

Patofyziologie jako integrující lékařský obor

Etiologie a patogeneze nemocí

Definice zdraví

Problém normality v medicíně

Referenční intervaly



PF spojuje základní biomedicínský výzkum s klinickou medicínou

- PF je založená na experimentálních výsledcích a klinickém pozorování,
 - experimentální přístupy
 - molekulární biologie, genetika, imunologie, ...
 - modely (in vitro (tkáňové kultury), zvířata, simulace a modely, ...
 - lidské subjekty a vzorky (DNA, proteiny, tělní tekutiny, tkáně)
 - klinické studie
 - observační
 - nezasahujeme, pozorujeme a hodnotíme výsledek po nějakém období např. podle toho, čemu byl člověk vystaven nebo je nositel
 - intervenční
 - něco je záměrně ovlivněno (např. lékem, operací aj.) a hodnotíme efekt u dvou skupin (intervence vs. kontrola)



Patofyziologie (PF) jako lékařský obor

- lékařská disciplína (obor) zabývající se studiem nemocí, konkrétně jejich o etiologií a patogenezi
 - fyziologie = jako funguje zdravé tělo
 - patofyziologie = jako (ne)funguje nemocné tělo
 - PF je "fyziologií narušeného zdraví"
 - PF vysvětluje funkční konsekvence chorobného procesu = **otázky proč? a jak?**
- PF studuje zejména dva procesy
 - etiologie nemoci = příčina nemoci, tj. co (jaké faktory) způsobuje nemoc, proč se začne rozvíjet
 - patogenezi nemoci = rozvoj nemoci, tj. jakým způsobem se nemoc rozvíjí
- příbuzné disciplíny
 - patologie (patologická anatomie) = popisuje anatomické změny, které nemoc způsobuje
 - epidemiologie = studuje choroby na úrovni populace



WHO definice zdraví

- „Zdraví není jen absence nemoci či poruchy, ale je to komplexní stav tělesné, duševní i sociální pohody (tzv. well-being)“
 - Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19-22 June, 1946
 - signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 member states (Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948
 - definice se nezměnila od roku 1948!
- 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 obecně politice

Rozlišení mezi zdravím a nemocí

- označení za nemocného může mít pro jednotlivce velké psychologické i sociální následky
- nemoc a zdraví jsou však zároveň přírodním kulturním fenoménem
- jakýkoliv zákon o zdravotní péči musí vycházet z definice zdraví, avšak rozdíl mezi zdravím a nemocí není snadné definovat
 - viz dále definice zdraví a interindividuální variabilita a „normalita“
- 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



Dva přístupy k definici zdraví

- funkcionalistická definice (objektivní)
 - každý orgán a orgánový systém má v těle nějakou funkci (která je měřitelná) a pokud je tato funkce změněná znamená to nemoc
 - zdraví je pak normální funkční schopnost organismu (a jeho částí) vykonávat všechny funkce za typických okolností s alespoň typickou účinností (s tím souvisí i pojmy adaptace a homeostáza)
 - nutnost definice normy (referenční populace – statistický)
 - nemoc je to, co je předmětem zdravotní péče
 - nebere a priori v úvahu subjektivní hledisko (pacienta), i když časem může téměř každá nemoc způsobovat dyskomfort, nemožnost, bolest, utrpení a tím působit i subjektivně
 - celá řada stavů, které toto vyvolávají ale nemocemi nejsou (prořezávání zubů, menstruace, gravidita, ...)
- normativní definice (subjektivní)
 - člověk má nějaké aspirace a cíle a pokud je jeho stav adekvátní k dosažení cílů, je zdrav
 - slepota, amputace kočety, trpaslictví či autismus nejsou chorobami pokud se na ně člověk adaptuje popř. pokud nestojí v cestě jeho cílům

Etiologie nemocí

- endogenní = vnitřní faktory
 - vrozené (kongenitální)
 - genetické (monogenní vs. polygenní dědičnost)
 - malformace v důsledku prenatalní expozice virům a toxinům
 - fetální programování
 - získané
 - metabolické
 - imunitní
 - cirkulační
 - neoplazie
- exogenní = zevní faktory
 - fyzikální
 - mechanické, termické, ionizující záření, elektrika, ...
 - chemické
 - xenobiotika vč. léků (vedlejší a nežádoucí účinky)
 - toxiny a jedy
 - environmentální kontaminanty
 - potravní řetězec
 - kouření a znečištění ovzduší
 - nadbytečný nebo nedostatečný nutriční příjem
 - biologické
 - infekce (bakterie, viry, kvasinky, parazité, ...)
 - toxiny
 - priony
 - psychologické a sociální
 - mentální trauma
 - stres

naprostá většina chorob má multifaktoriální původ, u většiny je také jistá (větší či menší) účast genetiky

Míra vlivu jednotlivých faktorů

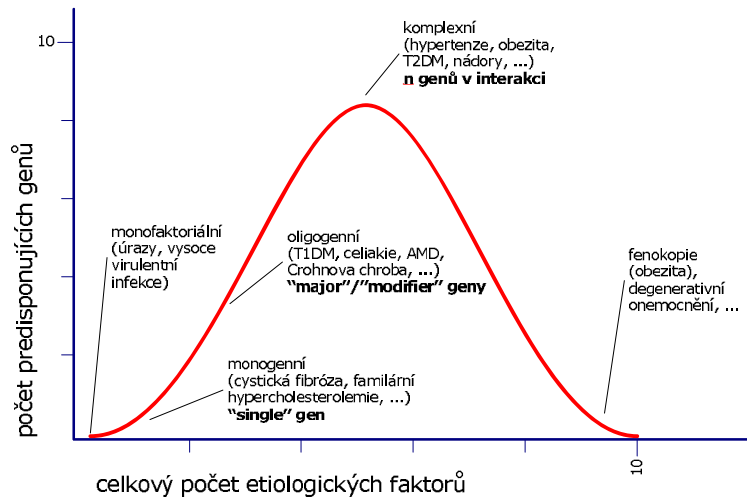
- nemoci z jedné velké příčiny (monofaktoriální)
 - jeden faktor je dostatečně potentní k tomu vyvolat sám o sobě nemoc
 - prostředí a životní styl hrají obecně malou či zanedbatelnou roli
 - příklady
 - řídce velké úrazy, intoxikace, infekce
 - škodlivé vlivy působící na velké části populace
- multifaktoriální (= komplexní) nemoci
 - jsou výsledkem spolupůsobení vícero faktorů jak vnitřních tak vnějších
 - tzv. „civilizační nemoci“
 - příklady
 - obezita
 - diabetes
 - ateroskleróza
 - alergie
 - nádory

		FAKTORY	
		VELKÉ	MALÉ
		VZÁCNÉ (NEVLIVNÉ)	BÉŽNÉ (VELMI VLIVNÉ)
		VZÁCNÉ (ZANEDBAT.)	BÉŽNÉ (VLIVNÉ)
GENETICKÉ	NEGNETICKÉ	RÍDKÉ VELKÉ ÚRAZY, INTOXIKACE, INFEKCE	ŠKODLIVÉ VLIVY PŮSOBÍCÍ NA VELKÉ ČÁSTI POPULACE
	GENETICKÉ	VZÁCNÉ ALELY MONOGENÍ NEMOCI EV. NEUTRÁLNÍ	BÉŽNÉ ALELY VÝRAZNÁ NEMOC (SRPKOVÁ ANEMIE)
		NEZAJIMAVÉ	BÉŽNÉ VLIVY GEOGR. PROSTŘEDÍ, STRAVA, POHYBOVÁ AKTIVITA
		NEZAJIMAVÉ	BÉŽNÉ ALELY NEUTRÁLNÍ N. JEN LEHCE ŠKODLIVÉ POHLAVÍ, KREV. SKUPINY HYPERLIPIDEMIE...

alternativní model nemoci

nemoc jako plynulá funkce znaku

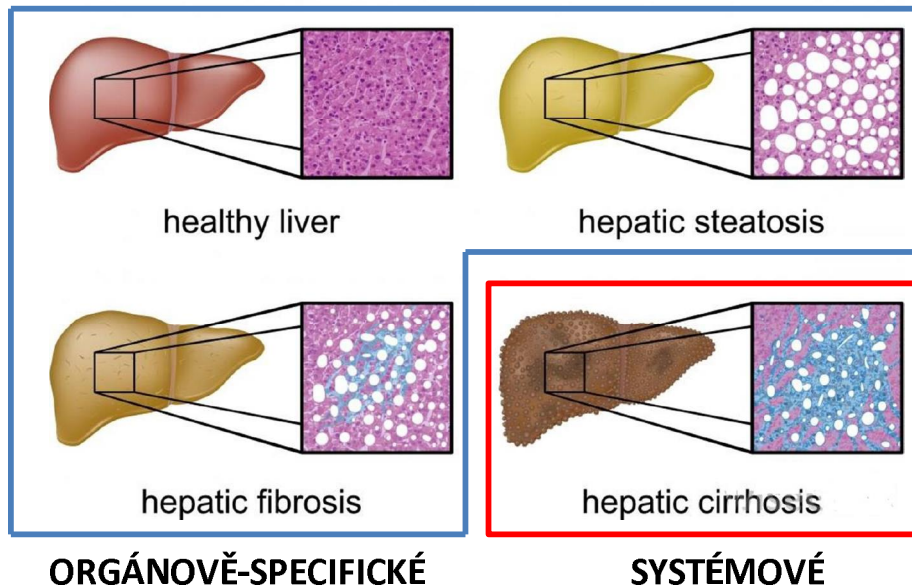
Nemoci podle počtu etiologických faktorů a genetické podmíněnosti – fakticky kontinuum



Patogeneze nemocí

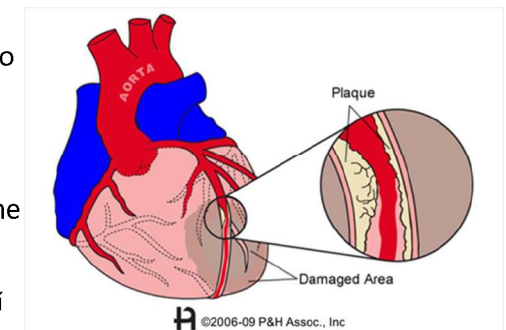
- odpověď organismu na působení etiologického/ých faktoru/ů
 - adaptace = nový stav, ale bez omezení funkčních schopností = není to choroba
 - dysadaptace = limitace funkce (i latentní či subklinická) = choroba
- patogeneze = sekvence molekulárních, buněčných, tkáňových a orgánových změn/procesů od okamžiku iničiálního kontaktu/expozice etiologickému faktoru(ům) do klinické manifestace choroby vč. jejího progresu a event. smrti
 - orgánově-specifické nemoci
 - proces omezen na jediný orgán (popř. systém)
 - ale zpravidla jen v počátku nemoci
 - později se většina nemocí stává systémovými
 - např. tumory, jaterní steatóza a fibróza, ...
 - systémová
 - některé nemoci systémové od samého počátku
 - např. systémové autoimunity

Liver Disease



Běžná nepochopení

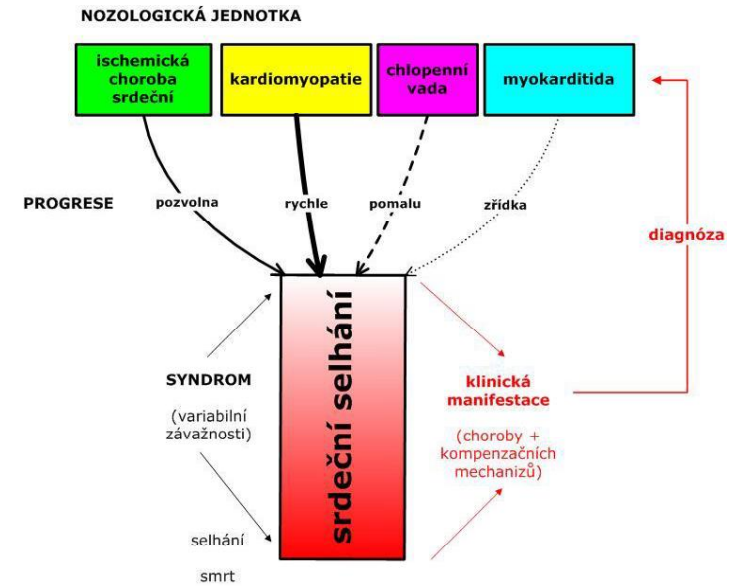
- ateroskleróza (AS) je někdy označována jako příčina (etiologie) ischemické choroby srdeční (ICHS)
- nicméně progresu AS procesu od iničiálního klinicky němého stadia tukového proužku („fatty streak“) do manifestní okluzivní choroby koronárních tepen je kontinuum (tj. patogeneze)
- příčina (etiologie) AS je multifaktoriální, přičemž dnes známe jen některé z faktorů (rizikové faktory)
 - zevní – dieta, fyzická aktivita, kouření
 - vnitřní – genetická predispozice, metabolismus, zánět, ...
- ICCHS je tedy pozdní klinickou manifestací AS



Klinická manifestace nemocí

- diagnostika nemocí je založená na rozpoznání a správné interpretaci známek manifestace choroby
- symptom (příznak) = jednotlivý rys (projev) nemoci pozorovaný subjektivně pacientem nebo objektivně druhou osobou (lékařem)
 - anamnéza
 - fyzikální vyšetření
 - diagnostické metody (laboratorní, rentgen, ultrazvuk, ...)
- typický soubor symptomů (příznaků) obvykle vyskytujících se společně tvoří syndrom
 - ale! mnoho nemocí (nozologických jednotek) se projevuje totožným způsobem (syndromem), takže je třeba rozhodnou mezi „pracovními hypotézami“ pomocí logicky volených testů co konkrétně v daném případě vedlo k tomuto stavu = diferenciální diagnostika

Nozologická jednotka (nemoc) vs. syndrom

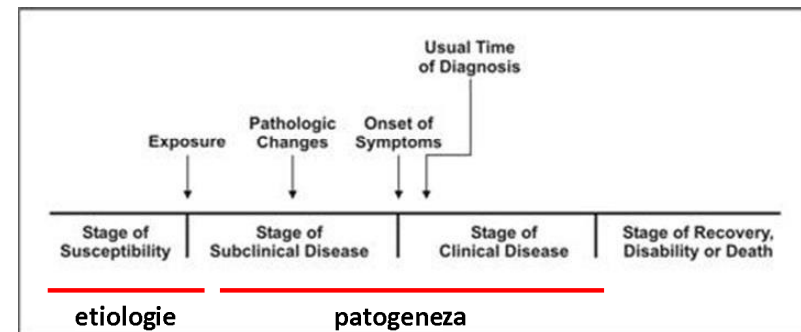


Patofyziologie vs. klinická medicína



Vývoj nemoci v čase (progrese)

- PF obvykle učí prototypický, léčbou neovlivněný proces, realita je samozřejmě jakkoliv komplexní
 - různý moment zachycení (diagnostiky) nemoci
 - terapie



Stádia nemoci

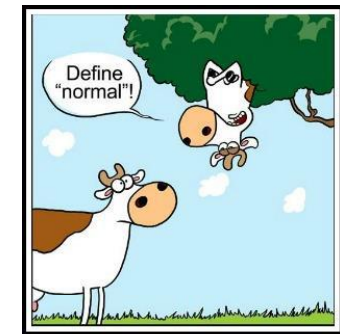
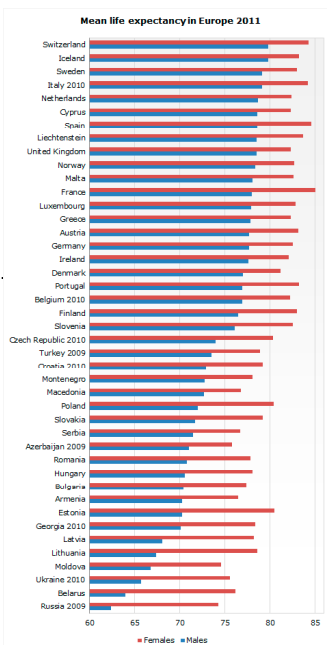
- **individuální "pozadí" resp. konstituce jedince**
 - zejm. soubor genetických dispozic, celoživotní kumulace škodlivých vs. protektivních aktivit jedince a komorbidit
 - výsledek je vždy unikátní, proto nemá žádná nemoc identických průběhů u různých lidí
 - rizikové faktory
 - variabilní expozice faktorům ovlivnitelným
 - dieta, kouření, drogy, pohyb, rizikové činnosti (motorismus, některé sporty, sexuální promiskuita, ...)
 - a neovlivnitelným
 - životní prostředí (znečištění, potravní řetězec)
 - geografické, klima, historická kontext, sociální zvyklosti, trendy
- **pre- nebo subklinické stadium**
 - latentní – projeví se při zátěži
 - prodromální – typicky nespecifické příznaky ohlašující nástup nemoci
 - např. únava, slabost, anorexie, bolest, horečka, ...
- **akutní stadium** (omezený počet dní, např. 1 den až 1 měsíc)
 - může být prudké a závažné, rekonvalescence třeba delší, ale nakonec dojde k restituci zdraví
- **chronické stadium** (delší než by bylo typické pro danou chorobu)
 - dlouhodobý, kontinuální proces, ale s různou intenzitou (viz dále)
 - může navazovat na akutní stadium
 - např. proto, že nemoc nemůže být plně eliminována (např. imunodeficience)
 - chronická nemoc od samého začátku
 - např. proto, že je vyvolávající činitel „skryt“ mechanismům eliminace (např. intracel. parazit), nebo stále působí (kouření - chronická bronchitida), nebo je zasažen vlastní obranný systém (autoimunita), ...

Chronické nemoci – intenzita

- **exacerbace** = zhoršení symptomatologie a tíže nemoci
- **remise** = zmírnění až vymizení nemoci a jejích příznaků, buď spontánní nebo indukované léčbou
 - riziko znovuobjevení (relaps)
 - např. nádory – při současném stavu znalostí a léčby není jistota eliminace všech nádorových buněk
 - zbytková nemoc = detekovatelná velmi citlivými metodami, bez symptomatologie
 - např. leukemie – pravidelná PCR detekce genetických abnormalit charakterizujících leukemický klon
- **nosičství** = v pacientově těle je přítomen mikroorganismus, ale nevede k rozvoji nemoci, riziko přenosu
- **komplikace** = možné nežádoucí rozšíření/progrese nemoci i přes to, že je pacient léčen

Smrt (exitus) – definice a chápání pojmu

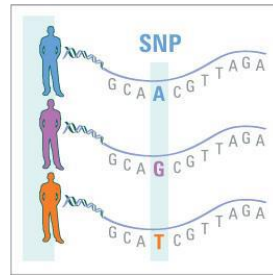
- **smrt (organizmu)** - zastavení životních funkcí spojené s nevratnými změnami, které znemožňují obnovení životních funkcí
 - umírání je postupný proces na jehož konci je smrt
 - usnadněním umírání se zabývá paliativní medicína
 - thanatologie - věda, zabývající se umíráním a smrtí
 - konstatování smrti
 - nepřítomnost dechu a srdeční akce - klinická smrt - zastavení životních funkcí, které lze ještě včasným vhodným zásahem někdy zvrátit (KPR)
 - nevratné vymizení všech funkcí celého mozku - mozková smrt – za několik minut po klinické smrti, za jistých okolností (např. podchlazení) později
 - nepřítomnost aktivity na EEG ale odpověď na evokované potenciály (BAEP) - apalický syndrom (např. v důsledku hypoxie, která poškozuje více vývojově mladší části – sedou mozku, kůru)
 - buněčná smrt – pouze část tkáně nebo orgánu
 - nekróza vs. apoptóza
- **příčiny smrti**
 - **přirozené**
 - stáří
 - stárnutí začíná po skončení puberty (teorie stárnutí – mutace, teloméry, ...)
 - délka života je charakteristická pro každý druh organismu; vychází z jeho genetického základu, ale poměrně výrazně ji ovlivňují i vnější okolnosti
 - průměrná délka života u člověka se prodlužuje (díky kvalitnější zdravotní péči, stravě, hygieně a zdravějšímu životnímu stylu)
 - podlehnutí nemoci (letální)
 - **nepřirozené**
 - vražda, zabítí (člověk nebo predátor), poprava
 - sebevražda
 - euthanasie – usmrcení na žádost



PROBLÉM NORMALITY V MEDICÍNĚ

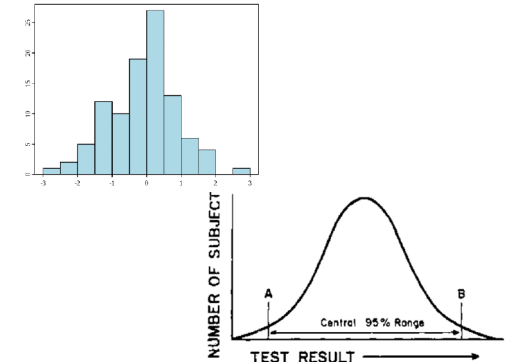
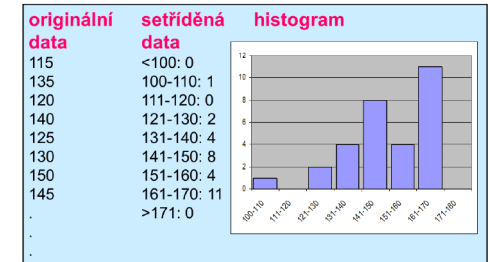
Interindividuální variabilita

- fyziologická interindividuální variabilita znaků (tj. fenotypu) je důsledkem genetické variability
 - DNA sekvence kódujících i nekódujících úseků genomu je variabilní
 - tj. s výjimkou jednovaječných dvojčat nikdo nemá stejný genom
- v populaci pro daný gen vyskytuje vícero variant (= alely) s různou populační frekvencí
- genetická variabilita je výsledkem několika procesů:
 - 1) sexuální reprodukce
 - 2) nezávislé meiotické segregace
 - 23 párů ch. → 2²³ kombinací = 8,388,608 různých gamet
 - 3) rekombinace (meiotický crossing-over)
 - >> kombinací než 8 miliónů
 - 4) mutagenese de novo
 - chyba při DNA replikaci
 - proof-reading DNA polymerázy ani mismatch DNA repair není 100%
 - působení externích mutagenů
 - 5) genetický drift a bottleneck
 - 6) přirozená selekce
- interindividuální variabilita daného znaku je přítomna v celé populaci (tedy zdravých i nemocných)
 - nemoc jako plynulá funkce znaku
 - problém je rozlišit, co je normální a co patologické



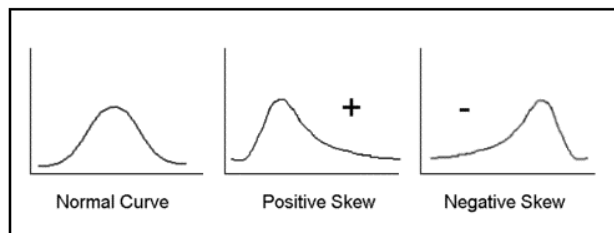
Diagnóza nemocí – problém “normality”

- znaky, které se využívají k diagnostice nemocí mohou být
- kvalitativní
 - alternativy ano/ne
 - např. rozštěp patra, prokázané nosičství mutace, vrozená srdeční vada aj.
 - = alternativní model nemoci
- kvantitativní
 - měřitelné
 - nabývají nenulových hodnot u každého – kontinuální distribuce v populaci
 - typicky ovlivněny vícero faktory
 - kontinuální resp. odstupňovaný model zdraví a nemoci = nemoc jako plynulá funkce znaku
 - problém rozlišit co je a co není tzv. normální (raději fyziologické)



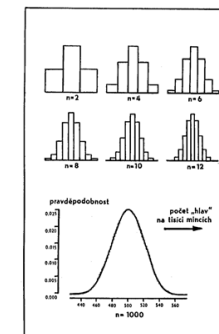
Příklady distribucí znaků v populaci

- záleží na počtu a síle přispívajících faktorů
 - pokud působí na daný znak hodně faktorů, které se vzájemně neovlivňují, je populační distribuce symetrická a někdy se blíží normálnímu rozložení
 - např. tělesná výška – mnoho malých stejně významných faktorů, např. genetika (jak vysocí jsou rodiče), výživa, vit. D, traumata v dětství, pohybová aktivita aj.
 - pokud je jeden faktor významně silnější než ostatní, nebo pokud jsou mezi nimi interakce, je pak distribuce asymetrická, více vrcholová aj.
 - např. cholesterol – asymetrická distribuce protažená vpravo, protože přispívá mnoho malých (jako dieta, komorbidity aj.) ale taky několik významnějších faktorů (genetika)

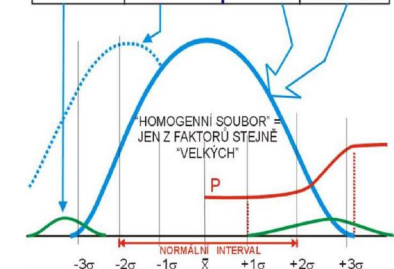


Normální rozložení

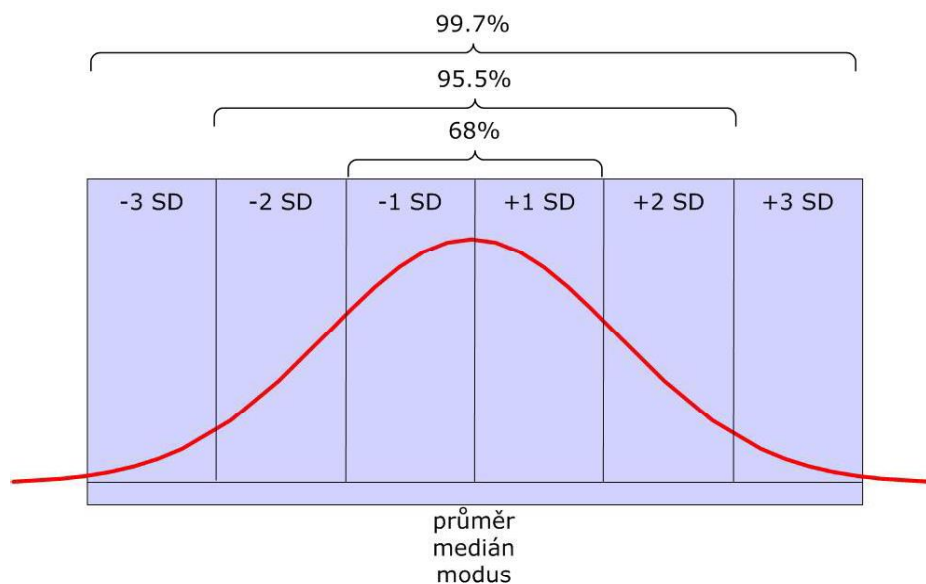
- nejjednodušší (binomický) model vzniku zvonovité, popř. “normální” distribuce
- normální distribuce vzniká, sečítá-li se vliv nekonečně mnoha nekonečně malých faktorů vytvářejících danou proměnnou veličinu
 - např. výšku těla, dlouhověkost, ...
 - matematickým vyjádřením normální distribuce je Gaussova křivka



FAKTORY			
VELKÉ		MALÉ	
VZÁCNÉ (NEVLIVNÉ)	BÉŽNÉ (VELMI VLIVNÉ)	VZÁCNÉ (ZANEDBAT.)	BÉŽNÉ (VLIVNÉ)
RÍDKÉ VELKÉ ÚRAZY, INTOXIKACE, INFEKCE	ŠKODLIVÉ VLIVY PŮSOBÍCÍ NA VELKÉ ČÁSTI POPULACE	NEZAJIMAVÉ	BÉŽNÉ VLIVY (GEOR. PROSTŘEDÍ, STRAVA, POHYBOVÁ AKTIVITA)
VZÁCNÉ ALELY	BÉŽNÉ ALELY	NEZAJIMAVÉ	BÉŽNÉ ALELY
MONOGENÍ NEMOCI EV. NEUTRÁLNÍ	VÝRAZNÁ NEMOC (SRPKOVÁ ANEMIE)	NEZAJIMAVÉ	NEUTRÁLNÍ N. JEN LEHCE ŠKODLIVÉ (POHLAVÍ, KREV, SKUPINY HYPERLIPIDEMIE...)

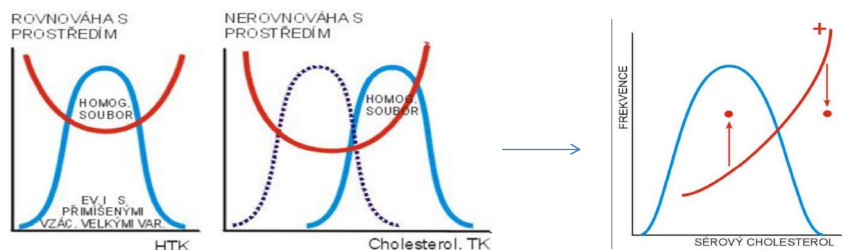


Normální rozložení



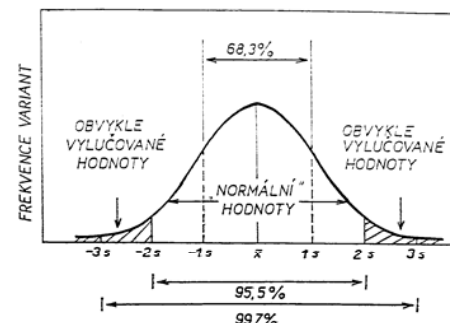
95% hodnot zdravé populace vs. morbidita a mortalita

- 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)
 - pak se obvykle upraví referenční interval bez ohledu na to, jaké část t.č. zdravé populace v něm leží („arteficiální“ nemoci jako např. hypertenze, hypercholesterolemie aj.)



Referenční interval

normální (referenční) interval
pro normálně rozložené parametry: průměr \pm 2 SD
pro asymetrická rozložení: 2.5 – 97.5 percentil

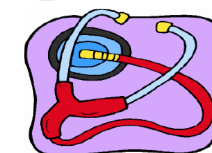


Způsob určování referenčního ("normálního") intervalu

- co může znamenat poloha pacienta v okraji (nebo i za okrajem) referenčního intervalu:
 - preinstrumentální chybu (např. příprava pacienta, způsob odběru krve)
 - instrumentální chybu (rozptýl 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 (funkce individua je přítomn dodržena)
 - nemoc, tj. skutečně patologickou hodnotu daného znaku

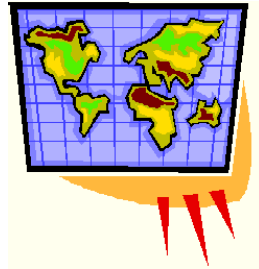
Diagnostika nemocí

- diagnózu nemoci můžeme založit na mnoha způsobech vyšetření
 - doptání se (= anamnéza)
 - klinické vyšetření (inspekce, auskultace, palpce, ...)
 - laboratorním (krev, moč, laváž, ...)
 - instrumentálním (echo, rentgen, endoskopie, ...)
- obecné požadavky na diagnostické testy
 - reproducibilita = opakovaná měření vedou ke stejným výsledkům
 - validita = měřím skutečně to co chci
 - specifita = % subjektů bez nemoci, které test správně označil jako negativní (= true negativity)
 - 95% specifita = 95 ze 100 zdravých lidí je diagnostikováno jako zdraví, 5% je falešně pozitivních
 - senzitivita = % subjektů s nemocí, které test správně označil jako nemocné (= true positivity)
- prediktivní hodnota testu - biomarkery
 - měříme něco, co může s určitou pravděpodobností indikovat rozvoj nemoci nebo jejich komplikací (stratifikace zdravých/nemocných podle rizika a cílená opatření)



Populační a geografické aspekty

- **epidemiologie** = studuje výskyt chorob v populaci a faktory, které k nim vedou (= rizikové faktory)
 - identifikace rizikových faktorů
 - průřezové studie (→ frekvence nemoci u lidí exponovaných a neexponovaných nějakému rizikovému faktoru)
 - studie případy × kontroly (→ frekvence rizikového faktoru u zdravých a nemocných)
 - longitudinální studie populačních kohort (→ skupina lidí podobných charakteristik – např. věku – sledovaná po určité období, zjišťuje se rozvoj nemoci a expozice rizik. faktoru)
 - prevalence = % populace postižené nemocí v daném místě a čase
 - incidence = počet nových onemocnění za určité časové období
 - morbidita = nemocnost
 - mortalita = úmrtnost
- epidemiologie je důležitá pro plánování zdravotní péče a zavádění **preventivních** (profylaktických) opatření
 - **primární prevence** = zabránění rozvoji choroby odstraněním rizik. faktorů
 - **sekundární prevence** = časná detekce nemoci (často v preklin. stadiu), kdy je dostupná léčba efektivní
 - **terciární prevence** = zabránění rozvoje komplikací při manifestním onemocnění efektivní léčbou



Medicína založená na důkazech

- MZD = angl. evidence-based medicine
 - klade důraz na **rychlé** využívání poznatků velkých studií (klinických i základního výzkumu) pro léčení pacientů tak, aby z nich nemocný měl co nejdříve užitek
 - snaha o sjednocení (guidelines) terapie dané nemoci
 - mezi dostupnými léčebnými metodami vybírá ty, které prokazatelně nejlépe fungují
 - prováděním randomizovaných (znáhodněných), podle pravidel kontrolovaných, multicentrických studií nebo metaanalýz
 - zhodnocení **váhy důkazů** o účinnosti léků → porozumění základní statistice!!!
- individualizovaná (zosobněná) medicína = personalised nebo precision medicine
 - navazuje na MZD, ale všímá si právě variability a diskrepancí mezi odpověďmi jednotlivců na terapii → studuje možné determinanty a možnosti individualizace terapie (“šité na míru”) podle individuálních charakteristik pacienta

