

Patologická fyziologie

Principy oboru

Patologická fyziologie

- Pathos...utrpení, nemoc, vášeň, cit
- Fysis... přirozenost, příroda, tělesná podstata (lat. natura)
- Logos...slovo
- Fyziologie...nauka o projevech živé přírody (Jean Fernel, 1552)

normální vs. experimentální vs. klinická fyziologie

modelování životních procesů (model ≠ kopie!) – pro praktické rozhodování

Historie

Fyziologie – od 16. století (Descartes, Harvey) X anatomické obory již od starého Řecka

Patologická fyziologie – 19. století

Johannes Müller (1801 – 1858)

Claude Bernard (1813 – 1878) – Úvod do experimentální medicíny (1865)

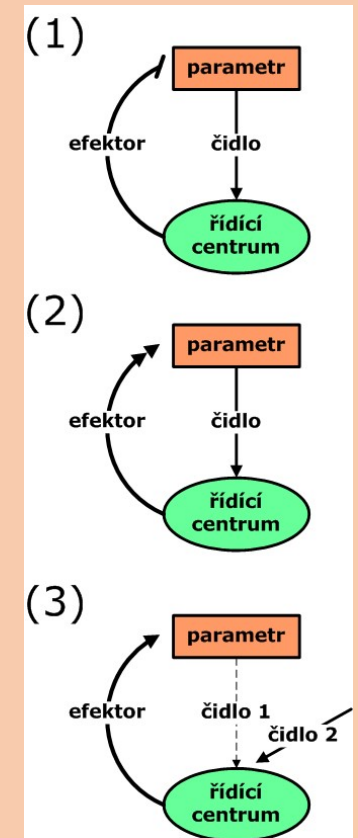
Jan Evangelista Purkyně (1787 – 1869)

Rudolf Virchow (1821 – 1902)

Homeostáza a alostáza

- Homeostáza (Claude Bernard; homoios = stejný, stasis = stání, zastávka)
 - schopnost udržování stability vnitřního prostředí
- Alostáza (allos = jiný)
 - dosažení homeostázy prostřednictvím změny
 - typicky při stresové reakci
 - nedojde-li k dosažení nové rovnováhy – dekompenzace patologického stavu, smrt

- 1) Negativní zpětná vazba: aktivace čidla regulovaným faktorem vede k jeho útlumu (většina biol. regulací)
- 2) Pozitivní zpětná vazba: aktivace čidla vede k posílení reakce (např. krevní srážení, porod)
- 3) Anticipační regulace: je nastartována ještě před změnou regulovaného faktoru (např. termoregulace)



Normální vs. patologické

- Pomůcka pro praktické rozhodování
- Někdy je hranice jasná (alternativní model – nemoc jako opak „normálního“ – např. nádor, virulentní infekce: je/není)
- Častěji se jedná o kontinuum (kontinuální model – nemoc jako extrém spojitého spektra)
- Často z praktických důvodů (léčebná guidelines) používáme alternativní model tehdy, jedná-li se o kontinuum (dichotomizace – nutno určit co je „normální“)

Pojetí nemoci

- „nominalistické“
- „Není nemoc, jen nemocný pacient“
- personalizovaná medicína
 - ale: je-li nemoc u každého pacienta individuální záležitostí, nelze přijímat obecné závěry - nepraktické
- „realistické (platónské)“
- Nemoc jako svébytná entita („démon“)
- medicína založená na důkazech (evidence-based medicine)
 - ale: z metodických důvodů často musí ignorovat interindividuální odlišnosti

Definice nemoci 1

- Funkcionalistické
 - „objektivní“; „disease“
 - Nemoc je poruchou normální funkční schopnosti (orgánu, organismu jako celku)
 - Definice kruhem – je třeba definovat, co je normální funkční schopností:
 - Homeostáza (stálost vnitřního prostředí):
 - ale: porod X trpaslictví
 - Darwinovská fitness
 - ale: sterilita vyvolaná antikoncepcí X nemoci pozdního stáří
 - Druhová specificita (to, co je běžné)
 - ale: rezavé vlasy X ateroskleróza ve vyšším věku
 - „Lékařský pozitivismus“ (nemoc jako předmět lékařské péče)
 - ale: estetická chirurgie, zdravé těhotenství (potraty) X neléčitelné choroby

Definice nemoci

- Normativní
 - „subjektivní“; „illness“
 - Nemoc je poruchou schopnosti dosažení cílů (ty jsou ovšem individuální)
 - Nemoc jako nemohoucnost (ne-moc)
 - ale: bradavice X neplavectví
 - Nemoc jako zdroj utrpení (dis-ease)
 - ale: nekomplikovaná hypertenze X porod
 - Definice zdraví dle WHO: Stav dokonalé tělesné, duševní a sociální pohody, nikoliv pouze nepřítomnost nemoci nebo zdravotního postižení (utopické; jde právě o toto?)
 - Někdy sebenaplnující se proroctví
 - časté v psychiatrii (v historii homosexualita)

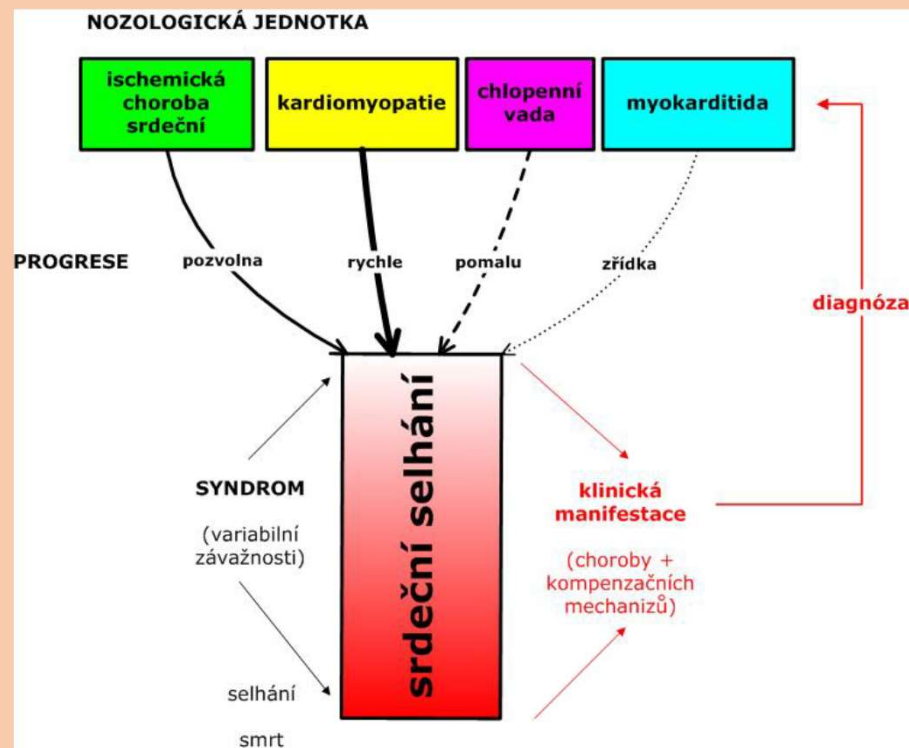
Funkcionalistický vs. normativní popis nemoci

- „objektivní popis“ vs. „lebenswelt“
- V praxi obvykle nemoc zkoumáme funkcionalisticky, ale paradigma stojí (často nevyřčeně) na normativních základech (popis ve třetí osobě nelze zcela oddělit od subjektivity, jedná-li se o nás samé)

Nozologická jednotka vs. syndrom

- Symptom – příznak choroby (např. otok)
- Syndrom – soubor symptomů (např. anemický syndrom)
- Nozologická jednotka – nemoc s typickou etiologií a patogenezí, která vede k rozvoji typického souboru příznaků (např. diabetes mellitus I. typu)

„Dvoustupňový“ model nemoci



Nemoci - intermediální vs. distální fenotyp

- Genotyp – příklad: varianta genu pro LDL receptor
- Intermediální fenotyp – měřitelný parametr, příklad: hypercholesterolemie
- Distální fenotyp – klinický výstup, příklad: infarkt myokardu
- Někdy může být i více stupňů intermediárního fenotypu

Základní terminologie

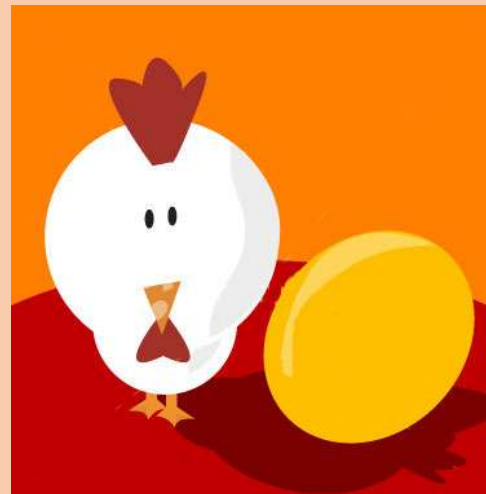
- Nemoc primární = esenciální = idiopatická
 - Není důsledkem jiné nemoci, nemá identifikovatelnou vyvolávající příčinu odlišnou od sebe samé
- Nemoc sekundární
 - Má jasně identifikovatelnou vyvolávající příčinu, odstranění obvykle vede k výraznému zlepšení stavu
- Průběh akutní
- Průběh chronický
 - kontinuální X intermitentní
 - remise
 - relaps – nemoc probíhá latentně, znovuobjevení příznaků
 - recidiva – znovuobjevení nemoci (nemoc není v mezidobí detekovatelná)
 - exacerbace – zhoršení chronické nemoci (možný přechod do akutní fáze – dekompenzace, vychýlení z homeostázy)

Etiologie nemoci

- Etiologie (aitiá...příčina) – soubor faktorů, které (nutně) vedou ke vzniku nemoci (např. infekční agens, gen u monogenních chorob)
 - I u monofaktoriálních nemocí existují další (modifikující) faktory, které nejsou součástí etiologie
- Etiologicky homogenní nemoc: k rozvoji vede vždy stejná příčina/skupina příčin
- Etiologicky heterogenní nemoc: různé příčiny vedou k témuž projevu (vlastně syndrom)
- Částečná homogenita: k rozvoji vedou různé podmnožiny z množiny potenciálně relevantních faktorů (např. esenciální hypertenze: aktivita sympatiku, RAAS, exkrekční funkce ledvin, rezistence arteriol, elasticita velkých cév...)

Patogeneze nemoci

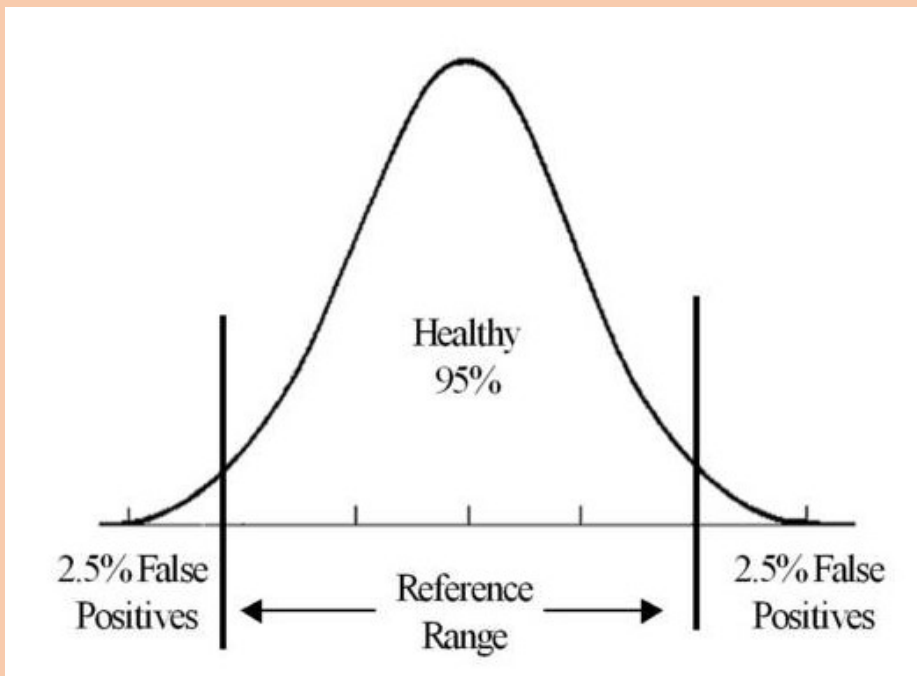
- Patogeneze (genesis... zrod) – mechanismus rozvoje nemoci
 - etiologie..substrát, patogeneze...mechanismus
- U multifaktoriálních chorob pojmy etiologie a patogeneze splývají v jedno (slepice X vejce)
 - Esenciální hypertenze, ateroskleróza



Normalita

- Více významů:
 - Normální je to, co je běžné
 - Ale: populace jako celek může být mimo optimum
 - Normální odpovídá zdravému (definice kruhem)
 - Normální odpovídá daným normám (např. TK 120/80, TF 70/min)
 - ty je nutno předem stanovit – viz dále, často pouze historické
 - Normální je to, co je optimální (utopie – viz definice WHO)
 - normalita biologická, psychologická, sociální...
 - Normální ve statistice = rozložení dat odpovídající Gaussově křivce

Normalita - konstrukce referenčních intervalů



- **Nemoc jako extrémní hodnota znaku s charakteristickou populační distribucí**
- Stanovení hranice “normálnosti” je vždy arbitrární → “**referenční interval**” (zahrnuje 95% zdravé populace, zbylých 5% ne)
 - obecně 2.5% - 97.5% kvantil
 - u parametrů s normální (gaussovskou) distribucí populační průměr $\pm 2SD$ – stačí menší počty
- Populace nemusí ležet svými obvyklými hladinami v optimu!
 - proto se navíc běžně zohledňuje např. mortalita asociovaná s příslušnými hodnotami
- Referenční meze je tak možno upravit na podkladě prospektivních studií
- CAVE eufunkční extrémy

Co když je výsledek mimo referenční meze?

- Nemocný
- Chyba v preanalytické fázi (odběr)
- Chyba v analytické fázi
- Eufunkční extrém
 - typicky je abnormální hodnota jednoho znaku kompenzována jinými znaky

Variabilita lidských populací

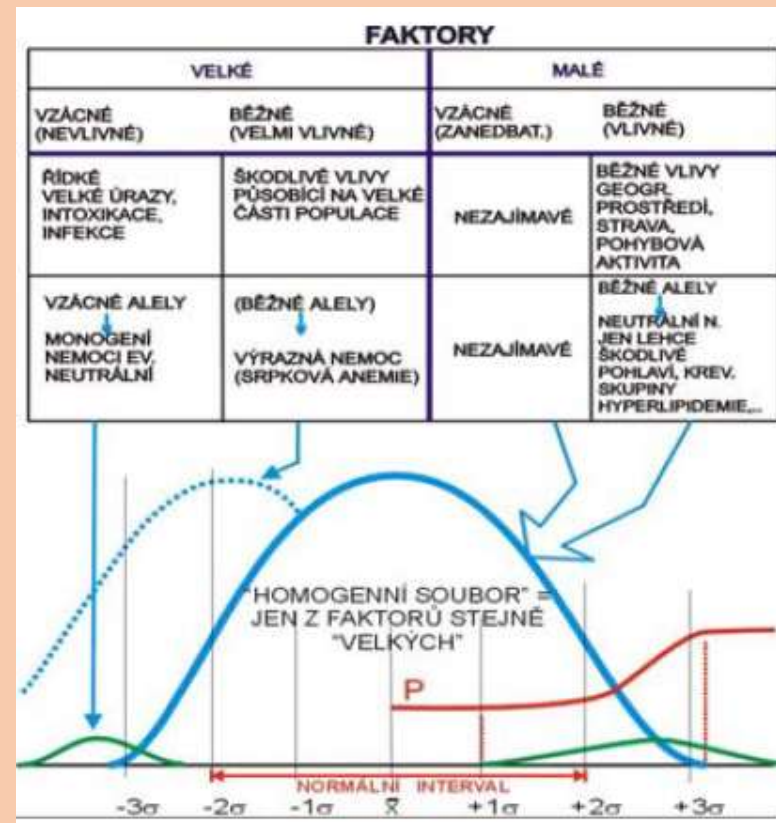
- Variabilita v rámci „fyziologického spektra“ – žádné, nebo malé funkční důsledky
 - Ale: i faktory malého účinku mohou být v nelineární interakci – u genet. faktorů epistáza
- Variabilita v rámci predispozice k nemocem – viz dále

Zdroje variability u predispozice k nemocem

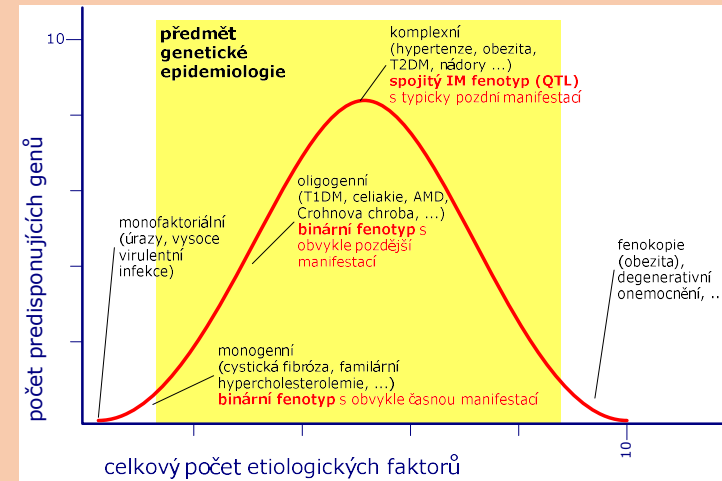
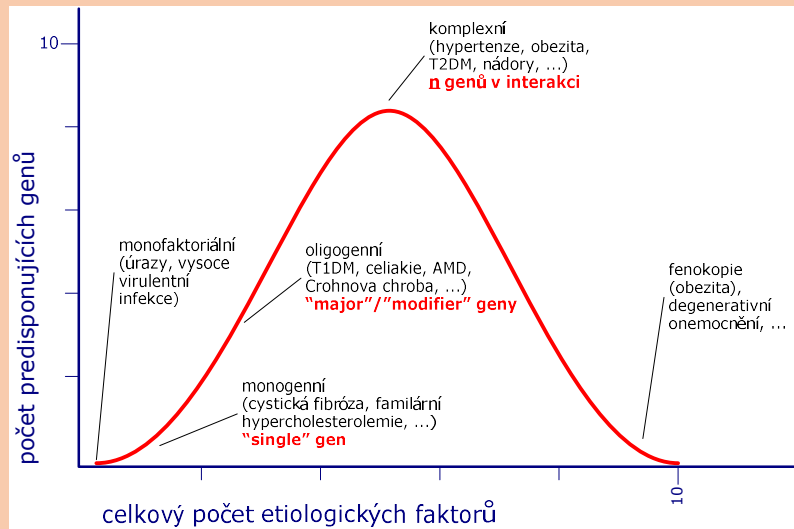
- Vnitřní faktory
 - Především genetika
- Vnější faktory
 - Fyzikální, chemické, biologické
- Koeficient heritability = podíl dědičných faktorů na celkové variabilitě znaku

Velké a malé faktory vzniku nemoci

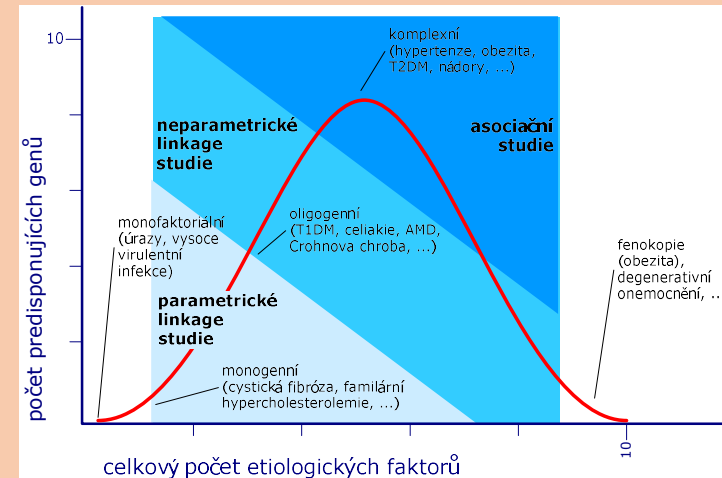
- Nemoci monofaktoriální
- Nemoci multifaktoriální



Genetické vs. ostatní faktory podle počtu



Interakce faktorů: aditivní, neaditivní



Příklad mono- a multifaktoriálních nemocí: T1DM, T2DM, MODY

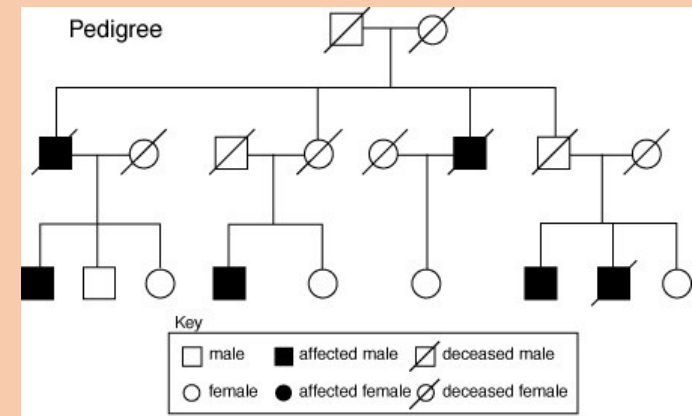
	T1DM	T2DM	MODY
Nástup	mládí (výjimečně v dospělosti LADA)	dospělost	mládí
Gen. predispozice	ano (oligogenní)	ano (polygenní)	ano (monogenní)
Klinická manifestace	často akutní	pozvolná či náhodné zjištění	pozvolná
Autoimunitní proces	ano	ne	ne
Inzulinová rezistence	ne	ano	ne
Závislost na inzulinu	ano	ne	ne
Spojení s infekcí	ano	ne	ne
Spojení s obezitou	ne	ano	ne

Faktory vnitřní

- Genetické
- Epigenetické

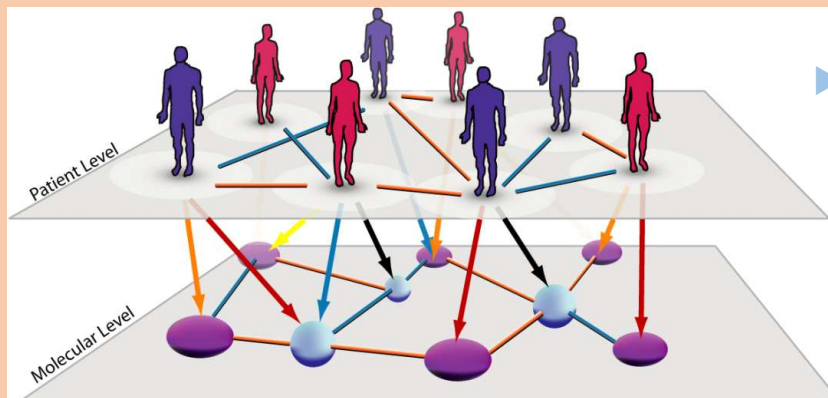
Monogenní nemoci (ano / ne)

- ▶ onemocnění je důsledkem **mutace v jediném lokusu** (= jednolokusové)
- ▶ přenos mutace (a fenotypu) odpovídá Mendelovým zákonům (= mendelistické nemoci)
 - ▶ konstrukce rodokmenů
- ▶ typy přenosu
 - ▶ autozomální
 - ▶ geny na obou autozomech aktivní
 - ▶ gonozomální (X-chromozom vázané)
 - ▶ muži hemizygotní
 - ▶ u žen 1 X-chromozom inaktivován!!
 - ▶ (imprinting, mozaicizmus)
- ▶ podle projevu genotypu ve fenotypu
 - ▶ recesivní
 - ▶ nemoc jen u mutovaného homozygota
 - ▶ dominantní
 - ▶ nemoc stejná u heterozygota a mutovaného homozygota
 - ▶ neúplně dominantní
 - ▶ odstupňovaná tíže nemoci u heterozygota a mutovaného homozygota
 - ▶ kodominantní
 - ▶ jak normální tak patologická alela jsou vyjádřeny ve fenotypu
- ▶ doposud známé shrnuje OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man)
 - ▶ ~6000 klinicky významných fenotypů
- ▶ typické znaky
 - ▶ časná manifestace (dětství)
 - ▶ malá frekvence v populaci
 - ▶ většinou výrazně patologické



Komplexní choroby

- ▶ choroby, na jejichž vzniku a progresi se podílí „**komplex**“ genetických, epigenetických a vnějších faktorů
 - ▶ fenotyp nevykazuje klasickou mendelistickou dominantní či recesivní dědičnost jako důsledek změn v jediném lokusu (tzv. jednolokusových)
- ▶ predisponující „geny“ zvyšují pravděpodobnost onemocnění, ale nedeterminuje jednoznačně jeho přítomnost
 - ▶ je nutné spolupůsobení negenetických faktorů (prostředí)
 - ▶ dieta, fyzická aktivita, kouření,
 - ▶ komorbidit
 - ▶ a interakcí genů mezi sebou



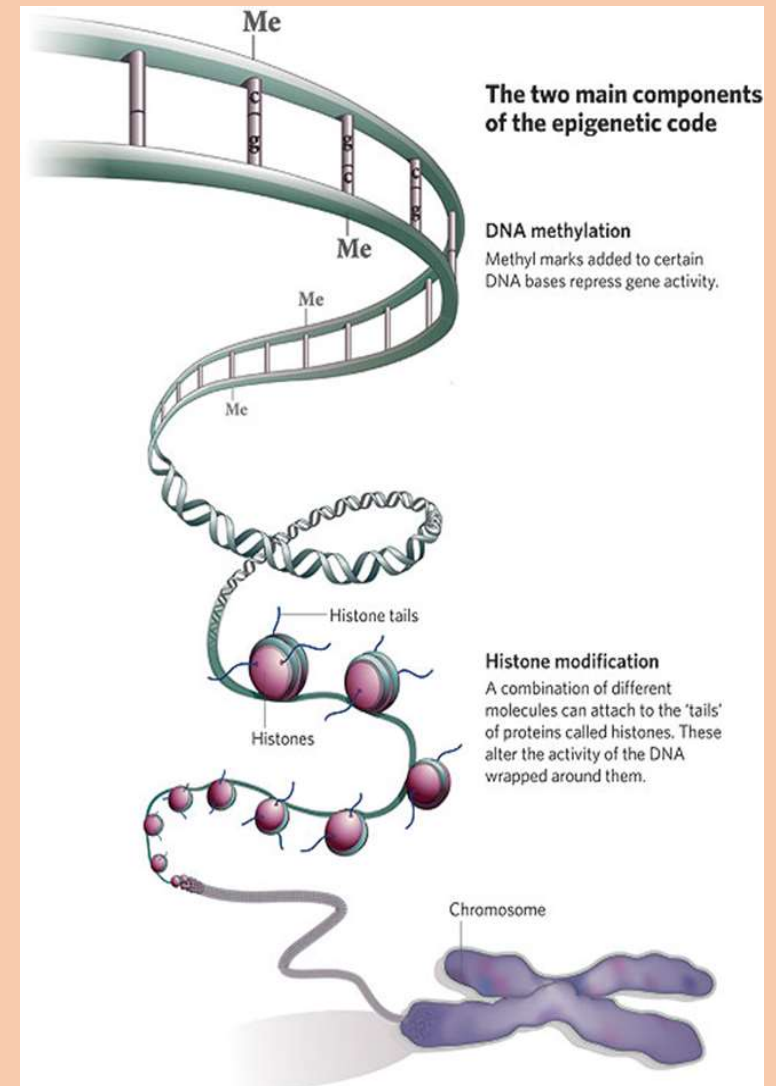
- ▶ komplexní onemocnění jsou charakterizována:
 - ▶ **neúplnou penetrancí patologického fenotypu**
 - ▶ u určité části osob, přestože zdědí nevýhodný genotyp (tedy soubor vícero alel) se patologický fenotyp nerozvine
 - ▶ **existencí fenokopii**
 - ▶ patologický fenotyp může být přítomen u lidí, kteří nejsou nosiči zmíněného genotypu
 - ▶ **genetickou heterogenitou (lokusovou a alelickou)**
 - ▶ klinický obraz není specifický, ale může se rozvinout v důsledku záměn v genech ležících na různých lokusech (= lokusová heterogenita), v jednotlivých genech může být přítom vícero mutací či polymorfizmů (= alelická heterogenita)
 - ▶ **polygenní dědičnosti**
 - ▶ predispozice k rozvoji patologického fenotypu se zvyšuje pouze při simultánním výskytu určitého souboru alel
 - ▶ **vysokou populační frekvencí alel zodpovědných za rozvoj patologického fenotypu**
 - ▶ každá jednotlivá predisponující alela pravděpodobně není sama o sobě výrazně patogenní
 - ▶ **spolupůsobením dalších mechanismů přenosu**
 - ▶ mitochondriální dědičnost, imprinting
- ▶ nejčastější komplexní nemoci
 - ▶ esenciální hypertenze
 - ▶ porucha gluk. tolerance / diabetes (1. i 2. typu)
 - ▶ dyslipidemie
 - ▶ atopie

Srovnání zákl. charakteristik

	MONOGENNÍ NEMOCI	KOMPLEXNÍ NEMOCI
Závažnost nemoci, manifestace	Obvykle narušují homeostázu zásadním způsobem a porucha se objevuje zpravidla brzy v průběhu života. Závažnost je pro konkrétního nositele značná. Z hlediska populační morbidity a mortality jsou však nevýznamné.	Rovněž zásadně narušují homeostázu, ovšem efekt nastupuje postupně a efekt kulminuje v pozdějším období života. Hlavní faktor ovlivňující morbiditu a mortalitu v populaci, zejm. v rozvinutých zemích.
Interakce s prostředím	Většinou se vyvinou bez ohledu na prostředí, u některých je nutný specifický etiologický činitel (např. u fenylketonurie) nebo několik činitelů (např. u hemolytické anemie při G6PD deficitu).	Manifestace je pravidelně výsledkem spolupůsobení komplexu genů interagujících s prostředím během vývoje, dospívání a zejm. stárnutí. Bez spolupůsobení faktorů prostředí by k manifestaci genet. dispozice nedošlo.
Variabilita fenotypu	Modifikující geny a efekt prostředí činí fenotyp do jisté míry variabilní, ale efekt hlavního patol. genu vždy dominuje a kvalitativně jsou značně homogenní.	Fenotyp je výsledkem interakce efektů jednotlivých genů, přičemž charakter interakce může být heterogenní, aditivní či multiplikativní.
Penetrance	Obecně vysoká.	Typicky nekompletní (avšak pojem penetrance úzce souvisí s definicí fenotypu, což je u komplexních onemocnění svébytný problém).
Populační frekvence genetických variant	Obecně velmi nízká jako důsledek vysokého selekčního tlaku; výjimku z pravidla představují nemoci, které přinášejí určitou selekční výhodu (např. hereditární hemoglobinopatie v malarických oblastech, heredit. hemochromatóza a perzistence laktázy v severských oblastech, cystická fibróza při epidemiích cholery atd.).	Frekvence minoritních alel jsou vyšší, často se jedná o tzv. běžné polymorfizmy. Varianty genů jsou pravděpodobně evolučně starší; evoluční konzervace je součástí lidského vývoje. Mohly být v jiném prostředí i selekčně výhodné.
Genetická architektura	Poměrně velmi velká lokusová homogenita, ale mnohdy extrémně vysoká alelická heterogenita jako důsledek očišťující selekce (např. ~160 mutací u hemofilie B, ~270 mutací u cystické fibrózy, ~700 u familiární hypercholesterolemie).	Je předmětem intenzivního výzkumu. Lokusová heterogenita bude zřejmě vyšší, alelická už by nemusela být, protože zodpovědné varianty nejsou předmětem tak silné selekce (běžné polymorfizmy).

Epigenetika

- Zaměřuje se na změny genové exprese (a fenotypu) která není způsobena změnou sekvence nukleotidů DNA
 - V některých případech transgenerační dědičnost
- Epigenetické fenomény se mohou předávat
 - Z buňky na buňku během **mitózy**
 - Z generace na generaci během **meiózy**
- “epigenetický kód”
 - Transmise během replikace DNA a dělení buněk
 - chromatin
 - DNA
 - histony
 - další proteiny



Transgenerační epigenetika

- Methylace úseků DNA – cytosin → 5-methylcytosin (často v promotorech, „smažou“ se během gametogeneze a znovu během embryogeneze, ale v některých místech přetrvávají – viz genomický imprinting)
- Methylace, acetylace histonů
- Mi-RNA (nejhojnější v mateřském mléce, spermatu) – váží se obvykle na 3' UTR oblasti genů

Psychologické faktory

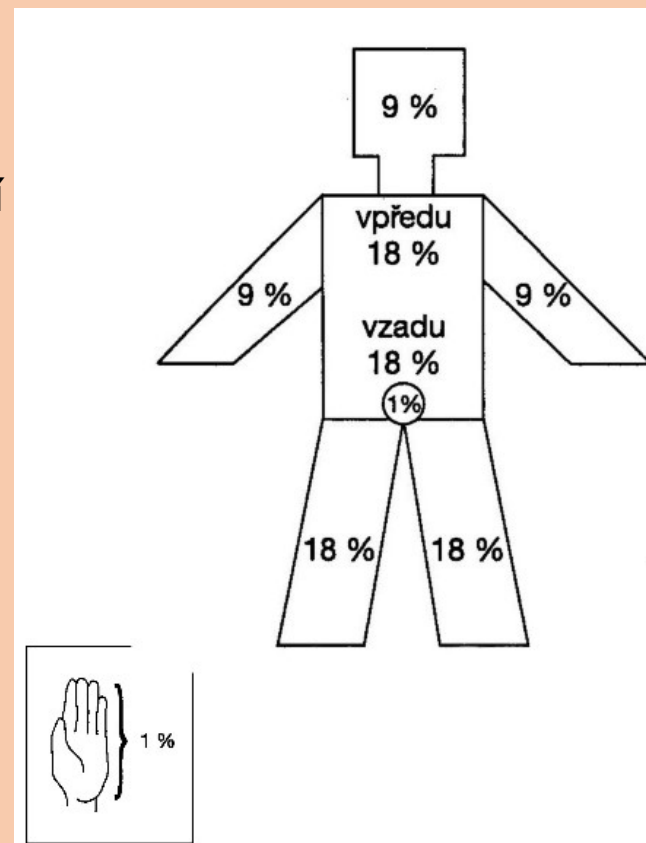
- Psychické faktory se uplatňují u:
 - Hypertenze
 - Kardiovaskulární onem. – hypertenze, ICHS, mozkové příhody
 - Tako-tsubo kardiomyopatie
 - Onemocnění GIT
 - Nádorových onemocnění
 - Autoimunit...
- Osobnostní typy A, B, C, D vs. dispozice k různým nemocem
 - Ale: zdá se, že jsou za ni odpovědné spíše konkrétní psych. faktory (stres, deprese, alexithymie...), než jejich kombinace – špatná praktická použitelnost
- Mechanismy: katecholaminy, glukokortikoidy, imunosuprese...

Faktory vnější

- Fyzikální
 - Mechanické (úrazy)
 - Termické (omrzliny, popáleniny)
 - Zásah elektrickým proudem
 - Změna tlaku okolního prostředí (barotrauma, kesonová nemoc, horská nemoc)
 - Ionizující záření (deterministické vs. stochastické účinky)
- Chemické
 - Kyseliny a zásady
 - Jedy
- Biologické
 - Bakterie
 - Viry, priony
 - Paraziti, větší živočichové

Popáleniny, omrzliny

- 4 stupně:
 - 1. zarudnutí (erytém)
 - bez makroskopického poškození
 - 2. puchýře
 - poškození epidermis
 - 3. nekróza
 - poškození celé kůže
 - 4. zuhelnatění
 - poškození podkožních tkání

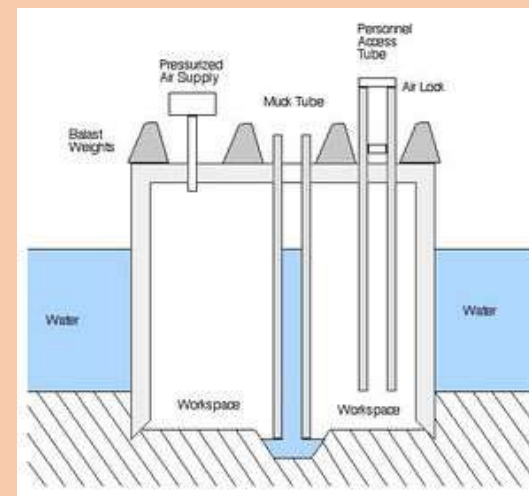


Úraz elektrickým proudem

- Nebezpečí u stejnosměrného nad 10 mA, u střídavého již nad 3,5 mA (hrozí fibrilace komor – pravidelně nad 1 A u stejnosměrného, 0,35 A u střídavého proudu)
- U střídavého proudu roste dráždivost buněk s frekvencí (do cca 100 Hz – membrány se chovají jako rezistor/kondenzátor)
- Nad 20 mA se nelze odtrhnout od svíraného vodiče (stimulace svalových vláken ve směru rovnoběžném se směrem průchodu proudu)
- Nebezpečí zejm. při průchodu: srdcem, mozkiem (např. křeč dýchacích svalů, zástava dýchání)
- Vysoké napětí – nad 60 V výrazně klesá izolační schopnost kůže, je možný i výboj vzduchem
- Zásah bleskem – řádově tisíce A, ale zlomky sekundy
 - kombinace poškození srdce, nervů, svalů
 - termického poškození

Kesonová nemoc

- Vzniká po náhlém snížení tlaku (obvykle u potápěčů při vynořování)
- Dusík (nebo jakýkoli plyn pod tlakem) rozpuštěný v krvi přechází do plynného skupenství, což vede k systémové embolizaci („sodovkový efekt“)
- Příznaky: bolesti kloubů (nejčastěji), svědění kůže, dušnost, bolest na hrudi, poruchy vědomí, epilepsie
- Profylaxe, léčba – pomalé vynořování, dekompresní zastávky, hyperbarická komora

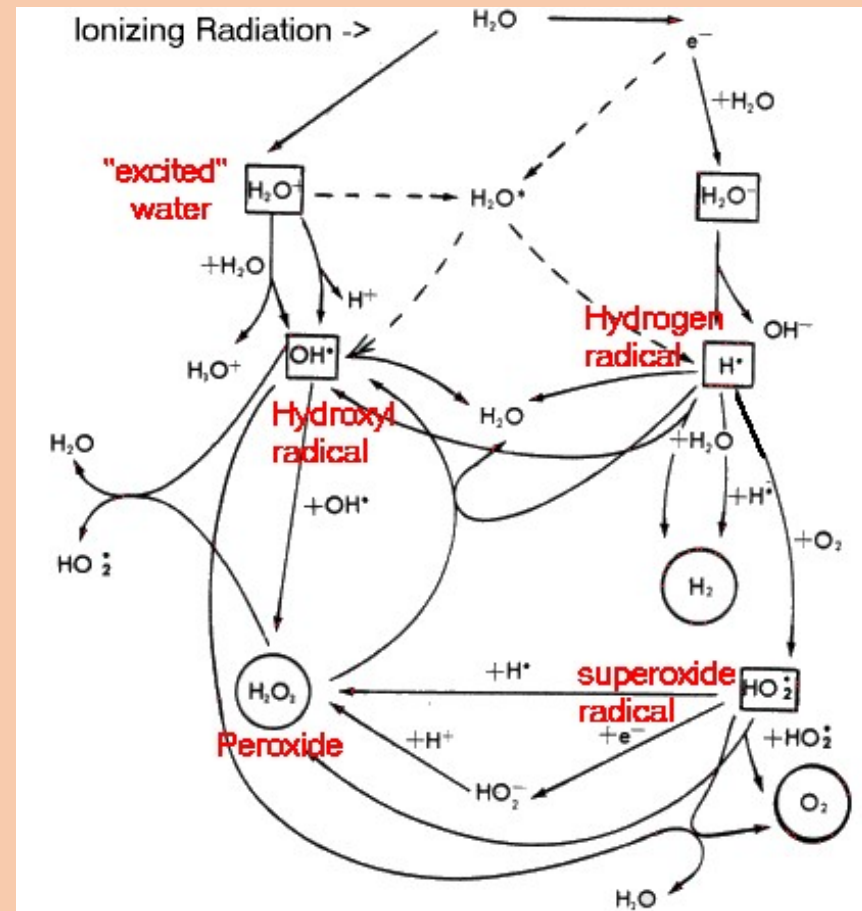


Horská nemoc

- První příznaky již od výšky cca 2500 m n. m.
- Hypoxémie
- Respirační alkalóza, hypokapnie
- Vasokonstrikce v plicích → plicní hypertenze → paralýza hl. svalstva cév → plicní edém
- Systémová vasodilatace → edémy (zejm. mozku)

Biologický efekt a následky ionizujícího záření

- Přímá ionizace makromolekul
- Nepřímo prostřednictvím “radiolýzy” vody
 - volné kyslíkové radikály
- Důsledky:
 - reparace
 - blokáda cyklu → apoptóza (především u rychle prolifерujících buněk)
 - perzistující změna (mutace DNA)



Charakter účinku ionizujícího záření

• Deterministický

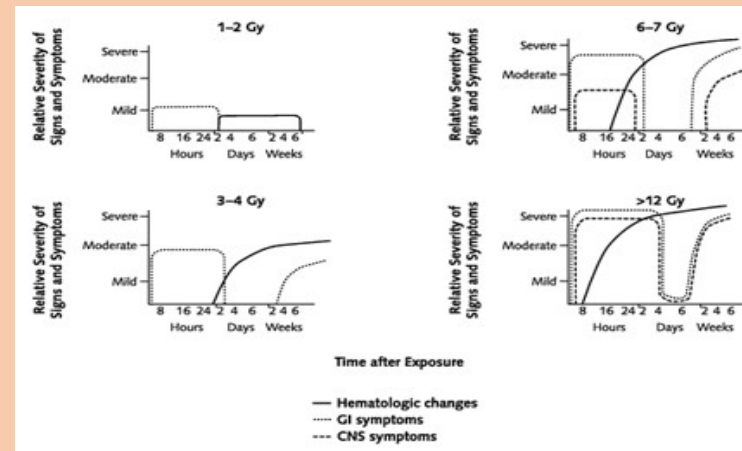
- **závažnost závisí** (“je determinována”) **na dávce**
- manifestace **specifická**
 - poškození typických tkání a orgánů
- efekt se objevuje jen při překročení **prahové dávky**
- poškození je důsledkem zániku **velkého množství buněk**
- nástup příznaků brzy po expozici (**krátká latence**)
- typy:
 - akutní radiační syndrom (ak. nemoc z ozáření)
 - celotělové ozáření dávkou >1Gy
 - chronický post-radiační syndrom (celkově nebo lokálně)
 - sterilita, katarakta, radiační dermatitida, alopecie, endarteritis obliterans, pneumonitis, ...
 - poškození plodu *in utero*

• Stochastický

- **pravděpodobnost roste s dávkou** (ne závažnost!)
- manifestace **nespecifická**
 - poškození různých tkání a orgánů
- plynulý nárůst rizika **bez “bezpečné” prahové dávky**
- k efektu stačí poškození **jediné buňky**
- manifestace opožděná (**dlouhá latence**, typicky roky)
- typy:
 - somatické mutace - nádory
 - leukemie, št. žláza, plíce, ml. žláza, skelet
 - germinativní mutace (oocyt, spermie) – vrozený genetický defekt

Akutní radiační syndrom

- postihuje hlavně **hematopoetický, gastrointestinální a cerebrovaskulární** systém
- časový průběh, rozsah a závažnost odstupňovaná podle dávky → **deterministický** efekt
- od několika hodin do několika měsíců po expozici
- LD 50 (tj. dávka vedoucí k 50% úmrtí) je cca 5 Sv, LD 100 cca 10 Sv
- Většina údajů pochází ze sledování přeživších z Hirošimy/Nagasaki



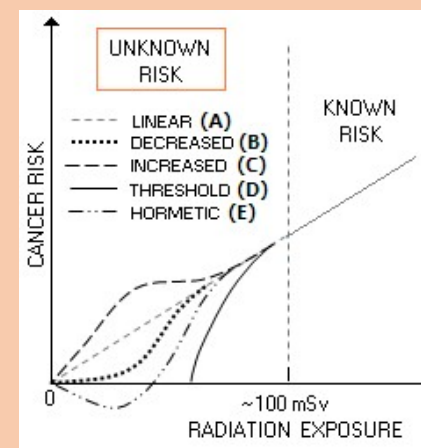
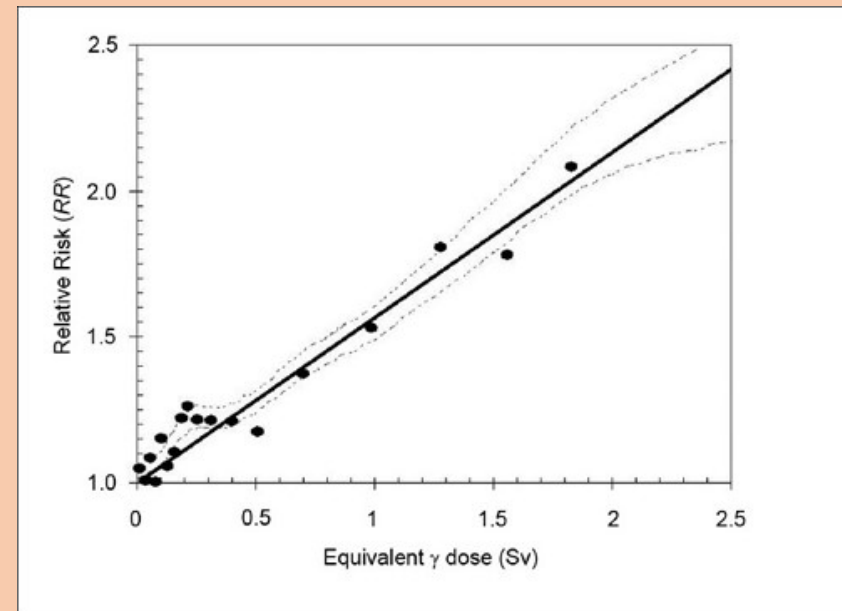
Fáze ARS

- 1) Fáze prodromů (hodiny až dny po expozici)
- 2) Fáze latence (zlepšení symptomů, hodiny až týdny v závislosti na dávce)
- 3) Fáze manifestního onemocnění (obvykle týdny)
- 4) Uzdravení (až 2 roky) nebo smrt

Vyšší absorbovaná dávka → kratší
trvání jednotlivých fází a horší prognóza

Riziko nádorových onemocnění

- u vysokých dávek roste riziko lineárně s celoživotní expozicí
- cca 1 případ nádorového onemocnění na 100 osob exponovaných dávkovým ekvivalentem 100 mSv (RR 1,024)
- pod 100 mSv je závislost nejasná
- v současnosti je nejvíce přijímán „linear no-threshold model“
- riziko je větší u dětí a u žen, kolem cca 40 let se rozdíl mezi pohlavími stírá
- hormeze – předpokládané protektivní účinky u velmi nízkých dávek záření (existují údaje o stimulaci antioxidačních mechanismů)



Jedy a jejich účinky

- Příímý toxický účinek
- Biochemický účinek (reaguje s jinou molekulou, která pak poškozujje organismus)
- Imunotoxický účinek (např. alergie, nebo naopak imunosuprese)
- Mutagenní účinek (karcinogenní, teratogenní)
- Cesty vstupu:
 - trávicím traktem
 - plícemi (plyny)
 - kůží (lipofilní látky)
- Distribuce (hydrofilní vs. lipofilní)
- Expozice: akutní, chronická (např. těžké kovy – v kostech, lipofilní látky – uvolnění při náhlém zhubnutí)
- Biotransformace – v játrech, 2 kroky:
 - oxidace
 - konjugace
- Exkrece: močí, žlučí, vydechovaným vzduchem, potem, mateřským mlékem