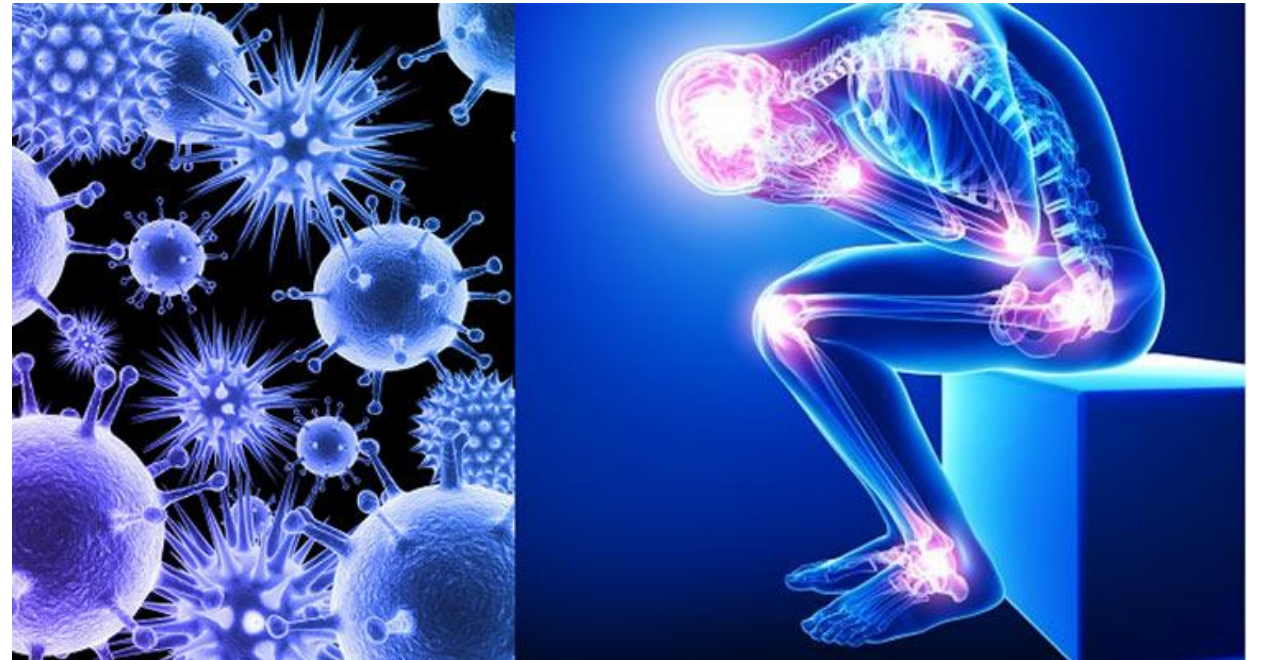


# Patofyziologie jako integrující lékařská disciplína

- Patofyziologie – o čem to je?
- Definice zdraví a nemoci
- Terminologie a koncepty
  - ve vztahu k etiologii a patogenezi nemocí
- Problém normality v medicíně



# Rozdíly mezi příbuznými disciplínami

- Organismus má svou strukturu a funkci/e, které přispívají k obrovské kapacitě/schopnosti udržovat **rovnováhu/homeostázu**
  - tato kapacita se zhoršuje s věkem, proto věk často reprezentuje silný rizikový faktor nemocí
- Pathos = cítění/dojímání/trpění, -ology = jeho studium
  - **patologie** studuje nemoci zejm. po strukturní stránce
    - popisuje anatomické změny vyvolané nemocí v různých stádiích
- Physis = příroda/původ
  - **(phy)fyziologie** studuje přirozenou funkci živého organismu
    - popisuje jak funguje **prototypické/učebnicové zdravé tělo**
- **Patofyziologie (PF) studuje porušenou funkci/dysfunkci!**
  - **patofyziologie se zaměřuje na to, jak funguje (nebo ne) reálné nemocné tělo**
    - PF je “fyziologií porušeného zdraví”
      - **typické otázky: proč? a jak?**
    - **PF vysvětluje funkční konsekvence chorobného procesu**
    - PF musí uvažovat **interindividuální variabilitu** v náchylnosti k nemocem, době jejich nástupu a rychlosti progresu, odpovědi na léčbu, ...
- Epidemiologie = studuje choroby na úrovni populace



# Patofyziologie (PF) jako lékařský obor/disciplína

- PF se zabývá studiem nemocí v celém trvání, konkrétně
  - proč vznikají (tj. co resp. jaké faktory způsobují nemoc) = **etiologie**
  - a jak se rozvíjí (tj. jaké procesy se uplatňují a jak interferují) = **patogeneze**
  - a rovněž tím, jak se nemoc rozvíjí v čase a jaké **adaptace** a **kompenzace** vyžaduje od ostatních orgánových systémů
- PF je založená na experimentálních výsledcích a klinickém pozorování – poznání nemocí a jejich taxonomie
  - experimentální přístupy
    - molekulární biologie, genetika, imunologie, ...
    - modely (in vitro (tkáňové kultury), zvířata, simulace a modely, ...
    - lidské subjekty a vzorky (DNA, proteiny, tělní tekutiny, tkáně)
  - klinická zkušenost, evidence, pozorování, kl. 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)



# Čím se PF liší od předchozích disciplín/předmětů?

- Fyziologie a další obory obvykle předpokládají a svůj výklad staví na
  - prototypickém individuu (např. 70kg zdravý mladý muž)
  - a příp. izolovaných procesech (fyziologických či patologických)
- PF naopak znalost přibližuje reálné situaci a klinice tím, že uvažuje:
  - **variabilitu** (intra- a inter-individuální)
  - **časovou dynamiku** nemoci (trvání, stárnutí, chronobiologie aj.)
  - **„prostorovou“ dynamiku** nemoci (např. iniciálně lokální proces se stává systémovým)
  - **komplexitu** (nemoc se zřídka vyskytuje osamoceně, v dospělosti často komorbidity)
  - pohlaví (a příp. etnicita, soc. původ aj.) **rozdíly**
- PF má v medicínském kurikulu unikátní postavení, protože
  - syntetizuje veškeré preklinické znalosti
    - morfologii, biochemii, fyziologii, imunologii apod.
  - ukazuje jejich klinickou relevanci
  - generalizuje konkrétní informace na obecně platné a naopak
    - mnoho nemocí sdílí stejné etiopatogenetické mechanismy – **analogie**
      - nemusíme je proto opakovat znova a znova
  - tudíž využívá čas pro výuku efektivně



# PF populace = epidemiologie

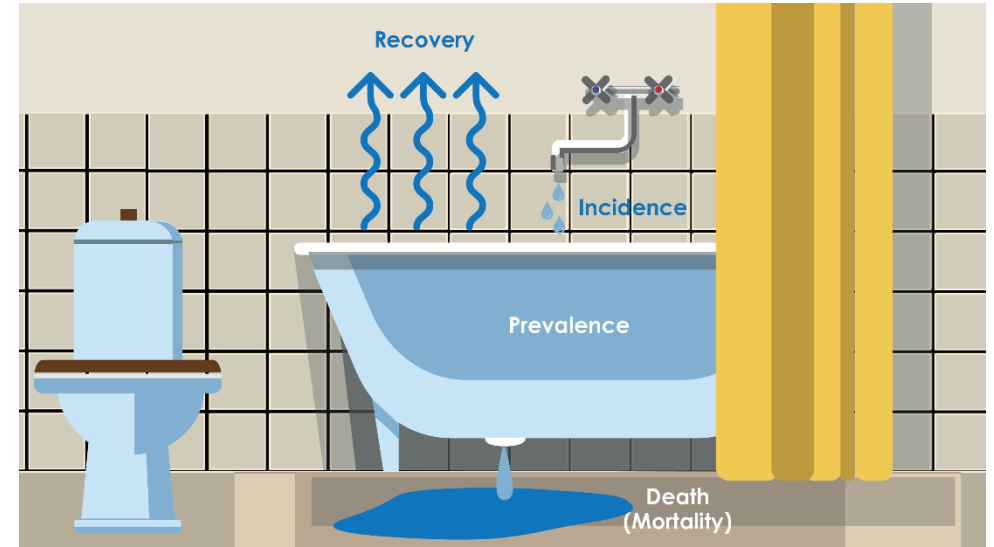
- studuje vybrané parametry nemocí v rámci populace/cí
- **incidence vs. prevalence**
  - počet nových případů/diagnóz onemocnění za určité časové období (nejčastěji za rok) vztažený na populační jednotku (nejčastěji 100.000 obyvatel)
  - vs. podíl počtu jedinců trpících danou nemocí k počtu všech jedinců ve sledované populaci

$$\text{prevALence} = \frac{\text{ALL cases}}{\text{Population @ risk}}$$

$$\text{iNcidence} = \frac{\text{New cases}}{\text{Population @ risk}}$$

– rozšíření nemoci

- endemické (v malé, izolované oblasti)
- vs. epidemické (větší oblast, rozšířená v populaci)
- vs. pandemické (mnohočetný výskyt, celosvětově)



ENDEMIC



EPIDEMIC



PANDEMIC

# Patofyziologie jako předmět

- Co vlastně budeme studovat?

- **Obecná PF**

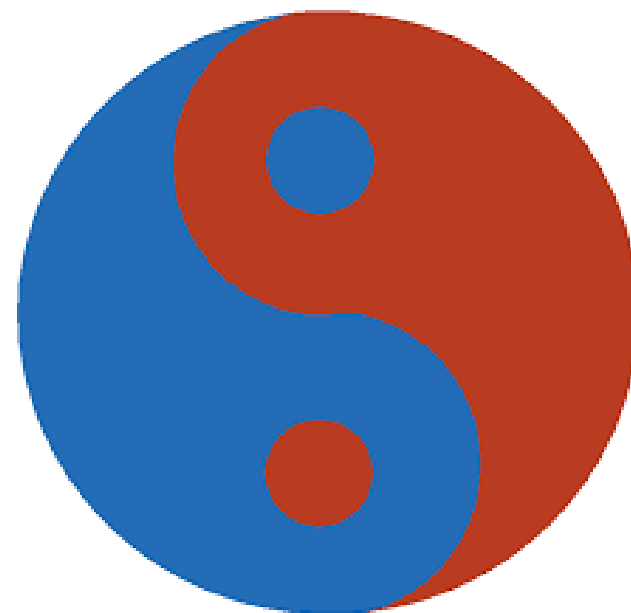
- věnuje se obecným procesům a mechanismům zapojeným v etiopatogenezi vícero nemocí
    - ve skutečnosti je většina nemocí kombinací v zásadě omezeného počtu etiopatogenetických procesů
      - hypoxie/ischemie, nekróza, porucha celistvosti tkáně (např. vlivem zevních faktorů), abnormální proliferace buněk (příliš málo nebo příliš mnoho), zánět, různé metabolické abnormality vedoucí k toxickému nebo hypo-nutritivnímu prostředí aj.
    - organismus má rovněž silné obranné mechanismy, které se uplatňují současně s působením etiologických faktorů a ovlivňují výslednou patogenezi
      - vrozená a získaná imunita, atrofie/hypertrofie, remodelace tkání, hypo-/hyperfunkce, změna homeostázy (alostáza) apod.

- **Speciální (orgánová, systémová) PF**

- vysvětluje patomechanizmy zapojené v rozvoji poruch jednotlivých orgánů a systémů

**Patofyziologie nám pomáhá pochopit logiku života  
během rozvoje nemoci**

# ZDRAVÍ vs. NEMOC



# Zdraví vs. nemoc – obtížná odpověď na zdánlivě triviální otázku

- **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 obecné politice

- **definovat nemoc je nutné k tomu, aby mohly být prostředky na zdravotní péči rozumně vynakládány**
  - samozřejmě současně s náklady na prevenci
- **ALE!** nutno rovněž zvažovat filozofický resp. **etický aspekt** - označení za nemocného může mít pro jednotlivce velké psychologické, sociální i ekonomické **následky**
- jakýkoliv zákon o zdravotnické praxi 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 paralelně 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 (disease) vs. choroba (illness)

- **Nemoc** – je proces, v určitém stadiu pak objektivně zjistitelný stav, rizikové faktory nebo časná stadia jsou často předmětem screeningu a příp. prevence
  - nemusí mít nutně subjektivní příznaky
  - nemoc je to (= abnormální stav), čím trpí buňky, tkáně, orgány a orgánové soustavy
- **Onemocnění/choroba/churavost** – je to co pacienta trápí, obvykle předmět léčby
  - choroba/onemocnění je to, čím trpí člověk/pacient
  - subjektivní rozměr (prožívání nemoci je ovlivněno mnoha faktory jako vzdělání, kulturní a socioekonomické poměry, zkušenost, mentalita, věk apod.)
- **Nemoc a onemocnění jsou vzájemně provázány – možné scénáře:**
  - nemoc vede k chorobě/onemocnění
    - po asymptomatické fázi (různě dlouhé) se projeví určité příznaky
  - nemoc bez choroby/onemocnění
    - např. mírná hypertenze, hypercholesterolemie nebo léčbou kompenzované onemocnění
  - choroba/onemocnění bez nemoci
    - např. chirurgický zákrok, trauma, „psychosomatická“ onemocnění

**Onemocnění je důvod,  
proč jde člověk k  
doktorovi, nemoc je to,  
co zůstává, když  
odchází**

nebo

**Nemoc má orgán,  
chorobu člověk**

# Dva přístupy k definici zdraví

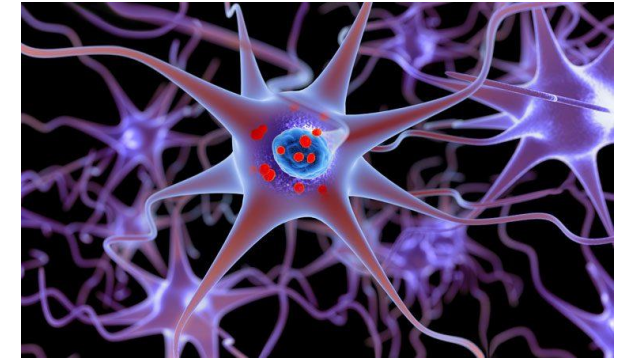
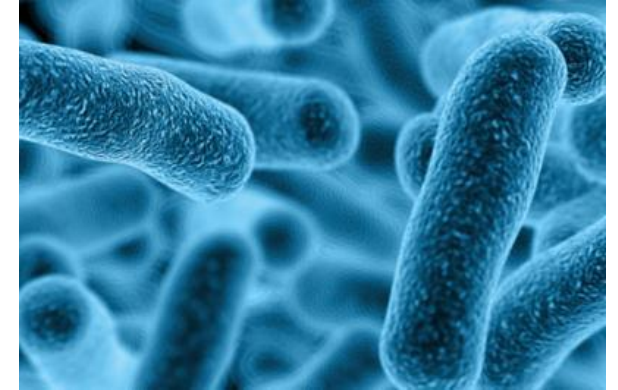
- **funkcionalistická definice (objektivní)** = zaměřuje se na nemoc
  - každý orgán a orgánový systém má v těle nějakou funkci (která je měřitelná) a pokud je tato funkce změněná znamená to nemoc
    - zdraví je pak normální funkční schopnost organismu (a jeho částí) vykonávat všechny funkce za typických okolností s alespoň typickou účinností (s tím souvisí i pojmy adaptace a homeostáza)
      - nutnost definice normy (**referenční populace/interval** – statistika)\*
    - 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, nemohoucnost, bolest, utrpení a tím působit i subjektivně
      - celá řada stavů, které toto vyvolávají ale nemocemi nejsou (prořezávání zubů, menstruace, gravidita, ...)
- **normativní definice (subjektivní)** = zaměřuje se na chorobu
  - člověk má nějaké aspirace a cíle a pokud je jeho stav adekvátní k dosažení cílů, je zdravý
    - slepota, amputace končetiny, trpaslictví či autismus nejsou chorobami pokud se na ně člověk adaptuje popř. pokud nestojí v cestě jeho cílům

# Nemoc a zdraví jsou však zároveň přírodním a kulturním fenoménem vč. historického kontextu

- historie – stigma
  - trpaslictví, albinismus, vývojové vady, ...
- ideál těla
  - astenismus vs. obezita
  - mutilace, dekorace těla
- věkově podmíněné změny se mohou stát neakceptovatelné
  - např. klimakterické projevy (vč. osteoporózy)
  - kosmetické vady ve stáří, ztráta chrupu
  - refrakční vady zraku, nedoslýchavost, ...
- některé stavy přestanou být nemocemi
  - homosexualita, transgender, gender-fluid, ...
- nové vznikají
  - ADHD, dyslexie, ...



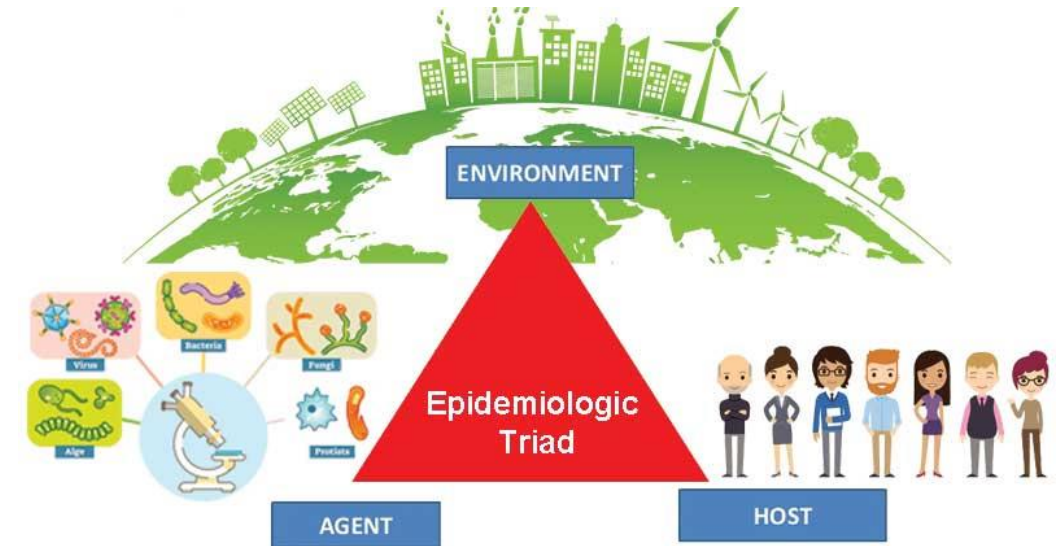
*Alison Lapper (8 months)* by Marc Quinn (2000). This sculpture caused controversy in England when it was chosen as one of two pieces to occupy the vacant fourth plinth in Trafalgar Square, London.



# ETIOLOGIE a PATOGENEZE NEMOCI

# Etiologie nemocí

- **endogenní** = vnitřní faktory
  - vrozené (kongenitální)
    - genetické
      - hereditární (monogenní vs. polygenní dědičnost)
        - » determinace vs. predispozice
      - ne-hereditární (např. aneuploidie)
    - vrozené malformace a vývojové vady v důsledku prenatální expozice virům a toxinům
    - fetální programování
  - získané
    - v důsledku komorbidit (např. změny metabolické, imunitní, cirkulační apod.)
    - inter-individuální variabilita
- **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, ...)
      - **nosokomiální** = nemoc/infekce získána v zdr. prostředí
    - toxiny
    - priony
  - psychologické a sociální
    - mentální trauma
    - stres
- **iatrogenní** = způsobeny léčbou nebo lékařskou procedurou
- **idiopatické** nemoci = (dosud) neznámá příčina



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

# Klasifikace geneticky podmíněných nemocí

- prakticky každá nemoc (tj. její vznik a progrese) je u daného jedince modifikována genetickou výbavou, avšak s různým podílem

## – monogenní nemoci - dědičné

- jedna kritická varianta (alela) konkrétního genu je téměř výhradně zodpovědná za rozvoj nemoci (fenotypu)

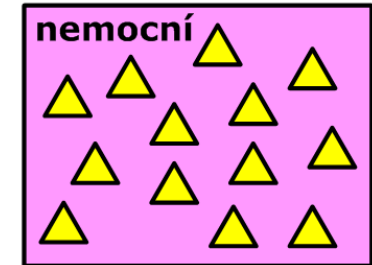
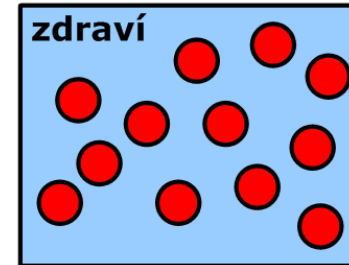
## – multigenní (komplexní) nemoci - dědičné

- genetická dispozice podmíněná kombinací alel několika genů je manifestována prostředím

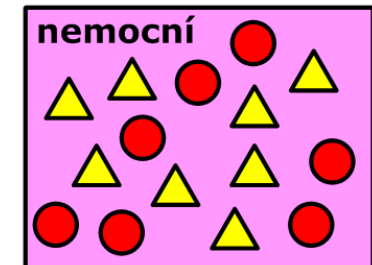
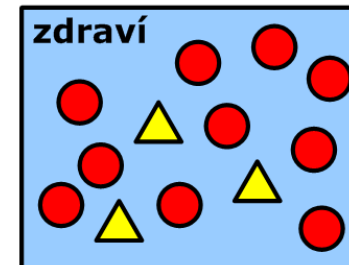
## – chromozomální poruchy - nedědičné

- nejedná se o konkrétní chybu ale o nadbytek/nedostatek genů obsažených v celých chromozomech nebo jejich segmentech

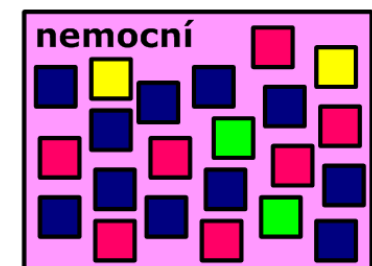
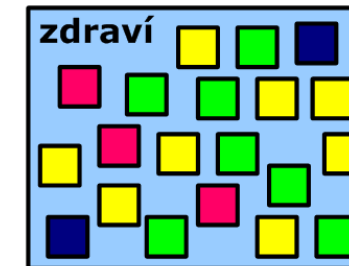
### monogenní nemoc



### mono-/oligogenní dispozice k nemoci

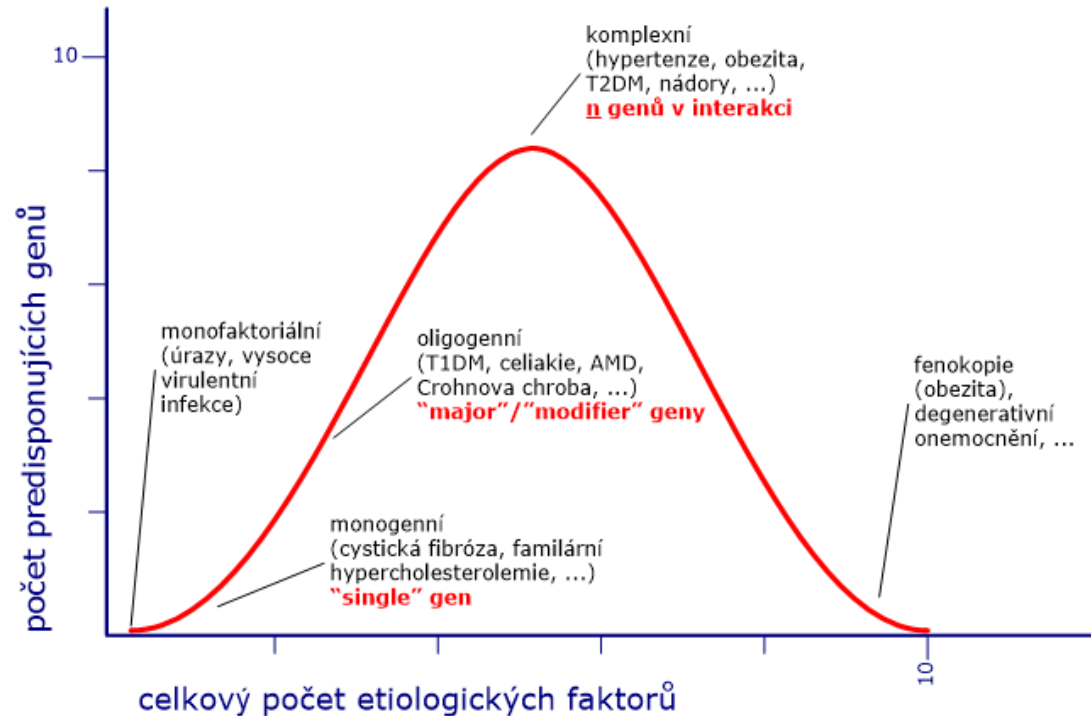


### multigenní nemoc



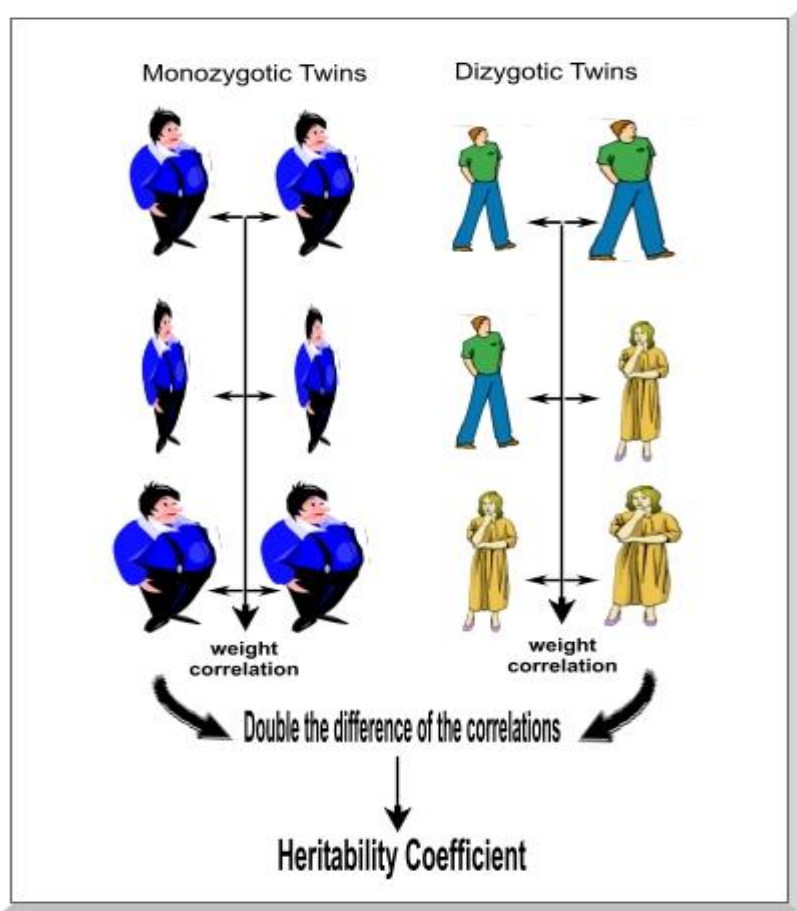
○ běžná (většinová) alela    △ patologická alela (= mutace)    □ polymorfismus

# Míra vlivu jednotlivých faktorů



- nemoci z jedné velké příčiny (monofaktoriální) – **„alternativní model nemoci“**
  - jeden faktor je dostatečně potentní k tomu vyvolat sám o sobě nemoc
  - diagnóza se často opírá o kvalitativní parametry
    - např. RTG a jiná zobrazení (fraktura), inspekce (rána, malformace), ...
  - relativně přímočaré rozlišení mezi zdravím a nemocí
  - prostředí a životní styl hrají obecně malou či zanedbatelnou roli
  - příklady
    - trauma, vysoce virulentní infekce, otravy, monogenní nemoci, chromosomální abnormality (např. aneuploidie)
      - trisomie - autosomální (m. Down)
      - trisomie nebo monosomie – gonosomální (např. m. Turner, Klinefelter)
- multifaktoriální (= komplexní) nemoci – **„nemoc jako plynulá funkce znaku“**
  - jsou výsledkem spolupůsobení vícero faktorů jak vnitřních tak vnějších
    - tzv. komplexní, (“civilizační”) nemoci
  - diagnóza se často opírá o kvantitativní parametry (nemoc jako plynulá funkce znaku přítomného i u zdravých)
    - např. krevní tlak (normální/hypertenze), glykemie (normální/diabetes)
  - často obtížné rozlišení mezi zdravím a nemocí
  - příklady
    - obezita, hypertenze, diabetes, ateroskleróza, alergie, nádory, demence

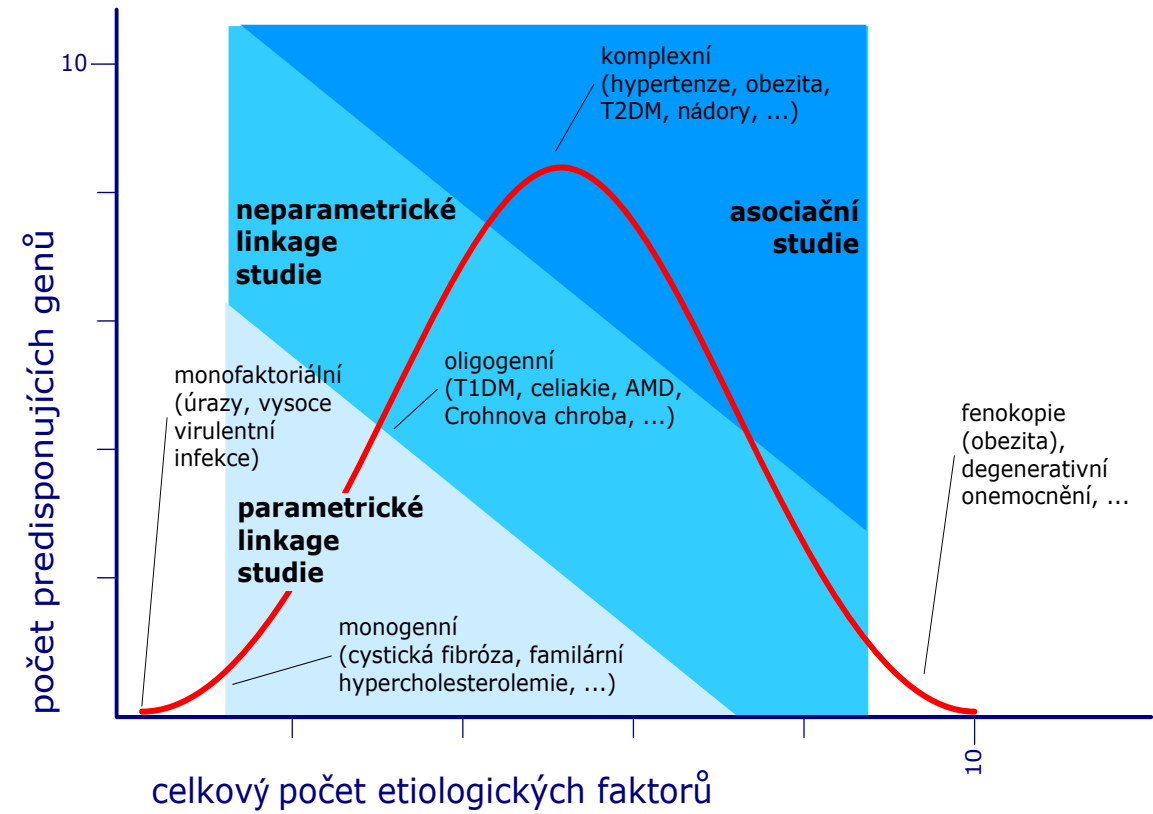
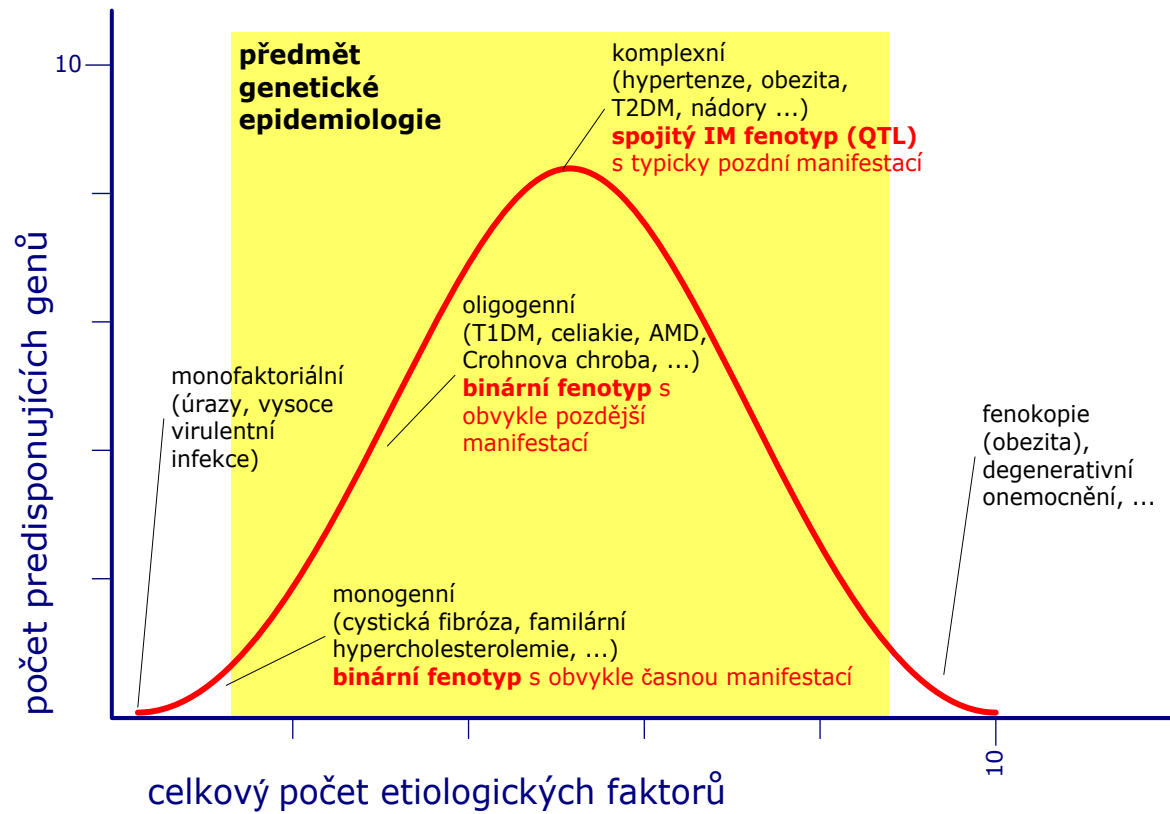
# Z čeho lze poznat, že na vzniku určité nemoci (resp. intermediárního fenotypu) se podílí genetické faktory?



- binární fenotyp (ano/ne)
  - familiární agregace
    - prevalence v rodinách postižených probandů > prevalence v celk. populaci
      - platí jak pro monogenní tak komplexní nemoci
  - segregáční analýza
    - nalezení modelu dědičnosti daného fenotypu rodinách (tj. recesivní nebo dominantní)
    - pouze u monogenních (pro “major” geny)
- spojitý fenotyp (jak moc)
  - intra-family correlation coefficient
    - proporce celk. variability ve fenotypu způsobená variabilitou mezi rodinami
  - heritabilita
    - procento variability fenotypu v důsledku variability genotypu (studie na dvojčatech MZT, DZT)

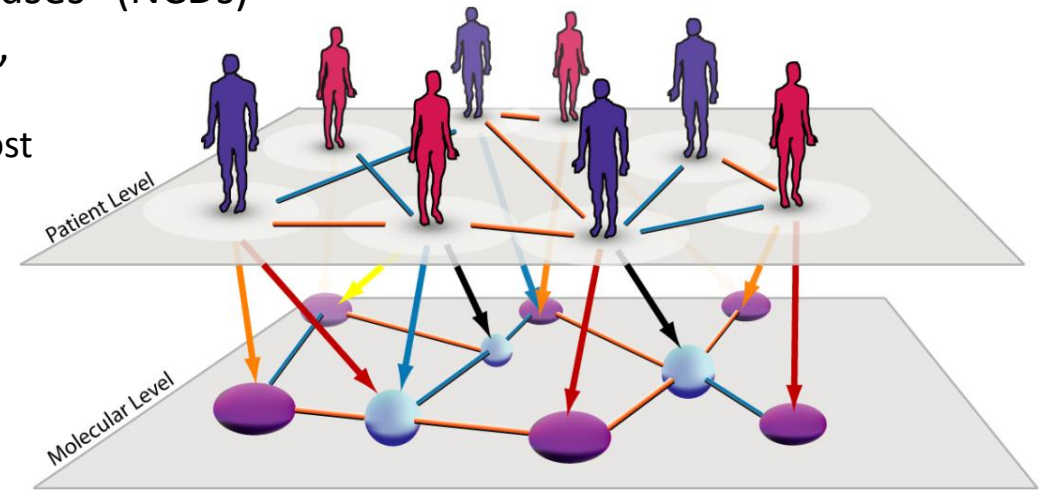


# Metody genetické epidemiologie



# Komplexní nemoci

- prakticky (až na výjimky) totožné s termínem „non-communicable diseases“ (NCDs)
- 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 a epigenetika

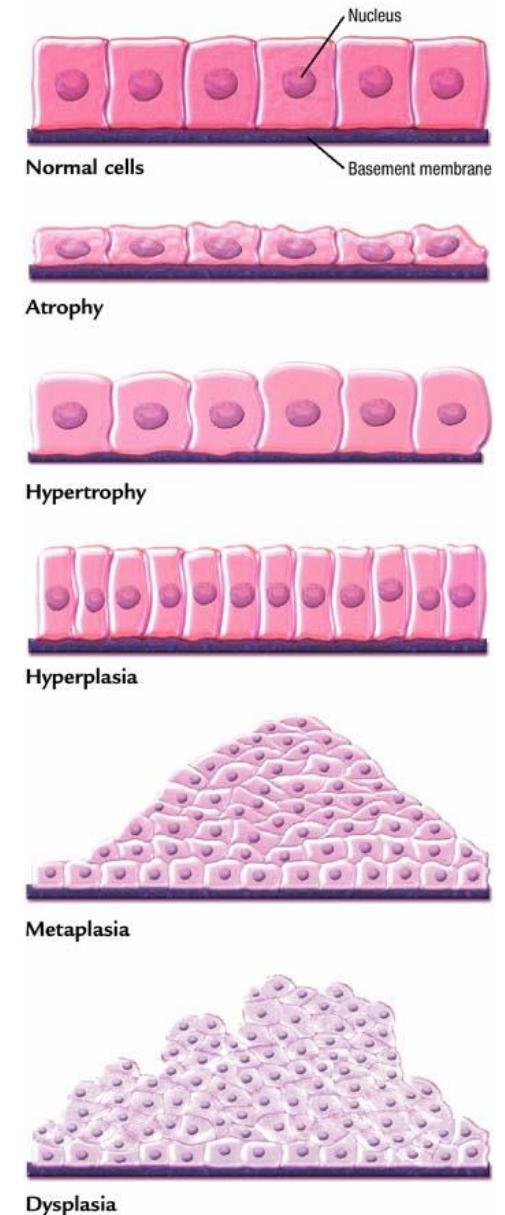


# Srovnání zákl. charakteristik

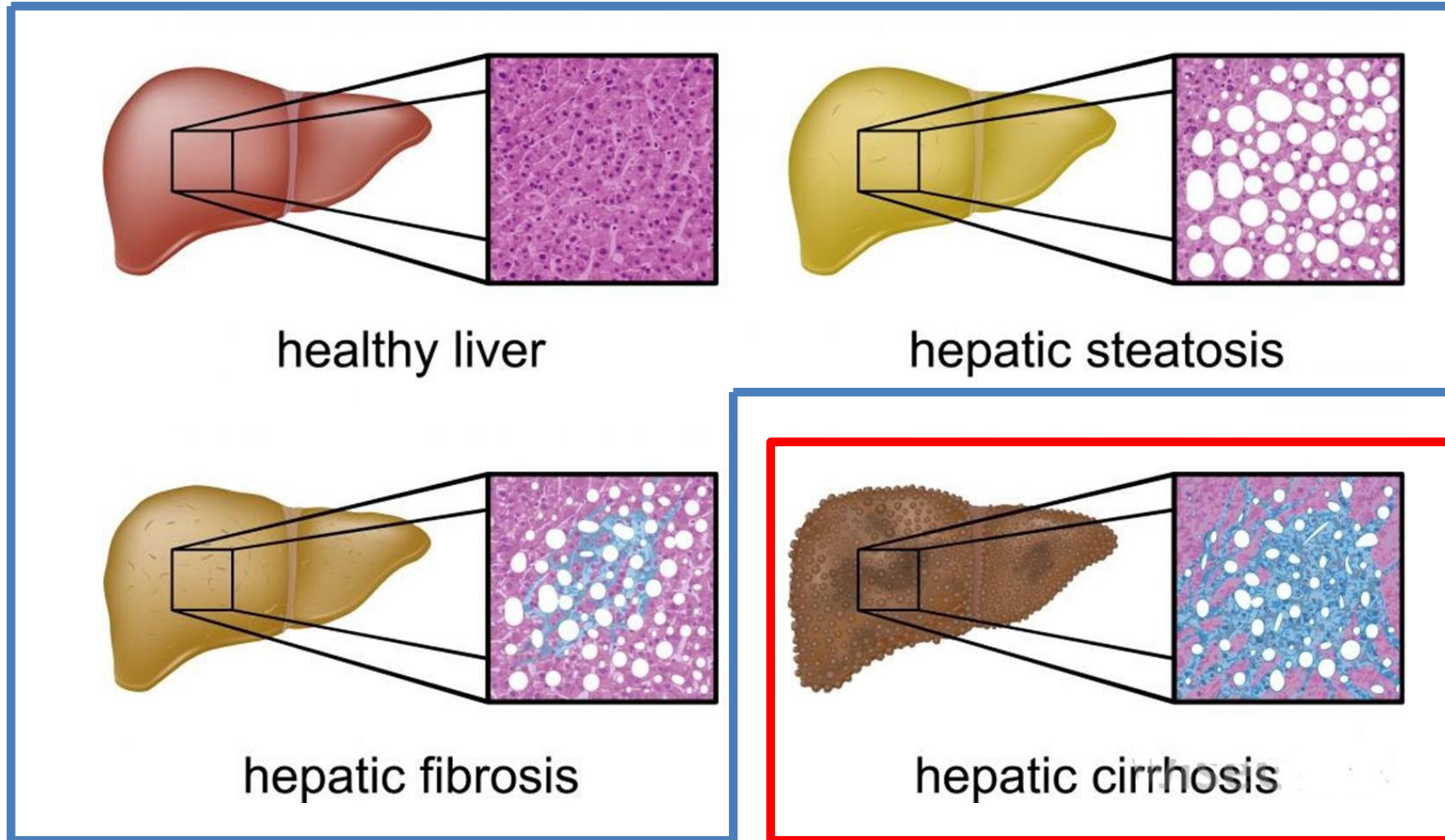
	JEDNOLOKUSOVÉ NEMOCI	KOMPLEXNÍ NEMOCI
Závažnost nemoci, manifestace	Narušují homeostázu zásadním způsobem a porucha se objevuje brzy v průběhu života. Závažnost je pro konkrétního nositele je značná. Z hlediska populační morbidity a mortality jsou však nevýznamné!	Rovněž zásadně narušují homeostázu, 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	Některé se vyvinou bez ohledu na prostředí, u jiných je nutný specifický etiologický činitel (např. u fenylketonurie přítomnost fenylalaninu v dietě) nebo několik činitelů (např. oxidační stres u hemolytické anemie při G6PD deficitu).	Manifestace je pravidelně výsledkem spolupůsobení komplexu genů interagujících s prostředím během vývoje, dospívání a zejm. stárnutí.
Variabilita fenotypu	Modifikující geny, někdy pohlaví (např. heredit. hemochromatóza) a efekt prostředí činí fenotyp do jisté míry variabilní, ale ne tak jako u komplexních onemocnění; efekt hlavního patologického genu vždy dominuje a kvalitativně jsou značně homogenní.	Fenotyp je výsledkem interakce efektů jednotlivých genů, přičemž charakter interakce může být heterogenní, aditivní či multiplikatívni.
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 přináší určitou selekční výhodu (např. hereditární hemoglobinopatie v malarických oblastech).	Frekvence minoritních alel jsou vyšší, často se jedná o tzv. běžné polymorfizmy. Varianty genů jsou pravděpodobně evolučně starší; evoluční konzervace je součástí lidského vývoje.
Genetická architektura	Poměrně velmi velká lokusová homogenita (tj. stejný gen), ale jsou výjimky (např. retinitis pigmentosa, Ehlers-Danlosův syndrom aj.). Typicky extrémně vysoká alelická heterogenita (tj. různé mutace) 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).

# Patogeneze nemocí

- odpověď organismu na působení etiologického/ých faktoru/ů
  - **adaptace** = nový stav, ale bez omezení funkčních schopností = není to zpravidla choroba
    - atrofie/hypertrofie tkáně
      - ale atrofie mozku při Alzheimerově nemoci je pozdní, velmi závažné stadium nemoci
    - lež a disimulace mohou být také považovány za protektivní mechanismus/adaptaci na novou situaci svého druhu
  - **dysadaptace** = limitace funkce (i latentní či subklinická) = choroba
    - dysplázie, metaplázie
- **patogeneze** = sekvence molekulárních, buněčných, tkáňových a orgánových změn/procesů od okamžiku iniciálního kontaktu/expozice etiologickému faktoru(ům) do klinické manifestace choroby vč. její progresse a event. smrti
- **projev nemoci v organismu – často otázka času**
  - lokální, tkáňově nebo 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, ...
  - systémové
    - pozdější/pokročilejší stadia, ale některé nemoci systémové od samého počátku
      - např. systémové autoimunity



# Příklad – onemocnění jater a jeho projevy (iniciálně adaptace, poté dysadaptace na úrovni orgánu, pozdně systémová nemoc)

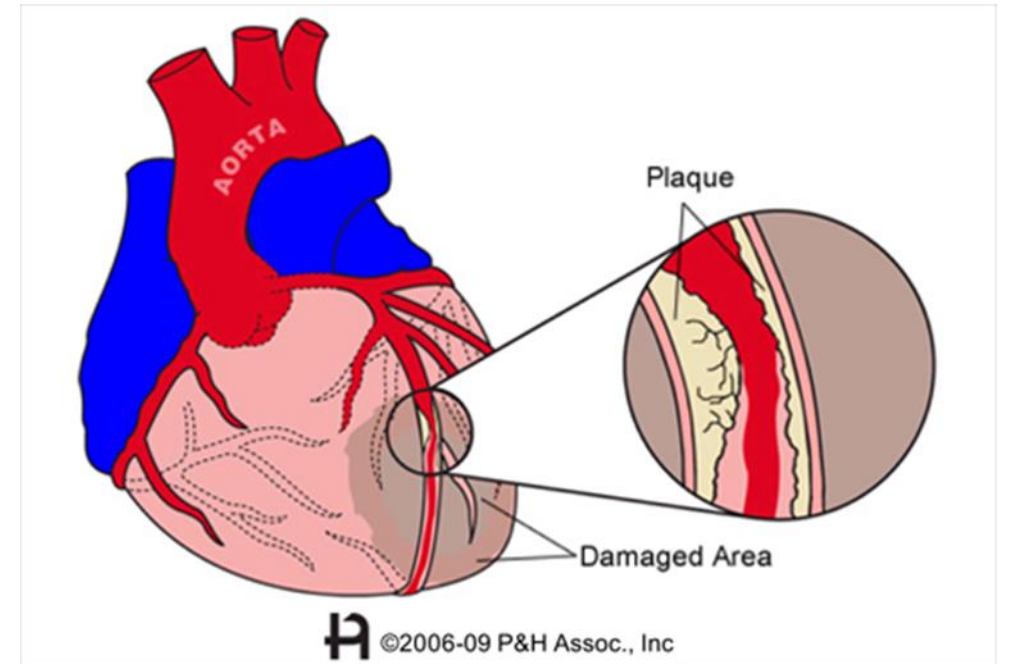


**ORGÁNOVĚ-SPECIFICKÉ**

**SYSTÉMOVÉ**

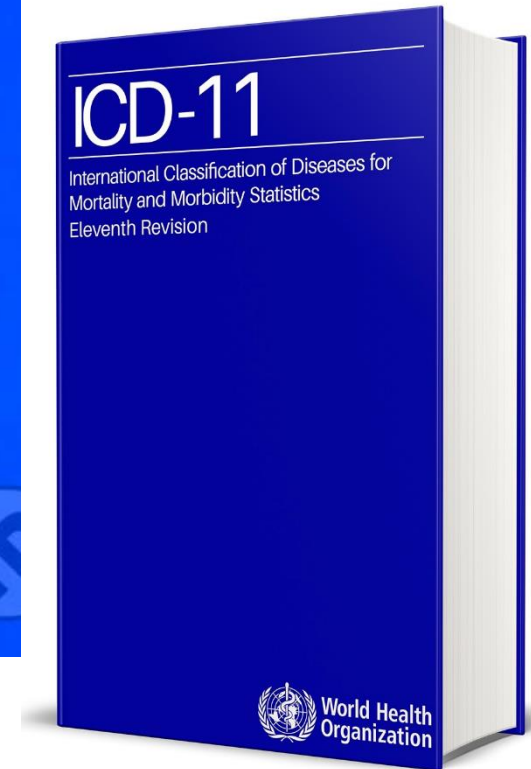
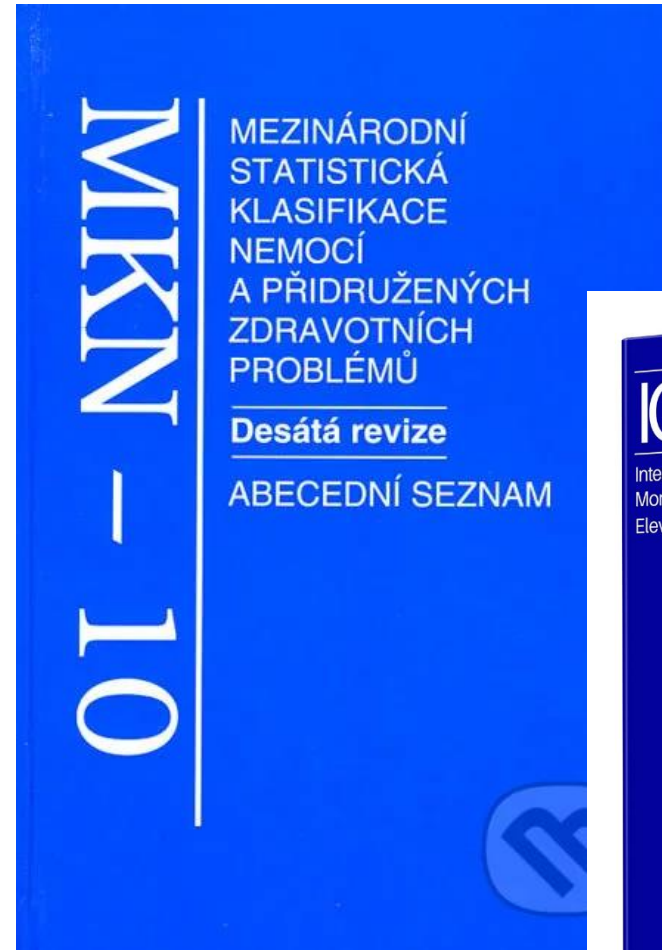
# Běžná nepochopení – příklad

- ateroskleróza (AS) je někdy označována jako příčina (etiologie) ischemické choroby srdeční (ICHS)
- nicméně progresse 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, ...
- ICHS je tedy pozdní klinickou manifestací AS



# Klinická manifestace nemocí

- **diagnóza** nemoci = pojmenování nemoci
  - zpravidla v okamžiku klinické manifestace nemoci
  - ale prevence se snaží urychlit (viz násl. slide\*)
- **diagnostika** nemocí je založená na rozpoznání a správné interpretaci známek manifestace choroby
- **symptom** (příznak) = jednotlivý rys (projev) nemoci pozorovaný subjektivně (angl. symptom) pacientem (somaticky nebo psychicky) nebo objektivně (angl. sign) druhou osobou (lékařem)
  - anamnéza
  - fyzikální vyšetření
  - diagnostické metody (laboratorní, rentgen, ultrazvuk, ...)
- typický soubor symptomů (příznaků) obvykle vyskytujících se společně tvoří **syndrom\*\***
- **nosologická jednotka**
  - onemocnění, které lze jasně definovat a vymežit z hlediska etiologie oproti jiným onemocněním
  - CAVE! mnoho nemocí (nosologických 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**



# \*Prevence nemocí

budoucnost (je to celé na medicíně?)

## Primary Prevention

Preventing disease before it happens

**Modifying existing risk factors:**

Bike helmets  
Tobacco cessation

**Preventing development of risk factors:**

Bike trails located away from vehicles  
Policies limiting youth from purchasing tobacco

## Secondary Prevention

Identifying disease before problems become serious

Newborn screening  
Mammography  
Regular check ups for people who smoke  
BMI screening  
Blood pressure measurement

## Tertiary Prevention

Preventing complications of disease

Post-stroke rehabilitation  
Blood sugar-lowering medications for diabetes  
Physical therapy for back injury

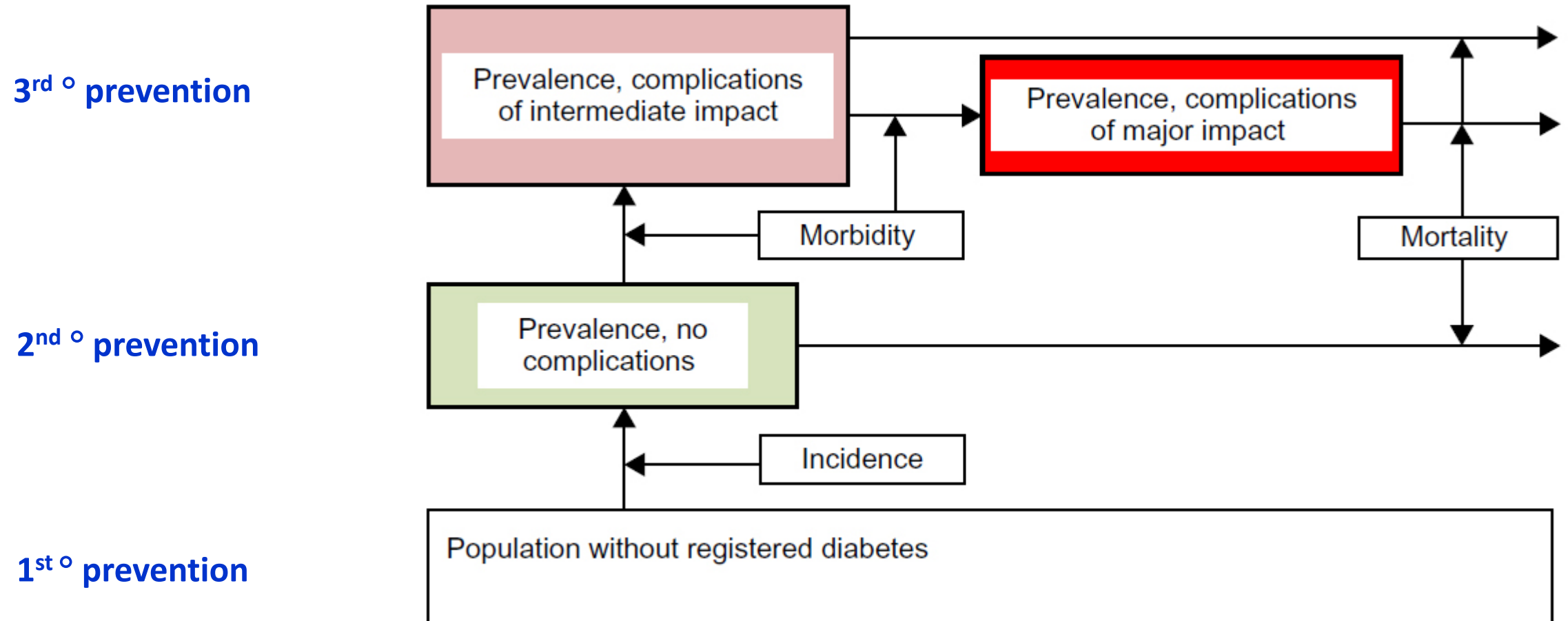
dominující aktivita současné medicíny/zdravotního systému

rychle se rozvíjející medicínský přístup



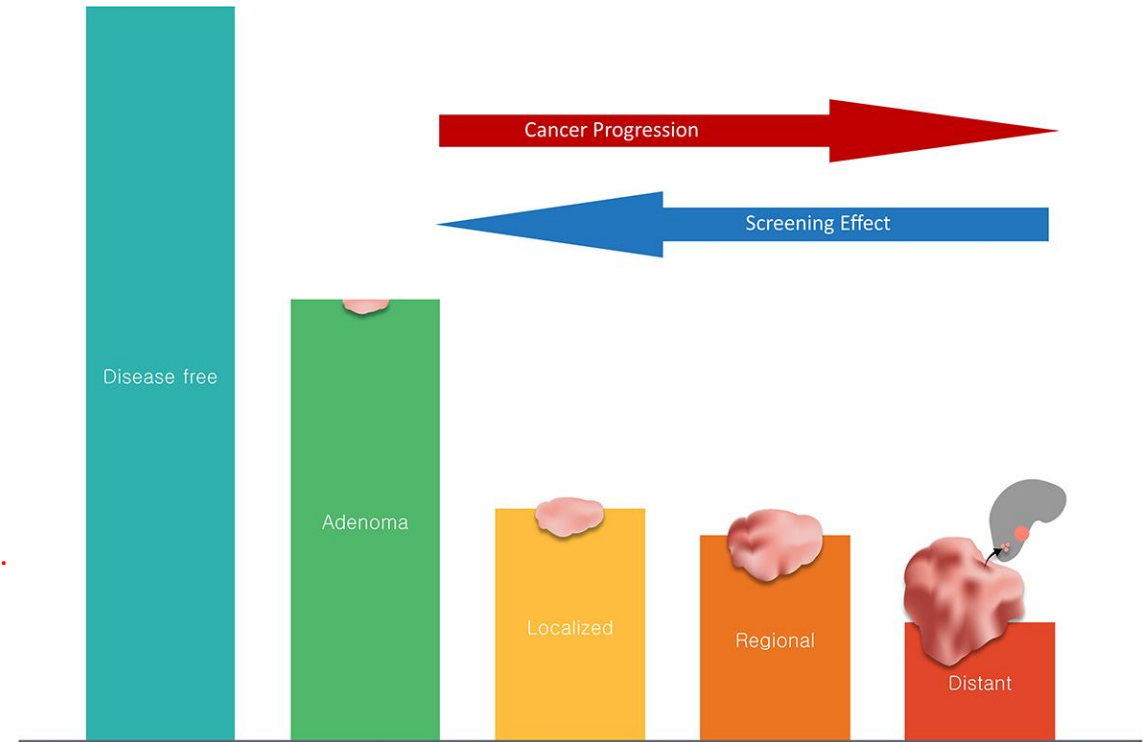


# Příklad – diabetes (zdravý lifestyle/screening/kompenzace)



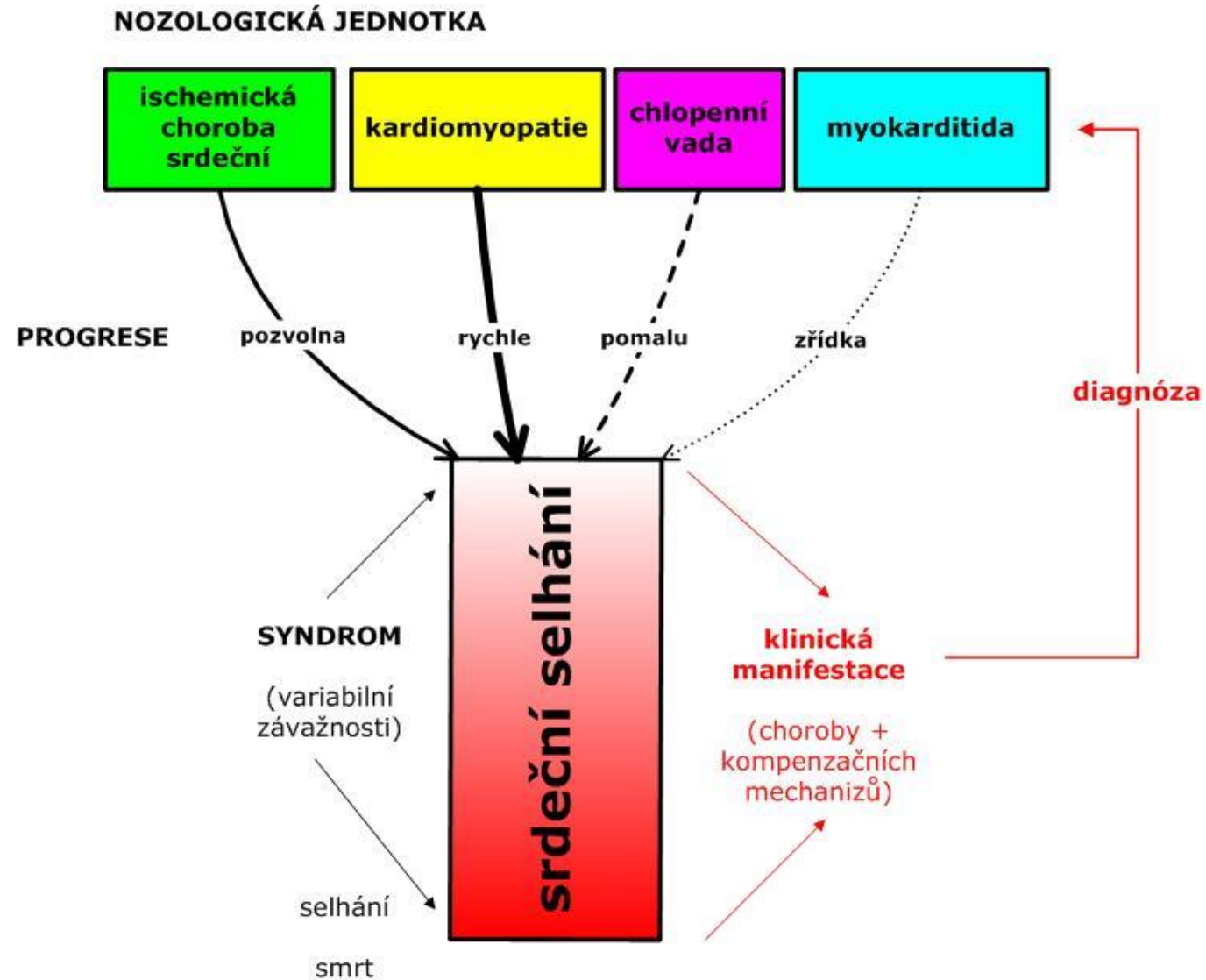
# Screening (asymptomatic) nemocí – kde může PF pomoci

- Wilsonova kritéria pro účelný screening
  - nemoc by měla být zásadním medicínským problémem zatěžujícím zdravotní systém
  - měla by být pochopena etiopatogeneze nemoci
  - mělo by být možné rozeznat latentní nebo časně symptomatické stádium
  - diagnostický test by měl být jednoduše proveditelný a interpretovatelný, široce dostupný, přesný a standardizovatelný a spolehlivý (sensitivita vs. specificita)
  - nemoc by měla být léčitelná
    - identifikace léčebných cílů (druggable-target)
      - např. blokáda enzymu nebo receptoru, protilátky, cytotoxicita apod.
  - léčba by měla být efektivnější pokud se s ní značně dříve
  - mělo by být jasné, koho a jak léčit (guidelines)
  - diagnóza a léčba by měly být „cost-effective“
  - strategie pro „case-finding“ by měla být kontinuálním procesem

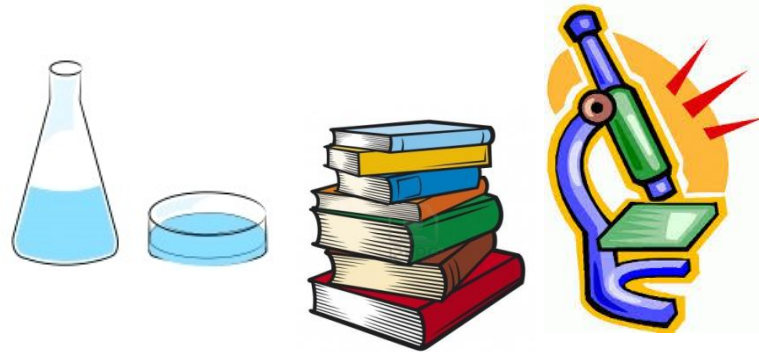


Model of a successful screening program. The widely accepted concept is that colonic neoplasia progress from less advanced to more advanced stages (from adenoma to localized to regional to distant) and become more symptomatic as they progress. As screening quality is improved and more people are being screened, as has been the case in the US since 2000, we expect a screening effect that reduces the incidence rates of all stages of disease. This model predicts that a successful screening program would exert its largest reduction in incidence on distant CRC. From Augustus, Gaius & Roe, Denise & Jacobs, Elizabeth & Lance, Peter & Ellis, Nathan. (2018). Is increased colorectal screening effective in preventing distant disease? PLOS ONE. 13. e0200462. 10.1371/journal.pone.0200462.

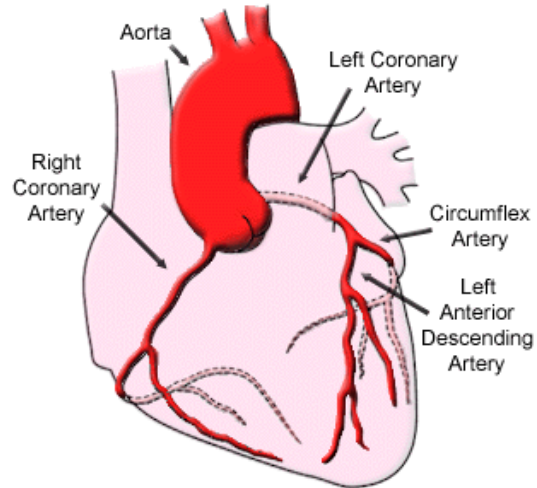
# \*\*Nozologická jednotka (nemoc) vs. syndrom



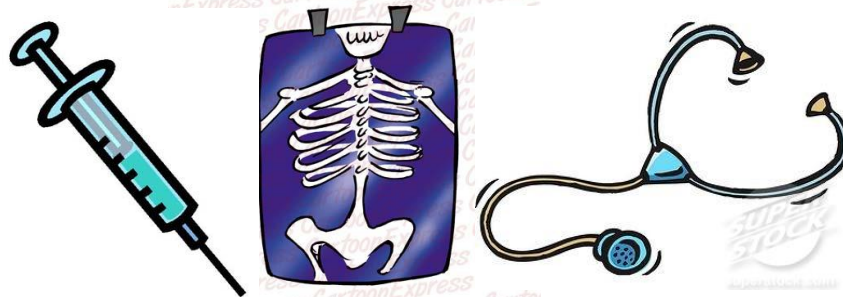
# Patofyziologie vs. klinická medicína



patofyziologie pracuje induktivně



klinická medicína deduktivně



# Vývoj nemoci v čase – stádia nemoci

- individuální “pozadí” resp. konstituce jedince – **náchylnost/predispozice (susceptibility)**
  - zejm. soubor genetických dispozic, celoživotní kumulace škodlivých vs. protektivních aktivit jedince
    - výsledek je vždy unikátní, proto nemá žádná nemoc identický průběh 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**

- asymptomatické – bez choroby
- latentní – problémy se projeví při zátěži
- prodromální – typicky nespecifické příznaky ohlašující nástup nemoci
  - např. únava, slabost, anorexie, bolest, horečka, ...)

- **klinické stadium**

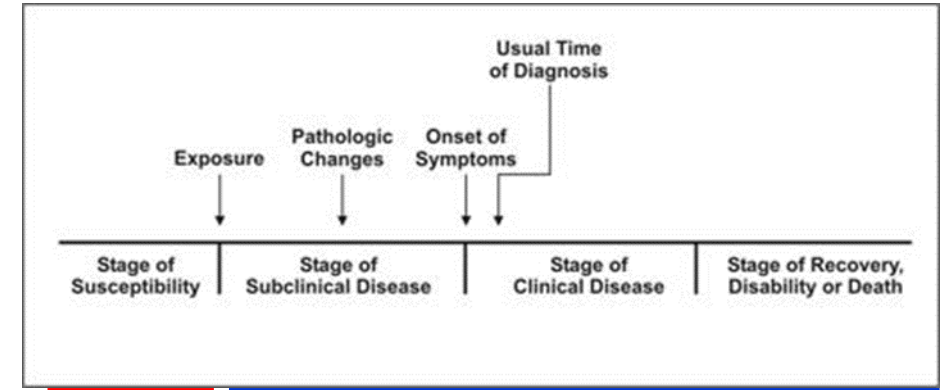
- typicky symptomatologické
- diagnostika (ale může být i dříve – viz sek. a příp. primární prevence)

- **morbidity (nemocnost) = diagnostikovaná nemoc přispívá k morbiditě populace**

- polymorbidity = pacient trpí vícero nemocemi
  - komorbidity = jedna nemoc je (klinicky) zásadní, ostatní jsou komorbidity

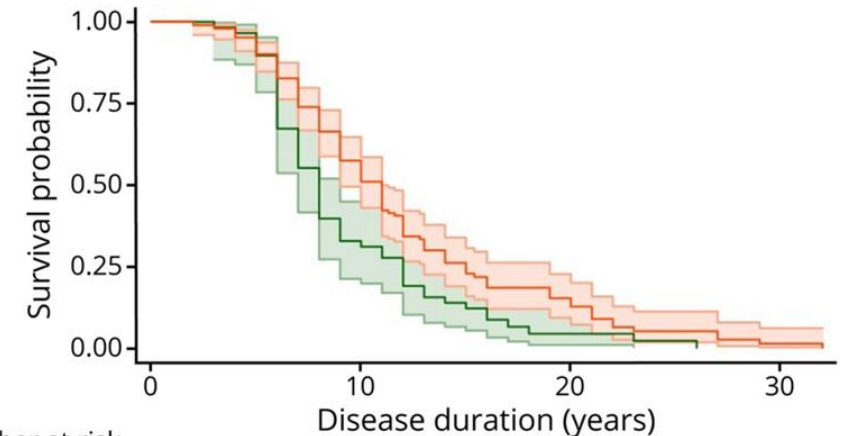
- **prognóza = předpověď průběhu a výsledku na základě současných znalostí a léčebných možností**

- medicína založená na důkazech (evidence-based medicine, EBM)
- negarantuje výsledek, ale pracuje s pravděpodobností



etiologie

patogeneze



Number at risk

DOB: ≤1930 58 19 2 0  
DOB: >1930 198 80 12 1

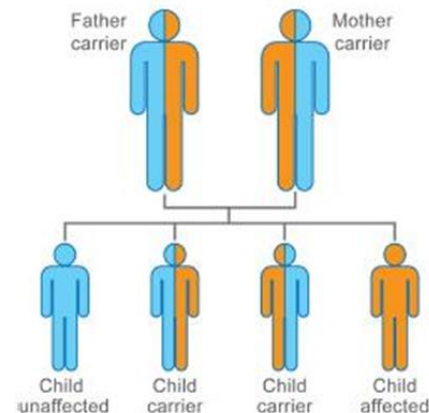
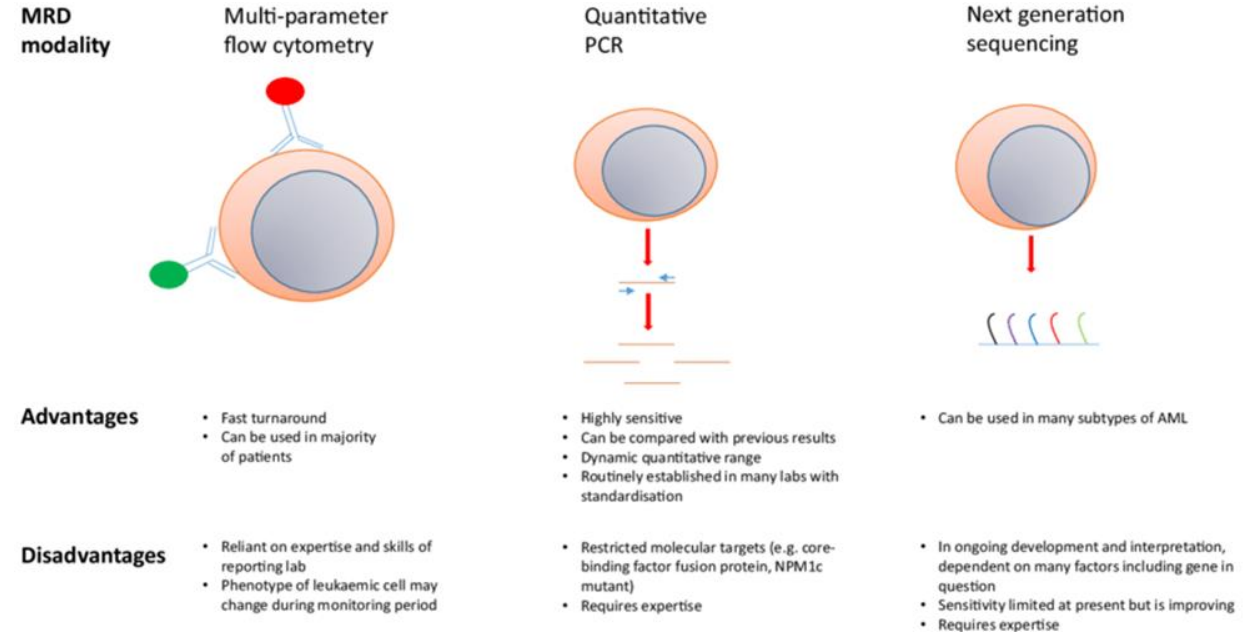
# Nástup resp. vývoj nemoci v čase – délka/trvání nemoci

- **akutní** stadium/nemoc (omezený počet dní, např. 1 den až 1 měsíc)
  - může se jednat také o nemocnění s rychlým, prudkým nástupem
  - klidně i závažné (**fulminantní** průběh), případně smrtelné
  - rekonvalescence třeba delší, ale pokud pacient nezemře, **nakonec dojde k restituci zdraví**
- **chronické** stadium/nemoc (delší než by bylo typické pro danou chorobu anebo vyplývá z charakteru nemoci)
  - dlouhodobý, kontinuální proces, ale s různou intenzitou (viz dále)
  - může navazovat na akutní stadium
    - např. proto, že nemoc nemůže být plně eliminována (např. imunodeficiencie)
  - chronická nemoc od samého začátku (začátek typicky nejasný)
    - např. proto, že je vyvolávající činitel „skryt“ mechanismům eliminace (např. intracel. parazit), nebo stále působí (kouření - chronická bronchitida), nebo je zasažen vlastní obranný systém (autoimunity), ...
- subakutní = mezi akutní a chronickým průběhem

	Acute Illness	Chronic Illness
Duration of disease	Short	Long-term—may be lifelong
Goal of treatment	Cure—return to normal life	▶ Adapt to a changed life ▶ Manage day-to-day symptoms
Patient's role	Comply with the treatment plan	Self-manage treatments, diet, medications, etc.
Staff's role	Provide medical care	▶ Provide medical care ▶ Prepare patients to self-manage

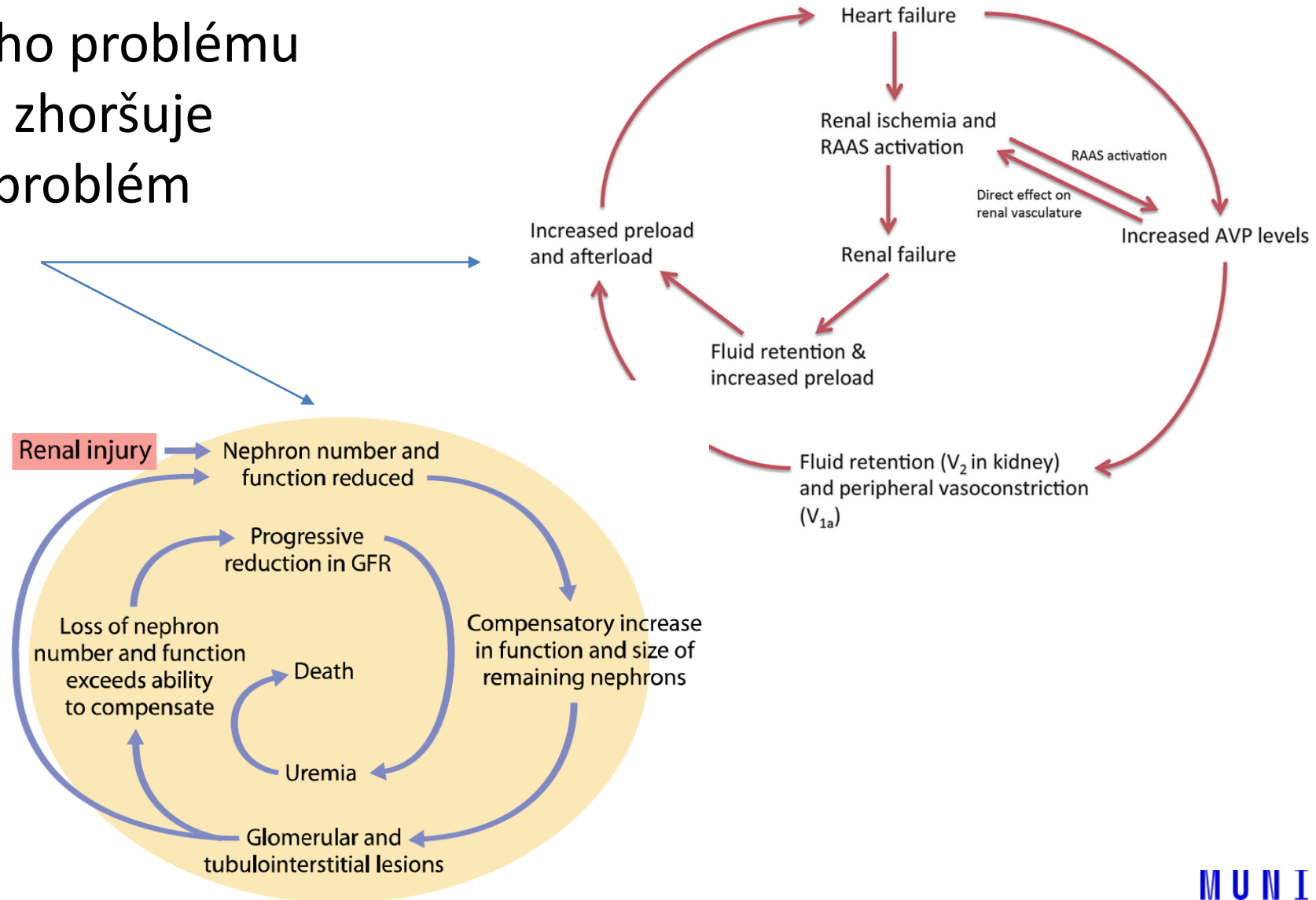
# Chronické nemoci – intenzita a kumulace nemocí

- chronické nemoci (zejm. NCDs) jsou dominantním předmětem zdravotní péče
  - samozřejmě výjimky v rámci oborů (traumatologie, porodnictví, pediatrie aj.)
- intenzita chron. nemoci může být setrvalá nebo kolísá
  - **progrese** = setrvalý průběh (rychlost může být ovlivněna léčbou)
  - **exacerbace** = periodické zhoršení symptomatologie a tíže nemoci
  - **remise** = zmírnění až vymizení nemoci a jejích příznaků (choroby)
    - 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/patologická alela, ale nevede k rozvoji nemoci, je riziko přenosu
- **komplikace** = možné nežádoucí rozšíření/progrese nemoci i přes to, že je pacient léčen



# Bludný kruh (lat. circulus vitiosus)

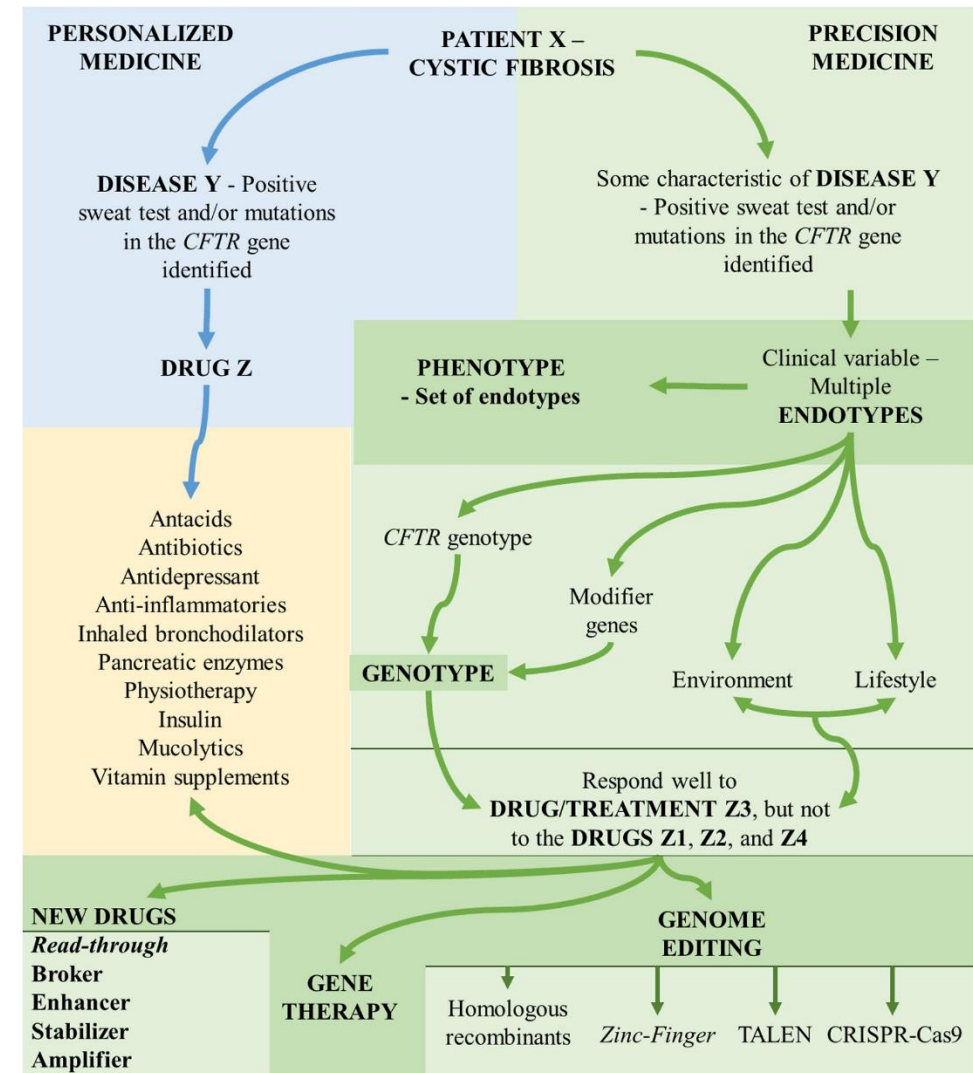
- situace, kdy řešení jednoho problému zapříčiňuje vznik nových a zhoršuje možnosti řešit originální problém
- PF ukáže mnoho příkladů





# PF obvykle učí/ukazuje prototypický, léčbou neovlivněný proces/nemoc

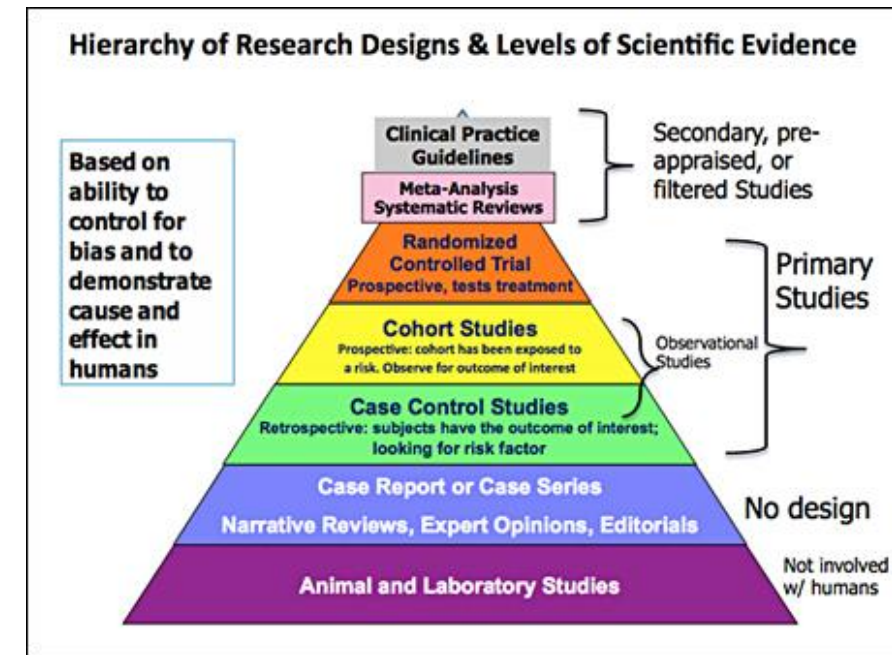
- nicméně realita je samozřejmě jakkoliv komplexní
  - různý moment zachycení/diagnostiky nemoci
  - typ terapie
  - interindividuální variabilita
  - komorbidity
- koncept „komplexního pacienta“
- **personalizovaná vs. precision medicína**
  - historicky synonym, překryv významů
    - nežádoucí interpretace slova „personalizovaný“ („šitý na míru“)
      - stále se držíme principu EBM!!! a navíc ekonomicky nemožné
  - nově dominance „precision“
    - personalizace = vzhledem k pacientovi resp. jeho symptomům
      - věk, pohlaví, komorbidity, preference
    - precision = výběr léčebných modalit vzhledem k nemoci
      - exprese genů, mutace, farmakogenetika, ...



(Front. Pharmacol., 20 June 2017 | <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00390>)

# Medicína založená na důkazech

- angl. **evidence-based medicine**
  - klade důraz na **rychlé** využívání poznatků studií (klinických i základního výzkumu) pro léčení pacientů tak, aby z nich nemocný měl **co nejdříve smysluplný 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 a jejich meta-analýz
    - zhodnocení **váhy důkazů** o účinnosti léků → porozumění základní statistice!!!
- However, **real-world data** (RWD) and **real-world evidence** (RWE) are playing an increasing role in health care decisions
  - for example FDA uses RWD and RWE to monitor post-market safety and adverse events and to make regulatory decisions
  - RWD and RWE can support clinical trial designs (e.g., large simple trials, pragmatic clinical trials)
    - the use of computers, mobile devices, wearables and other biosensors to gather and store huge amounts of health-related data has been rapidly accelerating. This data holds potential to allow us to better design and conduct clinical trials and studies in various settings to answer questions previously though infeasible. In addition, with the development of sophisticated, new analytical capabilities, we are better able to analyze these data and apply the results of our analyses to medical product development and approval.
  - RWD can come from a number of sources, for example:
    - Electronic health records (EHRs)
    - Claims and billing activities
    - Product and disease registries
    - Patient-generated data including in home-use settings
    - Data gathered from other sources that can inform on health status, such as mobile devices
- individualizovaná (zosobněná) medicína = personalised nebo **precision medicine**
  - navazuje na EBM, ale všímá si právě variability a diskrepancí mezi odpověďavostí jednotlivců na terapii → studuje možné determinanty a možnosti individualizace terapie (“šité na míru”) podle individuálních charakteristik pacienta



# Mortalita (úmrtnost, death rate) vs. smrtnost (letalita, case fatality rate)

- **mortalita** = frekvence úmrtí v populaci (příp. v podskupině – věk, oblast, pohlaví, ...)
  - pokud je nemoc/jev častá/ý, významně zvyšuje mortalitu
- **smrtnost** (letalita) = podíl zemřelých ze skupiny zasažené určitým jevem
  - například chorobou nebo dopravní nehodou

?



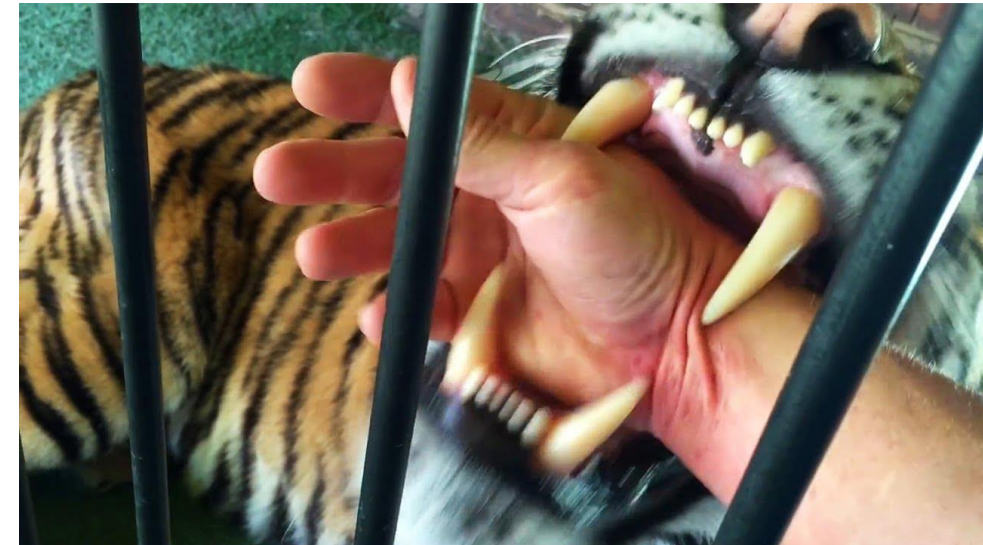
## Mortality Rate vs Case Fatality Rate

$$\text{Mortality Rate} = \frac{1 \text{ Deceased}}{100 \text{ People}} = 1\%$$



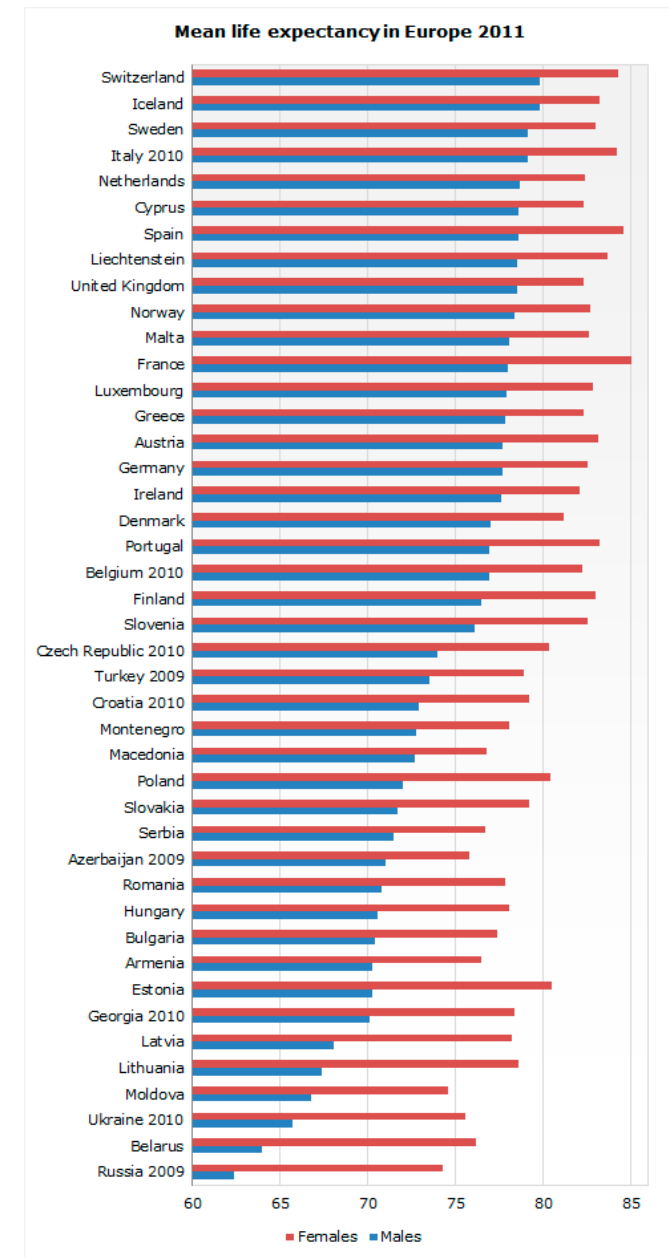
$$\text{Case Fatality Rate} = \frac{1 \text{ Deceased}}{20 \text{ People}} = 5\%$$

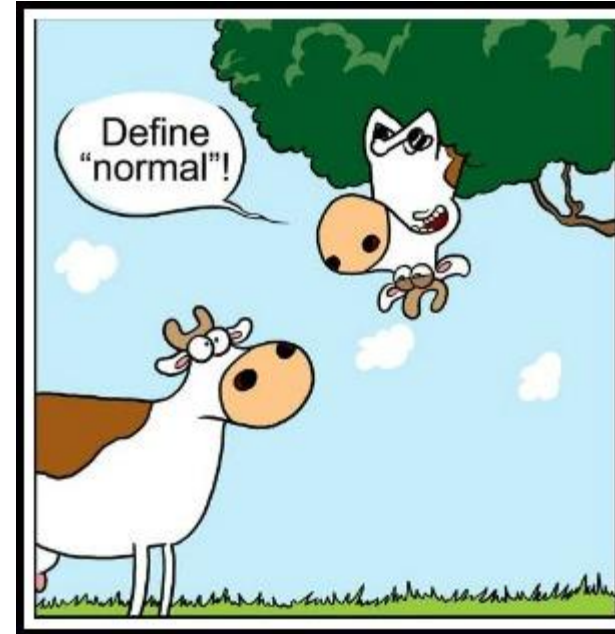
VS



# Smrt (exitus) – definice a chápání pojmu

- **smrt** (organismu) - 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 – šedou mozk. kůru)
    - **buněčná smrt** – pouze část tkáně nebo orgánu
      - **nekróza vs. apoptóza a další typy**
- **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, zabití (člověk nebo predátor), poprava
    - sebevražda
    - euthanazie – pasivní, aktivní (usmrcení na žádost)

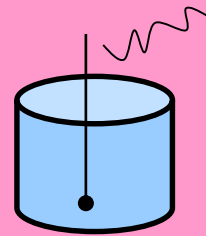




# PROBLÉM NORMALITY V MEDICÍNĚ

# Variabilita má mnoho podob

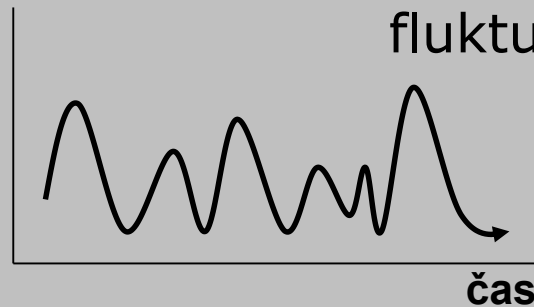
opakovaná měření teploty



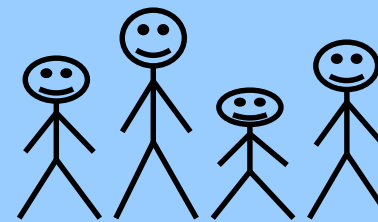
18.2°C  
18.5°C  
19.1°C  
18.7°C

proměnlivost biologických  
společenstev  
mezipopulační rozdíly  
rasové rozdíly  
**= BIODIVERZITA**

časová proměnlivost  
fluktuace



variabilita výšky v populaci

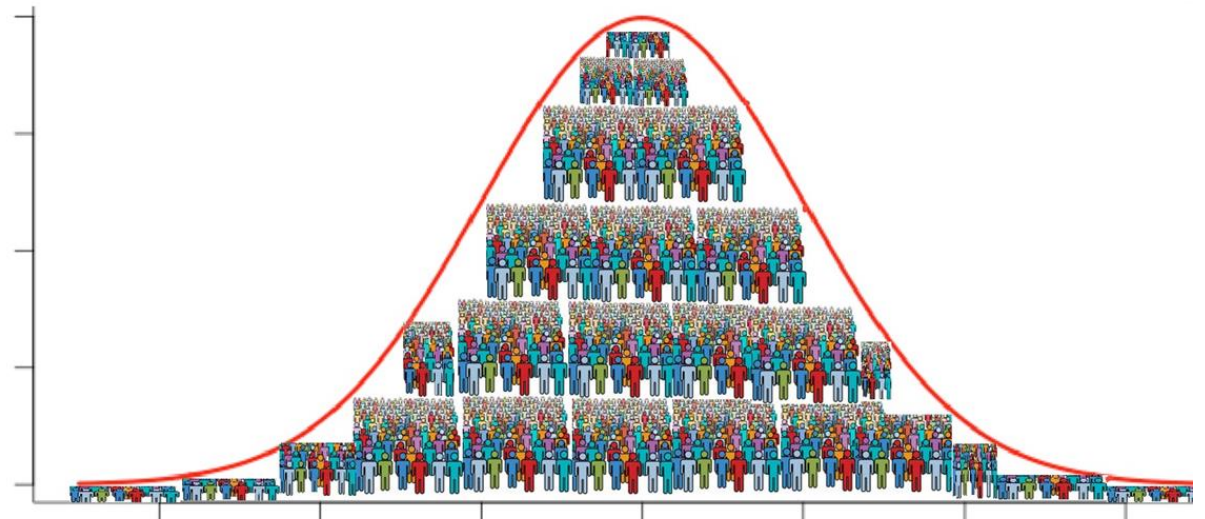


180cm  
175cm  
165cm  
157cm

**bez ní by nebyla třeba statistika!!!**

# Inter-individuální variabilita

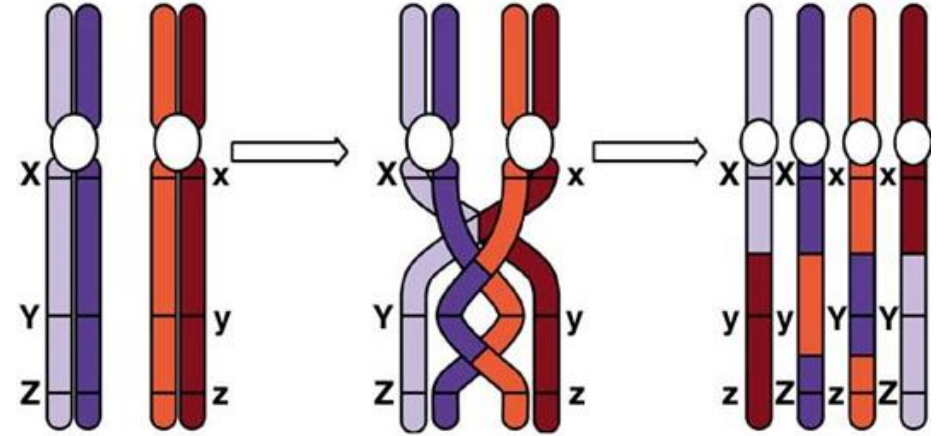
- znaky, které se využívají k diagnostice nemocí mohou být
  - kvalitativní (alternativy ano/ne)
    - např. rozštěp patra, prokázané nosičství mutace, vrozená srdeční vada aj.
    - viz alternativní model nemoci
  - kvantitativní (měřitelné)
    - nabývají nenulových hodnot u každého – kontinuální **distribuce** 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)
- 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
- **a variabilní expozice externím faktorům**



# Genetická variabilita

- 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) mutagenéze 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



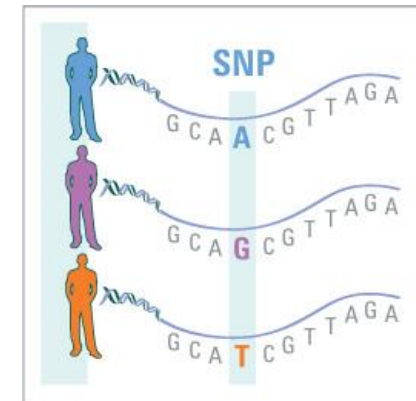
- na základě populační frekvence se tradičně rozlišují polymorfismus a mutace
  - polymorfismus = existence několika (přinejmenším dvou) alel pro daný gen, z nichž nejméně častá má populační frekvenci alespoň 1%
  - mutace = méně častá alela má populační frekvenci <1%

## typy záměn

- 1) genomové = změna počtu chromozomů (trisomie, monosomie)
  - změny celých sad (aneuploidie, polyploidie)
- 2) chromozomové (aberrace) = výrazná změna struktury jednotlivých chromozomu
  - duplikace, delece, inzerce, inverze, translokace
- 3) genové – podílí se na genetické variabilitě v populaci
  - kratší změny (1 – tisíce bází) = mutace a polymorfizmy v pravém slova smyslu

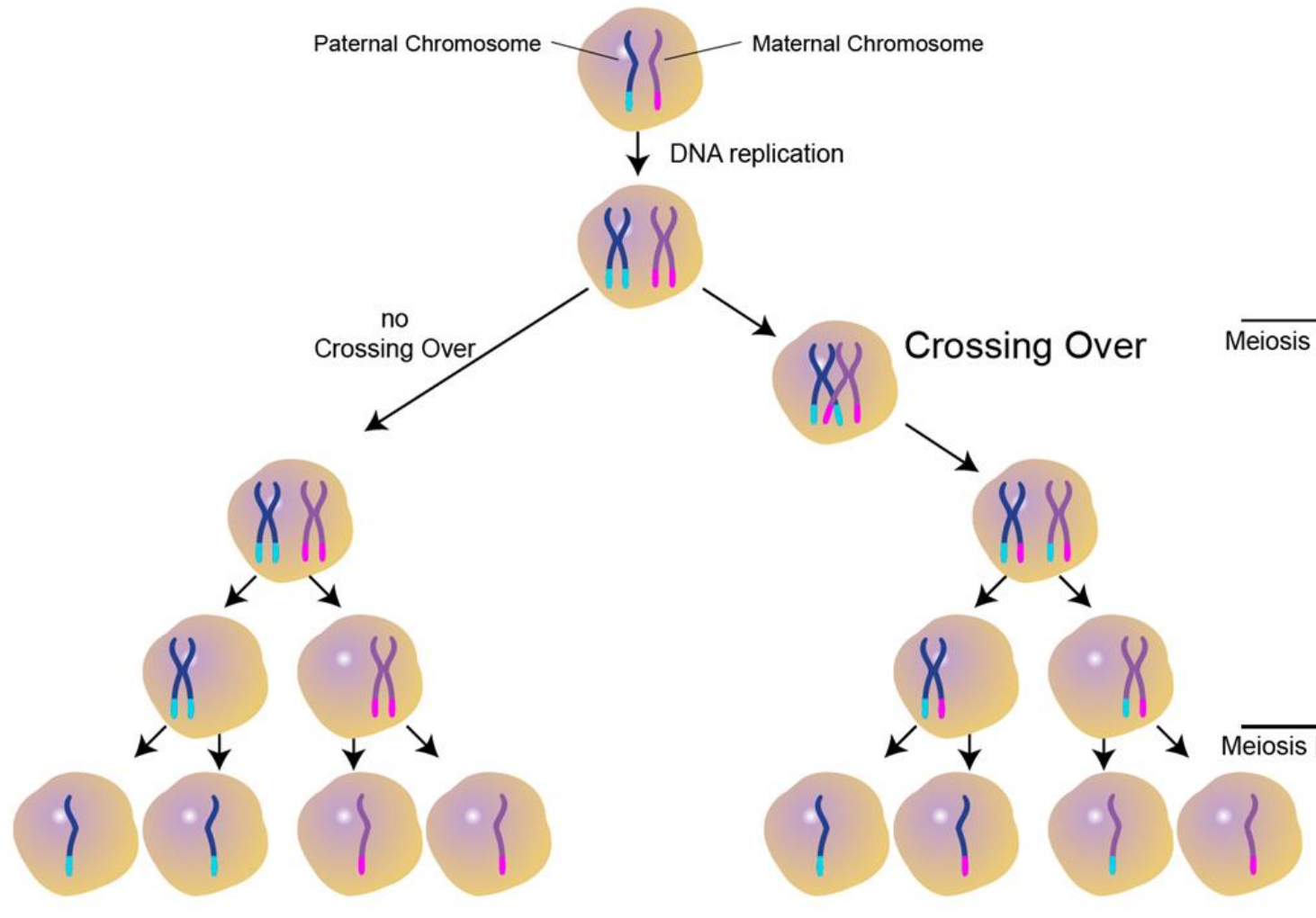
## naprostá většina DNA záměn leží v nekódujících oblastech genomu

- repetitivní – mikrosatelity `CTGACTTTGAGACACACACACACATGGTCTGATGCG`
- nerepetitivní – SNPs (single nucleotide polymorphism) `CTGGCTAGTCGGCTATAGC[A/G]GTCAGGAACGTCGAG`



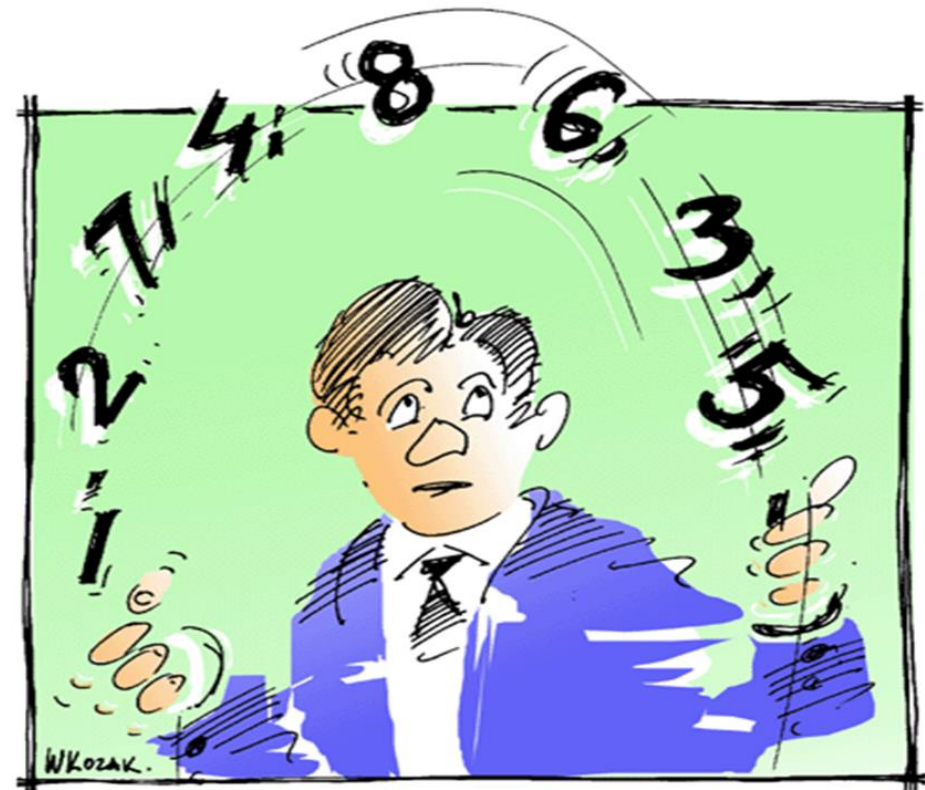


# Meiotická rekombinace (crossing-over)



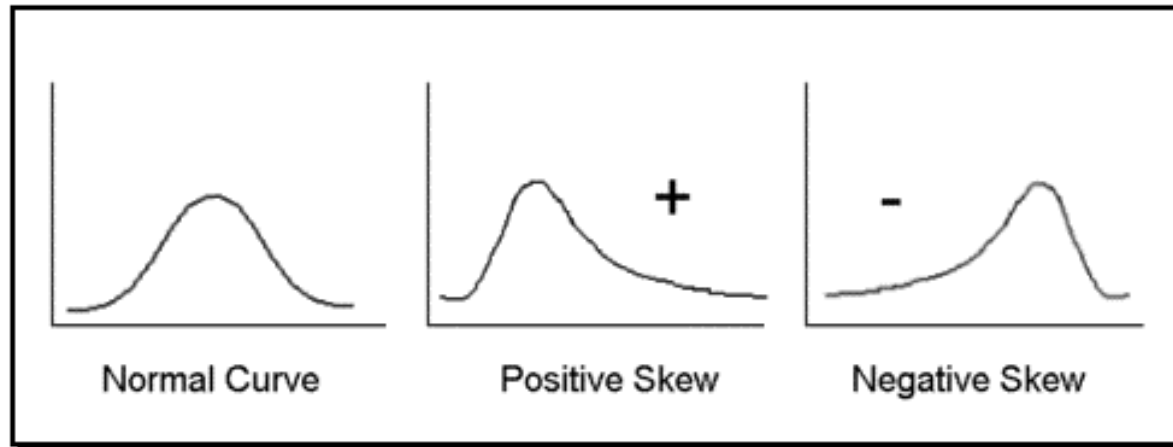
# Statistický přístup k definici normality

- (1) *lež prostá*
- (2) *lež zákeřná*
- (3) *statistika*

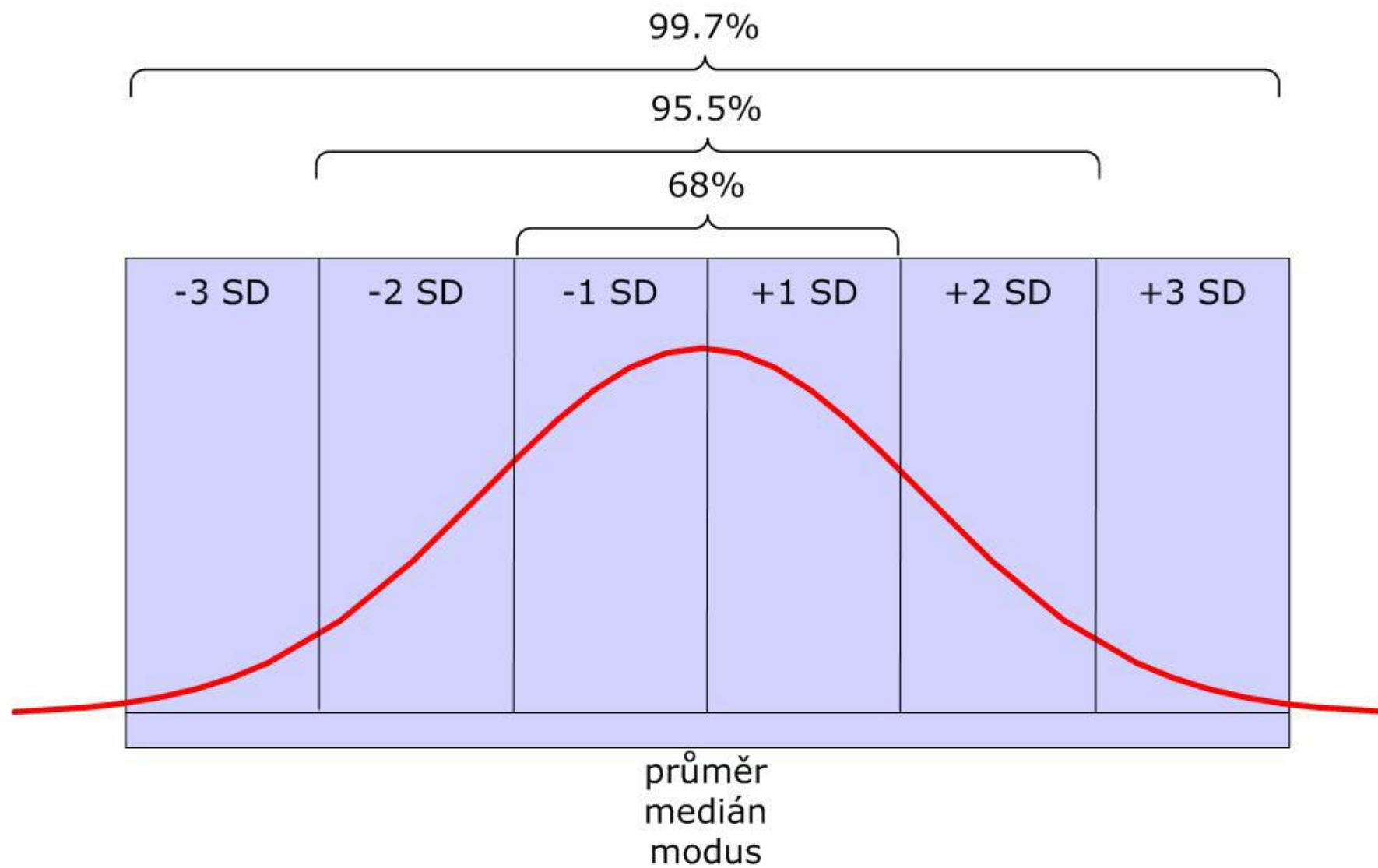


# Příklady distribucí znaků v populaci

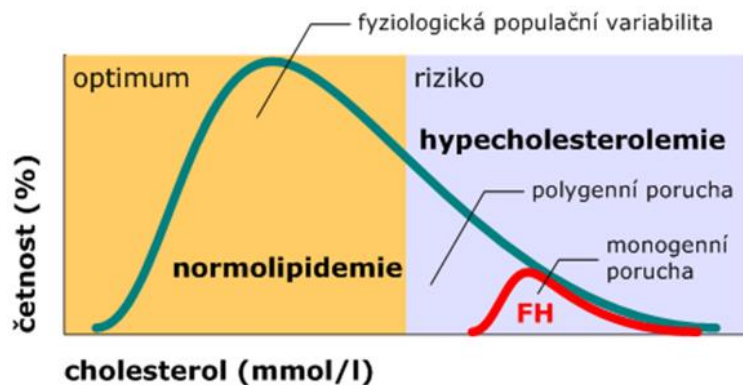
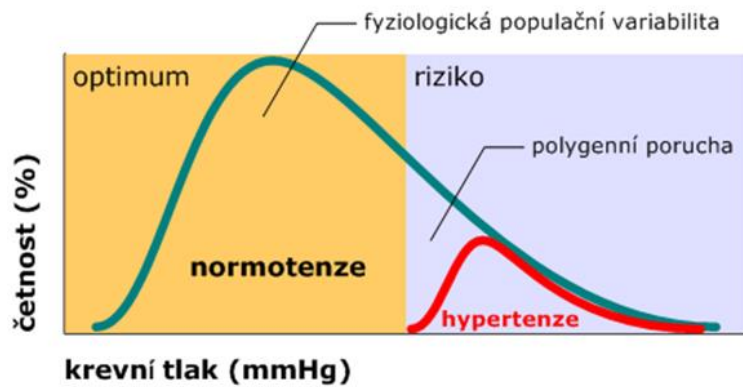
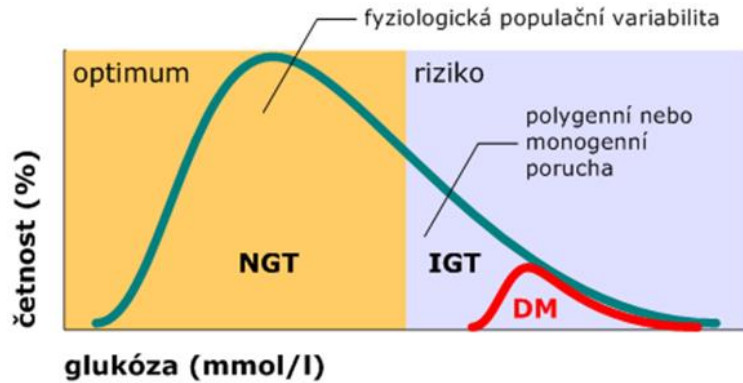
- záleží na počtu a síle přispívajících faktorů
  - pokud působí na daný znak hodně faktorů, které se vzájemně neovlivňují, je populační distribuce **symetrická** a někdy se blíží **normálnímu rozložení**
    - např. tělesná výška – mnoho malých stejně významných faktorů, např. genetika (jak vysocí jsou 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

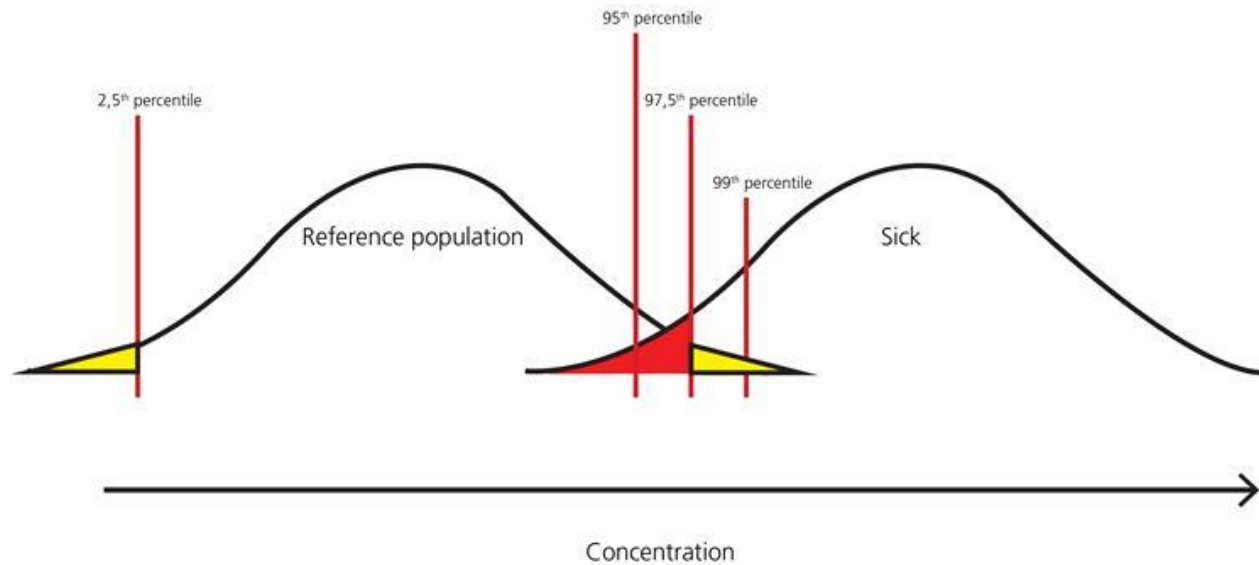
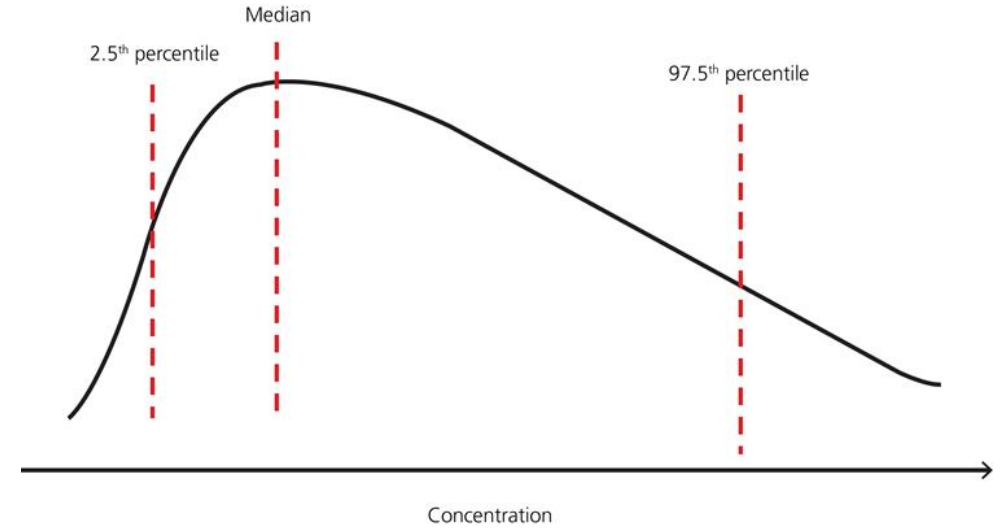
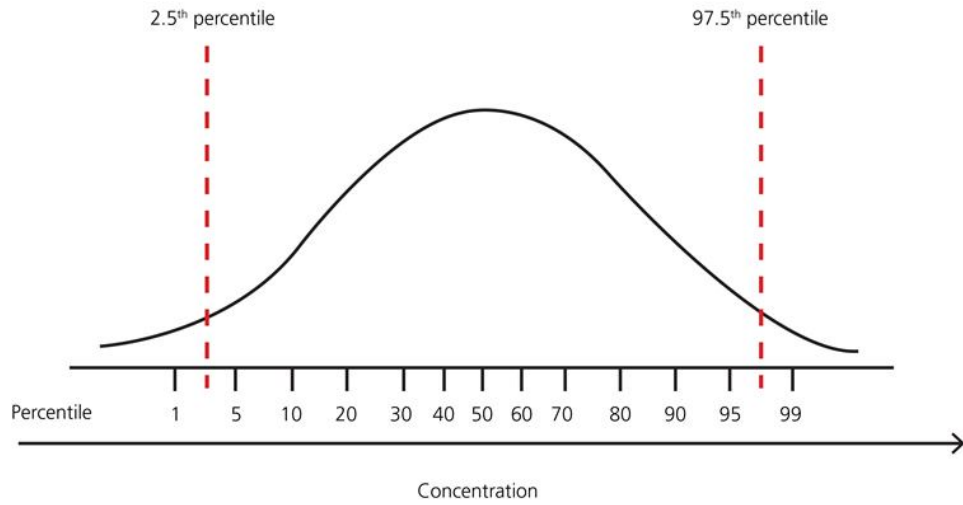


# Komplexní nemoc jako „plynulá funkce znaku“



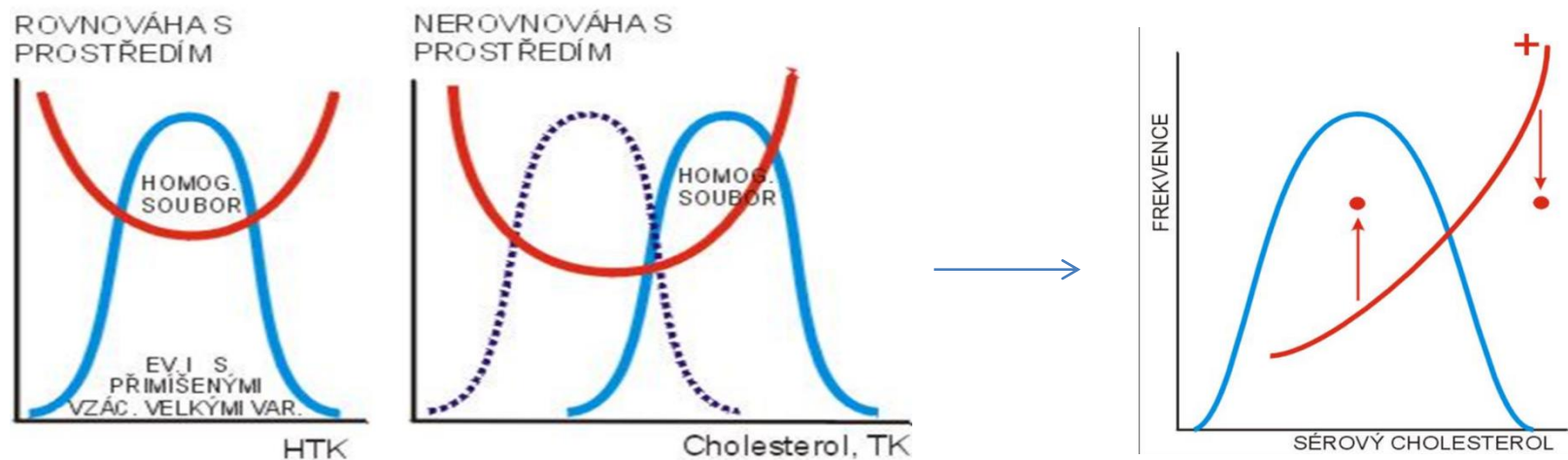
- problém rozhodnout, kde je hranice „normality“, tj. od jaké hodnoty hovořím o nemoci a začínám ji léčit

# Referenční interval (rozmezí)

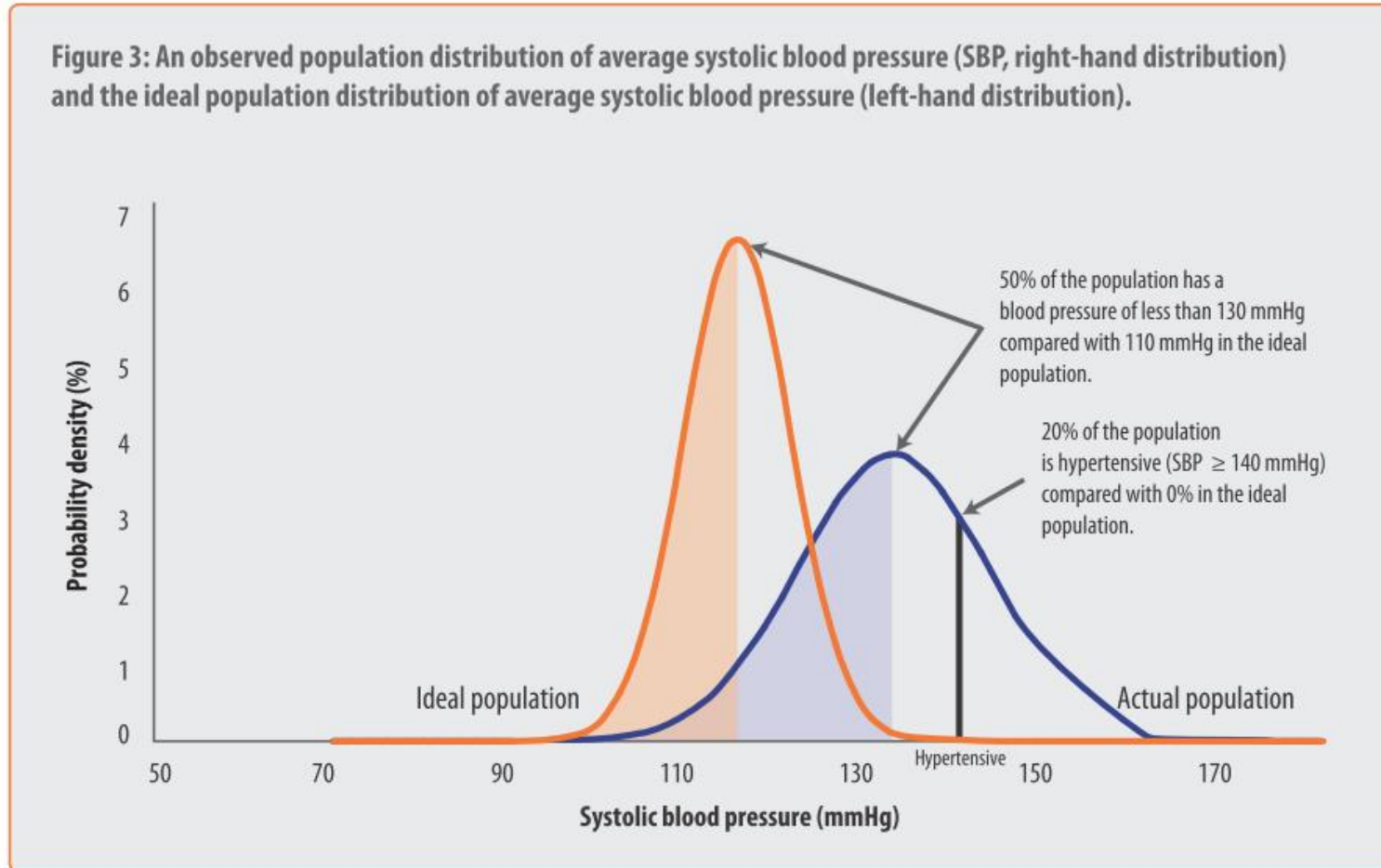


# Referenční interval jako 95% hodnot „zdravé“ populace vs. morbidita a mortalita

- 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.)



Příklad: referenční interval (resp. horní nebo dolní limit) může být dále modifikován na základě spidemiol. údajů (např. mortality/morbidity)





# Shrnutí – proč je PF důležitá pro studenty medicíny a lékaře

- Pomáhá zodpovědět otázky:
  - Co je **příčinou/příčinami** nemoci a proč se u pacienta rozvinula choroba?
  - Jaké **mechanizmy** jsou zodpovědné za konkrétní nemoc, chorobu a příp. zhojení/vyléčení a rekonvalescenci?
  - Co zodpovídá za klin. manifestaci nemoci, tj. objevení **symptomů**
- Jenom v případě, že lékař chápe příčiny mechanismy nemocí, je schopen nalézt způsob, jak je racionálně **léčit** a příp. jim předcházet (**prevence**) či je aktivně vyhledávat včas (**screening**)

