

# NEMOC V PARADIGMATU MEDICÍNY 21. STOLETÍ

VL 2017 – 20. 9. 2017

---

Prof. MUDr. Anna Vašků, CSc.

Ústav patologické fyziologie LF MU

Normalitu jako stav zdraví můžeme definovat několika způsoby:

- *Biologická (fyzická) normalita*
- *Psychologická normalita:*
- *Sociologická normalita*
- *Normalita mysli (spirituální)*
- *Normalita právní:* schopnost pracovat, schopnost s o sebe postarat

*Ecological“ definition of WHO:*

State of perfect physical, psychical and social wellbeing, not only an absence of disease and infirmity.

# ZDRAVÍ A NEMOC

---

- × Jakýkoliv zákon o zdravotní péči musí vycházet z definice zdraví
- × Označení za nemocného může mít pro jednotlivce velké sociální následky
- × Nemoc a zdraví jsou zároveň přírodním a kulturním fenoménem

# ZDRAVÍ A NEMOC

- × Zdraví člověka je podmíněno také těmito skutečnostmi:
- × a) *specifické formy chování* zvyšují či přímo vytvářejí rizika vzniku závažných onemocnění (nevhodný životní styl, a to mnohdy již v těhotenství, alkohol, drogy, nevhodné dietní návyky, nedostatek pohybu, selhání ve školách, sociální izolace aj.)
- × b) *chování jedince a jeho návyky se mohou záměrně měnit a snižovat rizika různých selhání*
- × c) *účelně volené programy preventivních zásahů* (výchova, osvěta, sítě přátelských vztahů, sociální opora aj.) jsou většinou ekonomicky nenáročné a mnohdy výhodnější než pozdější léčení vzniklých poruch.



# NEMOC

---

- × Nemoc se vnímá **subjektivně**, tj. jako individuální zážitek poruchy „cítění se“ nebo „necítění se dobře“, jako pocit churavosti, utrpení, ohrožení, strachu, starosti a bolesti, nevykonnosti, selhání.
- × **Objektivně** rozpoznává nemoc lékař podle příznaků porušené struktury a funkce, a to i nezávisle na tom, jsou-li subjektivně vnímány i pacientem.

# NEMOC

---

- × **„Evidence-based“** (na důkazech založená) - se snahou o objektivní důkaz přítomnosti patologie
- × **Personalizovaná medicína** ještě více počítá s individuálními zvláštnostmi v diagnostice i terapii

# SVĚTOVÁ ZDRAVOTNICKÁ ORGANIZACE (WHO)-DEFINICE

- × "Zdraví není jen absence nemoci či poruchy, ale je to komplexní stav tělesné, duševní i sociální pohody („well-being“).“
- × Tuto definici chápeme jako jisté naznačení ideálního stavu, ke kterému se více či méně přibližujeme.
- × Upozorňuje na *pozitivní stránku zdraví*, tj. na uspokojování základních potřeb člověka, jeho aspirací, vztahů i cílů.
- × Biologické zdraví je spojeno s pocitem životního uspokojení i celkové pohody, a to nezávisle na metodách jejich zjišťování a měření.
- × Zvyšování *dobré pohody* jedince tvoří podstatný vklad pro posilování jeho zdravotního stavu. Analogicky to platí i o činnosti řady společenských skupin a organizací. Uvažuje se o zdravé rodině, přátelských skupinách, škole, profesi, obci, ale i obecné politice.

# „ZDRAVÍ PRO VŠECHNY“ (?!)

- × „Zdraví je schopnost vést sociálně a ekonomicky produktivní život“.
- × Zdraví přestává být samo o sobě cílem, ale stává se prostředkem pro uskutečňování harmonického vývoje člověka.
- × Vyplývá z toho:
- × a) potřeba **aktivní prevence**, která se zaměřuje na posilování základních předpokladů zdraví, tj. na faktory, které zvyšují odolnost člověka při zvládání nejrůznějších zátěžových okolností života
- × b) hodnocení **pozitivního aspektu zdraví** = rozbor vlivů, které udržují a posilují zdraví člověka, pomáhají odstraňovat důsledky mnoha nemocí či poruch a podporují kladné mezilidské vztahy.



# ALTERNATIVNÍ VS. KONTINUÁLNÍ MODEL ZDRAVÍ A NEMOCI

## × *Alternativní model:*

- ✓ "Vše nebo nic,,
- ✓ Vliv "velkého" faktoru  
⇔ heterogenní soubor příčin
- ✓ Samostatné distribuce kvalitativních znaků
- ✓ Zájem kurativní medicíny

## × *Kontinuální model:*

- ✓ Homogenní soubor příčin
- ✓ Jediná distribuce znaku v populaci
- ✓ Zájem preventivní medicíny
- ✓ Plynulé přechody mezi zdravím a nemocí

# Definice nemoci

---

Kontradikce vůči zdraví = „alternativní model“  
nebo

Další termíny ke zpřesnění stavu:

- ideální zdraví
- zdůvodněně akceptovatelné zdraví
- predispozice
- „necítění se dobře“
- subklinické formy
- klinické formy
- fatální průběh onemocnění

# NEMOCI

---

- × *Jsou klinicky individualizované skutečné entity.* Pokud lékař řekne, že pacient má nějakou nemoc, klasifikuje tím nějakou pozorovatelnou klinickou entitu a kategorizuje ji jako příklad nějaké teoretické nosologické jednotky.
- × Patologie (patologický stav) je abstraktní entita na rozdíl od individuální nemoci pacienta, která je zcela reálná.

# NEMOCI

---

- × **Patologové** sledují patologické rysy některých specifických patologií obvykle na úrovni **buněk, tkání, orgánů a orgánových systémů**
- × **Pathophysiologie** popisuje a vysvětluje dynamiku událostí („**events**“) nebo stavů (**nemocí**).

# NEMOCI

---

- × **Klinici** sledují klinické příznaky nemocí nebo podmínek nemocí **u svých pacientů**.
- × Pacienti jsou možná nemocná individua, která jsou objekty zájmů lékařské praxe. Není náhodou, že lékaři používají v profesionální praxi slovo „nemoc“, v angličtině ‘disease’, a ne patologie (‘pathology’). Etymologicky ‘disease’ pochází z „Middle English“ (a ze staré francouzštiny – „*desaise*“) jako složené slovo z ‘dis’ a ‘ease’.

# NEMOCI – EPIDEMIOLOGICKÝ POHLED

- × **Prevalence** – numerická distribuce nemoci u dané populace ve specifickém čase
- × **Incidence** – počet nově se vyskytujících případů onemocnění po nějakém čase (nebo do nějaké doby, např. do současnosti)

# NEMOCI

---

- × **Místní (lokální)** omezené na některé tkáně nebo orgány nebo **systemové, akutní nebo chronické, benigní nebo maligní**.
- × Chronické nemoci se liší od akutních tím, že v organismu **přetrvávají** po delší dobu a navozují tím stav akutního „nezdraví“ („**actual unhealthiness**“).

# NEMOCI

---

- × Chronické nemoci někdy znamenají **aktuální signifikantní přetrvávající změny v celkovém stavu organismu**. U akutních nemocí to tak být nemusí.
- × Akutní nemoci jsou příčinami stavů nemoci, ale ne ve všech případech; někdy jsou součástí obranných reakcí organismu (**např. akutní gastroenteritida v důsledku otravy potravními jedy vyplývá ze snahy organismu eliminovat tyto jedy nebo mikroorganismy a předejít chronickému poškození nebo nemoci**).



Tři aspekt nemoci v  
medicínské praxi

pacientův pohled na věc  
(„aegritudo“)

Lékařův pohled na věc(  
(„nosos“)

sociální pohled  
(stav potřeby a deficitu)

Koncepce zdraví a nemoci má povahu  
přírodní i kulturní

# Rozvoj nemoci

---

- × Symptomy (prodromální stádium)
- × Akutní nemoc disease (1-21 dní)
- × Chronická nemoc (nad 40 dní):
  - po akutní nemoci (chronická bronchitida u kuřáků)
  - primárně chronická ( Wegenerova granulomatóza)

Komplikace nemoci

Uzdravení („**Recovery**“)

**Remise**

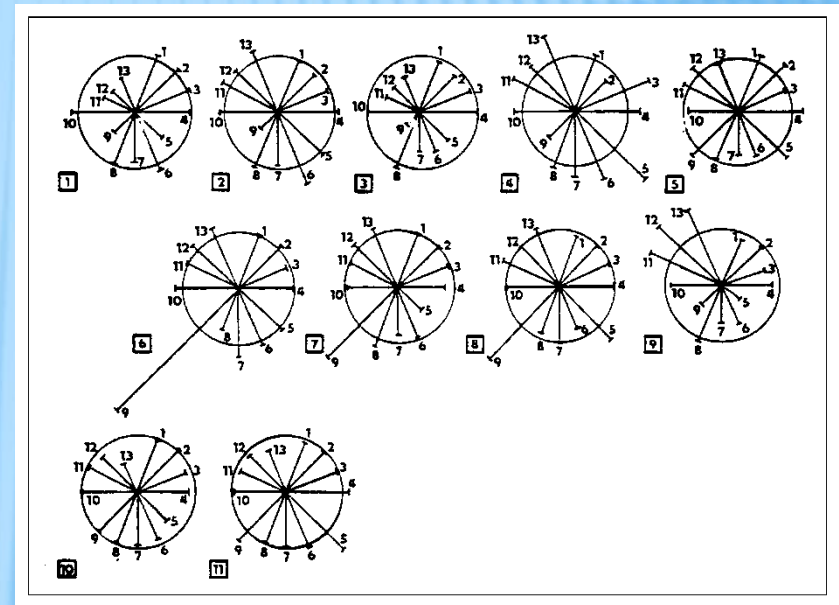
**Exacerbace**

**Relaps**

**Residuální nemoc**

# Identifikace zdraví a nemoci

- ✘ Interindividuální variabilita → zdraví a nemoc jsou fenomény částečně pravděpodobnostní, ne přísně deterministické
- ✘ Stanovení diagnózy je úkolem statistického typu



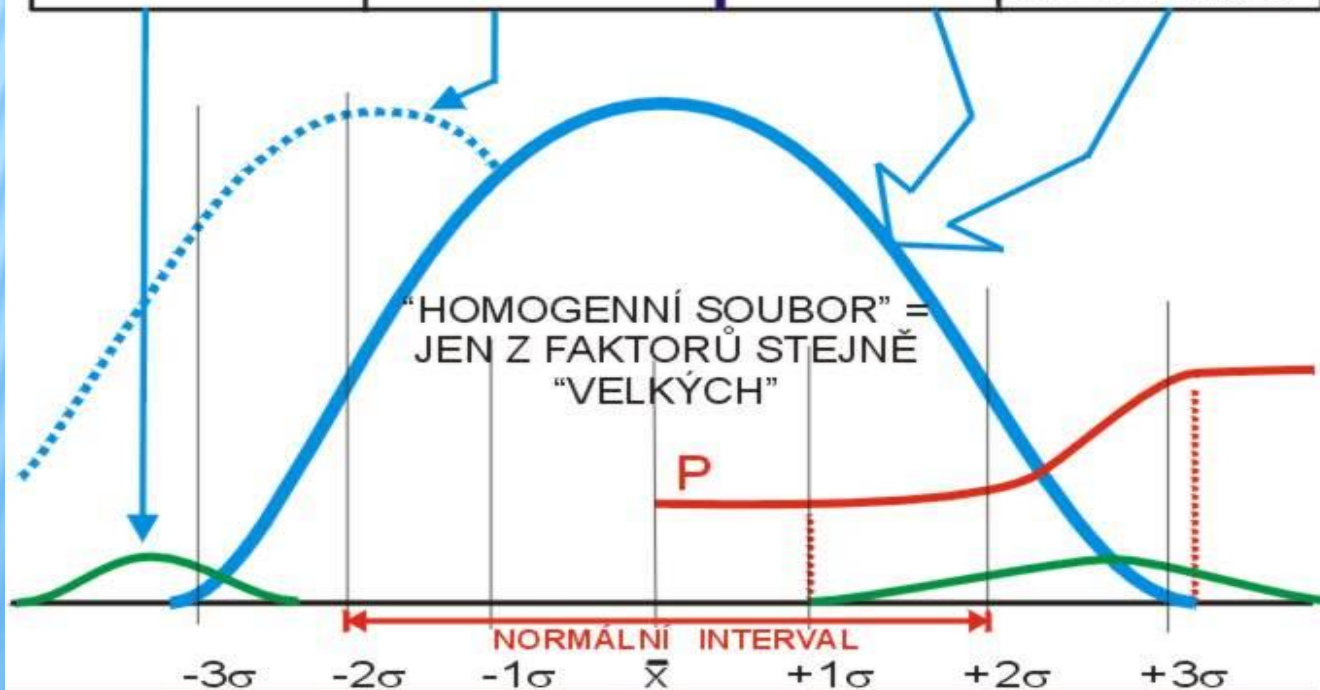
# KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ZNAKY V POPULACI

---

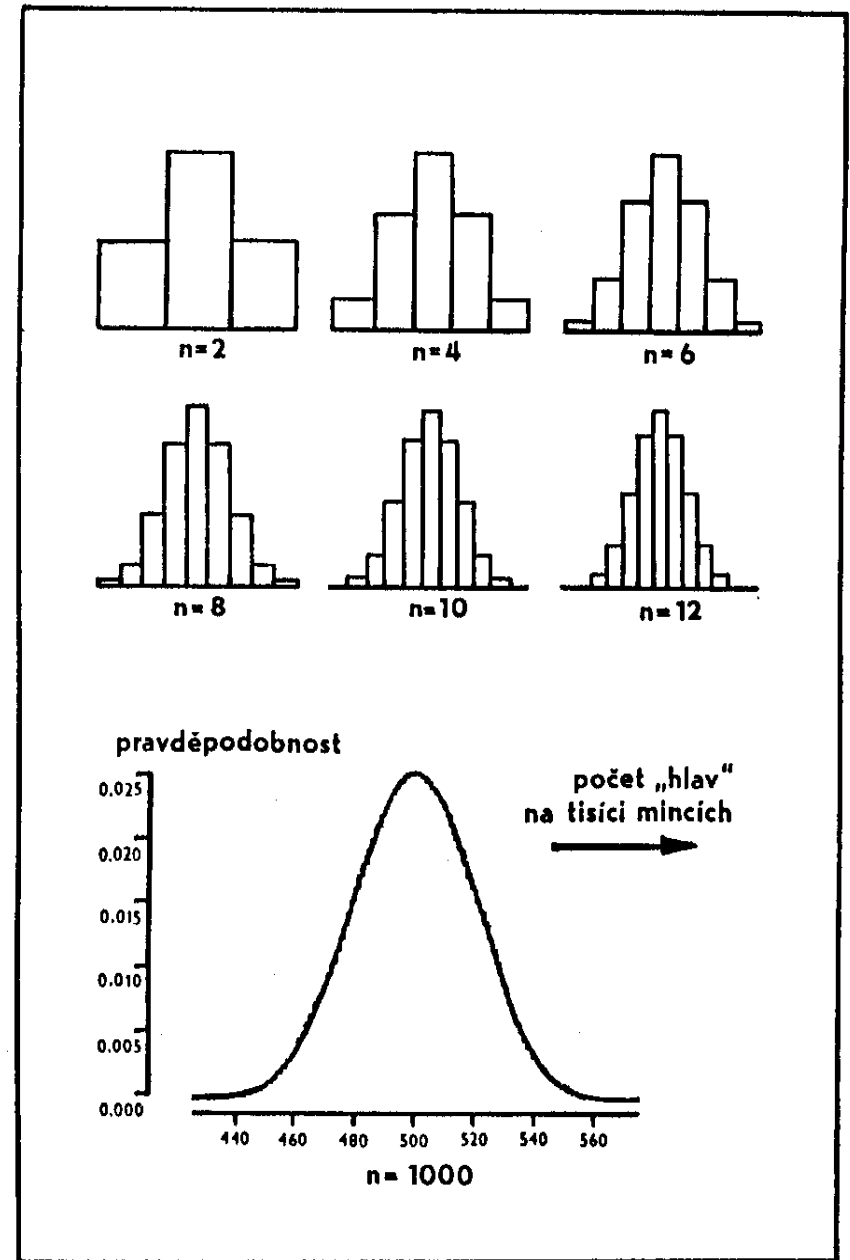
- × **Kvalitativní znaky** představují alternativu (rozštěp patra)
- × **Kvantitativní znaky** (čitelné-např. počet prstů, metrické-např. krevní tlak, celkový cholesterol)
- × Jejich charakteristika z biologického hlediska:
  - spojitá distribuce v populaci (ideálně podle křivky normálního rozložení)
  - podmíněnost multigenní
  - problém rozhodnout o patologickém rozmezí znaku

# FAKTORY

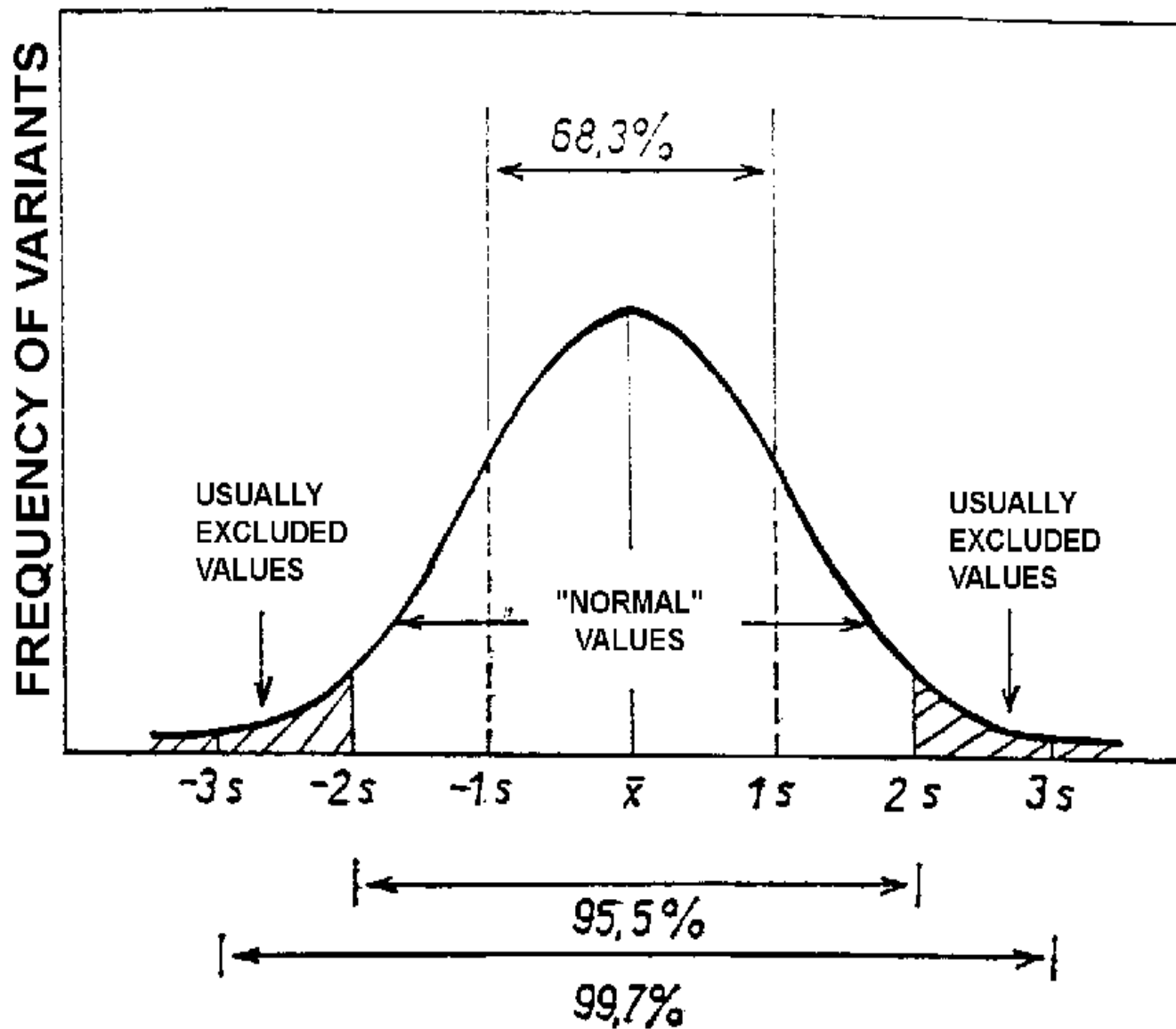
| VELKÉ  |  | MALÉ               |   |
|--|--|--------------------|---|
| VZÁCNÉ (NEVLIVNÉ)                                  | BĚŽNÉ (VELMI VLIVNÉ)                                 | VZÁCNÉ (ZANEDBAT.) | BĚŽNÉ (VLIVNÉ)  |
| ŘÍDKÉ VELKÉ ÚRAZY, INTOXIKACE, INFEKCE             | ŠKODLIVÉ VLIVY PŮSOBÍCÍ NA VELKÉ ČÁSTI POPULACE      | NEZAJÍMAVÉ         | BĚŽNÉ VLIVY GEOGR. PROSTŘEDÍ, STRAVA, POHYBOVÁ AKTIVITA                                       |
| VZÁCNÉ ALELY<br>↓<br>MONOGENÍ NEMOCI EV. NEUTRÁLNÍ | (BĚŽNÉ ALELY)<br>↓<br>VÝRAZNÁ NEMOC (SRPKOVÁ ANEMIE) | NEZAJÍMAVÉ         | BĚŽNÉ ALELY<br>↓<br>NEUTRÁLNÍ N. JEN LEHCE ŠKODLIVÉ POHLAVÍ, KREV. SKUPINY HYPERLIPIDEMIE,... |



Nejjednodušší (binomický) model vzniku zvonovité, popř. “normální” distribuce. Normální distribuce vzniká, sečítá-li se vliv nekonečně mnoha nekonečně malých faktorů vytvářejících danou proměnnou veličinu (výšku těla, dlouhověkost...)



## Stanovení referenčního (normálního) intervalu



# CO MŮŽE ZNAMENAT POLOHA PACIENTA V OKRAJI (NEBO I ZA OKRAJEM) REFERENČNÍHO INTERVALU:

- × *Preinstrumentální* chybu (např. příprava pacienta, způsob odběru krve)
- × *Instrumentální chybu* (rozptyl měření nebo i systematickou chybu např. při spektrofotometrickém stanovení koncentrací látek)
- × *Intraindividuální zakolísání* měřené veličiny
- × Příslušnost do 5% zdravých osob, které bývají z intervalu vylučovány
- × *Eufunkční extrém* (norma individua je přitom dodržena)
- × Skutečně *patologickou hodnotu daného znaku*



## PROBLÉM PATOLOGICKÝCH NEVYŽÁDANÝCH HODNOT V KLINICKÉ PRAXI: NEVYŽÁDANÉ HODNOTY MŮŽEME PODLE OKOLNOSTÍ:

---

- × zopakovat popř. *déledobě sledovat* (snížení preinstrumentální a instrumentální chyby, intraindividuálního kolísání)
- × *doplnit* anamnestickými údaji a dalšími vyšetřeními (zvýšení nebo snížení pravděpodobnosti, že tvoří součást nějakého širšího syndromu či nemoci)
- × konečně *zanedbat*

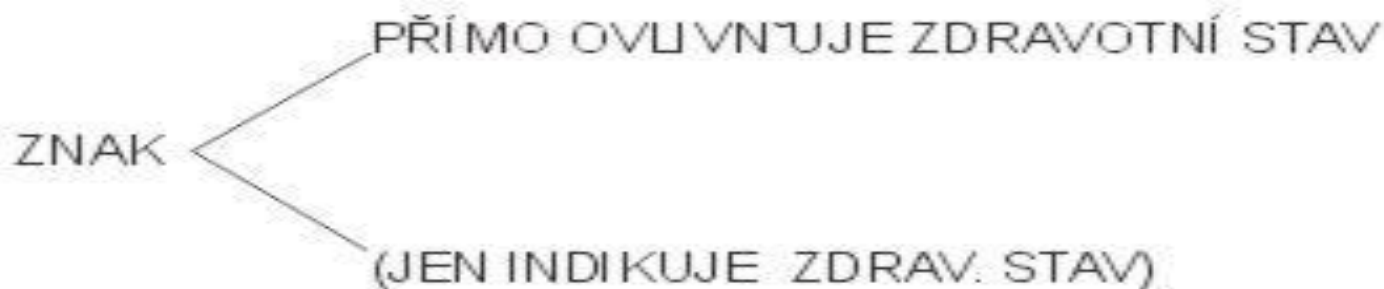
Zdravotně (= adaptačně) významné vlastnosti jsou v populaci pod **selekčními tlaky**.

Při změně podmínek se populace může dočasně dostat mimo adaptační optimum – typicky u tzv. komplexních nemocí.

➤ Pokud není populace příliš daleko od optima v daném znaku, vzniká **U křivka** (symetrické okolo nejčastější hodnoty v populaci- např. mortalita v závislosti na hematokritu),

➤ Pokud je populace vzdálenější od optima v daném znaku, vzniká **J křivka** (posunutá mimo nejčastější hodnotu znaku v populaci (např. morbidita v závislosti na hladinách cholesterolu)).

**ODSTUPNĚVANÝ MODEL Z&N  
(RESPEKTUJÍ SE ROZDÍLY UVNITŘ HOMOGENÍHO SOUBORU)**

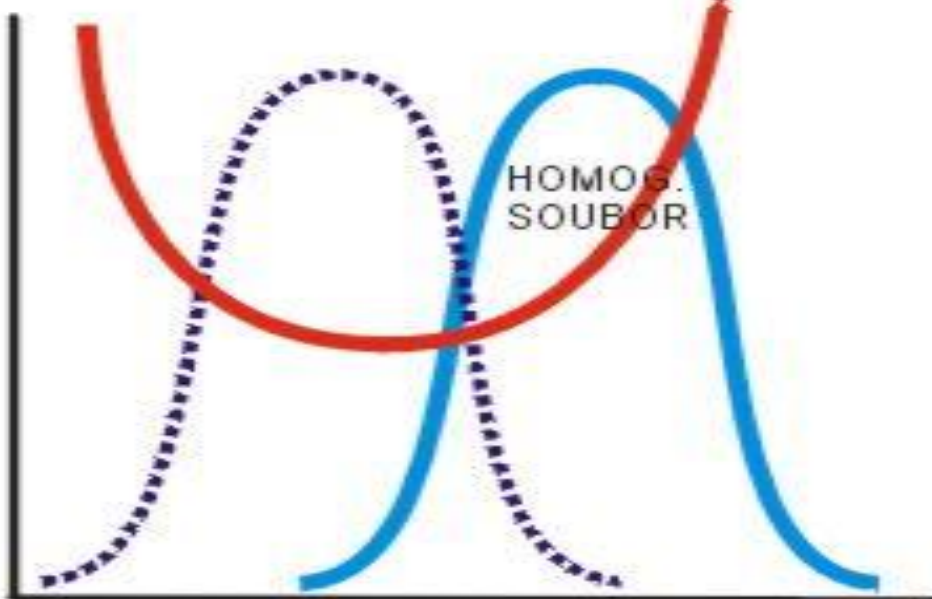


ROVNOVÁHA S  
PROSTŘEDÍM



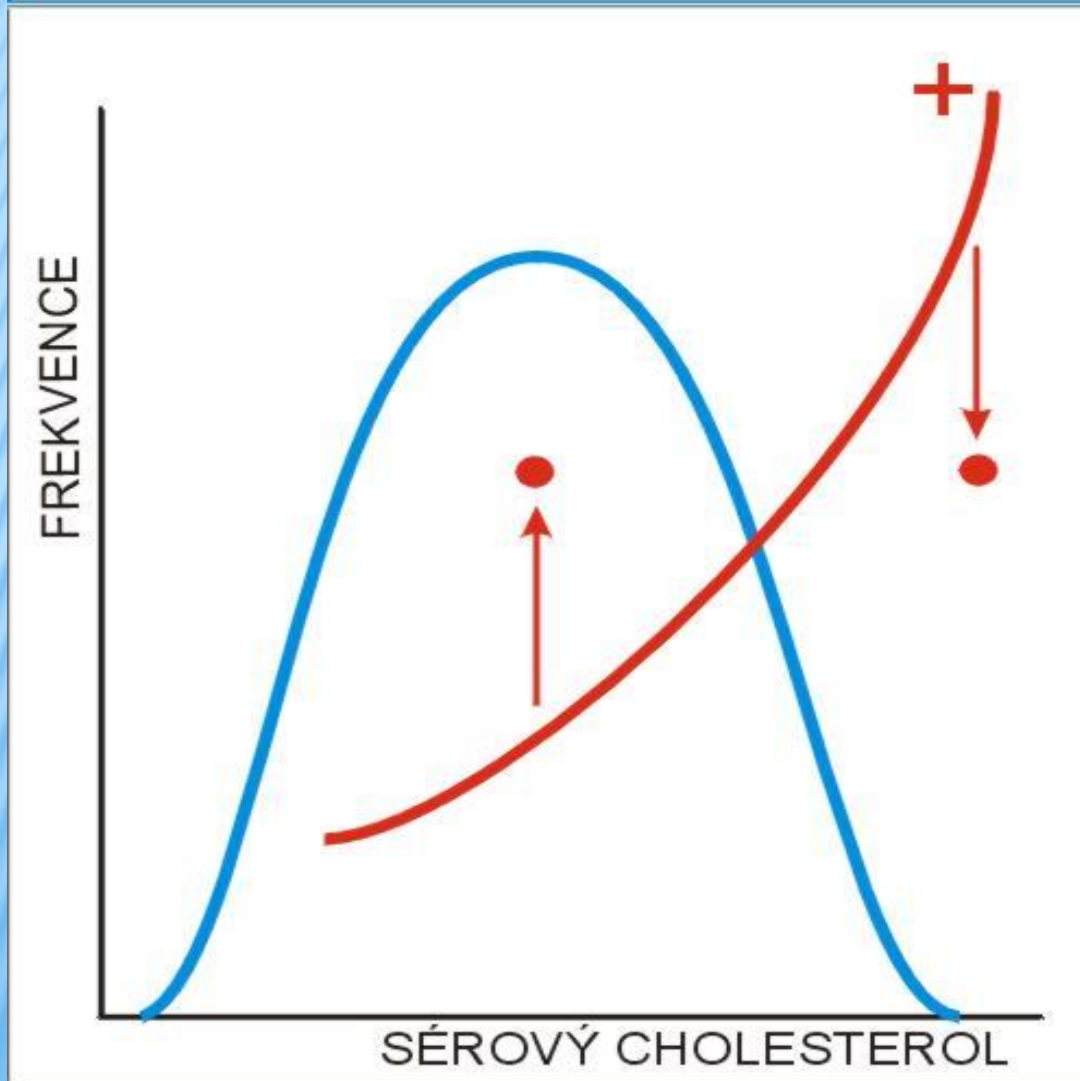
HTK

NEROVNOVÁHA S  
PROSTŘEDÍM



Cholesterol, TK

# EXISTENCE EUFUNKČNÍCH EXTRÉMŮ A DYSFUNKČNÍCH PRŮMĚRNÝCH HODNOT PLYNE ZE SKRYTÝCH PARAMETRŮ ORGANIZMU



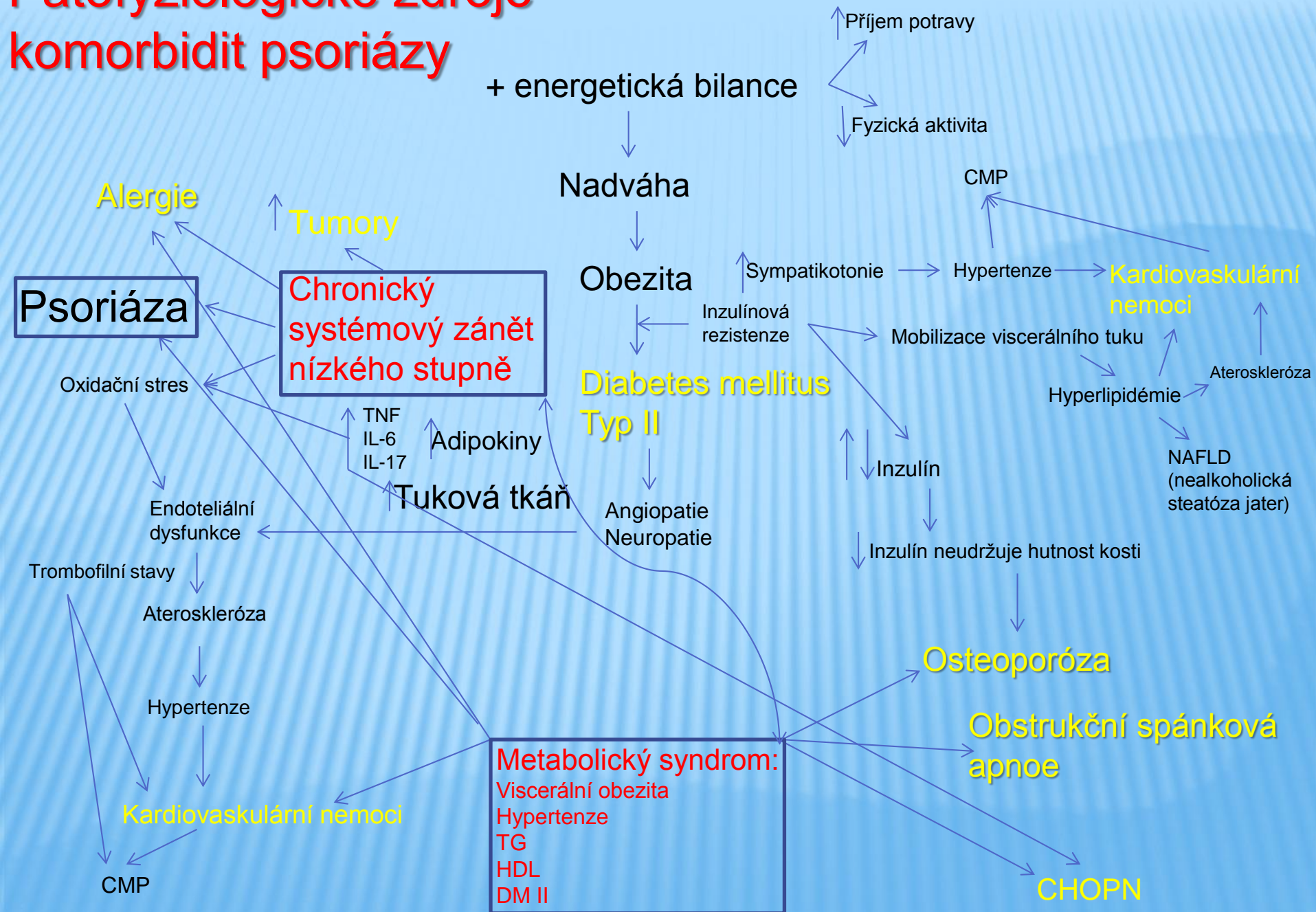
J-křivka morbidity ve vztahu k hladině celkového cholesterolu v populaci: I jedinci s podprůměrnou hodnotou cholesterolu mají v naší populaci zvýšené riziko nemocí spjatých s hladinou cholesterolu.

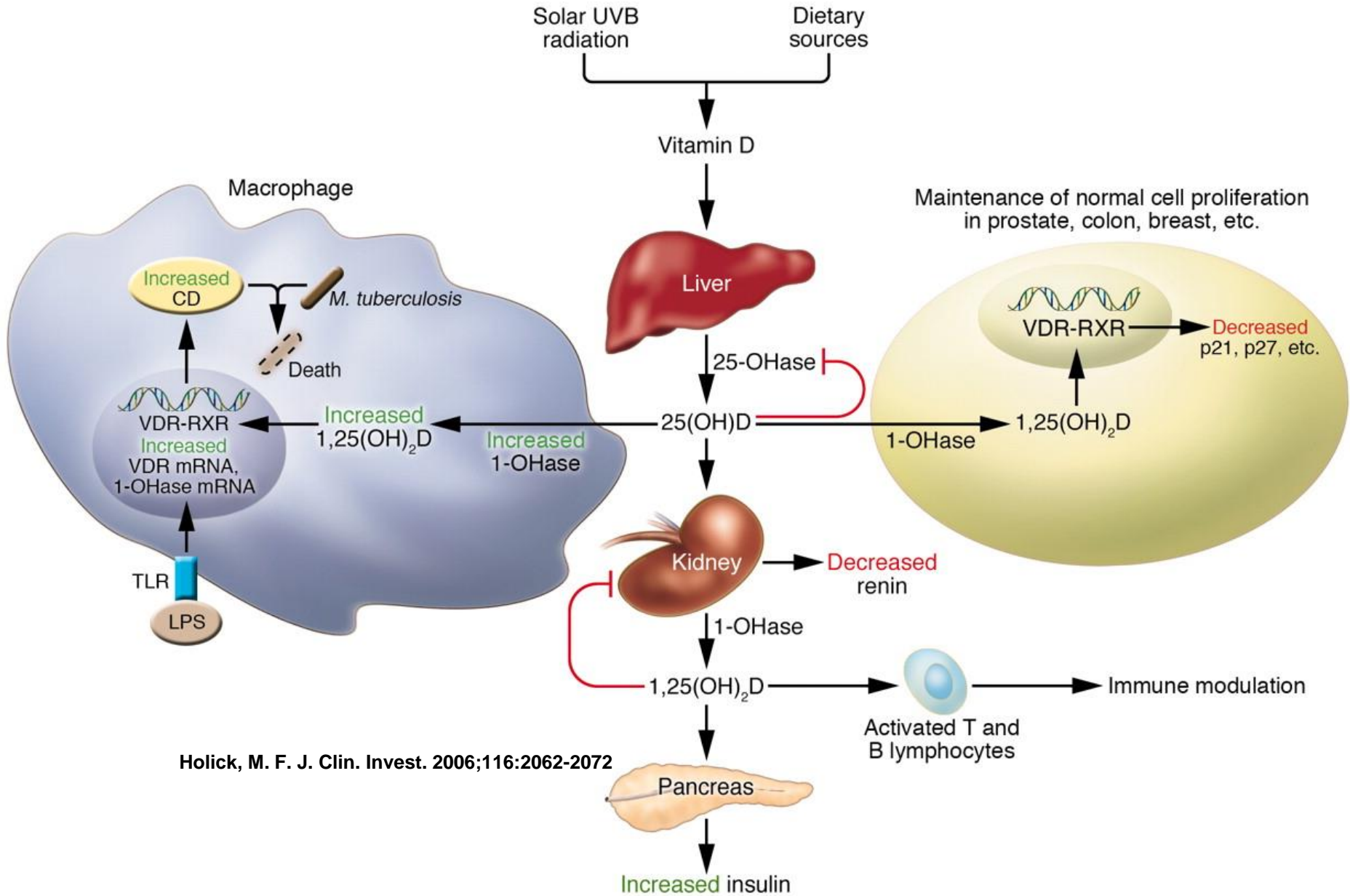
# KOMORBIDITY

---

- × Nemoci, které se vyskytují společně se základním onemocněním
- × Mají společný základ?
- × Reagují na tutéž terapii?
- × Všechny, nebo jen některé přítomné ?

# Patofyziologické zdroje komorbidit psoriázy

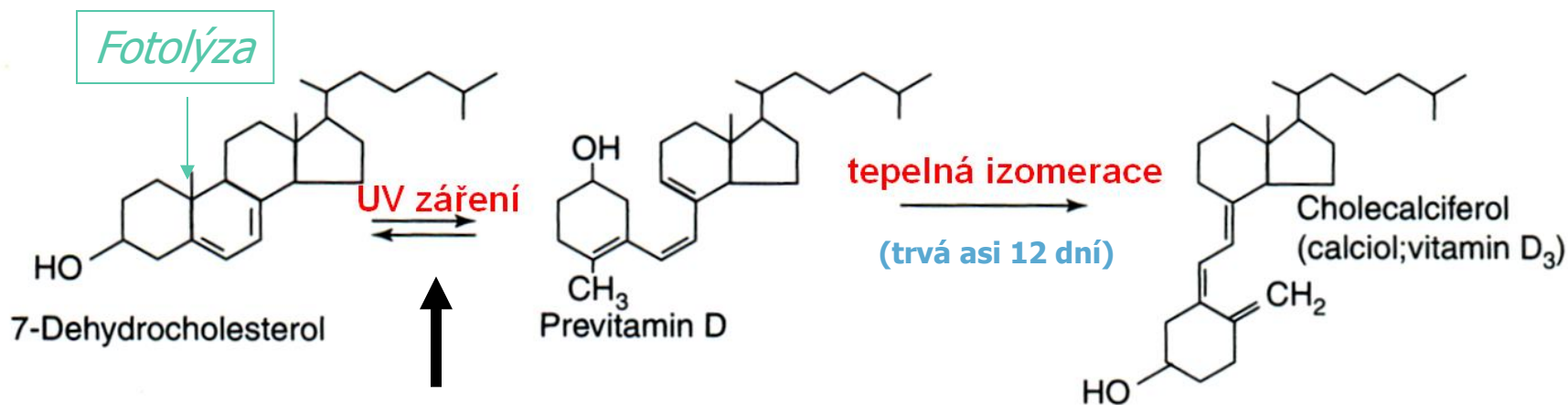
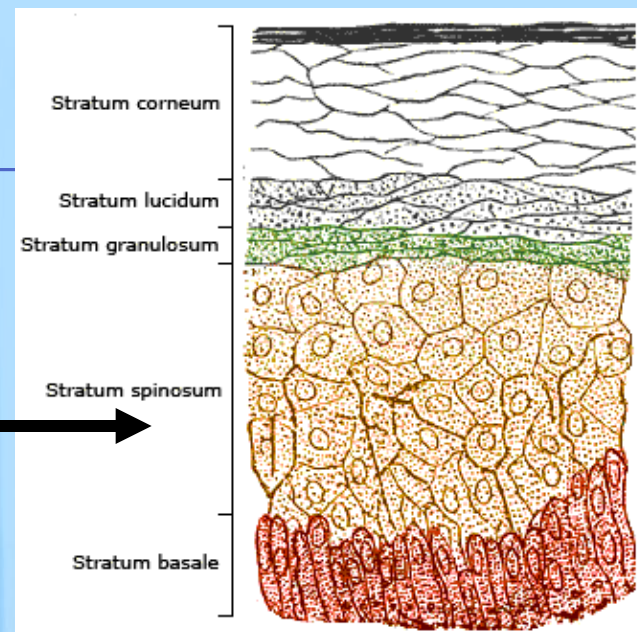




Holick, M. F. J. Clin. Invest. 2006;116:2062-2072

# VITAMIN D- SYNTÉZA AŽ 90 % SE SYNTETIZUJE V KŮŽI

UV záření 270 – 300 nm →



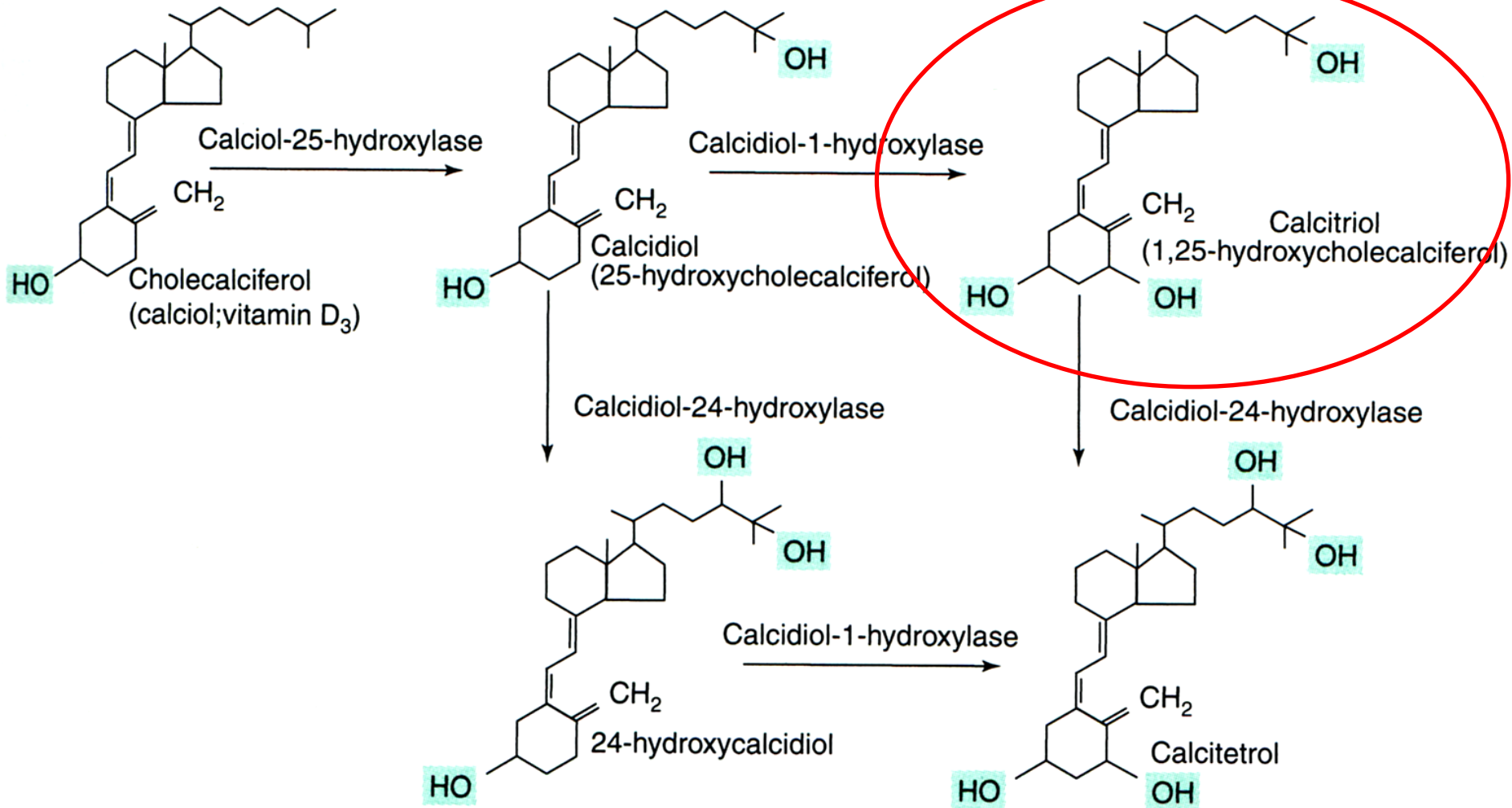
Neenzymatická reakce v kůži

Transport do jater



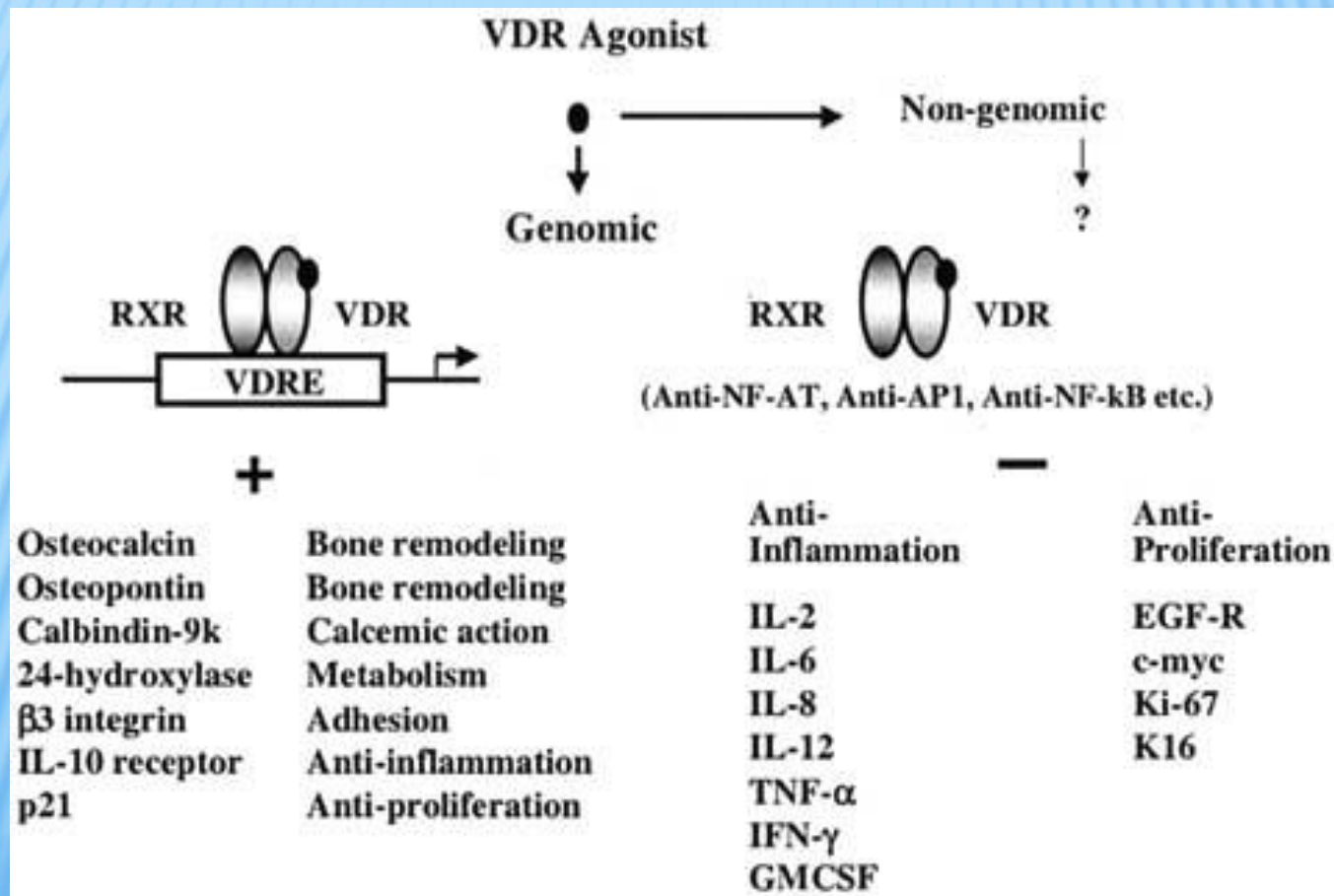
Játra

Ledviny



Inaktivní forma

# Regulace exprese genů prostřednictvím VDR- stovky genů, 3-10% genomu pod přímým nebo nepřímým vlivem vitaminu D



# INSUFICIENCE VITAMINU D

---

- × Postihuje až polovinu jinak „zdravých“ dospělých v rozvinutých zemích
- × Výsledky metaanalýzy z roku 2007 potvrzují, že suplementace vitamínu D podstatně redukuje mortalitu bez ohledu na příčinu
- × Hladiny vitamínu D v zimě jsou na severní polokouli nad 35 stupni zeměpisné šířky bez dietní suplementace zřejmě příliš nízké.
- × Pouze 1/4 interindividuální variability koncentrace 25 (OH) D<sub>3</sub> v séru můžeme přisoudit roční době, zeměpisné šířce a příjmu vitamínu D.
- × Vysoká heritabilita - až 53% - významný vliv genetických polymorfismů (SUNLIGHT consortium – Study of Underlying Genetic Determinants of Vitamin D and Highly Related Traits, ustaveno 2008)

# TERMÍNY POPISUJÍCÍ STAV VITAMINU D V TĚLE

| Stav                | Sérový 25(OH)D3        | Charakteristiky  |
|---------------------|------------------------|--|
| <b>Deficit</b>      | 20-25 nmol/L           | PTH nad 65 pg/ml, křivice nebo osteomalácie                |
| <b>Suficience</b>   | Vyšší                  | PTH pod 65 pg/ml, dobrý stav kosti                         |
| <b>Insuficience</b> | 37,5-50, 80-100 nmol/l | PTH 10-65 pg/ml, ovšem po redukci suplementací vitaminem D |

# HERITABILITA INSUFICIENCE VITAMINU D

- × 2 GWASy – 3 polymorfní oblasti
- × **4p12**- GC gene(rs2282679)
- × **11q12- DHCR7/NADSYN1** (rs2211q12)-7-dehydrocholesterol reductáza/NAD syntetáza 1
- × **11p15-CYP2R1** (rs10741657)-cytochrom P450, podrodina IIR
- × 1-4% celkové variance koncentrace sérových hladin 25(OH)D3

# VITAMIN D A ZDRAVÍ

---

Deficit a insuficience vitamínu D je považována za globální zdravotní problém. Reprezentuje zvýšené riziko pro akutní i chronické nemoci, jako jsou

- × infekční nemoci
- × autoimunitní nemoci
- × DM typ I i II
- × zvýšené riziko aterosklerózy
- × některé typy nádorů (kolorektální karcinom, nádory prsu, prostaty a ovária)
- × kognitivní dysfunkce
- × CHOPN
- × neplodnost
- × komplikace v těhotenství a během porodu

**Pludowski P et al., *Autoimmunity Reviews*, 12, 976-989, 2013**

# VITAMIN D A DIABETES MELLITUS, TYP II

---

- Aktivní vitamin D snižuje u DM typu II infiltraci makrofágy, snižuje depozici cholesterolu v makrofázích a podporuje snižování hladiny cholesterolu v krvi . Snižuje tedy aterogenní riziko.

Amy E. Rieka, Jisu Oha, Carlos Bernal-Mizrachib, 136, 309-312, 2013

# VITAMIN D A DIABETES MELLITUS, TYP IA

- × Suplementace insuficience vitaminu D alfakalcidíolem může bezpečně ochránit funkci beta buněk pankreatu u nově diagnostikovaných dětí a adolescentů s DM typu I, více u chlapců než u dívek. Je třeba počkat na výsledky dlouhodobých studií.

Ataie-Jafari A et al: Clinical Nutrition XXX  
(2013)1-7



# DEFICIT VITAMINU D A CHOPN

- × Vitamin D je u chronické obstrukční nemoci bronchopulmonální asociován se stavem dýchacích cest.
- × Deficit vitamínu D je asociován s rozvojem emfyzému, což implikuje vliv vitamínu D na strukturu plic.
- × Významný je v této souvislosti DBD (vazný protein pro vitamin D).

Berg I et al: Respiratory Medicine (2013) XX,1-11

# DEFICIT VITAMINU D A EPIGENETIKA

- × Epigenetické změny představují styčnou plochu mezi faktory vnějšího prostředí a genomem a chronickými molekulárními, buněčnými a behaviorálními fenotypy.
- × Závažný deficit vitamínu D byl asociován s se změnami metylace leukocytární DNA.

Zhu H et al: J Pediatr 2013; 162: 1004-1009)

# DEFICIT VITAMINU D A EPIGENETIKA

- ✘ Vitamin D reguluje expresi micro RNA tkáňově specifickým způsobem (častěji zvyšuje než snižuje jejich expresi).
- ✘ Tyto změny byly prokázány u některých tumorů (nádory prsu, kolorekta, prostaty, melanomu i hematologických malignit).

Giangreco AA and Nonn L: Biochemistry and Molecular Biology 136 (2013), 86-93

**Table 2**  
Personal and environmental predictors only of 25(OH)D levels among healthy Caucasian adults in a multi-site study.

|  | Mean change in 25(OH)D per unit increase in factor; 95%CI |              | Relative contribution <sup>a</sup> (%) |
|--|---|--------------|--|
| <b>Sun exposure related factors</b>                      |   |              |  |
| Ambient UVR <sub>6weeks</sub> (per 100J/m <sup>2</sup> ) | 0.59  | 0.46, 0.72   | $P = 2.3 \times 10^{-18}$ 11.23        |
| Hours in sun (season 6 weeks before blood draw, log)     | 12.77   | 8.94, 16.60  | $P = 1.5 \times 10^{-10}$ 5.40         |
| Ambient temperature (°C)                                 | 4.69  | 2.24, 7.14   | $P = 1.9 \times 10^{-4}$ 1.95          |
| Wearing shorts last summer (vs. never)                   |   |              | 1.50                                   |
| <50% of time   | 0.87  | -7.81, 9.55  | $P = 0.84$                             |
| ≥50% of time   | 6.76  | -0.79, 14.32 | $P = 0.08$                             |
| Always   | 10.47   | 2.82, 18.11  | $P = 0.007$                            |
| Latitude (°South)  | 2.28  | 0.91, 3.64   | $P = 0.001$ 1.49                       |
| Physical activity (vs. low)                              |   |              | 0.81                                   |
| Moderate   | -4.44   | -10.57, 1.68 | $P = 0.16$                             |
| High   | 1.78  | -4.08, 7.65  | $P = 0.55$                             |
| <b>Phenotypic factors</b>                                |   |              |  |
| Sex (female vs. male)                                    | 14.63   | 7.44, 21.82  | $P = 7.4 \times 10^{-5}$ 1.98          |
| Left back shoulder melanin density (per 1% increase)     | 4.13  | 1.10, 7.16   | $P = 0.008$ 1.27                       |
| Hip circumference (cm)                                   | -0.25   | -0.42, -0.08 | $P = 0.003$ 0.99                       |
| Height (cm)  | 0.43  | 0.08, 0.77   | $P = 0.02$ 0.75                        |
| Buttock melanin density (per 1% increase)                | -2.53   | -4.91, -0.14 | $P = 0.04$ 0.69                        |
| Upper arm melanin density (per 1% increase)              | 3.46  | 0.66, 6.26   | $P = 0.02$ 0.67                        |

<sup>a</sup> Percentage of total variance in 25(OH)D levels attributable to the independent effect of this factor (decrease in model sum of squares when the factor is excluded from the model with the square root transformation of 25(OH)D values). Adjusted  $R^2$  for the predictive model = 0.38 (i.e. the model explains 38% of the variance in serum 25(OH)D levels).

# DOPORUČENÍ (?) – 3 STRATEGIE

---

- × zvýšit konzumaci jídla s obsahem vitamínu D
- × zavést fortifikaci potravin vitamínem D
- × zavést adekvátní doporučení pro suplementaci vitamínu D a sluneční expozici na daném území (dle zeměpisné šířky i etnicity).

# DOPORUČENÍ (?)

---

- Pro kostní zdraví suplementace 800 IU/ denně se sérovou hladinou alespoň 24 ng/ml (=60 nmol/L) 25 (OH) D3
- Suplementace pro imunomodulaci pro snížená rizika autoimunních chorob, zejména ve vyšším věku
- Suplementace pro snížení rizika kardiovaskulárních nemocí
- Snížení rizika malignit prsu a kolon při zvýšení hladin 25 (OH) D v séru na 30-45 ng/ml (=75-112,5 nmol/L)
- Nejnižší mortalitní risk bez ohledu na kauzalitu v rozsahu sérových hladin 25 (OH) D v séru 30-45 ng/ml (=75-112,5 nmol/L)
- Suplementace 4000 IU/den u těhotných žen je bezpečná a efektivní pro zdraví matky i fétu; každých 10 ng/ml 25 (OH) D v séru matky v době porodu redukuje riziko 4 hlavních komorbidit těhotenství o 16%
- Vše obsaženo v „Practical guidelines for supplementation of vitamin D and treatment of deficits in Central Europe“ (European Endocrine society, Pludowski P et al., 2012)
-

# PATOLOGICKÁ FYZIOLOGIE JAKO VĚDA

---

- × je nauka o etiologii a patogeneze nemoci, založená na experimentálních výsledcích a klinickém pozorování.
- × **Etiologie** pojednává o příčinách nemocí
- × **Patogeneze** se zabývá rozvojem onemocnění
- × **Symptom (=příznak)** - rys svědčící pro onemocnění
- × **Syndrom** je soubor příznaků
- × **Patologický stav** je soubor symptomů

# VŠEOBECNÁ PATOFYZIOLOGIE

---

## Zdraví a nemoc.

Definice zdraví a nemoci

Patogenní faktory (fyzikální chemické a biologické) a odpověď organismu na ně (adaptace, dysadaptace).

Typy a stupně nemoci.

Smrt.



# VŠEOBECNÁ PATOFYZIOLOGIE

---

## Vliv genetického základu na vznik nemoci

- × nemoci monogenní (MENDELISTIKÉ)
- × nemoci polygenní (KOMPLEXNÍ)

## Buněčné mechanismy za patologických stavů

## Reakce na poškození tkáňové integrity a infekce.

- × 1. Nespecifická (vrozená) imunita: **záněť**
- × 2. Specifická (získaná) imunita, získané imunitní nemoci (**imunodefekty, hypersenzitivita a autoimunita, transplantologie**)

## **Růst a proliferace**

1. Indukce proliferace a hojení ran
2. Maligní proliferace
3. Nádorový růst
4. Malignita a organismus

# SPECIÁLNÍ PATOFYZIOLOGIE

- × **Molekulární** patofyziologie  
(genomika i epigenomika)
- × Patofyziologie **orgánů**
- × Patofyziologie **orgánových  
systémů**
- × Patofyziologie **organismu jako  
celku**

# ZÁKLADNÍ PATOFYZIOLOGICKÉ OTÁZKY:

- × Jak?
- × **Proč?????**

Odkaz na ÚPF:

<http://www.med.muni.cz/patfyz>

Těším se příště!

Prof. MUDr. Anna Vašků, CSc.

Přednostka Ústavu patologické  
fyziologie LF MU

email: avasku@med.muni.cz



# DĚKUJI ZA POZORNOST

