



MASARYKOVA UNIVERZITA

Morfologická a funkční patologie I.
20. 9. 2016

Patologická fyziologie jako věda.
Nemoc, zdraví, normalita.
Zevní a vnitřní faktory vzniku nemocí.

Mgr. Petra Bořilová Linhartová, Ph.D.
plinhart@med.muni.cz

Pojmy

Fyziologie = fungování normálního organismu

Patofyziologie = přechod ze zdraví do nemoci a fungování nemocného organismu

Patologie (patologická anatomie) = morfologické změny doprovázející nemoc na makro i mikroskopické úrovni

Pojmy

Etiologie

- pojednává o příčinách nemocí
- iniciační faktory/podmínky

Patogeneze

- zabývá se mechanismy rozvoje onemocnění
- sled událostí na molekulární, buněčné, tkáňové a orgánové úrovni, které vedou k rozvoji manifestní nemoci

Patologická fyziologie

- je nauka o etiologii a patogenezí nemoci, založená na experimentálních výsledcích a klinickém pozorování
- pathos (choroba), fysis (příroda), logos (nauka)
- studuje faktory určující rychlost a **variabilitu** progresu nemoci
- je východiskem pro prevenci, diagnostiku, terapii a odhad prognózy nemoci

Patologická fyziologie

Cíl

- naučit se porozumění:
 - symptomům nemoci
 - provázanosti funkčních změn
 - průběhu nemocí
 - jejím důsledkům

⇒ ptát se **PROČ?**

Patologická fyziologie

Stručná historie

- různorodost poznatků
 - ⇒ součást nejrůznějších oborů
 - ⇒ souvislost s přírodovědnými základy medicíny
- Experimentální patologie
- Klinická fyziologie
- **Patofyziologie** (molekulární)

Etiopatogeneze nemocí

- na úrovni **celého organismu** (prosté smyslové pozorování)
- na úrovni **postižených orgánů a orgánových systémů** (neinvazivní a invazivní vyšetřovací metody)
- na úrovni **tkáňové a buněčné** (mikroskopické a biochemické techniky)
- na úrovni **molekulární** ⇒ molekulární medicína (HUGO projekt)

Etiopatogeneze nemocí

- **stabilita genomu a schopnost ji udržovat**
- spolupráce řady reparačních systémů schopných *ad hoc* opravovat chyby (mutace) v DNA
- vznik mutací zejména při přepisu DNA v procesu buněčného dělení
- stres => nárůst genetické nestability mnoha mechanismy

Všeobecná patofyziologie

A: Zdraví a nemoc

1. Definice zdraví a nemoci

Typy a stupně nemoci

Smrt

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

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.

Nemoc

- Nemoc se vnímá **subjektivně**, tj. jako:
 - individuální zážitek poruchy „cítění se“ nebo „necítění se dobře“,
 - 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.

Zdraví a nemoc

Hodnotové vs. popisné pojetí zdraví a nemoci

1) Funkcionalistické (atomisticko-biologické)

- nemoc je jakákoliv objektivní odchylka od funkce (základním problémem je definice pojmu „normálnosti“)

2) Normativní (humanistické, hodnotové)

- zdůrazňuje subjektivní prvky hodnocení stavu vzhledem k zájmům a cílům jedince
(tak i slepec se může cítit zdráv, přesto, že jeho oči nefugují)

⇒ obě vycházejí z kontradikce: zdraví=ne-nemoc
nemoc=ne-zdraví

Zdraví a nemoc

Hodnotové vs. popisné pojetí zdraví a nemoci

1) Funkcionalistické

- Definice preferována medicínou (tj. porucha funkce orgánu vyžadující léčbu)
- **Nemoc** – stav individua, který ruší nebo úplně zabraňuje normálnímu fungování některého orgánu či systému orgánů
- **Zdraví** – normální funkční schopnost (schopnost každé části organismu vykonávat všechny její normální funkce za typických okolností s aspoň typickou účinností)

Co je normální???

Zdraví a nemoc

Hodnotové vs. popisné pojetí zdraví a nemoci

2) Normativní

- Osoba je **zdravá**, jestliže její schopnosti jsou adekvátní jejím cílům
- Osoba je **nemocná**, jestliže tomu tak není

Problémy:

- existence nežádoucích stavů, které nejsou nemocí (výrazná podprůměrnost výšky, síly apod.)
- nemoci mohou být za určitých okolností něčím žádoucím (např. krátkozrakost x vojenská služba)

Zdraví a nemoc - WHO

- "Zdraví není jen absence nemoci či poruchy, ale je to komplexní stav tělesné, duševní i sociální pohody („wellbeing“). 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 a nemoc - WHO

Výzva WHO "Zdraví pro všechny" (1982)

- „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 zvládnání 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.

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.

Léčba vs. prevence

Klinická manifestace nemoci

Symptom (=příznak) - rys svědčící pro onemocnění

- subjektivní – bolest, dušnost, únava, nevolnost, pálení žáhy apod...
- objektivní – zvracení, horečka, průjem, otok, zarudnutí.....

Syndrom je soubor příznaků (symptomů)

Symptomy a syndromy jsou odrazem

- přímého působení etiologických činitelů
- kompenzačních mechanismů organismu

Nozologická jednotka (choroba) je soubor symptomů a syndromů, **Patologický stav** je soubor symptomů

- řada nemocí může vést k totožnému syndromu

Stádia rozvoje nemoci

Prodromy - příznaky ohlašující příchod nemoci

Akutní onemocnění (1-21 dní)

Chronické (více než 40 dní)

- a/ navazující na akutní po časově definované době
(chronická bronchitida u kuřáka, navazující na akutní)
- b/ chronické od začátku (Wegenerova granulomatóza)

Stádia rozvoje nemoci

Chronické onemocnění

- **Remise** - zlepšení až vyhojení
- **Exacerbace** - nové vzplanutí

Progrese a prognóza nemoci

Progrese = přirozený vývoj a důsledek nemoci (bez léčby)

- důležité pro odhad prognózy např. u nemocí, kde neexistuje specifická léčba

Progresi nemoci determinuje celá řada faktorů:

- funkční rezerva stále plní funkci orgánového systému (např. 1 ledvina, 1/5 jater atp...)
- kompenzace poruchy funkce úpravou jiných parametrů – časem dekompenzace (např. hypertrofie srdce při přetížení)

Prognóza = bere v úvahu stávající terapeutické možnosti

Kvalitativní a kvantitativní znaky v populaci

Kvalitativní znaky představují alternativu (rozštěp patra)

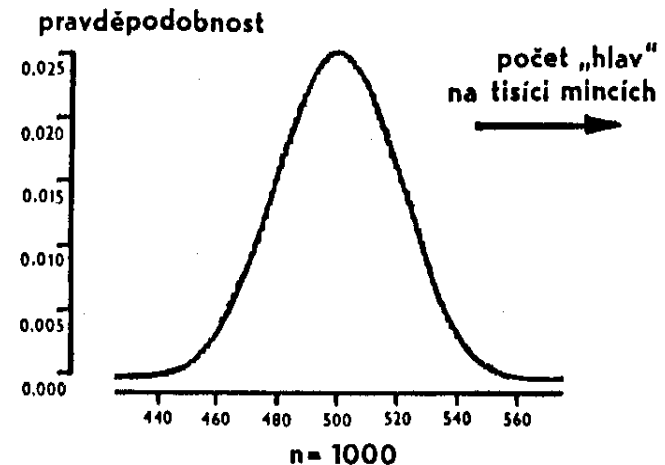
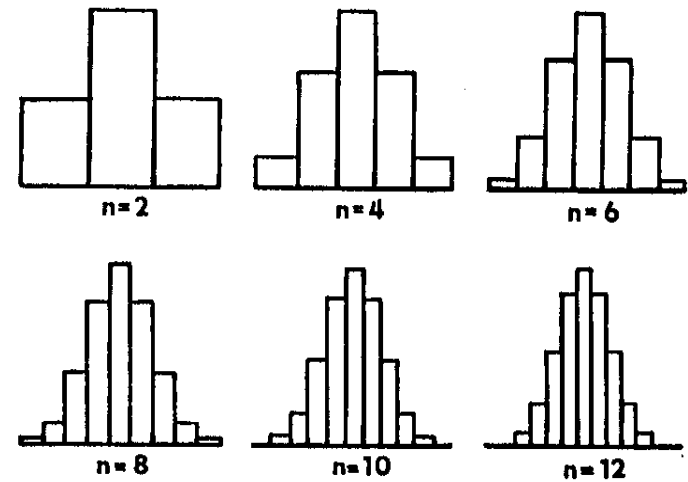
Kvantitativní znaky (počítatelné-např. počet zubů, metrické-např. krevní tlak, celkový cholesterol)

Jejich charakteristika z biologického hlediska:

- ✓ **spojitá distribuce v populaci** (ideálně podle křivky normálního rozložení)
- ✓ **podmíněnost multigenní**
- ✓ **problém rozhodnout o patologickém rozmezí znaku**

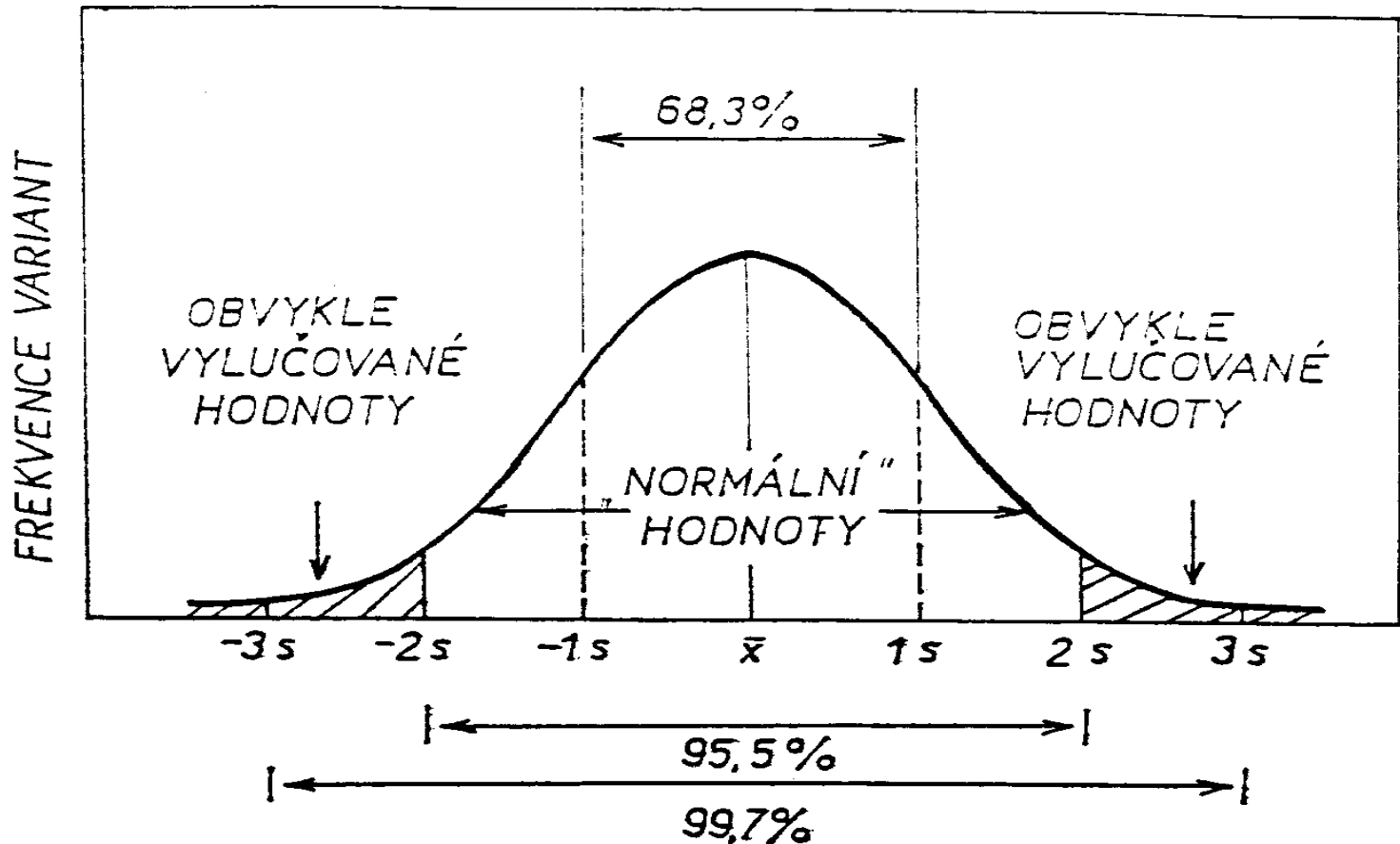
Zdraví a nemoc

- 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...)



Populace

Způsob určování referenčního (“normálního”) intervalu



Zdraví a nemoc

Alternativní model

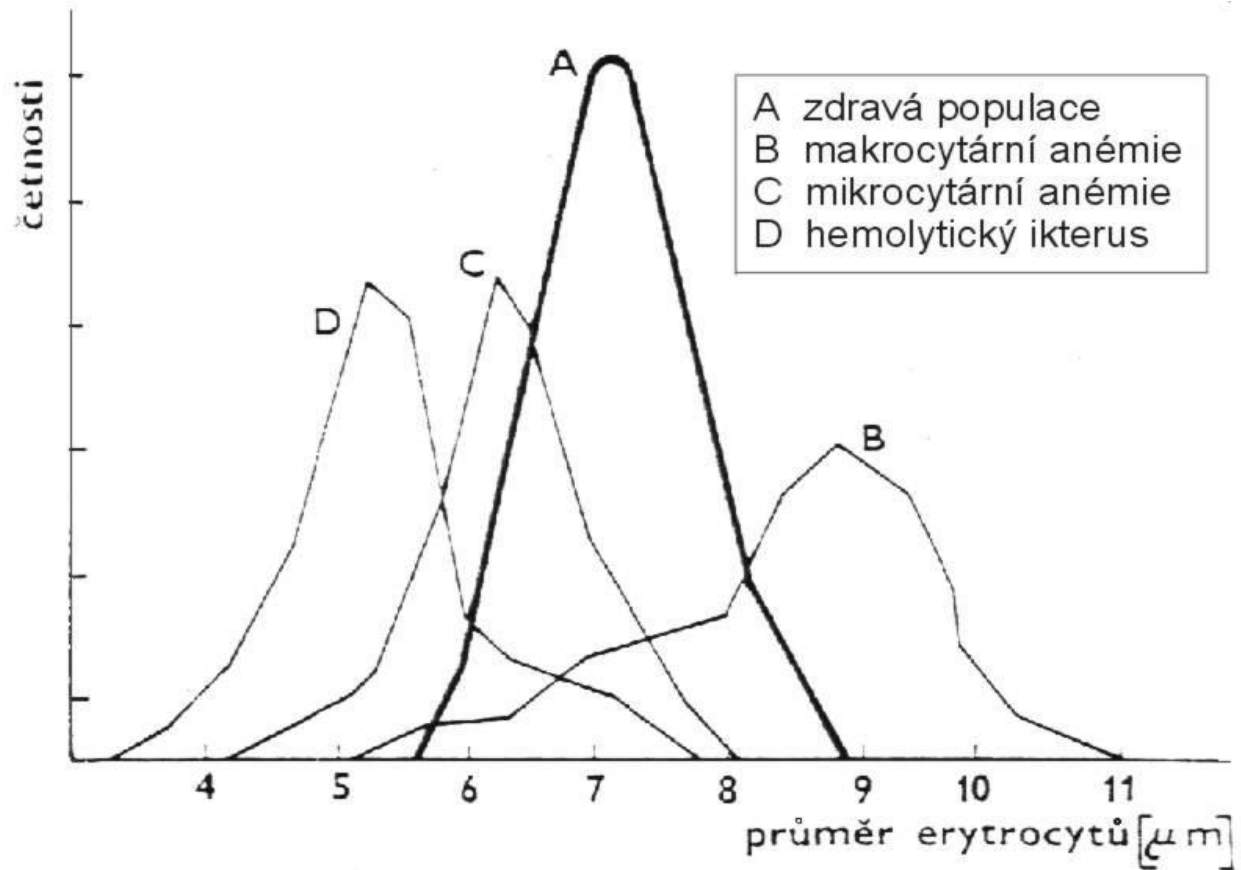
- "Vše nebo nic,,
- Vliv "velkého" faktoru \Leftrightarrow heterogenní soubor příčin
- Samostatné distribuce kvantitativních znaků
- Zájem kurativní medicíny

Kontinuální model

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

Referenční interval použitelný jen v alternativním modelu.

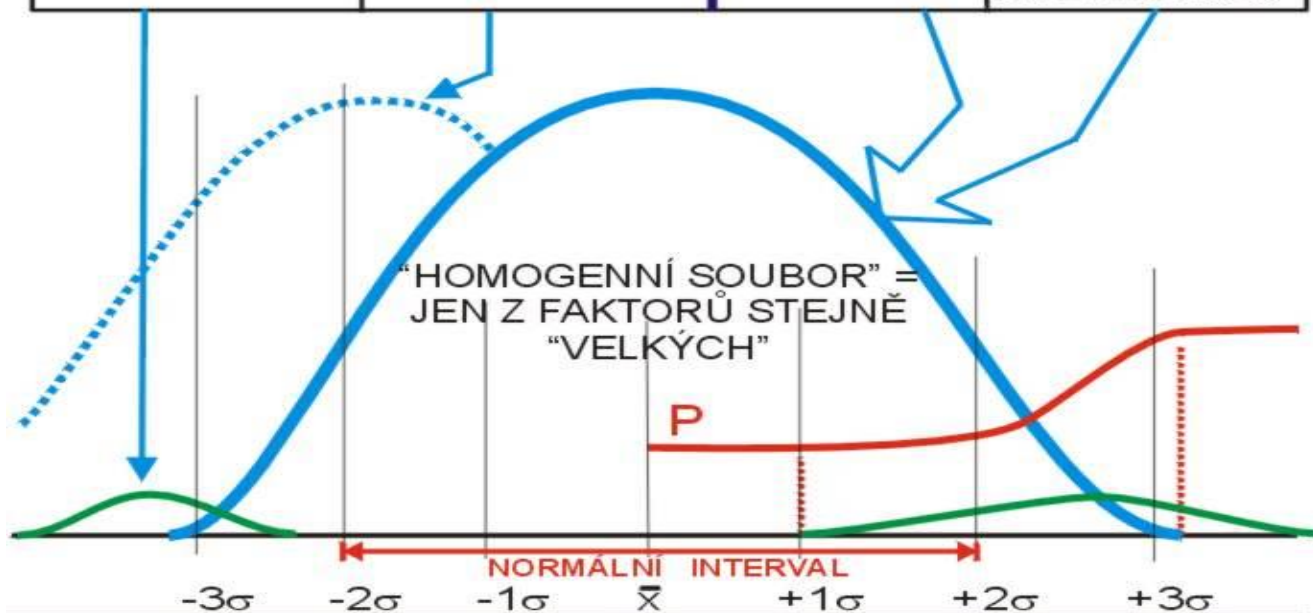
Populace



Patogenní faktory

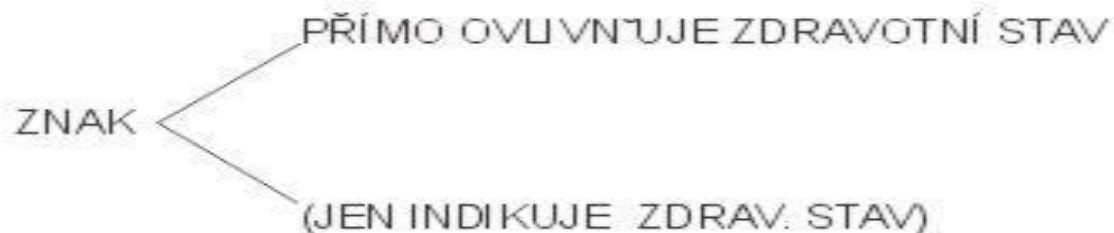
FAKTORY

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



Patogenní faktory

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

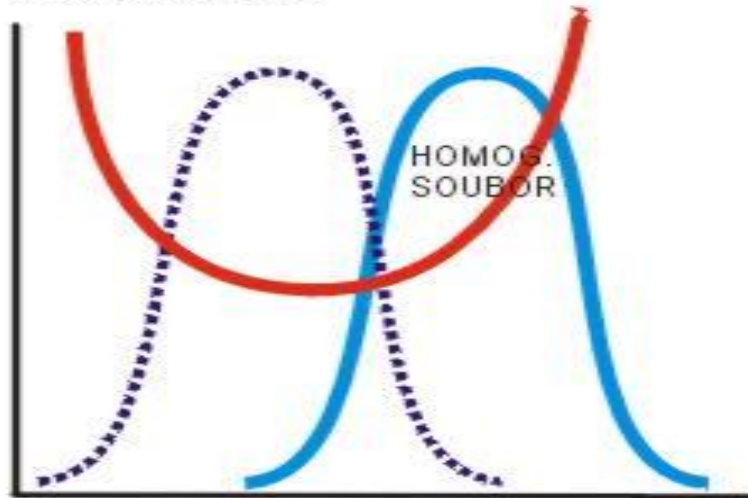


ROVNOVÁHA S
PROSTŘEDÍM



HTK

NEROVNOVÁHA S
PROSTŘEDÍM



Cholesterol, TK

Adaptace

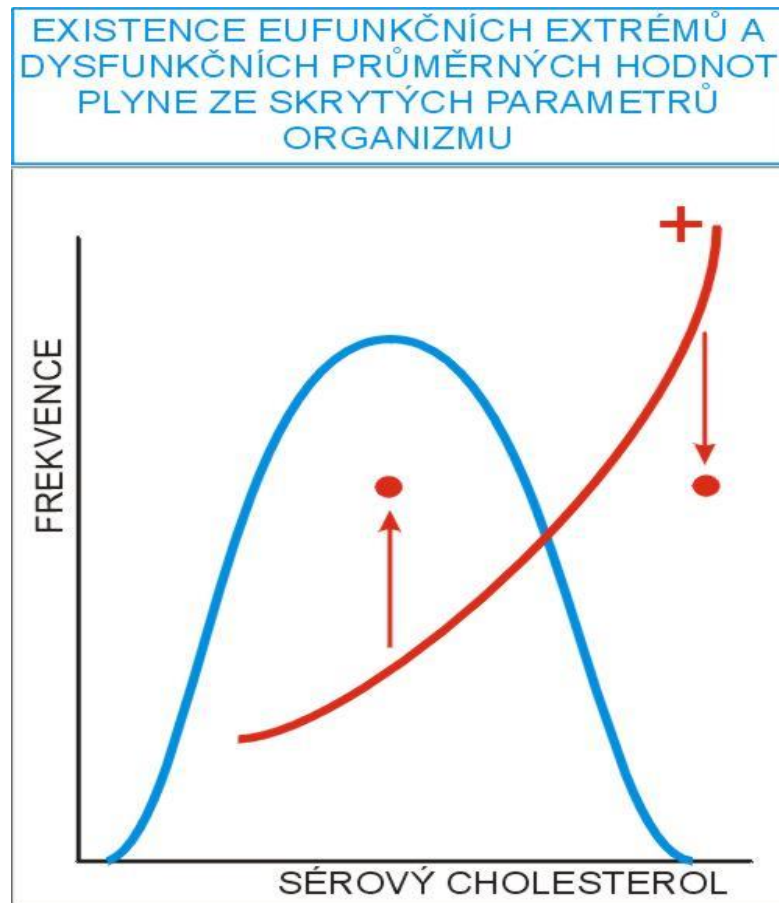
- Zdravotně (=adaptačně) významné vlastnosti jsou v populaci pod selekčními tlaky.
- Při změně podmínek se populace může dočasně dostat mimo adaptační optimum – typicky u tzv. **civilizačních nemocí**.

Populace ... příliš daleko od optima v daném znaku,

- NENÍ = vzniká **U křivka** (symetrické okolo nejčastější hodnoty v populaci, např. mortalita v závislosti na hematokritu),
- JE = vzniká **J křivka** (posunutá mimo nejčastější hodnotu znaku v populaci, např. morbidita v závislosti na hladinách cholesterolu)

Adaptace

- **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.
- Znalost premorbidní hodnoty pacienta.



Zdraví a nemoc

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**

Zdraví a nemoc

Problém nevyžádaných hodnot

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** (příp. častěji sledovat)

Patogenní faktory

Interakce organismu s prostředím

- faktory
 - fyzikální
 - chemické
 - biologické

- vlivy
 - psychosociální
 - psychosomatické

Patogenní faktory

Fyzikální příčiny nemocí

Přírozené:

- Teplo/chlad, sluneční a UV záření
- Zvuk, hluk
- Mechanické faktory
- Změny atmosférického tlaku
- Tíhové zrychlení, stav beztíže
- Přírozená radioaktivita

Umělé:

- Elektrický proud
- Silné magnetické pole
- Laser
- Silná radioaktivita

Patogenní faktory

- **Působení tepla a slunečního záření**
 - periferní vazodilatace, kompenzačně k viscerální vazokonstrikci => zvýšení srdeční frekvence a MSV
 - ztráty vody a solí → dehydratace
- **Tepelná synkopa** (mdloba) - nejmírnější, v důsledku perif. vazodilatace nastupuje hypotenze a snížení prokrvení mozku
- **Insolace, úžeh** – působení přímého slunečního záření, zvýšení permeability hematoencefalitické bariéry (termická meningitis, encefalitis)
- **Siriasis, úpal** – působení tepla a isotonní dehydratace
- **Hypertermické kóma** – dekompenzovaný úpal

Patogenní faktory

- **Působení chladu**
- Zvýšení tonusu sympatiku, vazokonstrikce kůže, volní motorická aktivita a svalový třes
- **Podchlazení = hypotermie**
 - Zpomalení srdeční frekvence
 - Porucha kontraktility myokardu (v důsledku zvýšené extracelulární koncentrace K – změna funkce sodíkové pumpy)
 - Klesá látková přeměna, snižuje se svalový třes, dochází k vazodilataci (při 34-27°C)
 - Smrt přibližně při 24°C – selhání respirace, event. selhání cirkulace (arytmie, srdeční zástava)
- **Omrzliny** – důsledek cévních změn:
 1. Arteriospasmus - zblednutí
 2. Vazodilatace – zčervenání a puchýře
 3. Vazokonstrikce - nekróza

Patogenní faktory

- **Infrazvukové vibrace**

- lokální poškození – např. rukou při práci s mechanickým kladivem
- poškození kloubních chrupavek
- vazoneurózy – vazospastické projevy (poruchy prokrvení)

- **Hluk**

- zvuk traumatizující sluch (kolem 80-90dB)
- trvalý hluk (je pod prahem škodlivého působení) může škodlivě působit na psychiku

Patogenní faktory

- **Mechanické poškození**

vyvolávají

- **zhmoždění, roztržení tkáně**

- **Crush sy** (rhabdomyolýza => uvolnění myoglobinu) – rozvoj ledvinového selhání

- **infrakce nebo fraktury kostí**

- **Tuková embolie** při fraktuře dlouhé kosti

- **distorze nebo luxace kloubů**

- **porušení cév** v místě poškození => rozvoj zánětlivé reakce

- **Vzduchová embolie** při poranění v. jugularis

Patogenní faktory

- **Mechanické poškození**

- **Traumatický šok**

- Bolest a ztráta krve => ↓ periferního odporu a ↓ TK
- Zátěžová reakce – vyplavení katecholaminů a hormonů kůry nadledvin
- Zánětlivá reakce
- Cévní reakce je charakterizována
 - ↓ perfúzí tkání ⇒ **tkáňová hypoxie** (metabolická acidóza při hromadění laktátu)
 - zpomalení průtoku ⇒ **vznik trombů**
 - hypoxie ⇒ ↑ permeabilita kapilár

Patogenní faktory

- **Mechanické poškození**

Dlouhodobá imobilizace

lokomoční systém:

- kost - převaha osteoklastů negativní bilance Ca (osteoporóza)
- svaly – atrofie svalstva

kardiovaskulární:

- potlačen ortostatický reflex
- flebotrombózy (zpomalené proudění krve)

respirační:

- ↓ plicní ventilace (hypoventilace dolních laloků vznik atelektáz)
- potlačen obranný reflex kašle
- bronchopneumonie (hypoventilace + retence sekretu)

Patogenní faktory

- **Barotrauma následkem náhlých změn atmosférického tlaku:**
 - **mechanické poškození středoušní dutiny**
 - **barotrauma plic**
 - u potápěčů při vynořování náhlý pokles atmosfér. tlaku vzduchu
 - u pacientů s řízeným dýcháním pneumotorax mediastinální emfyzém vzduchová embolie

Patogenní faktory

- **Vliv přetížení**
 - zemská gravitace (1G)
 - velikost gravitace se mění – při letecké akrobacii, skocích do vody apod. (snáší v sedě v předklonu – 4G po dobu 60 minut)
 - Náhlé přetížení: ↓ TK v oblasti hlavy (poruchy vidění, ztráta vědomí), asi po 10 sec – úprava prokrvení mozku
 - působí-li nadměrná gravitace:
 - a) souběžně s osou těla **smrt zástavou cirkulace**
 - b) kolmo na osu těla **smrt selháním respirace**

Patogenní faktory

- **Vliv beztlíže** (při kosmických letech)
 - mizí váha organismu – přestanou působit podněty pro podráždění tlakových tělísek, nervových zakončeních
 - chybí podněty vyvolávané zemskou tíží (podněty vyvolané pohyby hlavy jsou však přítomny)
 - po návratu na zem – **porušen ortostatický reflex** (pro ↓ žilní tonus)
 - při delších pobytech **osteoporóza, atrofie svalů, malá výbavnost posturálních reflexů**

Patogenní faktory

- **Elektrický proud**

- střídavý proud (50 nebo 60 Hz)
 - nebezpečnější než stejnosměrný
 - snáze vyvolá podráždění svalové a nervové tkáně
 - snáze prochází lidským tělem

Velikost protékajícího proudu (nepřímo úměrná odporu těla – kožní odpor – oděv) :

$$I=U/R \text{ (Ohmův zákon), } P = U \cdot I$$

- **nebezpečné frekvence (30-150 Hz)**
 - do 25 mA: dráždí ke křečím (dých. svaly), \uparrow TK
 - 25-80 mA: srdeční arytmie až fibrilace (déle než 30s)
 - 50mA-3A: srdeční fibrilace (0,3 s)
 - nad 3A: srdeční zástava, křeče kosterního a dýchacího svalstva

Patogenní faktory

- **Elektrický proud**

- u vysokofrekvenčního střídavého proudu ⇒ nebezpečnost klesá, škodlivější je tepelné poškození
- u vysokonapěťových rozvodů – úraz může vzniknout „přeskočením“ (výbojem) el. proudu na velkou vzdálenost
- Blesk = vysokofrekvenční pulz, s proudem kolem 105A , o napětí 105-106 V (ve 40 % smrtelné)
- Stejnoseměrný proud – hodnoty nebezpečnosti 4-násobné

Patogenní faktory

- **Elektromagnetické záření**

a) s vlnovou délkou delší než světlo

- **Mikrovlny - termální účinek** (denaturace bílkovin, nekrózy tkání, katarakta oční čočky)
- **Rádiové vlny - tzv. netermální účinky** (změny nervové činnosti)
- **Infračervené záření - tepelné účinky**

Patogenní faktory

- **Elektromagnetické záření**

b) s vlnovou délkou světla

- **Světlo** (=viditelné záření, vlnová délka 400-760 nm)

- periodičita, trvání a intenzita vnější stimul pro synchronizaci cirkadiánního oscilátoru

- **fotosenzibilizace** – vznik excitací fotodynamicky aktivní látky světlem (porfyriny, chinin)

- ⇒ erytém, edém, puchýře až nekrózy (transdermálně)

- ⇒ zánětlivé reakce endotelu cév (intravenózně)

- **fotoalergie** – alergen se aktivuje působením světla

- ⇒ imunitní reakce ekzematózního typu

Patogenní faktory

- **Elektromagnetické záření**

c) s vlnovou délkou kratší než světlo

- ultrafialové záření (UV): A, B a C – erytrém, „spálení“, zánět spojivek
 - RTG záření
 - γ záření
 - kosmické paprsky
- } ionizující záření

Patogenní faktory

- **Ionizující záření**
 - zdroje radiace
 - zevní
 - vnitřní (radionuklidy – inhalace, GIT, resorpce kůží, i.v.)
 - Hodnoty absorbované dávky: gray (1 Gy= 1J/kg)
 - Nejcitlivější buňky ve stádiu dělení - z tkání:
 - zárodečná
 - krvetvorná
 - střevní epitel
 - epidermis
 - Účinky:
 - smrt buňky
 - genetické změny (mutace)
 - maligní transformace

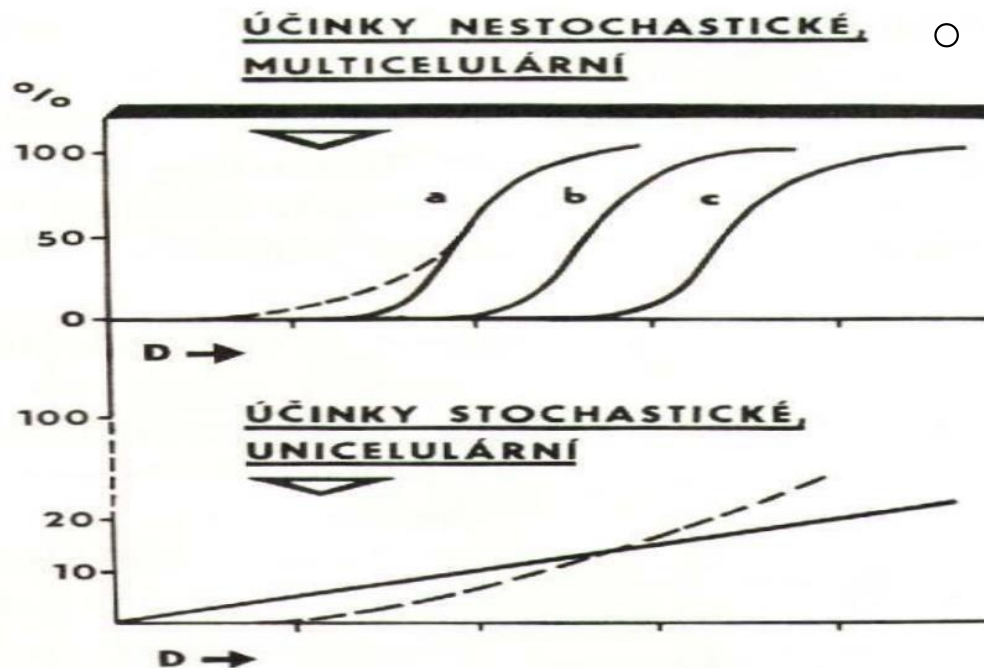
Patogenní faktory

- **Nestochastické účinky**

- Akutní nemoc z ozáření
- Akutní lokalizované poškození
- Poškození plodu in utero
- Pozdní nenádorová poškození

- **Stochastické**

- (se stoupající dávkou neroste závažnost poškození, ale pravděpodobnost jeho výskytu)
- Genetické změny
 - Vznik nádorů



Patogenní faktory

Chemické příčiny nemocí

- Nespecificky působící chemikálie
 - Kyseliny
 - Louhy
 - Oxidační činidla
 - Povrchově aktivní látky
- Specificky působící chemikálie (jedy a xenobiotika)
 - ovlivnění receptorů, blokáda enzymů, antagonistické působení ...

Patogenní faktory

Chemické příčiny nemocí

Biotransformace

- relativně univerzální pochody přeměny cizorodých látek v těle (zvýšení rozpustnosti a snazší vyloučení)
- některé látky se stávají jedovatým až po biotransformaci

LD₅₀ (dávka, při níž zahyne 50% pokusných zvířat) základní toxikologická veličina pro posuzování relativní toxicity chemikálií

Patogenní faktory

Cesty vstupu toxinů do organismu

- Trávicí trakt – lépe nepolární látky, biotransformace v játrech (**first-pass effect** = „účinek prvního průchodu játry“)- lze obejít parenterálním nebo transdermálním podáním
- Kůže – lipofilní a nepolární látky lépe
- Plíce – projev v plicích (SO_2) nebo např. v játrech a CNS (chloroform)
- Parenterální cesta
- Přes placentu

Patogenní faktory

Dusičnany a dusitany

- kontaminanty vod (hnojiva)
- enzym methemoglobinreduktáza - u kojenců ↓aktivita
- riziko methemoglobinémie u kojenců
- dusičnany (nitráty) v GIT redukovány na dusitany (nitrity)
- reagují s oxyhemoglobinem za vzniku methemoglobinu, který není schopen reverzibilně vázat O_2
- zhoršené zásobování tkání O_2 v Ery

Patogenní faktory

Biologické faktory

- Priony – infekční částice tvořené bílkovinami ale bez NK
 - Přenosné spongiformní encefalopatie (CJD)
- Viry
- Bakterie, sinice
- Eukaryota
 - Paraziti
 - Jedovatí živočichové
 - Rostliny

Všeobecná patofyziologie

B: Vliv genetického základu na vznik nemocí

- Nemoci monogenní
- Nemoci polygenní (multifaktoriální)

Genetické predispozice

- **Nemoci monogenní - mendelistická dědičnost**
- příčinou těchto nemocí bývají především tzv. **vzácné alely**
 - je determinována alelami v jednom lokusu
 - variantní alela, která vznikla mutací někdy v nedávné nebo vzdálené minulosti a je většinou relativně málo častá, nahrazuje původní „divokou“ alelu na jednom nebo obou chromozomech
 - mají charakteristický způsob přenosu v rodinách

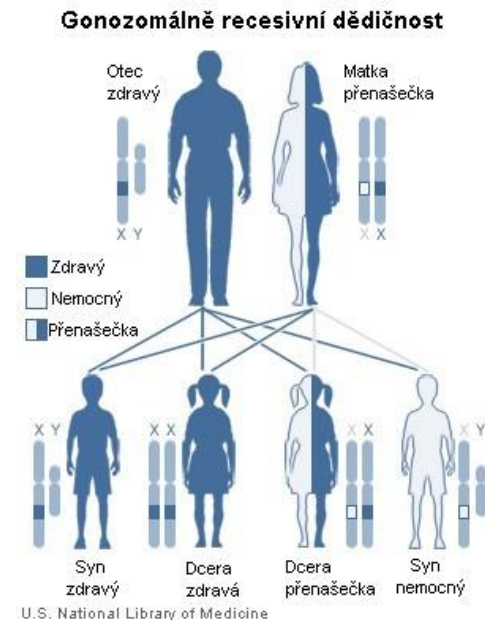
Genetické predispozice

- **Nemoci monogenní - mendelistická dědičnost**
- choroby dětského věku
- méně než 10 % z nich se manifestuje po pubertě a pouhé 1 % se objeví po skončení reprodukčního věku
- často výrazně patologické
- v populační studii na 1 milionu živě narozených dětí byla incidence vážných monogenních chorob odhadnuta na 0,36 %, u 6-8 % hospitalizovaných dětí se uvažuje o monogenních chorobách
- doposud známé shrnuje OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man)
 - ~ 6000 klinicky významných fenotypů

Genetické predispozice

- **Nemoci monogenní - mendelistická dědičnost**
- dědičný podklad - velký faktor, tj. je přítomen prakticky u všech nemocných a jedná se prokazatelně o faktor příčinný, k němuž se přidávají jen jako přídatné další faktory genetické i faktory zevního prostředí

- např. defekty v **dystrofinovém genu** u muskulárních dystrofií



Genetické predispozice

- **Nemoci polygenní** - multifaktoriální, multigenní
- 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, a interakcí genů mezi sebou

Genetické predispozice

- **Nemoci polygenní** - multifaktoriální, multigenní
- v klinické praxi často kolísá názor na výsledky genetických studií, které se snaží odhalit genetický podklad komplexních nemocí, od neodůvodněného očekávání nad nalezenými geny velkého účinku až po velkou skepsi vzhledem k existenci genetického podkladu v populaci častých nemocí (nad 1 %), jako je v kardiologii např. esenciální hypertenze

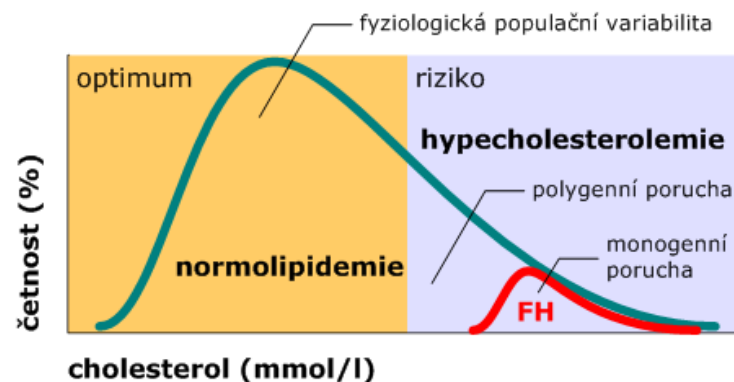
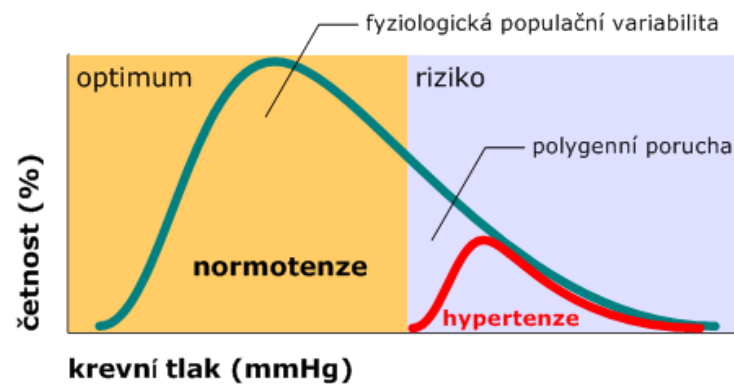
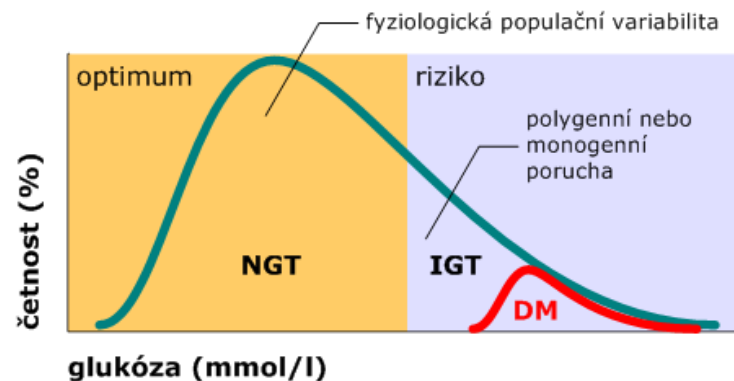
Genetické predispozice

- **Nemoci polygenní** - multifaktoriální, multigenní
- pokud choroba má prokazatelně **familiární výskyt**, musíme očekávat podíl **genetického podkladu** na její manifestaci
- své genetické pozadí mají i tak relativně vzdálené proximální fenotypy, jako je např. kvalita života u nemocných s chronickým kardiovaskulárním onemocněním

Každá choroba má nějaké genetické pozadí, jehož podíl na manifestaci dané choroby je různý.

Genetické predispozice

- Nemoci polygenní – komplexní
- diabetes (1. i 2. typu)
- esenciální hypertenze
- dyslipidémie



Všeobecná patofyziologie

C: Buněčné mechanismy za patologických stavů

D: Reakce na poškození tkáňové integrity a infekce

- Nespecifická (vrozená) imunita: záněť
- Specifická (získaná) imunita, získané imunitní nemoci (imunodefekty, hypersenzitivita a autoimunita)

E: Růst a proliferace

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

Speciální patofyziologie

- Molekulární patofyziologie
- Patofyziologie orgánů
- Patofyziologie orgánových systémů

Medicína založená na důkazech

EBM= 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 terapie dané nemoci (guidelines)
- mezi dostupnými léčebnými metodami vybírá ty, které prokazatelně nejlépe fungují
 - prováděním randomizovaných (znáhodněných), podle pravidel kontrolovaných, multicentrických studií nebo meta-analýz

Personalizace medicíny

- Individualizovaná (zosobněná) medicína = personalized medicine
- navazuje na EBM, ale všímá si právě variability a diskrepancí mezi odpovědovostí jednotlivců na terapii
- studuje možné determinanty a možnosti individualizace terapie („šité na míru“) podle individuálních charakteristik pacienta