2). Srdce může být zvětšené v důsledku perikardiálního výpotku nebo intersticiálního edému (snadno objektivizovatelné na UZ).

Při dýchání je snížena frekvence a objem inspiria. Respirace je pomalá a mělká. Vážne ventilační odpověď na hyperkapnické a hypoxémické stavy.

Motilita střev je výrazně zpomalena společně se sníženou tvorbou žaludečních šťáv, objevuje se chronická obstipace. U těžkých stavů může dojít až k fekálnímu ucpání nebo ileu (Ganong, 2005).

Porušení funkce ledvin obnáší porušenou schopnost vyloučit ledvinovou nálož. Mazanec a kol. (2012) přidává poznatek, že se „snižuje aktivita  $Na^+/K^+$  -ATPázy a resorpce  $Na^+$  iontů v distálním renálním tubulu, která vede k hypovolemii, ke snížení srdečního výdeje a ke vzniku myokymii“.

Na vzniku anémie u hypothyreózy se podílí nejméně 4 mechanismy: 1) *porušená syntéza Hb jako důsledek nedostatku tyroxinu*; 2) *nedostatek železa, způsobený nedostatečnou střevní resorpcí a ztráty Fe při menorrhagiích*; 3) *nedostatek kys. listové v důsledku nedostatečné střevní resorpce*; 4) *percinózní anémie (přítomna u autoimunních onemocněních)*.

Při hypothyreóze je rušena periferní konverze prekurzorů estrogenů na estrogeny, dochází ke změně sekrece FSH (folikulo-stimulační hormon) a LH (luteinizační hormon) s následnými anovulačními cykly a infertilitou. Plecová (2008) ve své diplomové práci zmiňuje studii Křenka a kol. z roku 2001, která poukazuje na vysoký výskyt (42%) preklinické hypothyreózy u žen s poruchou fertility (vyšetřeno bylo 106 žen).

Hypothyreóza je také velmi často spojena s depresí a to i s velmi vážnou. Jen výjimečně se u těžkých forem hypothyreózy objevuje zmatenost či paranoia. Na základě léčby mentálně narušených pacientů levothyroxinem se usuzuje, že přidání  $T_3$  nebo  $T_4$

k psychoterapeutické léčbě u pacientů s depresí může pomoci pacientům bez zjevného onemocnění štítné žlázy (Greenspan, 2003).

#### 4.3.4.4 *MYXEDÉMOVÉ KOMA*

Myxedémové koma je závažnou, život ohrožující komplikací a je konečným stádiem neléčené hypothyreózy. Projevuje se postupně narůstající slabostí, stuporem, hypothermií (dosahující hodnot 24°C), hypoventilací, hypoglykemií, hyponatrémií, šokem a smrtí. Uváděná mortalita myxedémového komatu je 50% (Greenspan, 2003; Límanová & kol. 2008)

#### 4.3.4.5 *NEUROMUSKULÁRNÍ PORUCHY*

Jelikož se tato práce zabývá problematikou hypothyreózy a jejím vlivem na tento aparát, bude tomuto tématu věnována samostatná kapitola (viz. Kapitola 5).

## 4.4 **PREVENCE A TERAPIE**

Poruchy funkce štítné žlázy patří, vedle diabetes mellitus, mezi nejčastější endokrinopatie s odhadovanou prevalencí 5–6%. Vhodným způsobem jak předcházet tomuto onemocnění je pečlivé sledování rizikových skupin a prevence. Zejména u těhotných a těhotenství plánujících žen by měl být samozřejmostí screening. U subklinické anebo manifestní hypothyreózy se léčba provádí vhodnou substitucí thyroideálních hormonů (Mazanec, 2012; Límanová, 2006; Ganong, 2005).

#### 4.4.1 SCREENING PREKONCEPČNÍ A TĚHOTENSKÝ

Screening vrozené hypothyreózy je nejdůležitějším způsobem časně detekce nemoci v novorozeneckém věku. V ČR se plošný novorozenecký screening provádí od roku 1985. Jeho zavedením se výrazně zlepšila prognóza postižených dětí, a tedy i kvalita celé společnosti (Vávrová, 2012).

Screening prekoncepční je zřejmě optimální. Toho lze reálně dosáhnout u žen, které se již s tyreopatiemi léčí, nebo byly vyšetřeny a jsou sledovány, anebo u žen, které o svém zvýšeném riziku vědí a které se o svůj zdravotní stav zajímají. Úloha praktických lékařů, praktických lékařů dětí a dorostu, endokrinologů, pediatrů či gynekologů je v těchto případech jednoznačná. Organizovaný univerzální prekoncepční screening nelze v současné době považovat za reálný, a není ani jasná doba, po kterou by vyšetření bylo možné považovat za validní. Celosvětové diskuze se na prekoncepční screening nezaměřují (Kolektiv autorů, 2013).

V případě těhotenského screeningu je optimální odběr v 5.-6. týdnu gravidity a má zahrnout kromě TSH vždy i Anti-TPO. TSH (a rovněž FT<sub>4</sub>) může být v této časně fázi těhotenství i falešně negativní. Druhou možností je využít prvního krevního odběru v těhotenství v rámci screeningu vrozených vývojových vad v 1. trimestru (9.-11. týdnu gravidity). Pokud screening v 1. trimestru není proveden, pak je vhodné jej realizovat alespoň při vyšetření v 16. týdnu gravidity při odběru na klasicky „triple test“, tento odběr však nezachytí důležité období pro vývoj plodu v prvním trimestru (Kolektiv autorů, 2013).

Před zavedením novorozeneckého screeningu bylo léčeno do 3 měsíců po narození méně než 20% dětí a průměrné IQ postižených dětí bylo menší než 80. Zavedením účinné léčby se dokázalo, že většina dětí může dosáhnout plného intelektuálního potenciálu (Jameson uvádí: Včasná léčba hormonů štítné žlázy vede k normální hodnotě IQ, avšak u jedinců s vážnou hypothyreózou se mohou objevit drobné vývojové poruchy CNS navzdory adekvátní léčbě). Odběr se provádí 3.-5. den po narození ve formě suché jehly na filtrační papír (odběr krve z patičky a nasátí na filtrační papír) (Vávrová, 2012).

#### 4.4.2 FARMAKOTERAPIE

Podstatou léčby hypothyreózy je doplnění chybějícího hormonu (tyroxinu) do organismu (léčba se označuje jako *hormonální substituce*). Nejčastější lékovou formou, k tomuto účelu používanou, jsou tablety (u nás známé generické přípravky Euthyrox, Letrox nebo Eltroxin). Účinnou látkou obsaženou v těchto farmakách je levothyroxin (L-tyroxin; T<sub>4</sub>). Jen výjimečně se setkáváme s aplikací kombinovaných přípravků (různý podíl T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub>). Důvodem je krátký poločas rozpadu trijodthyroninu, který u tyroxinu činí až 7 dní a je tudíž v cirkulaci k dispozici déle (Marek, 2010; Greenspan, 2003).

Dávkování L-tyroxinu se mezi citovanými autory téměř neliší, rozdíly v doporučených dávkách se pohybují do 15 µg. U mladších osob v celkově dobrém zdravotním stavu lze podat plnou dávku, u lehčí formy 50 µg, u těžší 100 µg/den, většinou ne více než 150 µg/den, zcela výjimečně více. Osoby s vysokým BMI potřebují vyšší dávkování. Jestliže stav vyžaduje vyšší substituci než 150 µg/den, je nutno hledat příčinu – zvážit poruchu resorpce nebo užívání léku *non lege artis*<sup>1</sup>. Osoby polymorbidní nebo s ischemickou chorobou srdeční (IČHS) jsou substituovány opatrně v dávkách 25–50 µg/den podle tíže poruchy a dávka se opatrně zvyšuje po 4–6 týdnech. Kontrola TSH není indikována dříve než za 4–6 týdnů, normalizace klinického stavu i laboratorního nálezu bývá za 2–4 měsíce, při použití malých substitučních dávek až 6 měsíců (Límanová, 2008).

Obsah tyroxinu v tabletách kolísá mezi 90 a 110 % deklarovaného množství, gastrointestinální absorpce tyroxinu je v průměru 80 %, pokud nejsou přítomny faktory, které tuto absorpci brzdí. Mezi tyto faktory patří některé léky jako živočišné uhlí, ferumsulfát, sukralfát, kalcium karbonát, antacida obsahující aluminium hydroxid a také jídlo (viz. užívání preparátů „*lege artis*“<sup>1</sup>) (Marek, 2010).

---

<sup>1</sup> L-tyroxin potřebuje pro správnou resorpci kyselé prostředí žaludku, a proto musí být podáván výhradně nalačno, minimálně 20–30 min před jídlem, odděleně od ostatních léků. Zapíjí se malým množstvím vody. Při nedodržení tohoto postupu probíhá resorpce nepravidelně a nelze správně kontrolovat substituci. Pacienta je v tomto ohledu nutno (opakovaně) poučit. Je nutno upozornit i na to, že léčba je celoživotní s nezbytností pravidelných kontrol (Límanová 2008).





**Obrázek 17 - preparáty užívané při terapii hypothyreózy** (zdroj internet: dostupné na <http://www.papaloizou.com/wp-content/uploads/2011/10/euthyrox.jpg> a <http://static.egeszsegkalauz.hu/dbmdc/packages/2627.jpg> )

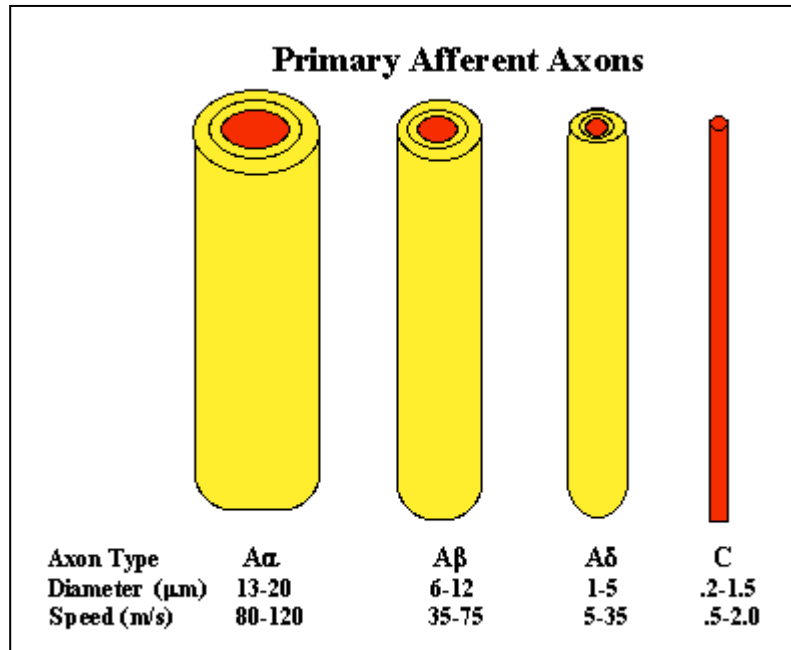
## 5 NEUROMUSKULÁRNÍ APARÁT A HYPOTHYREÓZA

Na základě současných studií je uváděna 79ti procentní prevalence výskytu neuromuskulárních poruch u pacientů s hypothyreózou (Duyff a kol., 2000; Mazanec, 2012). Některé mechanismy patogeneze těchto obtíží nejsou zcela objasněny. „Na klinickém obraze se podílejí kombinace vlastního metabolického poškození svalové tkáně společně s poruchou periferního nervového systému (PNS) a CNS, neboť podobné membránové změny jako ve svalových buňkách můžeme očekávat i na nervových vláknech a nervových zakončeních s výslednou poruchou vedení vzruchu“ (Jiskra, 2001). Neuromuskulární poruchy u dysfunkce štítné žlázy jsou reverzibilní a včasná diagnostika a léčba dysfunkce štítné žlázy vede ve většině případů k úpravě neuromuskulárních funkcí (Mazanec, 2012).

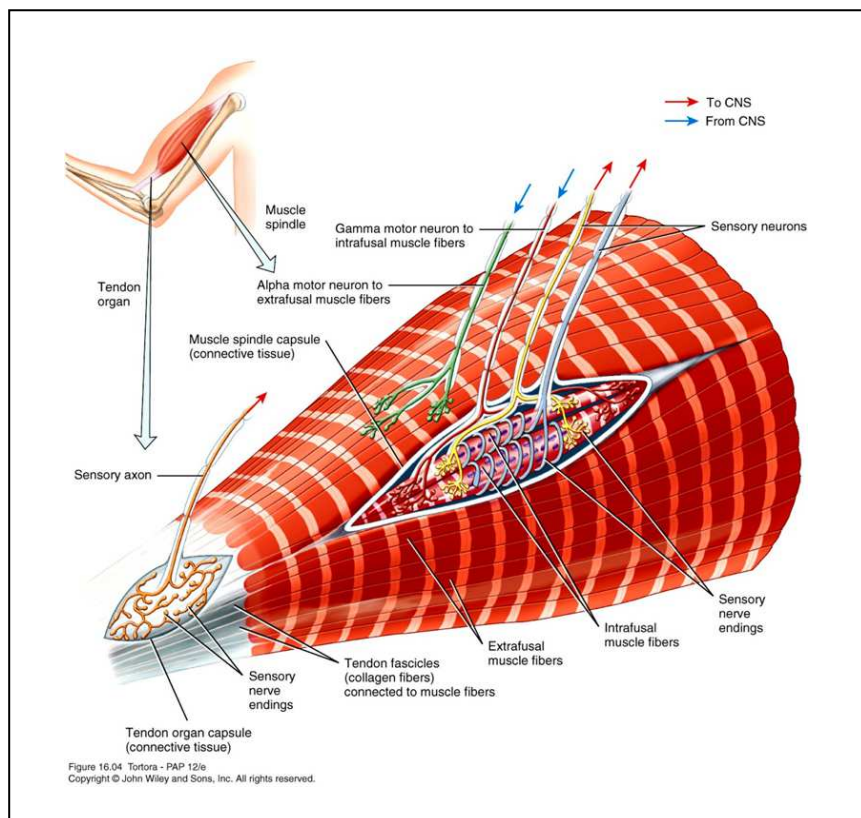
### 5.1 PORUCHY PERIFERNÍCH NERVŮ

Poškození periferního nervového systému u hypothyreotických pacientů je označováno jako difusní senso-motorická neuropatie myelinizovaných vláken (Ørstavik & Norheim, 2006). Vlivy účinků hormonů štítné žlázy na nervovou tkáň jsou popsány výše (viz. kapitola 1.2.6.3). Vlákná periferních nervů jsou obvykle dělena podle jejich velikosti, která koresponduje se stupněm myelinizace (Tavee & Zhou, 2009):

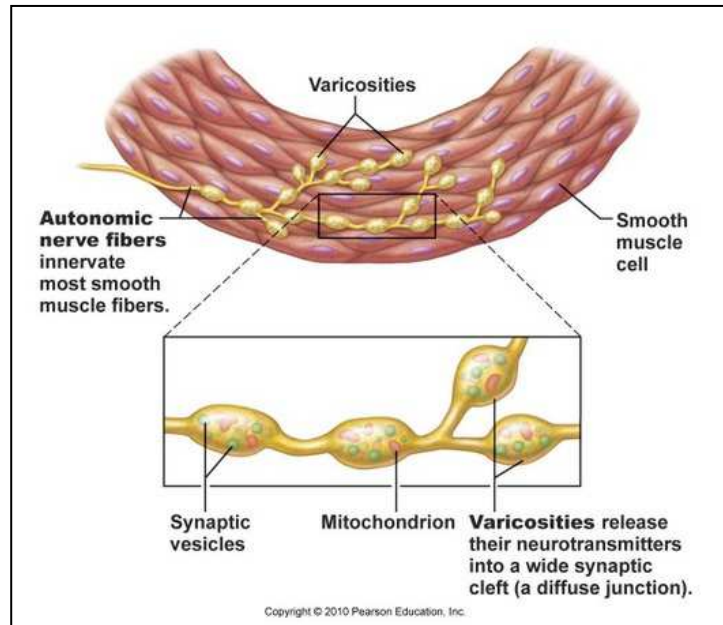
- 1. silně myelinizovaná vlákna  $A_\alpha$**  – vedoucí motorické vzruchy,  **$A_\beta$**  – zprostředkující vibrační a taktilní vjemy
- 2. středně myelinizovaná vlákna  $A_\gamma$**  – vedoucí ke svalovým vřetenkům
- 3. slabě myelinizovaná vlákna  $A_\delta$  a nemyelinizovaná C** – vlákna; oba systémy inervují kůži (somatická vlákna) a svaly bez volní kontroly (svalovina hladká a srdeční; autonomní vlákna).  $A_\delta$  – vlákna dále zprostředkovávají chladové podněty, C – vlákna teplé podněty a bolest.



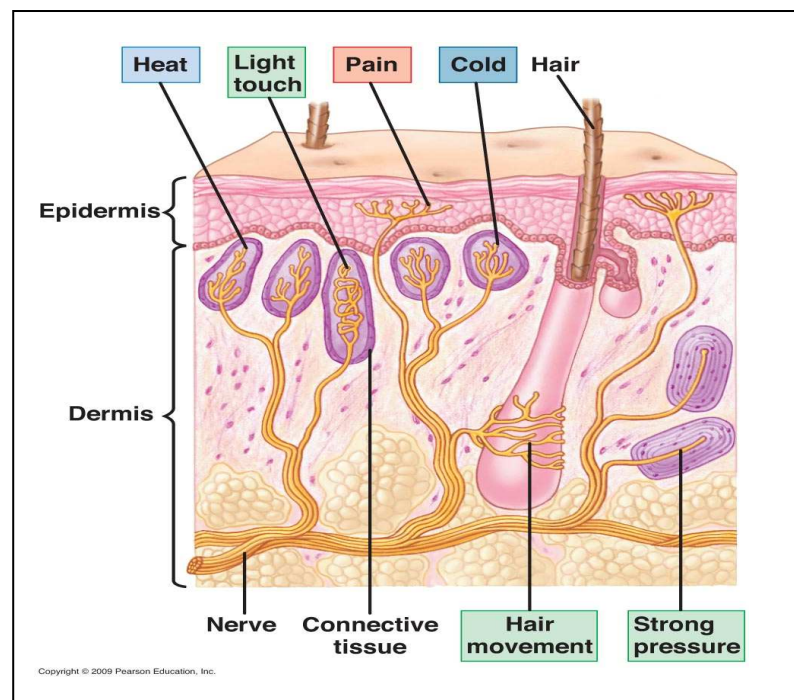
Obrázek 18 - typy periferních nervových vláken (zdroj internet: dostupné na <http://faculty.washington.edu/chudler/axon.gif>)



Obrázek 19 - inervace příčně pruhované svaloviny (zdroj internet: dostupné na [http://classconnection.s3.amazonaws.com/704/flashcards/586704/png/muscles\\_spindle1310074108311.png](http://classconnection.s3.amazonaws.com/704/flashcards/586704/png/muscles_spindle1310074108311.png))



Obrázek 20 - inervace hladké svaloviny (zdroj internet: dostupné na <http://o.quizlet.com/idNuPi2apuFwCTPSzNCp1A.jpg>)



Obrázek 21 - inervace kůže (zdroj internet: dostupné na [http://3.bp.blogspot.com/-7Ke02KTKCpc/TeY2-y6iYcl/AAAAAAAAAes/HUinVY9PUZM/s1600/29\\_03aSkinSensReceptors-L.jpg](http://3.bp.blogspot.com/-7Ke02KTKCpc/TeY2-y6iYcl/AAAAAAAAAes/HUinVY9PUZM/s1600/29_03aSkinSensReceptors-L.jpg))

Pojmem periferní neuropatie je označováno jakékoliv poškození kterékoliv části PNS (Shy, 2003). Výskyt periferní neuropatie je odhadován na 2,4% celkové populace, u populace nad 55 let dosahuje prevalence až 8% (bez započtení traumatických lézí,

England & Asbury, 2004). V této skupině nalzááme nepřeborné množství onemocnění lišících se svou etiopatogenezou, klinickou manifestací, průběhem i následnou léčbou (Ehler, 2009).

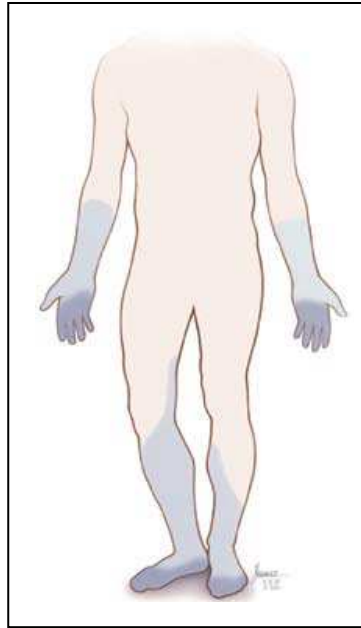
Onemocnění periferního nervstva může být rozděleno do několika skupin. England a Asbury (2004) rozdělují neuropatie dle distribuce na: 1) *mononeuropatie*, 2) *mononeuropatie multiplex (fokální postižení několika periferních nervů)*, 3) *polyneuropatie* a 4) *plexopatie*. Další možnou klasifikací poruch PNS je rozdělení na základě typu poškozených nervových vláken: poškození *tenkých vláken (Small Fiber Neuropathy – SFN)* a *silných vláken (Large Fiber Neuropathy – LFN)*.

Etiopatogeneze vzniku neuropatie u pacientů s hypothyreózou není dosud zcela objasněna. Na mechanismu vzniku hypothyreotické neuropatie se může podílet mucinózní infiltrace peri- a epineuria (komprese nervu), axonální degenerace nebo demyelinizace. Studie na zvířecích modelech ukazují, že snížená hladina thyroideálních hormonů může negativně ovlivnit vztah axonu a oligodendroglie nebo Schwannových buněk. Dalším zamýšleným mechanismem, který vede k poruše vedení vzruchu jsou změny na membránách v důsledku snížení hladin štítných hormonů, o kterých více pojednáme u poruch svalových, kde byly tyto změny již pozorovány (Khedr & kol., 2000; Jiskra, 2001; Penza & kol., 2009; Mazanec, 2012).

Vznik periferní polyneuropatie v závislosti na hypothyreóze byl potvrzen relativně nedávno (Duyff, 2000; Mazanec, 2012). Duyff (2000) prokázal na svém vzorku výskyt senzitivní a motorické neuropatie u 42% vyšetřovaných pacientů.

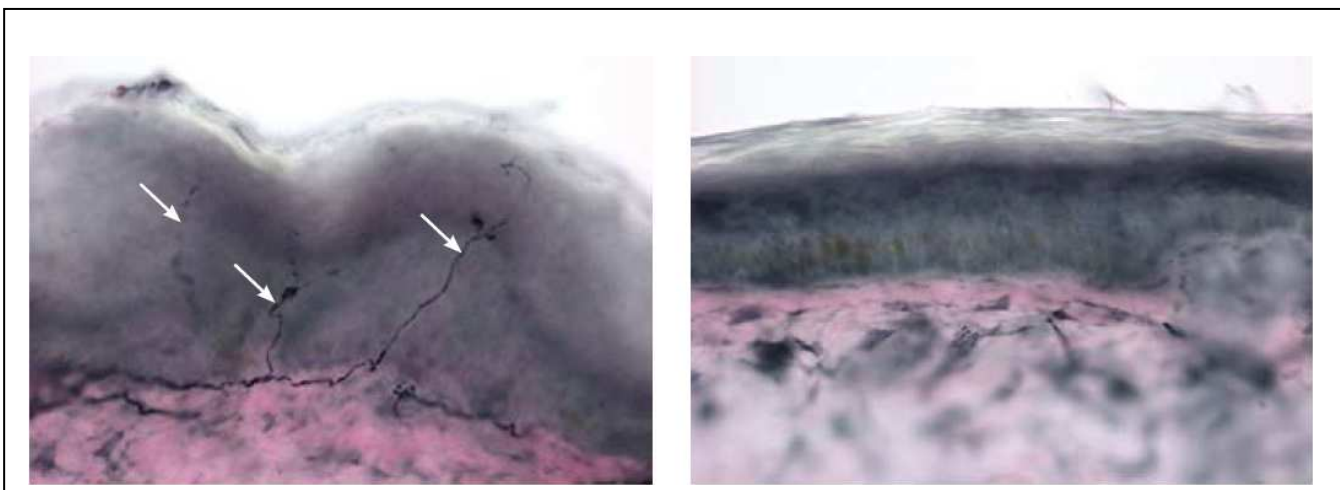
U pacientů s hypothyreózou byl zjištěn poměrně častý výskyt mononeuropatie n. medianus. Tento typ neuropatie byl dle studie Duyffa a kol. (2000) nalezen u 29% jedinců s hypothyreózou. Léčba hormonální substitucí zlepšuje stav takto nemocných (Mazanec, 2012; Duyff & kol., 2000).

Někteří autoři, na základě svých studií, vyslovují předpoklad časnějšího poškození senzitivních vláken (Duyff, 2000; Magri & Buonocore, 2010). Svá tvrzení opírají o fakt, že u většiny nově diagnostikovaných pacientů převládá porucha senzitivní složky nad složkou motorickou, která může být v rané fázi onemocnění neporušená. Tuto Duyffovu domněnku potvrzují Magri a Buonocore (2010) nálezem snížené hustoty volných nervových zakončení u pacientů s manifestní hypothyreózou i u jedinců se subklinickou formou.



Obrázek 22 - distribuce senzitivního postižení u SFN (Tavee & Zhou, 2009)

Parestézie a bolest jsou často zmiňovány jako pozitivní neurologické příznaky u pacientů s hypothyreózou. Tyto jsou lokalizovány především do oblasti končetin a lze je rozdělit do 2 kategorií: 1) *difúzní hluboká bolest svalů a kloubů*; 2) *trvalý nebo intermitentní pálení, brnění nebo vjem podobný parestézii s možnou distribucí „rukavicového“ nebo „punčochového“ typu* (Ørstavik & Norheim, 2006). Výskyt těchto obtíží je často spojován se snížením hustoty volných nervových zakončení (Intra-epidermal nerve fiber density – IENFD). Poškození nebo ztráta tenkých vláken vyústí v již zmíněné neurologické projevy typicky postupující od distálních částí končetin k částem proximálním. Hodnocení IENFD se provádí za pomoci biopsie kůže, odebráním vzorků 3mm jehlou. Získané vzorky jsou pak zkoumány pod mikroskopem a poměřovány s normativními hodnotami. Penza & kol. (2009) uvádí tyto normální hodnoty: pro horní část stehna<sup>[ventrální strana stehna, 20cm pod SIAS]</sup>:  $12.8/mm \pm 0.035 (SD)$  a pro distální část bérce<sup>[laterální strana bérce, 10cm nad vnějším kotníkem]</sup>:  $7.6/mm \pm 0.026 (SD)$ ). Snížení IENFD pod normální hodnoty znamená téměř jistě diagnózu SFN (Small Fiber Neuropathy). Tavee & Zhou (2009) uvádějí, že biopsie kůže je pro posouzení SFN velmi účinná (až v 88%) a citlivější oproti QST (Quantitative Sensory Testing) a biopsii surálního nervu.



Obrázek 23 - biopsie kůže s ukázkou IENFD (vlevo: normální biopsie; vpravo kůže postižená SFN) (Tavee & Zhou, 2009)

## 5.2 PORUCHY KOSTERNÍHO SVALSTVA

Postižení svalové tkáně při hypothyreóze je zmiňováno v mnoha lékařských zdrojích, jsou popsány jeho klinické projevy, avšak často uniká diagnóze. Pacient bývá podroben zatěžujícím, mnohdy i invazivním, vyšetřením, bohužel endokrinologické vyšetření bývá provedeno až na konci vyšetřovacího programu (Jiskra, 2001).

Za myopatie se označují poruchy různých příčin, které primárně funkčně nebo strukturálně postihují kosterní svaly. U myopatií je možné rozlišovat příznaky **negativní – výpadové** (svalová slabost, únavnost a snížená tolerance fyzické zátěže) a příznaky **pozitivní** (myalgie, křeče, kontraktury a myotonie) (Ambler, 2004). Autoři se snaží pro snazší uchopení této problematiky rozdělit myopatie do několika skupin, a to podle různých kritérií. Jiskra (2001) předkládá rozdělení na základě místa poškození neuromuskulárního aparátu: 1) *porucha periferního nervu*; 2) *porucha nervo-svalového přenosu*; 3) *porucha svalů*. Ambler (2004) uvádí další možné dělení myopatií, a to na *vrozené* a *získané*. Pro naši potřebu využijeme Jiskrovo rozdělení.

Poruchy na místě periferního nervu jsme zmínili v předchozí kapitole s poznámkou, že probrané téma rozšíříme o problematiku změn na membránách, které jsou u svalových poruch popsány a jsou uvažovány jako další mechanismus vzniku myopatie. Vliv snížené sekrece thyrodideálních hormonů na nervosvalový přenos není v současné literatuře zmiňován, ovšem můžeme opět usuzovat na jeho dysfunkci

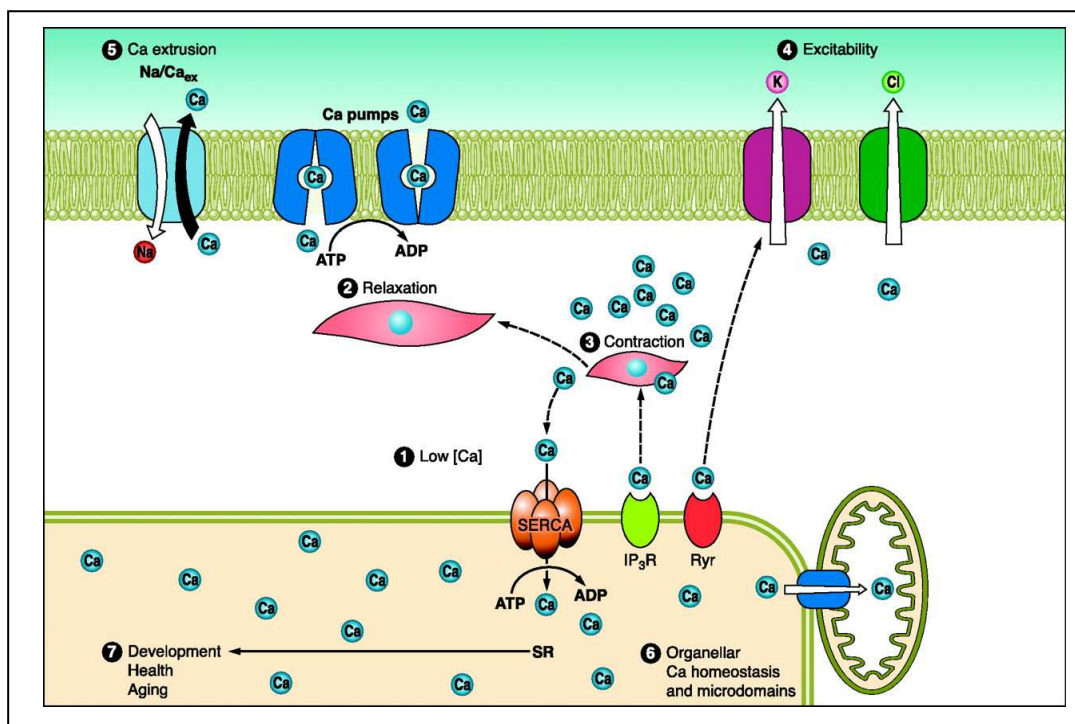


(povšechné zpomalení metabolismu → zpomalený axonální transport vezikul s mediátory či modulátory; změněná odpověď pre- i postsynaptické membrány, porušená funkce acetylcholinesterázy ???).

Thyroidální hormony jsou důležitým faktorem pro udržení funkce i struktury svaloviny příčně pruhované, srdeční i hladké. Mechanismy, kterými dochází k poruše funkce, jsou stále diskutovány a prozatím není žádný nadřazený ostatním.

Některé vlivy štítných hormonů na svalovou tkáň jsou popsány v předchozích kapitolách (2.2.6.2 a 2.2.6.3), zde je však pro přehlednost zopakujeme a probereme v hlubších souvislostech.

$T_3$  po deiodaci (z  $T_4$ ) ve svalové buňce a vazbě na jaderný receptor zvyšuje transkripci mRNA pro Ca-ATPázu (kalciová pumpa, umístěná v membráně plazmatické a sarkoplazmatického retikula). Pumpa má za úkol zpětné vychytávání  $Ca^{2+}$  do sarkoplazmatického retikula a extracelulárního prostoru. Snížená koncentrace  $Ca^{2+}$  intracelulárně následně umožňuje relaxaci sarkomery. Nedostatek tohoto enzymu (Ca-ATPázy) má za následek svalovou ztuhlost a sníženou výkonnost. Jiskra (2001) ve svém článku cituje práci autorek Běhanové a Nedvídkové z roku 1999, které prokázaly přímý vliv  $T_3$  na kalciovou pumpu bez nutné vazby na jaderný receptor (Jiskra, 2001; Běhanová & Nedvídková, 1999).



Obrázek 24 - význam Ca-ATPázy a vápníku v sarkomeře (zdroj internet: dostupné na <http://physrev.physiology.org/content/90/1/113/F1.large.jpg>)

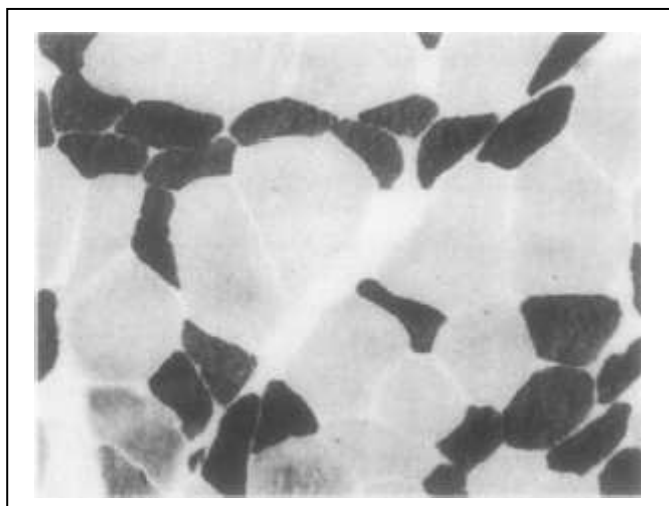


Dalším prokázaným činitelem v patogenezi myopatie je snížení spotřeby kyslíku. Děje se tak díky vlivu štítných hormonů na metabolismus mitochondrií, tzn. inhibicí oxidačních procesů. Při fyzické zátěži tak mnohem snáze dochází ke vzniku intracelulární acidózy → zvýšená přeměna pyruvátu (nedostatečné odbourávání v Krebsově cyklu) na laktát (Mazanec, 2012; Jiskra, 2001).

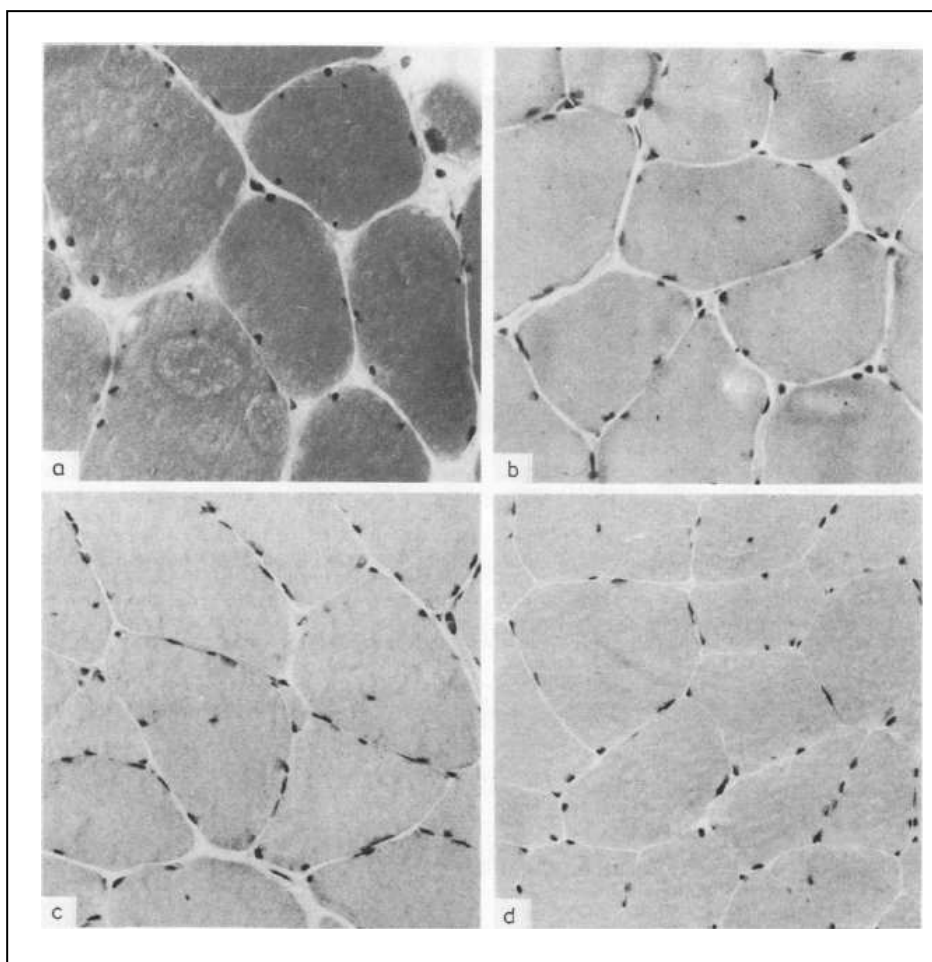
U svalů nedostatečně „zásobených“ hormony štítné žlázy dochází také ke snížení oxidativní aktivity svalových enzymů a spotřeby glukózy, což působí útlum kontrakcí, slabost a myalgie (Mazanec, 2012).

Svalovina hypothyreotických pacientů také vykazuje poruchu glykogenolýzy (snížený počet  $\beta$ -adrenergických receptorů ve svalech) vedoucí k akumulaci glykogenu a následné hypoglykemii (Mazanec, 2012; Greenspan, 2003).

Studie McKerana & kol. (1975) a Khaleeliho (1983) si všímaly změn ve složení jednotlivých typů svalových vláken u pacientů s hypothyreózou. McKeran (1975) na svém vzorku dokázal signifikantně ( $p < 0.02$ ) menší procentuální zastoupení rychlých glykolitických vláken (typ II) u neléčených hypothyreotických pacientů oproti zdravé populaci. Tento stav byl přímo úměrný stupni hypothyreózy (hodnoceno na základě klinického a biochemického vyšetření: hladiny sérového TSH,  $FT_3$  a kreatinfosfokinázy). Po zavedení léčby se hodnoty vracely na úroveň zdravé populace, nicméně stále přetrvávala diskrepance v procentuálním zastoupení vláken II. typu oproti zdravým jedincům. Khaleeli (1983) ve své studii zachází ještě dále. Poukazuje na dva odlišné stavy probíhající ve svalové tkáni. V základním principu souhlasí s McKeranem, také souhlasí se změnou vláken typu II, ale prokazuje dva stavy: 1) *ztrátu* a 2) *atrofii* vláken II. typu, a popisuje odlišný výsledek substituční hormonální léčby v obou případech. U pacientů, postižených „pouhou“ atrofií, logicky dochází k dřívější úpravě než u pacientů se ztrátou rychlých glykolitických vláken. Dále Khaleeli (1983) poukazuje na fakt, že atrofie (nebo ztráta) vláken II. typu vede ke zvětšení průměru vláken pomalých oxidativních vláken (typ I), zatímco McKeran tuto změnu nepopisuje. Léčba u těchto pacientů vedla k redukci průměru vláken I. typu a naopak zvětšení průměru u vláken typu 2, spíše než nárůstu jejich absolutního množství.



Obrázek 25 - atrofie vláken II.typu u pacienta s hypothyreózou (tmavě zbarvená) (Khaleeli & kol., 1983)



Obrázek 26 - zmenšení průměru vláken I.typu v průběhu terapie L-thyroxinem ( a - na počátku léčby; d – na konci léčby; Khaleeli & kol., 1983)

Též se předpokládá přímý efekt  $T_3$  na buněčné membrány a následným ovlivněním jejich propustnosti i pro jiné ionty, než jak je tomu v případě kalciových iontů, a aminokyseliny a glukózu (Jiskra, 2001).

„Klinické příznaky myopatie při hypotyreóze jsou lokalizované většinou proximálně pelvifemorálně v podobě svalové slabosti, myalgie a svalové ztuhlosti, zvláště po cvičení nebo po expozici chladu“ (Mazanec, 2012). Závažné hypothyreotické stavy mohou výjimečně vyústit v postižení i respiračních svalů nebo až k rhabdomyolýze (typicky zbarvená moč – myoglobiurie = barva tmavého čaje; viz. obrázek 27). Laboratorní vyšetření vykazují zvýšení aktivity kreatinkinázy (CK), sérový myoglobin je zvýšený jen u těžších forem myopatie. Za zvýšené hladiny je zodpovědná zvýšená permeabilita cytoplazmatické membrány svalových vláken v důsledku „energetické tísně“ a nedostatkem ATP potřebné k udržení membránové integrity, stejně jako snížená plazmatická clearance způsobená všeobecným zpomalením metabolických pochodů (Jiskra, 2001).



Obrázek 27 - moč u rhabdomyolýzy (myoglobinúrie) (Špalek, 2012)

### 5.3 SOUHRN SOUČASNÝCH POZNATKŮ

Poruchy nervové tkáně spojené s nedostatkem štítných hormonů se staly předmětem rozsáhlejšího vědeckého bádání až na přelomu tohoto tisíciletí. Mezi první autory pozorující patofyziologické mechanismy neuromuskulárního aparátu u hypothyreózy se řadí pánové McKeran a Khaleeli, kteří na přelomu 70. a 80. letech minulého století prováděli první studie svalů a nervů v „hypothyreotickém terénu“. Dříve publikované články (McKeran, 1975,; Khaleeli 1983 a 1984; Nemni & kol, 1987) nedosahovaly počtem svých probandů zúčastněných ve studii (od 6 do 11 probandů) rozsahu jako příspěvky Duyffa (2000), Ørstavikové (2006) jejichž studie čítaly 45 respektive 38 probandů. I toto číslo není velké, avšak i z vlastní zkušenosti víme, že shromáždit co nejhomogennější skupinu probandů je u tohoto druhu onemocnění obtížné, hlavně kvůli časté komorbiditě..

Jelikož hormony štítné žlázy hrají důležitou roli v celkovém metabolismu lidského organismu, je logické, že i porucha sekrece těchto hormonů bude mít globální dopad. Vliv  $T_3/T_4$  je obecně stimulační. Zasahuje do zrání tkání (tkáně CNS), jejich diferenciaci (kosterní i srdeční sval), přestavby (kosti), a do metabolismu dalších důležitých tkání (játra: glukoneogeneze, krevní elementy: erytropoéza, ledviny: clearance).

Klinický obraz pacienta s nedostatečnou sekrecí hormonů štítné žlázy tedy může být značně variabilní. Od projevů poklesu celkového metabolismu (zpomalené psychomotorické tempo, deprese, netolerance chladu, netolerance fyzické zátěže) po projevy poškození jednotlivých tkání (svalová slabost, srdeční arytmie, projevy senzitivní neuropatie).

Pro evaluaci poškození nervové tkáně dlouho musela postačovat pouze vyšetření EMG případně kondukční studie, které jsou schopny ozřejmit poškození silně myelinizovaných vláken typu A- $\alpha$  a A- $\beta$ . S rostoucími znalostmi na poli fyziologie a techniky, je schopna dnešní medicína založená na důkazech objektivizovat též poškození tenkých nervových vláken, jmenovitě slabě myelinizovaných vláken typu A- $\delta$  a vláken nemyelinizovaných (typ C). Mezi metody schopné určit poškození těchto tenkých a pomalu vedoucích vláken patří: laserem vyvolané senzitivní evokované potenciály (SEP), metody testujících autonomní systém (např. spektrální analýza variability srdeční frekvence, test termoregulačních funkcí – sympathetic skin response) a námi použitá metodika určení termického prahu (Thermal Threshold Testing - TTT).

Nedostatek štítných hormonů vede k dysfunkci jak periferního tak i centrálního nervového systému. To prokazují mnohé studie, většina z nich však hodnotí funkci centrálního nervového systému a periferního nervového systému na úrovni silně myelinizovaných vláken. Khedr a kol. (2000) na svém souboru 23 probandů prokazuje signifikantní změny ve vedení vybraných periferních nervů při vyšetření evokovaných potenciálů (VEP – visual evoked potentials, BAEP – brainstem evoked potentials, CMAP – compound muscle action potentials) u pacientů s manifestní hypothyreózou.

McKeran (1975) i Khaleeli (1983 a 1984) si všimli odlišností ve složení kosterní svaloviny (typů svalových buněk) u jedinců zdravých a hypothyreotických. Khaleeli dále rozvíjí základní myšlenky McKeranovy a poukazuje na rozdílnou úroveň regenerace svalové tkáně u těžšího poškození kosterního svalstva. Oba zmiňovaní autoři též poukazují na jistou diskrepanci v histologickém nálezu svalových buněk i po roce substituční terapie. Tato informace nás může vést k hypotéze, že u těžkých poškození svalové tkáně v důsledku hypothyreózy nemusí dojít k reparaci kosterního (ale také srdečního a hladkého!!!) svalu ad integrum. Zmíněné studie se opíraly o výsledky biopsie svalové tkáně a laboratorní výsledky vyšetřovaných, provedeny byly však na úzkém vzorku probandů.

Problematice tenkých nervových vláken se poprvé, ikdyž okrajově, věnuje Duyff (2000). Ve své studii se však hlavně věnuje projevům poškození silných vláken. Uvádí, že 79% z vyšetřovaných hypothyreotických pacientů vykazuje, anebo udává některý ze symptomů nervo-svalové dysfunkce. Klinické vyšetření technikou podobné Jandovu svalovému testu prokazuje snížení svalové síly u 37,5% vyšetřovaných, hlavně u proximálních svalových skupin – m. iliopsoas, m. deltoideus, flexorů krku, kdežto vyšetření Hand-Held dynamometrií prokazuje svalovou slabost alespoň jednoho z definovaných svalů u 58% vyšetřovaných (jako slabost je označován stav, kdy hodnota měřeného svalu se nachází pod 5 percentilem normativních hodnot). U 12,5% probandů byla nalezena svalová slabost u 4 definovaných svalů. Také Duyff, stejně jako McKeran či Khaleeli (viz. výše), zmiňuje „zbytkové“ nedostatky (konkrétně zmiňuje svalovou slabost) u pacientů po roční substituční terapii, a to u 21% vyšetřovaných

Opět se tak objevuje důkaz, že pacient po absolvování roční substituční hormonální léčby může vykazovat některý z klinických příznaků typických pro sníženou funkci štítné žlázy. Tento fakt považujeme z hlediska koncepce naší práce jako velmi důležitý, stejně jako domněnku stejného autora, že se senzitivní fenomény, charakteristické pro poškození zejména tenkých nervových vláken, mohou objevovat

dříve než známky postižení motorických vláken. Duyff totiž tuto tendenci zmiňuje u 40% hypothyreotických pacientů, kteří se zúčastnili studie.

## 6 CÍLE PRÁCE

Cílem diplomové práce je zhodnotit změny prahu termického čítí pro teplé a chladové podněty u pacientů léčených pro hypothyreózu a současně nemajících poruchu silně myelinizovaných vláken. Možný výskyt izolovaného poškození nervu ozřejmit stranovým porovnáním uvnitř skupiny hypothyreotických pacientů.

Vedlejším cílem práce je podat ucelený přehled dostupných informací o neuromuskulárních změnách souvisejících s nedostatkem hormonů štítné žlázy.

## **7 HYPOTÉZY PRÁCE**

Hypotéza č.1: „U pacientů léčených pro sníženou funkci štítné žlázy nacházíme změny termického čítí“

Hypotéza č.2: „U pacientů léčených pro sníženou funkci štítné žlázy nacházíme změny termického čítí stejného rozsahu na obou vyšetřovaných stranách “

Hypotéza č.3: „Pacienti léčení pro sníženou funkci štítné žlázy vykazují větší variabilitu naměřených hodnot oproti kontrolní skupině“



## 8 PRAKTICKÁ ČÁST

### 8.1 METODIKA

#### 8.1.1 OBECNÁ CHARAKTERISTIKA SOUBORU

Do výzkumného souboru byly zařazeny dvě skupiny pacientů. První z nich reprezentovala zdravou populaci, druhá jmenovaná populaci léčenou pro hypothyreózu.

Zdraví jedinci byly rekrutováni z řad studentů 2.LF UK v Praze a zaměstnanců FN Motol. Kontrolní skupina čítala 15 jedinců s převahou ženského pohlaví (13 žen a 2 muži). Průměrný věk vyšetřovaných byl 25,1 let  $\pm$  2 (SD) (rozmezí od 22 do 28 let). Pro zařazení do kontrolní skupiny jsme si určili tato kritéria: 1) zdravý jedinec, 2) věk od 19-50 let, 3) bez zjevného postižení neuromuskulárního aparátu (zachované hluboké a povrchové cití; nepřítomnost radikulárního či pseudoradikulárního syndromu), 4) neužívající žádná psychofarmaka.

Skupina pacientů nám byla zasílána endokrinologickou ambulancí, která je součástí FN Motol. Jako vstupní kritéria nám sloužila: 1) věk 19-50, 2) nejdéle 2 roky od záchytu onemocnění, 3) bez známek motorického deficitu, 4) neužívající amiodaron, lithium, psychofarmaka. Výzkumu se zúčastnilo 15 pacientů se sníženou funkcí štítné žlázy. I v tomto vzorku byla převaha žen (n=13; 87%) nad muži (n=2; 13%). Průměrný věk pacientů byl 33,5 let  $\pm$  8,9 (SD) (rozmezí od 23 do 50 let). Všichni pacienti jsou léčeni hormony štítné žlázy a toho času vykazují, dle laboratorních výsledků, euthyreózní stav (TSH= 3,423 mIU/l  $\pm$  2,38; FT<sub>4</sub>= 15,145 pmol/l  $\pm$  2,58) s výjimkou jednoho pacienta, který má značně zvýšenou hodnotu sérového TSH (9,593 mIU/l). Přítomnost euthyreózního stavu u většiny našich vyšetřovaných nevidíme jako překážku, neboť nálezy ze studií McKerana, Khaleeliho nebo Magriho ukazují na možnost výskytu počátečních involučních změn na úrovni kosterního svalu a periferního nervového systému i u osob klinicky se neprojevojících (viz. kapitoly 5.1, 5.2, 5.3)..

Většina pacientů zahrnuta do druhé skupiny (pacienti s hypothyreózou) se léčí pro autoimunitní chronický zánět štítné žlázy (n=14; 93%).

Všichni zúčastnění jsou produktivního věku, žádný není příjemcem částečného nebo invalidního důchodu. Jedinci zahrnuti do tohoto výzkumu souhlasili s uveřejněním naměřených hodnot pro potřeby diplomové práce. Žádný z pacientů se neléčí pro diabetes mellitus, alkoholovou závislost, psychiatrickou diagnózu, radikulární či pseudoradikulární syndrom, není taktéž sledován z důvodu poranění CNS

Pacienti s hypothyreózou	
Věk	33,5 ± 8,9 let
Pohlaví	13 ♀ - 2 ♂
TSH	3,423 ± 2,38 mIU/l
FT <sub>4</sub>	15,145 ± 2,58 pmol/l

Kontrolní skupina	
Věk	25,1 ± 2 let
Pohlaví	13 ♀ - 2 ♂

### 8.1.2 THERMAL THRESHOLD TESTING

Počítačem asistované stanovení termického a algického prahu (TTT – z angl. Thermal Threshold Testing) je psychofyzikální semikvantitativní metoda umožňující testování funkce tenkých senzitivních málo myelinizovaných vláken (Moravcová, 2003). Je součástí komplexnějšího vyšetření sensorických funkcí lidského organismu, známého jako Quantitative Sensory Testing (QST).

Vyšetření se provádí pro dvě kvality termického čítí, jsou jimi teplý a studený podnět. Tyto podněty jsou generovány přístrojem a vedeny do termosondy (termody, sondy), která se umísťuje na zvolené lokality lidského těla. Termoda je v kontaktu s pokožkou vyšetřovaného a na začátku vyšetření má termoda indiferentní teplotu (32°C), tedy teplotu kterou vyšetřovaný po krátké době necítí ani jako chlad ani jako teplo.

Užívají se dvě metody k určení termického prahu. Metoda používající **reakční čas** a **metoda konstantního stimulu**. U prvně jmenované metody dochází k postupnému nárůstu (poklesu) teploty na termodě (většinou 1°C za 1s) a v okamžiku kdy proband ucítí změnu teploty, tak tuto změnu „ohlásí“ pomocí referenčního tlačítka („klikátka“) softwaru v počítači, který zaeviduje dosaženou teplotu. Metody konstantního stimulu využívají předem nastavené intenzity. Po skončení stimulu je vyšetřovaný dotázán, zda podnět cítil nebo ne. Následují další impulzy, jejichž výsledná teplota se odvíjí od reakce vyšetřovaného. Pokud proband předchozí podnět cítil, následující měření proběhne s teplotou bližší výchozí teplotě. Pokud je odpověď probanda negativní, výsledná teplota termody je vzdálenější od výchozí teploty. Ve světle těchto informací je logické, že u metod reakčního času nacházíme vyšší hodnoty termických prahů vlivem zpoždění, než je tomu u metody konstantního stimulu

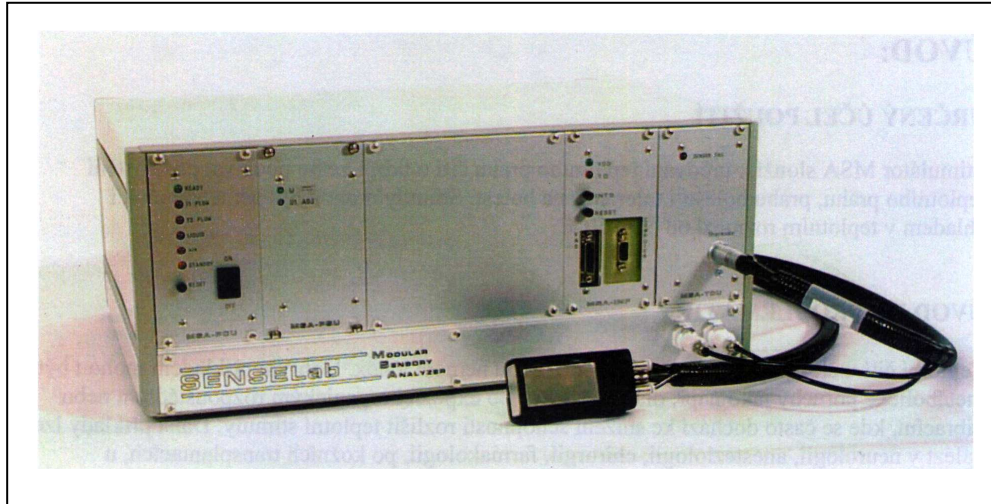
Obě metody mají svou randomizovanou a nerandomizovanou variantu, protože vyšetření prahu je subjektivní test vyžadující spolupráci vyšetřovaného. Měření také mohou ovlivnit vnější faktory: pohodlí pacienta (i tepelný komfort), hluk, způsob instruktáže.

### 8.1.3 POSTUP MĚŘENÍ

Pacienti, kteří souhlasili s účastí na výzkumu v rámci diplomové práce, byli nejprve informováni o algoritmu vyšetření pomocí informačního dopisu. Probandi byli ujištěni, že se jedná o neinvazivní vyšetření, informováni o časové náročnosti vyšetření termického prahu, lokalizacích umístění termosondy a nutnosti volného oblečení.

Pro měření bylo použito zařízení SENSELab – THERMOTEST™, firmy SOMEDIC (Švédsko). Sestává ze samotné skříňky přístroje, do které je možno dosazovat specializované moduly (napájení, řídicí jednotka čerpadla, interface pro počítač, řídicí jednotka termody) a samotné termody (standardní a „cigaretová“; pro naše potřeby jsme využili standardní typ termody; obr. 28). Toto zařízení využívá pro určení termického prahu metodu *reakčního času*, nerandomizovanou variantu. Algoritmus měření sestává z 5 vygenerovaných stimulů pro každou kvalitu termického podnětu. Nejprve dochází k vybavení chladného podnětu v 5ti po sobě jdoucích impulsech s pauzami mezi jednotlivými stimuly, následuje stejný algoritmus pro podnět teplý. Na začátku měření

pracuje termoda s indiferentní teplotou, která je obnovována vždy po dosažení intenzity mající za následek pozitivní odpověď probanda. Jistou formu „randomizace“ zajišťuje zpoždění mezi jednotlivými impulsy daného termického stimulu. Toto zpoždění se pohybuje mezi 2 až 6 sekundami. Z vlastní zkušenosti víme, že je vhodné na tuto skutečnost vyšetřovaného upozornit a předejít tak vzniku náhodných stisků referenčního tlačítka.



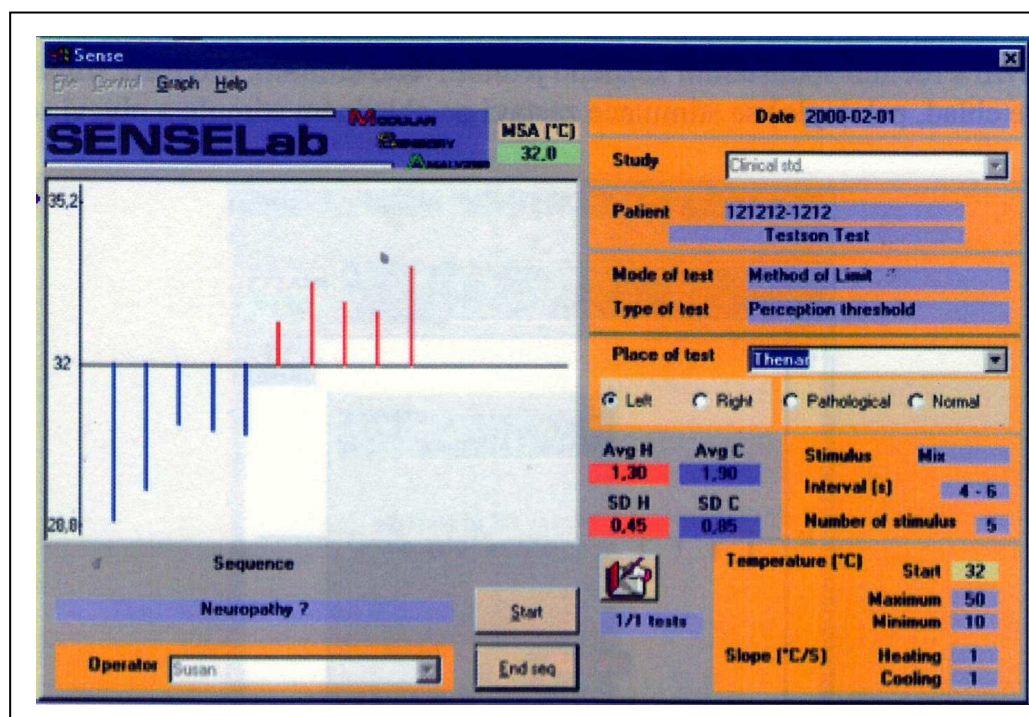
Obrázek 28 - SENSELab THERMOTEST™ - Modular Sensory Analyzer

Termoda (obr. 28, 29) pro své mechanické a prostorové vlastnosti není schopna samostatného držení v místě měřené lokality. Za tímto účelem byla termoda k pacientovi připevněna za pomoci pásky suchého zipu, která zajišťovala neměnnou pozici sondy v průběhu měření. Pouze v jednom případě nebylo možné tento typ uchycení využít. Byla jím lokalita INFRAORBITA, kde byla termoda držena na definovaném místě vyšetřujícím (viz. níže).



Obrázek 29 - termoda

Naměřené hodnoty 5 pokusů pro každý z termických podnětů jsou softwarem aritmeticky zprůměrnovány a podávají nám informaci o termickém prahu pro teplý nebo chladný stimulus v příslušné lokalitě. Další hodnotou, kterou přístroj zaznamenává, je  $\Delta t$  nebo také **Diff** (ve stupních Celsia, °C, použito dále v praktické části). Jedná se o rozdíl mezi teplotou na termodě (v ideálním případě 32 °C; v našem případě se teplota pohybovala od 32,1 °C do 32,3 °C) a teplotou, která byla zaznamenána v okamžiku kdy vyšetřovaný stiskl referenční tlačítko. Výsledná hodnota Diff, jak jí následně prezentuje software, je výsledkem aritmetického průměru 5 získaných hodnot pro příslušný termický podnět. Software také průběžně vypočítává směrodatnou odchylku (SD z anglického *standard deviation*) pro každou lokalitu a každý termický podnět.



Obrázek 30 - uživatelské rozhraní softwaru

Měření u všech pacientů probíhala ve stejné poloze: poloha na zádech s podloženými kolenními klouby. Vyšetřovaný byl vyzván aby měl v průběhu měření zavřené oči pro snazší soustředění se na tepelné podněty.

Samotnému měření předcházelo měření povrchové teploty kůže za pomoci kontaktního teploměru. Využili jsme zkušeností Moravcové, která přistupuje k měření v případě, že teplota na povrchu kůže dosahuje teploty 32 °C nebo vyšší. V případě, že byla teplota menší než 32 °C museli jsme danou lokalitu zahřát na požadovanou



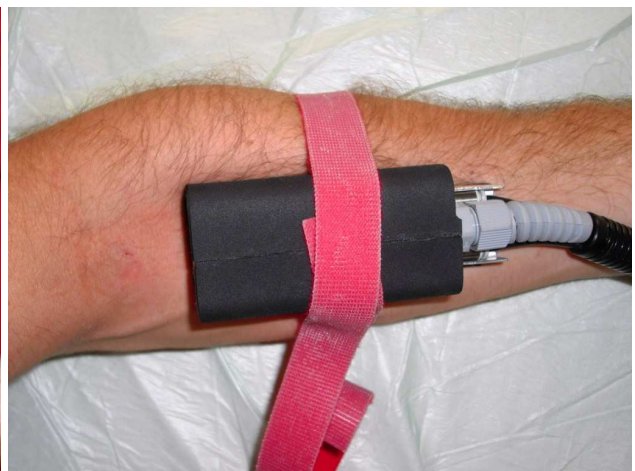
minimální teplotu (tedy 32 °C). Končetiny se za tímto účelem ponořují do nádoby s teplou vodou.

Zvolily jsme celkem 12 lokalit, 6 lokalit na každé straně, v jejichž místě bylo provedeno vyšetření obou kvalit termického čítí. Jsou jimi tyto: 1) *infraorbita*; 2) *předloktí*; 3) *tenar*; 4) *tibie*; 5) *nárt* a 6) *planta pedis*. Jedná se o pracovní názvy, tak jak jsou uváděny softwarem dodávaným k přístroji. Neshledali jsme potřebu tyto pracovní názvy měnit, odkazují na jasné místo na lidském těle. Dále však raději jednotlivé lokality přesněji určíme pomocí anatomických souvislostí.

- *infraorbita*: os zygomaticum facies lateralis
- *předloktí*: volární strana antebrachia, 2-3 cm distálně od kubitální jámy, vnější okraj termody se dotýká mediální hrany svalových bříšek laterální skupiny předloketních svalů (m.brachioradialis, m. extensor carpi radialis longus et brevis)
- *tenar*: palmární strana svalových bříšek palcové skupiny, její povrchové části (m. abductor pollicis brevis, m. flexor pollicis brevis caput superficiale)
- *tibie*: ventrolaterální plocha bérce, mezi caput fibulae a tuberositas tibiae na kraniální části svalového bříška m. tibialis anterior
- *nárt*: dorsum laterální strany chodidla, os cuneiforme laterale a os cuboideum, v oblasti Lisfrankova kloubu
- *planta pedis*: v místě příčné klenby nožní, oblast metatarzálních kostí 2. a 3.prstu



Obrázek 31 - infraorbita



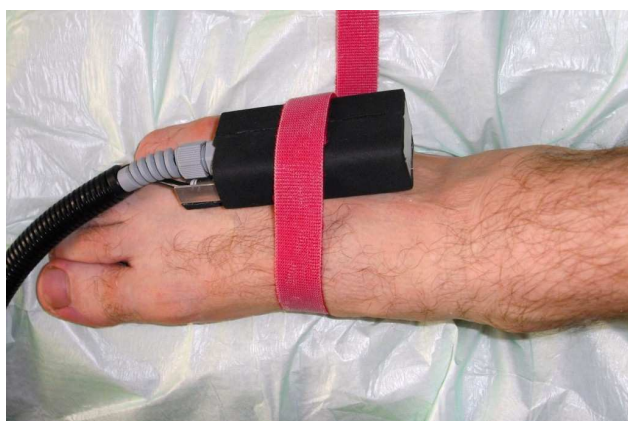
Obrázek 32 - předloktí



Obrázek 33 - tenar



Obrázek 34 - tibia



Obrázek 35 - nárt



Obrázek 36 - planta pedis

Žádný z pacientů neměl v dané lokalitě přítomnu jizvu nebo podobný defekt kůže, který by mohl měření ovlivnit.

#### 8.1.4 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ

Statistické zpracování získaných dat bylo provedeno v programu Microsoft Excel 2003 za pomoci přítomných statistických funkcí. V souladu s pravidly statistického zpracování byla ověřena normalita dat (výpočet šikmosti a špičatosti) získaných hodnot a v případě existence hodnoty odlehlé (výpočet dolní a horní meze), byla tato ze souboru vyřazena.

Pro porovnání jsme zvolili hodnotu Diff ( $\Delta t$ ), která přesněji popisuje vztah intenzity stimulu k vyvolání senzorkého akčního potenciálu. Rozhodli jsme se tak na základě faktu, že iniciální teplota na termodě nebyla u všech měření vždy stejná.

Hypotézy byly voleny jednostranně, tedy zda jsou obě poměřované skupiny shodné či nikoliv. Za tímto účelem byla provedena analýza rozptylu získaných dat u těchto dvou skupin pomocí nepárového F-testu. Na základě získaných dat jsme se následně rozhodovali pro zvolení vhodného typu Studentova T-testu.

Statisticky významný rozdíl je ve výsledcích označen dvěma hvězdičkami (\*\*) a červenými písmeny, čísly. Označení pomocí jedné hvězdičky (\*) a oranžově, zvýrazňuje hodnoty na hladině významnosti  $0,05 < p < 0,1$ .

## 8.2 VÝSLEDKY

### 8.2.1 CHLADNÉ (COLD) PODNĚTY

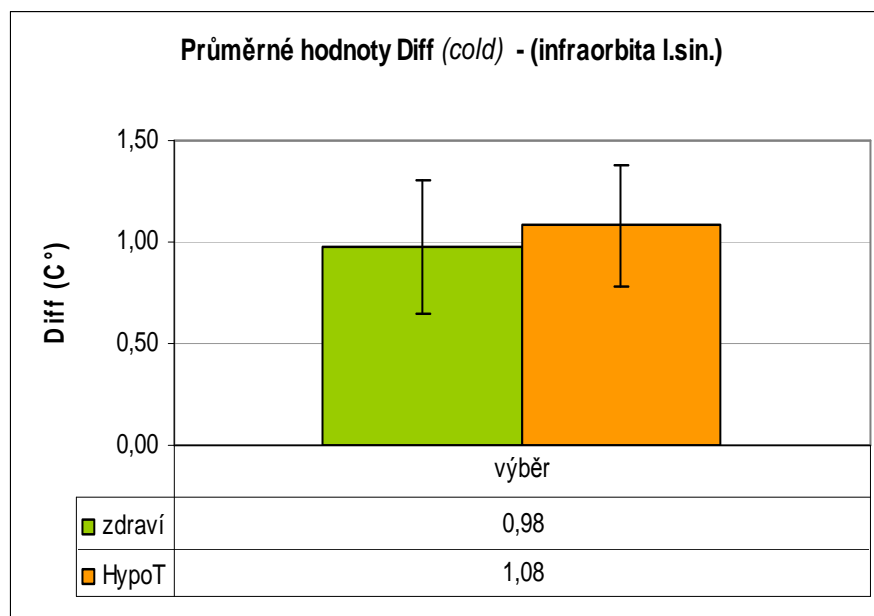
Podněty studeného charakteru byly napříč vyšetřovanými jedinci hodnoceny jako snáze „pocitované“, oproti stimulům teplým. Což odpovídá faktu, že chladové podněty jsou vedeny vlákny slabě myelinizovanými vlákny (A –  $\delta$ ), teplé podněty jsou vedeny vlákny typu C (viz. obr. 18).

U hypothyreotických pacientů se ve většině lokalizací (u 11 případů z 12) objevovala tendence k prodloužení průměrné hodnoty reakčního času na chladový podnět. Výjimku tvořila lokalita na levém předloktí, kde se průměrná hodnota reakčního času zvyšovala u kontrolní skupiny.

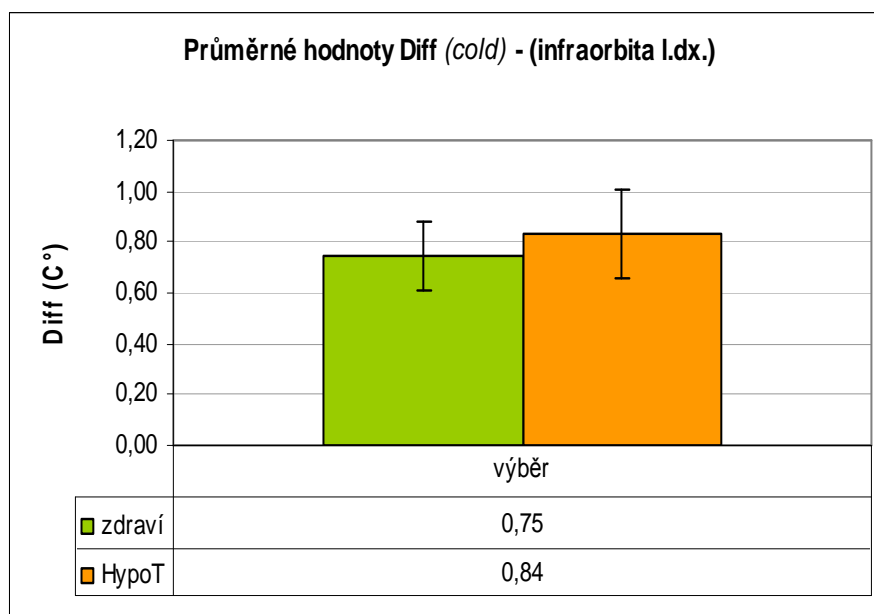
Statisticky významný rozdíl mezi zdravými a hypothyreotickými pacienty, u kterých byl aplikován chladový podnět, prokazujeme pouze v lokalitě pracovně nazvané *tenar vpravo*. U většiny (11 z 12) z provedených měření nejsme schopni zamítnout nulovou hypotézu a přijímáme fakt, že se v těchto případech jedná o shodné soubory.



## 8.2.1.1 INFRAORBITA (C)

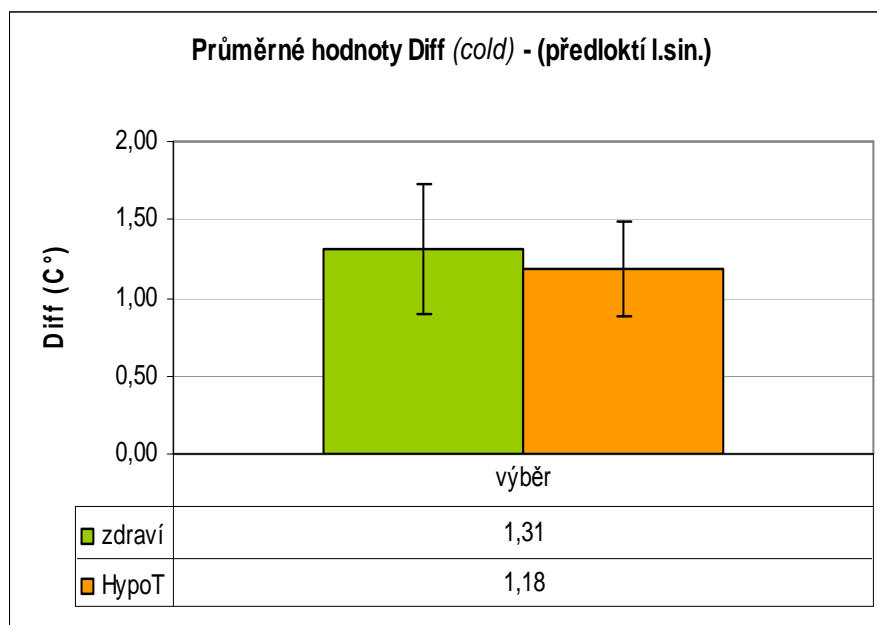


(p=0,389)

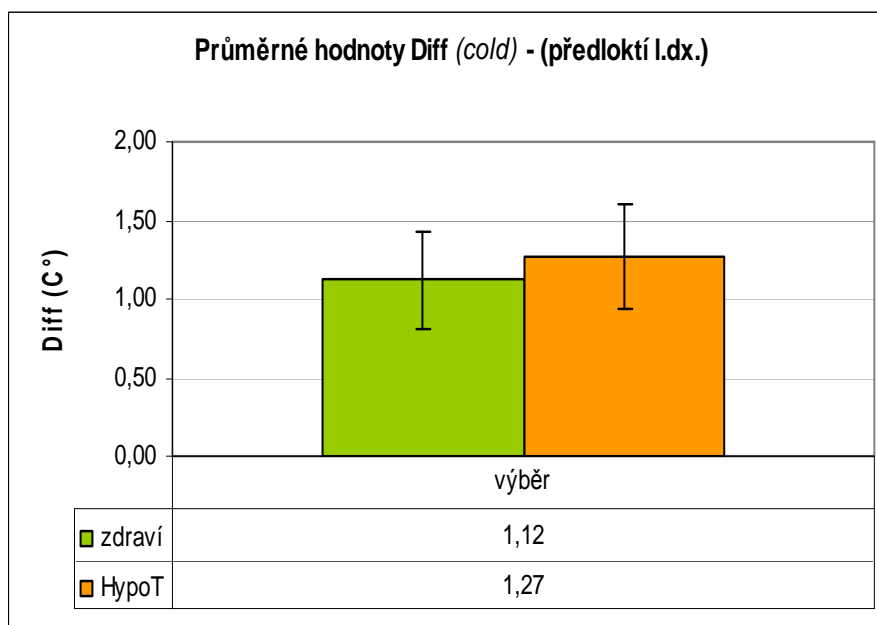


(p=0,154)

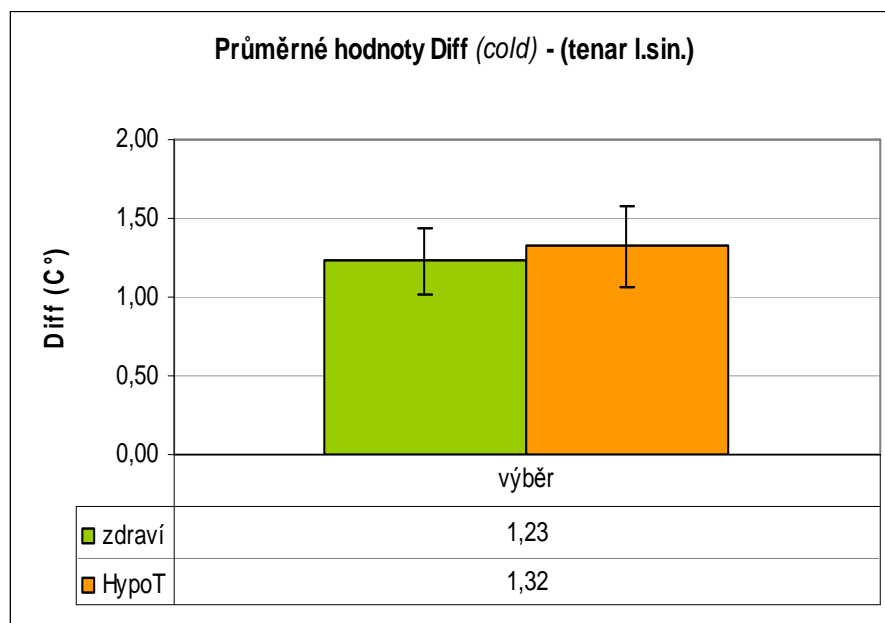
## 8.2.1.2 PŘEDLOKTÍ (C)



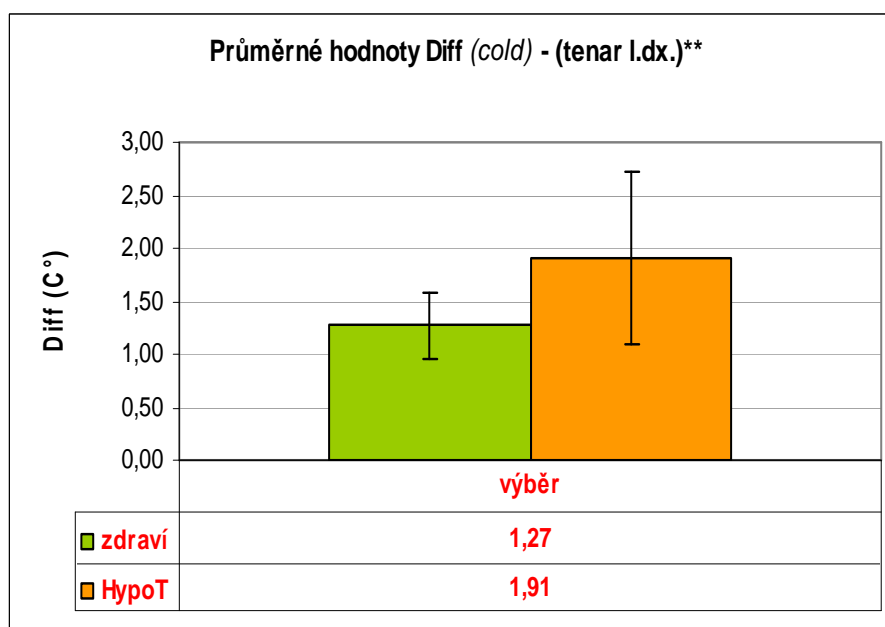
( $p=0,391$ )



( $p=0,235$ )

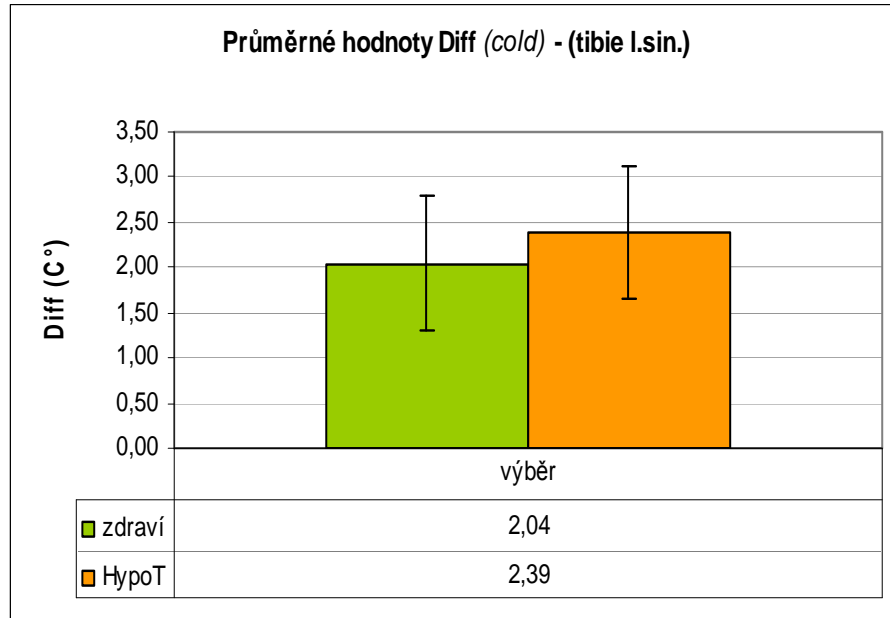
8.2.1.3 *TENAR (C)*

( $p=0,338$ )

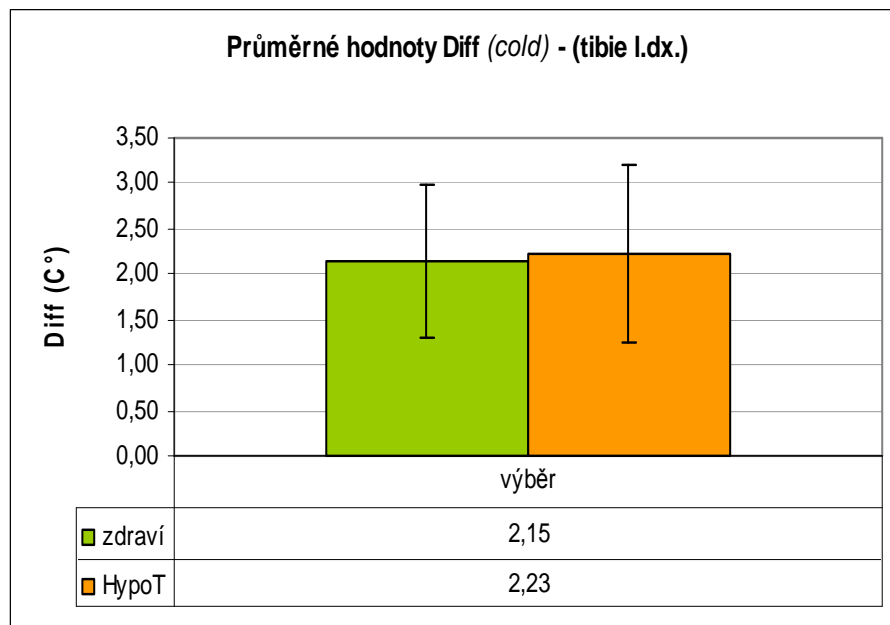


( $p=0,011$ )\*\*

## 8.2.1.4 TIBIE (C)

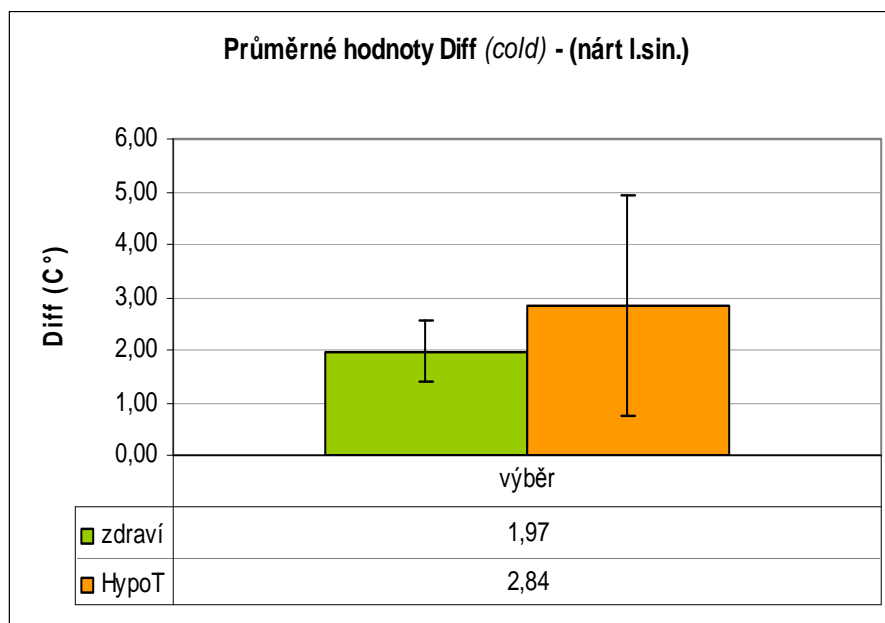


( $p=0,208$ )

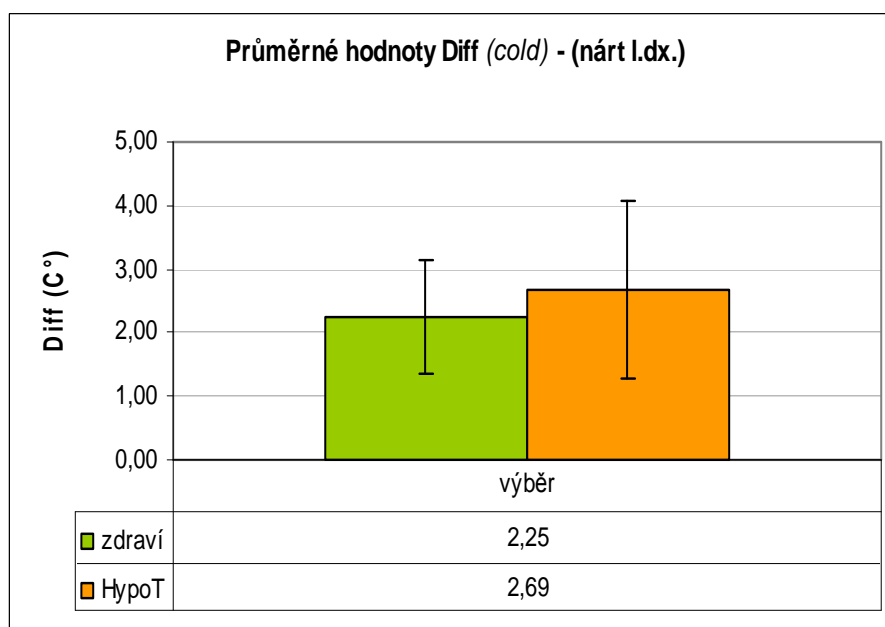


( $p=0,812$ )

## 8.2.1.5 NÁRT (C)

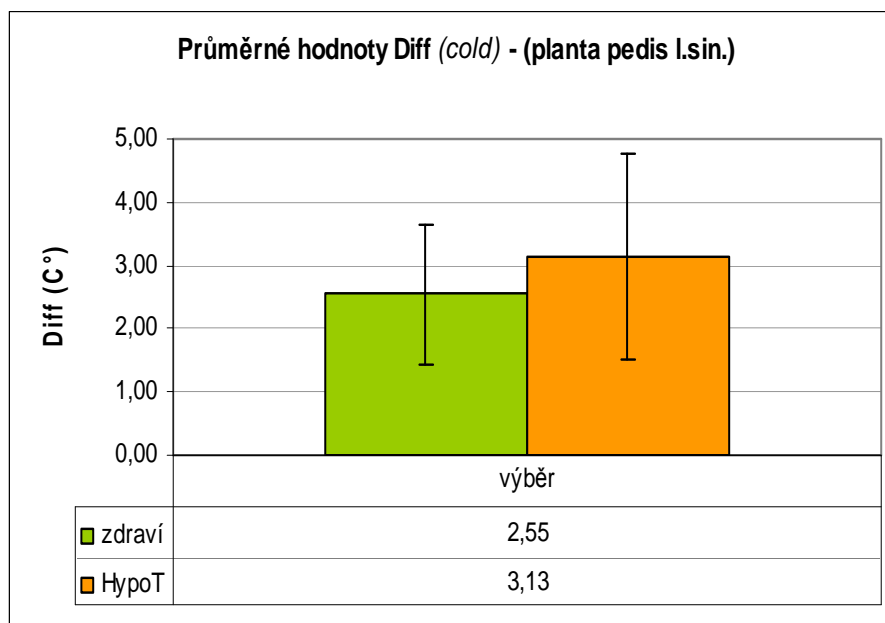


( $p=0,145$ )

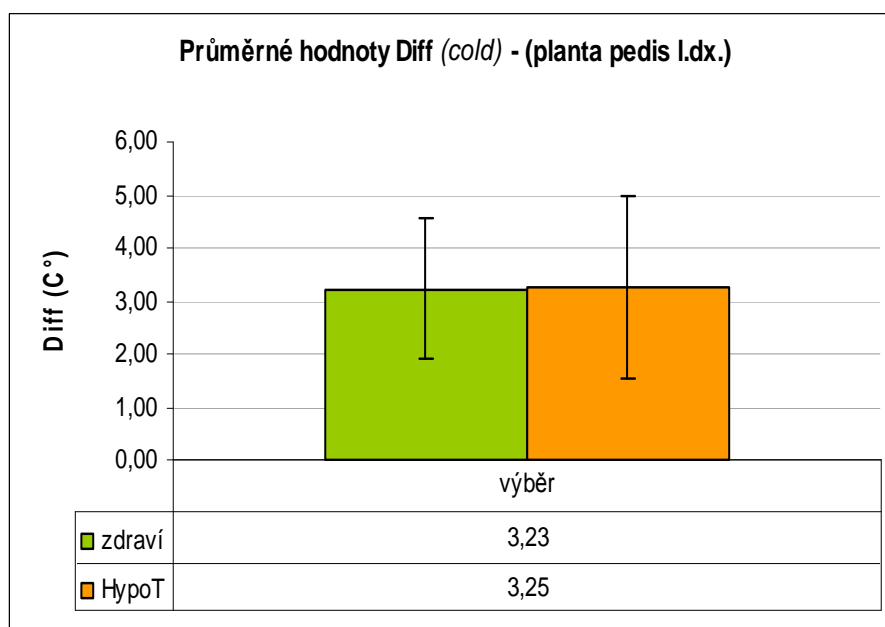


( $p=0,307$ )

## 8.2.1.6 PLANTA PEDIS (C)



( $p=0,262$ )



( $p=0,962$ )

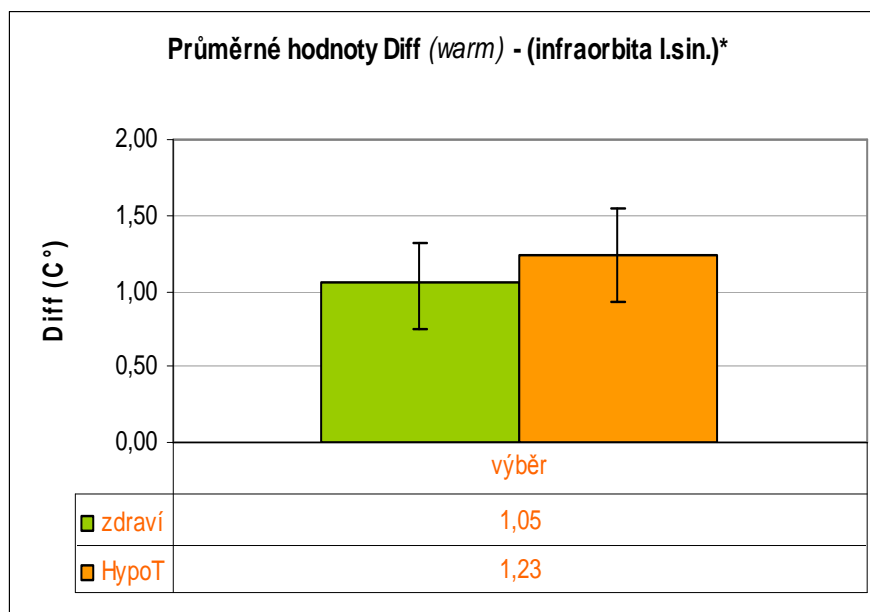
### 8.2.2 TEPLÉ (WARM) PODNĚTY

Stimuly teplého charakteru byly hodnoceny stran vyšetřovaných jako příjemnější, pro většinu však hůře detekovatelné. Jak u kontrolní skupiny tak u pacientů léčených pro hypothyreózu došlo v některých případech k přerušení měření v důsledku dosažení hraniční teploty (celkem u 7 probandů; 5 ze skupiny hypothyreotických pacientů a 2 z kontrolní skupiny) . U některých pacientů došlo v průběhu měření k neschopnosti rozpoznat kvalitu podávaného stimulu a udávali až následný vjem pálení nebo bolesti. Všechny tyto zaznamenané pokusy byly z protokolu měření vyjmuty.

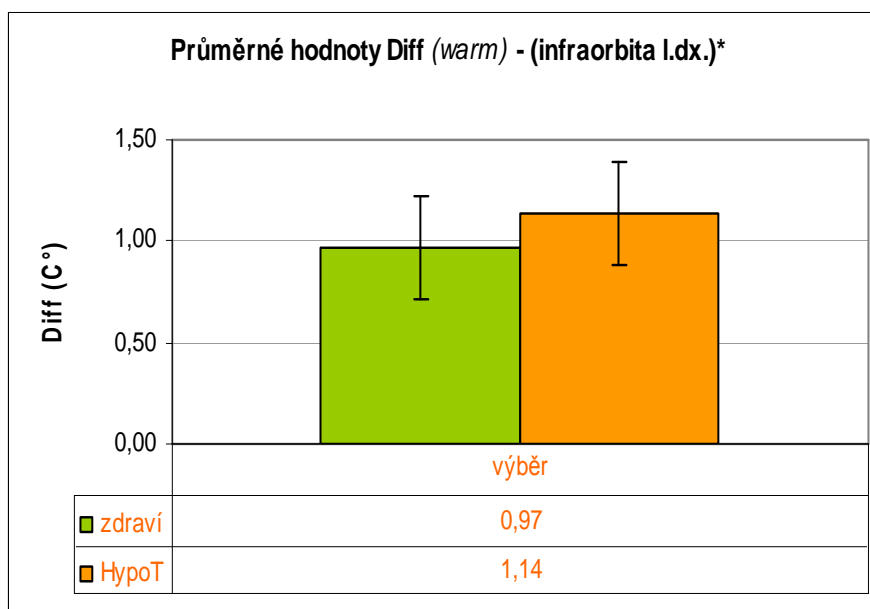
V případě měření teplých (warm) podnětů došlo k obdobné situaci jako u měření chladných podnětů. Také zde je vidět tendence prodlužování průměrné hodnoty reakčního času u pacientů s hypothyreózou ve většině případů (11 z 12). Výjimkou je lokalita pracovně nazvaná *tibie vlevo*, u které jsme našli tendenci k prodlužování průměrné hodnoty reakčního času opět u kontrolní skupiny.

Statisticky významný rozdíl mezi skupinami zdravých a nemocných jedinců nacházíme u 2 lokalit (*předloktí vlevo* a *nárt vlevo*). U dalších 4 lokalit (*infraorbita vlevo* , *infraorbita vpravo*, *předloktí vpravo*, *tibie vpravo*) je hladina významnosti  $0,05 < p < 0,1$ .

## 8.2.2.1 INFRAORBITA (W)



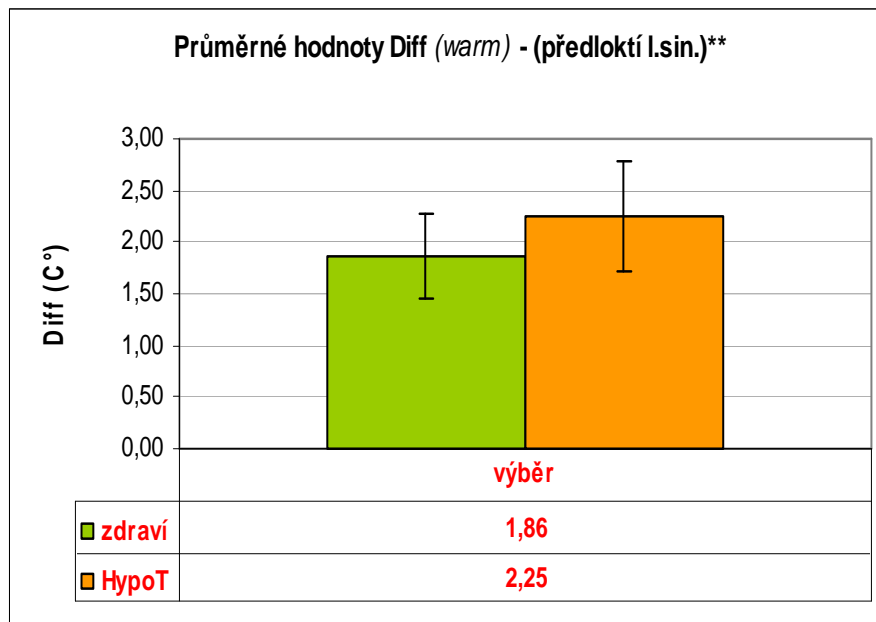
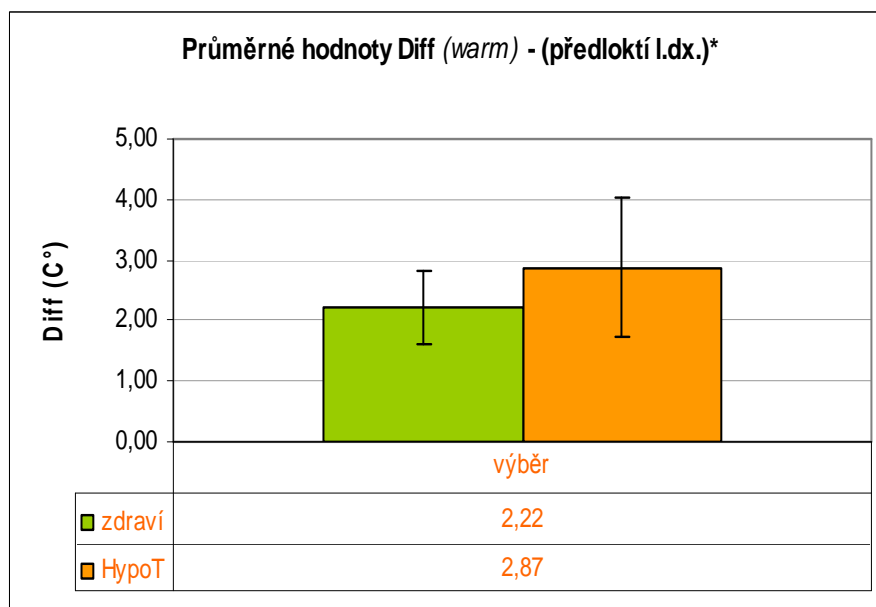
(p=0,097)\*

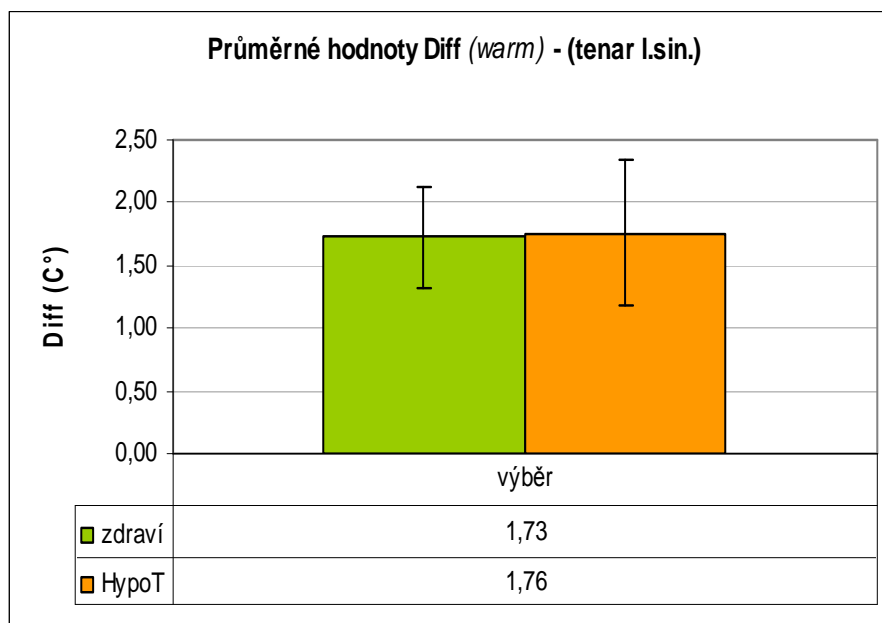


(p=0,087)\*

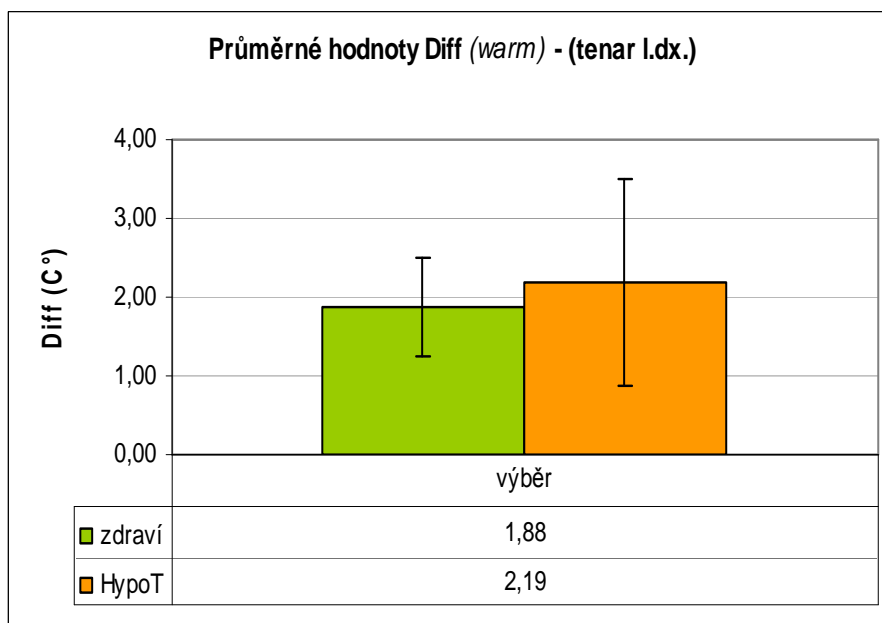


## 8.2.2.2 PŘEDLOKTÍ (W)

**(p=0,043)\*\*****(p=0,066)\***

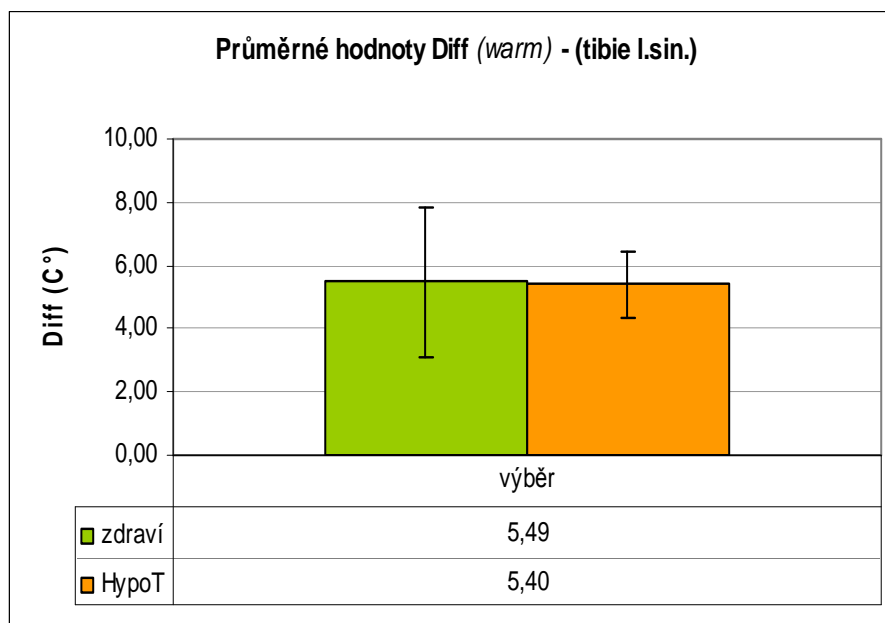
8.2.2.3 *TENAR (W)*

( $p=0,867$ )

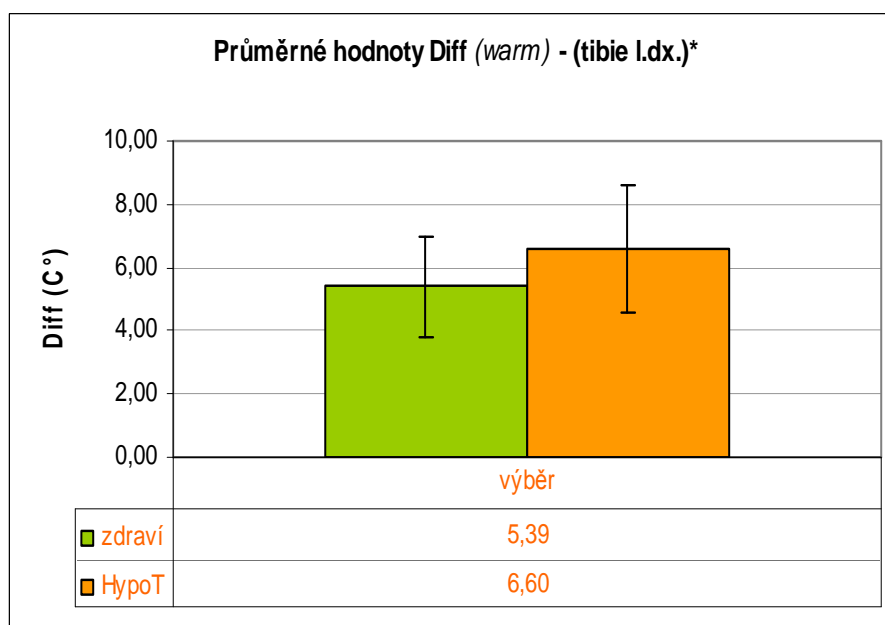


( $p=0,421$ )

## 8.2.2.4 TIBIE (W)

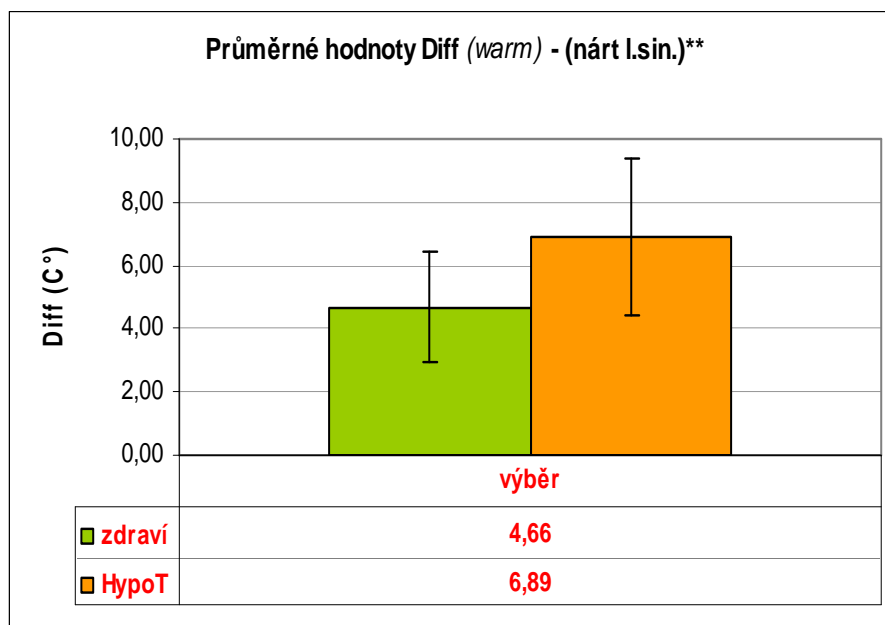


(p=0,899)

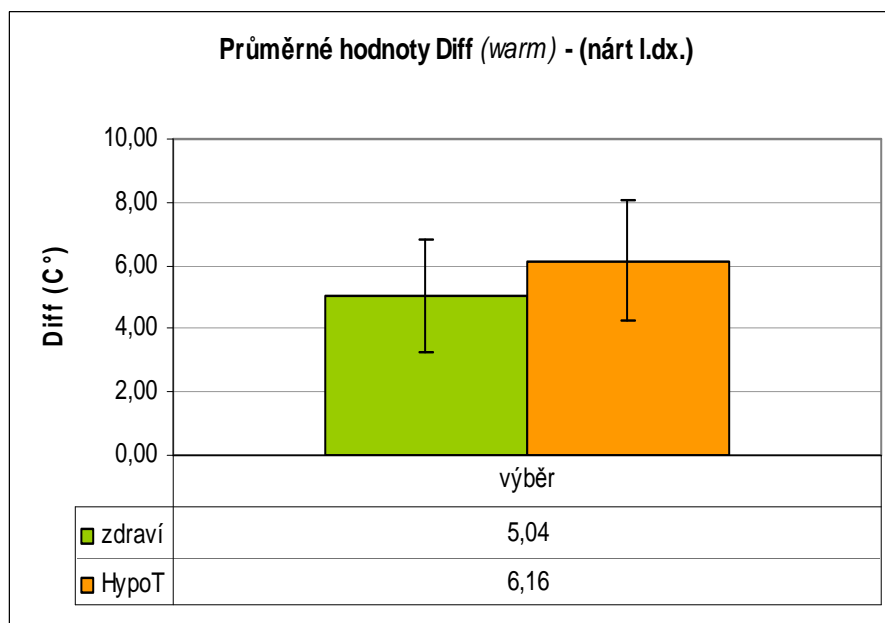


(p=0,086)\*

## 8.2.2.5 NÁRT (W)

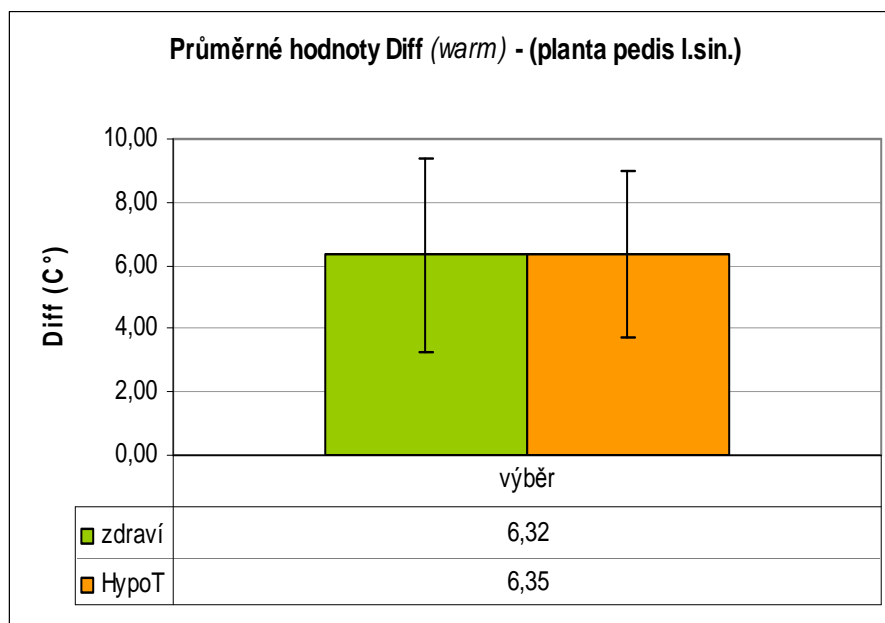


**(p=0,01)\*\***

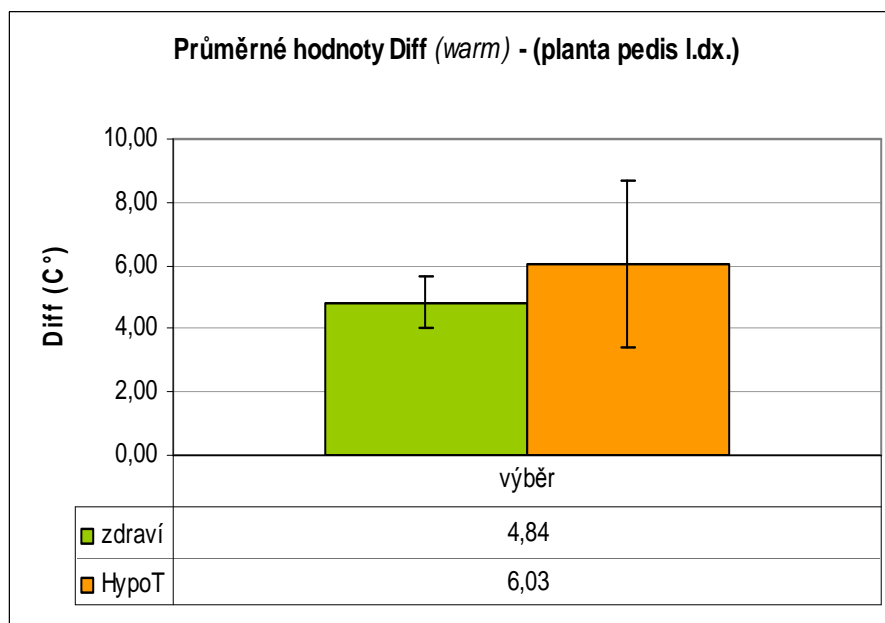


(p=0,113)

## 8.2.2.6 PLANTA PEDIS (W)



( $p=0,98$ )

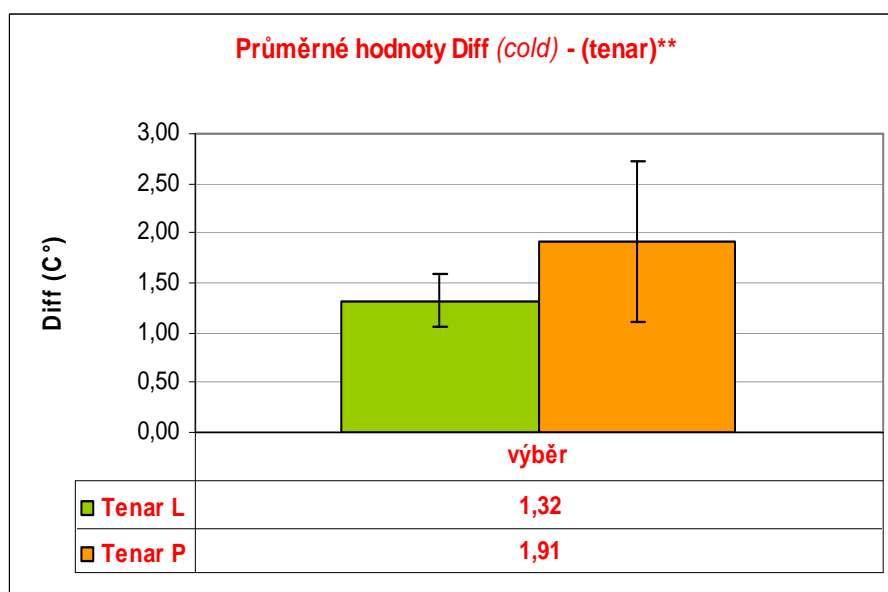


( $p=0,12$ )

### 8.2.3 LATERALITA (HYPOT)

Porovnáním obou vyšetřovaných stran u pacientů léčených pro hypothyreózu ověřujeme stejné poměry v lokalitách obou stran. Jelikož jsme nepotvrdili statisticky významný rozdíl mezi skupinami zdravých jedinců a pacientů léčených, nemůžeme hovořit o neuropatii (polyneuropatii) jak jsme zamýšleli původně (= zda se jedná o polyneuropatii symetrickou nebo asymetrickou).

Měření ukazuje na zajímavý výsledek v lokalitě *tenar*, kde s hladinou významnosti  $p=0,008^{**}$  pro chladný podnět prokazujeme signifikantní rozdíl mezi levou a pravou stranou u pacientů léčených pro hypothyreózu. Pacienti vykazují na pravém tenaru vyšší průměrnou hodnotu Diff ( $1,91^{\circ}\text{C}$ ) než je tomu na druhé straně, kde průměrné hodnoty veličiny Diff dosahují hodnoty  $1,32^{\circ}\text{C}$ ). U zdravých tento výsledek nenacházíme.



**$p=0,008^{**}$**

Signifikantní rozdíl vykazuje také lokalita *předloktí* pro teplý podnět, kde s hladinou významnosti  $p=0,038^{**}$  zamítáme nulovou hypotézu. V této lokalitě dosahuje veličina Diff těchto hodnot: *předloktí vpravo* =  $2,87^{\circ}\text{C}$ ; *předloktí vlevo* =  $2,25^{\circ}\text{C}$ . Ovšem podobný výsledek nacházíme ve stejné lokalitě a se stejným podnětem i v případě kontrolní skupiny zdravých jedinců, kde na hladině významnosti  $p=0,042^{**}$  jsou hodnoty Diff: *předloktí vpravo* =  $2,22^{\circ}\text{C}$ ; *předloktí vlevo* =  $1,86^{\circ}\text{C}$ .

Na hladině významnosti  $p=0,037^{**}$  prokazujeme rozdíl pro teplý podnět v lokalitě *tibie* u pacientů léčených pro hypothyreózu (Diff: *tibie vpravo* =  $6,6^{\circ}\text{C}$ ; *tibie vlevo*  $5,4^{\circ}\text{C}$ ). U zdravých jedinců tento prvek nepozorujeme.

Poslední signifikantní rozdíl nacházíme v lokalitě *infraorbita* pro studený podnět u skupiny pacientů i u skupiny kontrolní (skupina HypoT:  $p=0,006^{**}$ , Diff: *infraorbita vpravo* =  $0,84^{\circ}\text{C}$ , *infraorbita vlevo* =  $1,08^{\circ}\text{C}$  / skupina kontr.:  $p=0,012^{**}$ , Diff: *infraorbita vpravo* =  $0,75^{\circ}\text{C}$ , *infraorbita vlevo* =  $0,98^{\circ}\text{C}$ ).

#### 8.2.4 VARIABILITA VÝSLEDKŮ SKUPINY KONTROLNÍ A SKUPINY PACIENTŮ LÉČENÝCH PRO HYPOTHYREÓZU

Mezi těmito dvěma skupinami lze spatřit tendenci k větší variabilitě naměřených hodnot na straně pacientů léčených pro sníženou funkci štítné žlázy. Přesněji pozorujeme tento jev u 19 měření z celkových 24.

## 9 DISKUSE

Onemocnění štítné žlázy je v populaci poměrně častým a také celoživotním onemocněním. Odhaduje se, že 5-6 % (někteří autoři uvádějí horní hranici 10 - 30%) celkové populace je postižena poruchou funkce štítné žlázy se zvýšeným výskytem u ženského pohlaví (poměr = ♀ : ♂ → 4-8:1). Porucha štítné žlázy se základně dělí na hypotyreózu a hypertyreózu. Oba stavy jsou ve své nekomplikované variantě snadno léčitelné, avšak podcenění tohoto onemocnění, nebo jeho poddiagnostikování s sebou může nést závažné komplikace, v horším případě vedoucí ke stavu ohrožení na životě (Mazanec, Jiskra, Límanová, Zamrazil, Dvořák) .

hypothyreóza, která se stala hlavním předmětem zájmu této diplomové práce, se v populaci vyskytuje u 4-6% obyvatelstva, avšak s rostoucím věkem se procento incidence zvyšuje až na 10-15%, a opět častěji u žen než u mužů (ženy onemocní 5x častěji). Časté jsou také subklinické formy, které se ještě nemusejí klinicky projevit, nebo jsou jejich klinické projevy jen těžko postřehnutelné. V případě subklinické formy snížené funkce štítné žlázy je zmiňována prevalence až 6% (Límanová, Mazanec, Zamrazil).

Nejčastější příčinou vzniku syndromu hypofunkce štítné žlázy je chronický autoimunitní zánět thyrodidey. U našich probandů tomu nebylo jinak. 14 pacientů z 15 (93%) je sledováno pro chronický autoimunitní zánět.

### Ad Hypotéza č.1:

Nepodařilo se nám prokázat signifikantní rozdíl mezi skupinami zdravých a nemocných na všech vyšetřovaných lokalitách. Statisticky významné rozdíly nacházíme v případě aplikace studeného podnětu v lokalitě pracovně nazvané *tenar vpravo*. V případě aplikace teplého podnětu nacházíme statisticky významné rozdíly v lokalitách předloktí vlevo a nárt vlevo. Nedostatečný počet signifikantně prokázaných výsledků může být zapříčiněn malým počtem probandů, probíhající substituční terapií pacientů a z ní vyplívajícího euthyreózního stavu.



Studie Ørstavikové a kol. (2006) se zabývá výskytem bolesti a neuropatie tenkých vláken u pacientů s hypothyreózou. Toto měření provedla rovněž na pacientech v euthyreózním stavu (alespoň z pohledu referenčních hodnot pro TSH a FT<sub>4</sub> užívaných v ČR). Ve své studii Ørstaviková však signifikantně potvrzuje změny termického cití pro studený a teplý podnět v lokalitách tenar a planta, a pro studený podnět v lokalitě tibie (viz. tabulka 7).

Námi naměřené hodnoty vykazují téměř ve všech lokalitách a při měření obou termických modalit (viz kapitola 7.2 Výsledky) tendenci ke zvyšování termického prahu (nebo také reakčního času, veličina Diff) na straně pacientů léčených pro sníženou funkci štítné žlázy. Ačkoli statisticky významně nedoložen, je zřejmě přítomen deficit námi zkoumané složky nervového aparátu, obdobné výsledky najdeme ve studiích McKerana, Khaleeliho, Duyffa či Ørstavikové.

Ikdyž jsme nebyli schopni na našem souboru prokázat signifikantní rozdíl mezi hypothyreotickými pacienty a kontrolní skupinou, námi naměřené hodnoty jsou velmi podobné hodnotám získaných u norských hypothyreotických probandů, u kterých prokazuje Ørstaviková statisticky významný rozdíl v lokalitách, které jsme zařadili i do našeho vyšetření (viz Tab. 8), oproti kontrolní skupině zdravých jedinců.

	Ørstavik a kol. (2006)		Zůna (2013)	
	WDT	CDT	WDT	CDT
<b>tenar</b>	33,9**	30,3**	34,19	30,5
<b>tibie</b>	38	29,4**	38,8	29,8
<b>planta</b>	38,8**	28,4**	38,4	29

Tabulka 7 - průměrné hodnoty termického prahu u hypothyreotických pacientů (v °C; WDT – warm detection threshold, CDT – cold detection threshold)

Můžeme usuzovat, že námi předkládané výsledky, v porovnání se studií předloženou Ørstavikovou, lze považovat za správně získané. Jelikož Ørstaviková ve své studii prokazuje signifikantní změny termického prahu na svých 38 hypothyreotických pacientech, lze usoudit, že při větším souboru vyšetřovaných probandů v naší práci, by mohl výsledek dosáhnout signifikantních závěrů.

Závěrem Ørstaviková dodává, že distribuce senzitivních fenoménů u skupiny léčené pro hypothyreózu vykazuje typické znaky neuropatie dlouhých nervových vláken

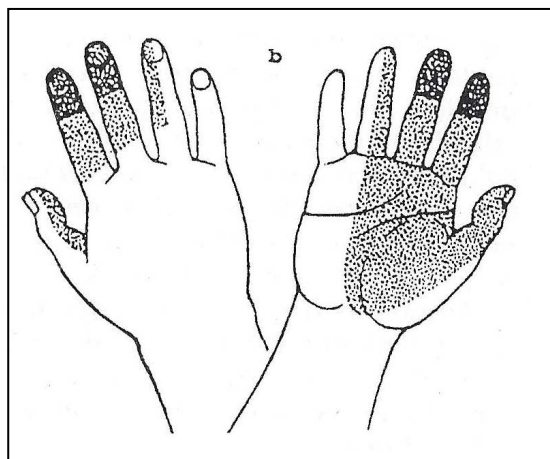
(long-dependent neuropathy → zvýšení termického prahu na plosce). Stejný výsledek nalézá ve své studii i kolektiv italských autorů v čele s Magrim (2010). Také

#### Ad Hypotéza č.2 :

Nepodařilo se nám potvrdit předpoklad rovnoměrné pravolevé distribuce změn termického čítí u pacientů s hypothyreózou.

Stranové porovnání lokalit u souboru hypothyreotických pacientů není v dosažitelné odborné literatuře zmiňováno. Srovnáním lokalit obou stran chceme ověřit symetričnost termického čítí ve všech měřených místech. V případě rozdílnosti souborů, lze usuzovat na izolované postižení jednoho nervu, za předpokladu vyloučení ostatních možných etiopatogenetických vlivů.

Stranové porovnání naměřených hodnot u skupiny pacientů ukazuje statisticky významný rozdíl u třech lokalit, z nichž se nám jeví nejzajímavější lokalita tenaru. Zde při vyšetření termického prahu pro studený podnět, vykazovala pravá strana vyšší termický práh než jaký se nám podařilo zjistit na levém tenaru. Jak zmiňuje Duyff (2000), u pacientů s hypothyreózou je výskyt syndromu karpálního tunelu poměrně častý, uvádí incidenci 29% vyšetřovaných. Jelikož oblast tenaru odpovídá senzitivnímu zásobení n.medianus (viz obr. 37), domníváme se, že i u našich probandů byl, nebo by se mohl objevit úžinový syndrom n.medianus. V souvislosti s tímto nálezem lze uvažovat o participaci dalších faktorů, které mohou ovlivnit vztah změněné termické citlivosti k stranové preferenci nebo typu zaměstnání a mohou být předmětem dalšího šetření.



Obrázek 37 - senzitivní inervace n. medianus (Ambler, 1999)

Několik výsledků Studentova T-testu dosahovalo hladiny významnosti  $0,05 < p < 0,1$ , která byla v dřívějších dobách a na menších souborech považována za průkaz statisticky významného rozdílu (lokality: infraorbita L a P pro teplý podnět; předloktí P pro teplý podnět; tibie vpravo pro teplý podnět).

#### Ad Hypotéza č.3:

Větší míru nepřesnosti detekce termických podnětů u pacientů léčených pro hypothyreózu si vysvětlujeme možnou sníženou IENFD u našich probandů, tak jak popisuje Magri (2010). Větší variabilita detekce termických podnětů není v literatuře zmiňována. Tento jev může být vysvětlen horším vedením senzitivních vláken, ale také afekcí centrálního nervového systému, způsobené nedostatkem hormonů štítné žlázy.

Znakem pozorovaným, ale s původní prací nesouvisejícím, je zvýšení termického prahu v místech poranění traumatického charakteru, se změnou na straně teplého podnětu, bez ohledu na fakt zda se dotýčný léčí pro hypothyreózu či nikoliv. Probandi udávali tato zranění: distorze hlezna, ruptura křížových vazů, fraktury dlouhých kostí horní i dolní končetiny. Diskrepance v termickém čítí na horní končetině se neobjevila ani

v jednom případě. Z celkových 30 vyšetřených pacientů, 13 uvedlo v úvodním dotazníku poranění dolních končetin. 7 z nich (54%) vykazovalo v místě udaného poranění odchylky v termickém čítí teplého podnětu. Také rozptyl hodnot, ze kterých je následně vypočtená průměrná hodnota termického prahu pro danou modalitu, se pohybovala nad hranicí +2 SD.

#### AD Rešerše:

Vliv hypothyreózy na neuromuskulární aparát u pacientů s hypothyreózou je nesporný. Studie McKerana a Khaleeliho (kap. 5.2.1) nacházejí změny ve složení svalových vláken u pacientů se sníženou funkcí štítné žlázy.

Změny na úrovni periferního nervového systému jsou také sledovány. Literatura zmiňuje změny ve vedení silných vláken typu A- $\alpha$  (Duyff, 2000) i tenkých vláken typu A- $\delta$  a C (Ørstavik, 2006). Prokazuje se také snížená IENFD (intra-epidermal nerve fiber density) (Magri, 2010) u hypothyreotických pacientů.

Zajímavostí je bezesporu výskyt residuí u sledovaných souborů. McKeran i Khaleeli si všímají svalové slabosti pacientů a i po roční terapii štítnými hormony. Stejného závěru dosahuje i Duyff, jenž nachází také zbytkovou svalovou slabost u svého souboru hypothyreotických pacientů po roční terapii. Magri zmiňuje bolestivost akrálních částí končetin u pacientů, kteří jsou léčeni pro hypothyreózu.

U pacientů léčících se pro hypothyreózu se často objevuje syndrom karpálního tunelu, jak předkládá Duyff.

Pro jednoznačné potvrzení přítomnosti počínající neuropatie u pacientů s hypothyreózou by bylo vhodné doplnit naše stávající měření o vyšetření autonomního nervového systému a vyšetření intra-epidermální hustoty nervových vláken (IENFD), které je považováno za metodu jednoznačně potvrzující přítomnost neuropatie tenkých vláken.

## 10 ZÁVĚR

Hypotéza č.1: „U pacientů léčených pro sníženou funkci štítné žlázy nacházíme změny termického čítí“

První hypotézu se nám ve většině případů prokázat nepodařilo, s výjimkou 3 lokalit (1 pro studený podnět, 2 pro teplý podnět) vykazují ostatní lokality podobné hodnoty. Nicméně tendence vyššího termického prahu pro obě termické modalities, je ve většině případů zřejmá.

---

Hypotéza č.2: „U pacientů léčených pro sníženou funkci štítné žlázy nacházíme změny termického čítí stejného rozsahu na obou vyšetřovaných stranách “

Druhou hypotézu naše vyšetření ve většině případů potvrdila. Významný rozdíl u lokality tenar vpravo pro studený podnět, může souviset s častým výskytem syndromu karpálního tunelu u osob s hypothyreózou.

---

Hypotéza č.3: „Pacienti léčení pro sníženou funkci štítné žlázy vykazují větší variabilitu naměřených hodnot oproti kontrolní skupině“

V případě hypotézy č.3 jsme našli zvýšenou variabilitu detekce termických podnětů u pacientů s hypothyreózou ve většině případů (19 z 24)

Cílem této diplomové práce bylo stanovit práh termického čítí pro studený a teplý podnět u pacientů s hypothyreózou a tyto hodnoty porovnat s kontrolní skupinou, jako předpoklad výskytu neuropatie tenkých vláken u hypothyreotických pacientů.

Vedlejším cílem práce bylo podat ucelený přehled dostupných informací týkajících se vlivu thyroideálních hormonů na neuromuskulární aparát.

Hlavní cíl pokládáme za splněný i přes fakt, že se nám nepodařilo potvrdit hypotézu č.1, tato skutečnost však může být dána nedostatečným počtem zúčastněných probandů ve studii. Vedlejší cíl práce pokládáme za splněný.

## 11 REFERENČNÍ SEZNAM

AMBLER, Zdeněk a Josef BEDNAŘÍK. Myopatie: základní charakteristika, klasifikace a perspektivy. *Neurologie pro praxi*. 2004, roč. 5, č. 3, s. 135-136.

AMBLER, Zdeněk. *Neurologie pro studenty všeobecného lékařství*. 3. vyd. Praha: Karolinum, 1999, 283 s. ISBN 80-718-4885-9.

BEDNAŘÍK, Josef, Eva VLČKOVÁ-MORAVCOVÁ. Etiology of small-fiber neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2009, roč. 14, č. 3, s. 177-183.

BĚHANOVÁ M., J. NEDVÍDKOVÁ. Periferní účinky tyreoidálních hormonů, s.283-295 In: Stárka, L et al.: Aktuální endokrinologie. Grada Publishing: Praha, 1999, 738s.

BRAVERMAN, Lewis E, David S COOPER. *Werner & Ingbar's The Thyroid: a fundamental and clinical text*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams, 2013, 891 s. ISBN 14-511-2063-X.

BRUNOVÁ, Jana. Diagnostika a terapie poruch: část I. *Medicína pro praxi*. 2008, roč. 5, č. 6, s. 254-257.

ČIHÁK, Radomír. *Anatomie*. 2., upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2001. ISBN 978-802-4701-431.

DUYFF, Ruurd F. a Joan VAN DEN BOSCH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: A prospective clinical and electrodiagnostic study. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*. 2000, roč. 68, č. 6, s. 750-755.

DVOŘÁK, Josef. *Štítná žláza a její nemoci: poučení pro nemocné*. Praha: Serifa, 2002, 138 s. ISBN 80-902859-1-0.

ENGLAND, John D. a Arthur K. AUSBURY. Peripheral neuropathy. *The Lancet*. 2004, roč. 363, č. 9427, s. 2151-2161.

EHLER, Edvard. Periferní neuropatie v ambulantní praxi. *Neurologie pro praxi*. 2009, roč. 10, č. 1, s. 35-38.

FATOURECHI, Vahab. Subclinical Hypothyroidism: An update for primary care physicians. *Mayo clinic proceedings*. 2009, roč. 84, č. 1, s. 65-71.

GANONG, William F. *Přehled lékařské fyziologie*. 20. vyd. Praha: Galén, 2005, 890 s. ISBN 80-726-2311-7.

- GREEN, Alistair Q. Altered C-fiber function as an indicator of early peripheral neuropathy in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2010, roč. 33, č. 1, s. 174-176.
- GREENSPAN, Francis S., John D. BAXTER. Základní a klinická endokrinologie. 1.české vydání [4th edition - USA]. Praha: H & H Vyšehradská, 2003, 843 s. ISBN 80-86022-56-0.
- GRIM M., DRUGA R., PÁČ L., POSPÍŠILOVÁ B., SMETANA K., 2005: Základy anatomie 3. Trávicí, dýchací, močopohlavní a endokrinní systém. Galén, Praha, 163 s.
- HOITSMA, E. a J. P. H. REULEN. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *Journal of the neurological sciences*. 2004, roč. 227, č. 1, s. 119-130.
- JAMESON, J. *Harrison's endocrinology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2010, 549 s. ISBN 00-717-4144-5.
- JISKRA, Jan. *Porucha štítné žlázy: praktický přehled nejen pro laickou veřejnost*. Praha: Mladá fronta, 2011. ISBN 978-80-204-2456-3.
- JISKRA, Jan. Změny svalové tkáně při hypotyreóze. *Vnitřní lékařství*. 2001, roč. 47, č. 9, s. 609-612.
- KHALEELI, Ali A. a H. T. EDWARDS. Effect of treatment on skeletal muscle dysfunction in hypothyroidism. *Clinical Science*. 1984, roč. 66, č. 1, s. 63-68.
- KHALEELI, Ali A. a K. GOHIL. Muscle morphology and metabolism in hypothyroid myopathy: effects of treatment. *Journal of clinical pathology*. 1983, roč. 36, č. 5, s. 519-526.
- KHEDR, Eman M. a Lobna F. EL TOONY. Peripheral and central nervous system alterations in hypothyroidism: Electrophysiological findings. *Neuropsychobiology*. 2000, roč. 41, č. 2, s. 88-94.
- KISAKOL, Gurcan a Recep TUNC. Rhabdomyolysis in a patient with hypothyroidism. *Endocrine journal*. 2003, roč. 50, č. 2, s. 221-223.
- KLEIN, Irwin a Kaie OJAMAA. Thyroid (neuro)myopathy. *The Lancet*. 2000, roč. 356, č. 9230, s. 614.
- KOLEKTIV AUTORŮ. Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2013, roč. 21, č. 1.
- KŘENEK M., RACEK P., VLČEK P., ZEMANOVÁ K., UHROVÁ E., BRANDEJSKÁ M., 2001: Diagnostika preklinických hypotyreóz u žen s poruchami fertility. *DMEV 4, Suppl.3*: 53.

KUO, Hsu-tung a Chii-yuan JENG. Overt hypothyroidism with rhabdomyolysis and myopathy: a case report. *Chinese medical journal*. 2010, roč. 123, č. 5, s. 633-637.

LAPČÍKOVÁ O., LAPČÍK O., ZAMRAZIL V., 2002: Struma v moravských Karpatech. *Vesmír* 81(7): 375-378.

LAURIA, Giuseppe a Ingemar S.J. MERKIES. Small fibre neuropathy. *Current opinion in neurology*. 2012, roč. 25, č. 5, s. 542-549.

LÍMANOVÁ, Zdeňka et al. *Štítná žláza*. Praha: Galén, 2006, 371 s. ISBN 80-7262-400-8.

LÍMANOVÁ, Zdeňka, Václav ZAMRAZIL a Jaroslava LAŇKOVÁ. *Funkční poruchy štítné žlázy*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2008. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. ISBN 978-80-86998-24-4.

MAGRI, Flavia, Michelangelo BUONOCORE a Antonio OLIVEIRO. Intraepidermal nerve fiber density reduction as a marker of preclinical asymptomatic small-fiber sensory neuropathy in hypothyroid patients. *European Journal of Endocrinology*. 2010, roč. 163, č. 2, s. 279-284.

MAREK, Josef. Hormonální substituční terapie z pohledu endokrinologa. *Praktické lékařství*. 2010, roč. 6, č. 5, s. 222-226.

MAZANEC, Radim, Tomáš NEDĚLKA a Martin BOJAR. Neuromuskulární poruchy u tyreopatie. *Neurologie pro praxi*. 2012, roč. 13, č. 1, s. 50-52.

MCKERAN, R. O. a G. SLAVIN. Muscle fibre type changes in hypothyroid myopathy. *Journal of clinical pathology*. 1975, roč. 28, č. 8, s. 659-663.

MORAVCOVÁ, Eva a Josef BENDAŘÍK. Počítačem asistované stanovení termického prahu: normativní data a zdroje variability. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2003, 66/99, č. 4, s. 263-269.

MORAVCOVÁ, Eva a Josef BEDNAŘÍK. Reproducibility of thermal threshold assessment in small-fibre neuropathy patients. *Scripta Medica*. 2005, roč. 78, č. 3, s. 177-184.

NEČAS, Emanuel. *Patologická fyziologie orgánových systémů*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2003, s. 381-760. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 978-802-4606-743.

NĚMEC, Jan a Václav ZAMRAZIL. *Funkční thyroideální poruchy*. Česká lékařská společnost J.E. Purkyně, 2001, 7 s. Doporučené postupy pro praktické lékaře.



NĚMEC J., ZAMRAZIL V., NERADILOVÁ M., VÁŇA S., 1995: Nemoci štítné žlázy. Laguna, Praha, 123 s.

NEMNI, Raffaello a Edo BOTTACCHI. Polyneuropathy in hypothyroidism: clinical, electrophysiological and morphological findings in four cases. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*. 1987, roč. 50, č. 11, s. 1454-1460.

NETTER, Frank H. *Netterův anatomický atlas člověka*. Vyd. 1. Brno: Computer Press, 2010, 548, 47 s. ISBN 978-802-5122-488.

ØRSTAVIK, Kristin a Ingrid NORHEIM. Pain and small-fiber neuropathy in patients with hypothyroidism. *Neurology*. 2006, roč. 67, č. 12, s. 786-791.

PENZA, Paolo a Raffaella LOMBARDI. Painful neuropathy in subclinical hypothyroidism: clinical and neuropathological recovery after hormone replacement therapy. *Neurological sciences*. 2009, roč. 30, č. 2, s. 149-151.

PLECOVÁ, Martina. *Fyziologie a patofyziologie štítné žlázy*. Brno, 2007. Diplomová práce. Masarykova univerzita v Brně.

RAFFAELLO, Nemni a Edo BOTTACCHI. Polyneuropathy in hypothyroidism: clinical, electrophysiological and morphological findings in four cases. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*. 1987, roč. 50, č. 11, s. 1454-1460.

ROLKE, R. a R. BARON. Quantitative sensory testing in the german research network on neuropathic pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006, roč. 123, č. 3, s. 231-243.

SHY, Michael E. Peripheral neuropathy. *Continuum*. 2003, roč. 9, č. 6, s. 9-10.

SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. *Atlas fyziologie člověka*. 6. přeprac. vyd. Praha: Grada, 2004, 435 s. ISBN 80-247-0630-X.

SOMEDIC SALES AB. *Teplotní stimulátor MSA: Návod k použití*. Praha, 2007.

ŠPALEK, Peter. Rhabdomyolýza. *Neurologie pro praxi*. 2012, roč. 13, č. 4, s. 198-203.

TAVEE a Lan ZHOU. Small fiber neuropathy: a burning problem. *Cleveland clinic journal of medicine*. 2009, roč. 76, č. 5, s. 297-305.

TOIBANA, Norikuni, Hisataka SAKAKIBARA a Mamoru HIRATA. Thermal perception threshold testing for the evaluation of small sensory nerve fiber injury in patients with hand-arm vibration syndrome. *Industrial Health*. 2000, roč. 38, č. 47, s. 367-371.

TROJAN, Stanislav. *Lékařská fyziologie*. 4. přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2003, 771 s. ISBN 80-247-0512-5.

VÁVROVÁ, Helena. *Poruchy štítné žlázy u dětí: od kolébky až po dospělost*. Praha: Mladá fronta, 2012. ISBN 978-80-204-2655-0.

VLČKOVÁ-MORAVCOVÁ, Eva a Josef BEDNAŘÍK. Small-fibre involvement in diabetic patients with neuropathic foot pain. *Diabetic medicine*. 2008, roč. 25, č. 6, s. 692-699.

ZAMRAZIL, Václav. Onemocnění štítné žlázy v ordinaci praktického lékaře. *Praktický lékař*. 2007, roč. 87, č. 3, s. 134-141.

ZAMRAZIL, Václav, HOLUB a Petr KASALICKÝ. *Endokrinologie*. 1. vyd. TRITON, 2003, 127 s. Vnitřní lékařství, sv. 3. ISBN 80-7254-380-6.

ZAMRAZIL, Václav et al. Hodnocení výsledků jodové profylaxe v České republice. *Časopis lékařů českých*. 2007, roč. 146, č. 3, s. 262-266.