

Patofyziologie

Vymezení oboru

Etiologie a patogeneze

Definice zdraví a nemoci

Obecné příčiny nemocí



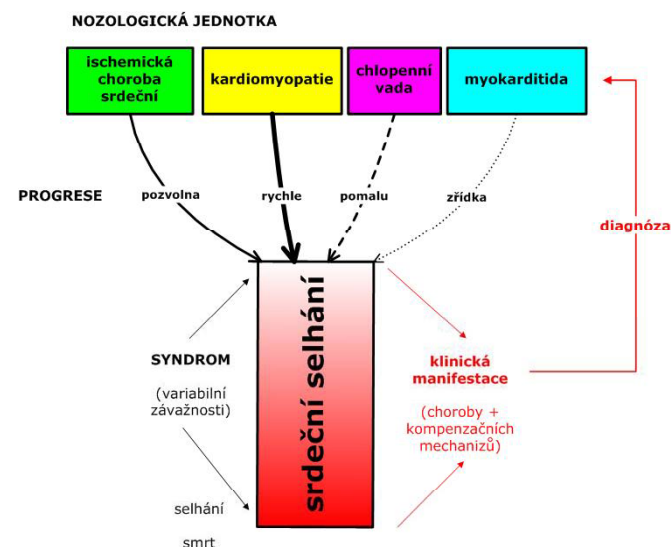
Patofyziologie

- patofyziologie = studuje fungování těla za patologických stavů (tj. nemoci)
 - pathos = nemoc
 - physiologie = fungování těla
- studuje **etiologii** a **patogenezu** nemocí
 - etiologie = příčina nemoci, iniciační faktor/podmínky
 - patogeneze = mechanismus jejího rozvoje
 - sled událostí na molekulární, buněčné, tkáňové a orgánové úrovni, které vedou k rozvoji manifestní nemoci
 - etiopatogeneze
- dále studuje faktory určující rychlost a variabilitu **progrese** nemoci
- je východiskem pro diagnostiku, terapii a odhad prognózy nemoci
- vymezení v rámci medicíny:
 - fyzilogie × patofyziologie × patologie
 - fyzilogie = fungování normálního organismu
 - patofyziologie = přechod ze zdraví do nemoci a fungování nemocného organismu
 - podobory patofyziologie: imunologie, genetika
 - patologie = morfologické změny doprovázející nemoc
 - navazuje na: anatomii a histologii

Klinická manifestace choroby

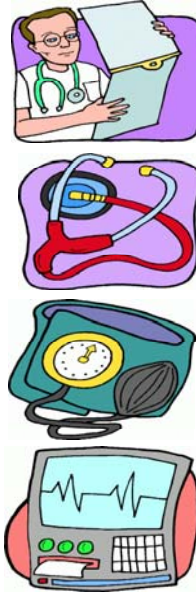
- klinická manifestace
 - (1) symptom = příznak nemoci
 - subjektivní
 - bolest, dušnost, únava, nevolnost, závrať, pálení žáhy ...
 - objektivní
 - zvracení, horečka, průjem, otok, zarudnutí, ...
 - (2) syndrom = soubor příznaků (symptomů)
- symptomy a syndromy jsou odrazem jednak přímého působení etiologických činitelů a rovněž kompenzačních mechanismů organismu
 - vícero nemocí může vést k totožnému syndromu
 - např. mnoho nemocí může vyústit do srdečního selhání
- choroba (nozologická jednotka) = konkrétní příčina, která zpravidla vede k rozvoji typického souboru příznaků
 - vyšetření pacienta by mělo vést ke stanovení diagnózy, tj. konkrétní nozologické jednotky

Nozologická jednotka (nemoc) vs. syndrom



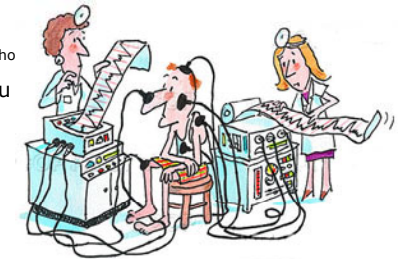
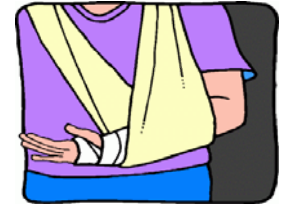
Diagnóza a stádia nemoci

- **diagnóza** = určení specifické příčiny (etiologie) nemoci na základě
 - přítomnosti symptomů a syndromu zjevného u pacienta (**anamnéza**)
 - klinického vyšetření lékařem
 - cílených instrumentálních a laboratorních vyšetření
 - **nutnost rozlišit mezi tím co je normální nález a co ne!!!!**
 - vlastnosti diagnostických testů
 - **reproducibilita** = opakované měření vede u daného jedince ke stejným výsledkům
 - **validita** = skutečně měří to co je požadováno
 - **specifita** = % lidí bez diagnózy správně identifikovaných jako zdraví (= true negativity)
 - 95% specifita = 95 lidí ze 100 zdravých je diagnostikováno jako zdraví, 5% je falešná pozitivita
 - **sensitivita** = % lidí s diagnózou správně identifikovaných jako nemocní (= true positivity)
- **stádia nemoci**
 - preklinické = odhalitelné cíleným vyšetřením, časné stádium, spěje do klinického
 - klinické = přítomnost symptomů
 - subklinické = nemoc probíhá bez zjevných symptomů, je odhalitelná cíleným vyšetřením, ale nespěje do klinického stadia
 - nosičství = bez symptomatologie, ale může být rizikem pro ostatní



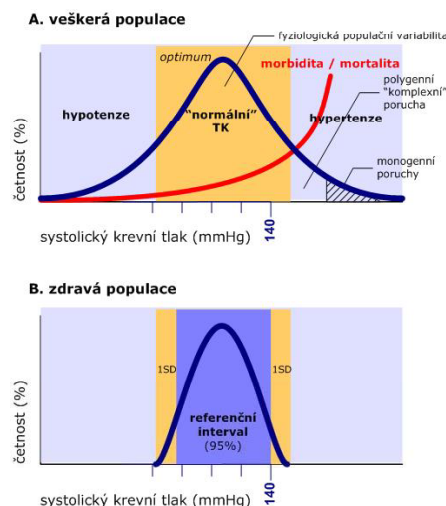
Definice nemoci

- definice nemoci je důležitá nejen pro člověka samotného ale i z hlediska právního a ekonomického
- někdy je odlišení nemoc vs. zdraví zjevné:
 - vrozená vada, nádor, úraz, ...
- jindy už tak ne:
 - hypertenze, cukrovka, ...
- 2 definice/pojetí nemoci:
 - (1) funkcionalistické
 - nemoc je jakákoliv objektivní odchylka od funkce
 - tj. každý např. orgán má svou funkci a pokud přestane fungovat, jedná se o nemoc
 - (2) normativní
 - subjektivní hodnocení stavu vzhledem k zájmům a cílům jedince
 - tak i slepec se může cítit zdravý, přesto, že jeho oči jako orgán nefungují
- medicína častěji preferuje funkcionalistickou definici
 - tj. porucha funkce orgánu vyžadující léčbu
- WHO definice nemoci (normativní)
 - "Zdraví je stav úplné tělesné, duševní a sociální pohody"



Patologické versus normální

- medicína neustále řeší problém definice normality
 - tzv. referenční interval
 - vychází ze statistického popisu zdravé populace
 - 95% distribuce = průměr $\pm$ 2 SD, často adjustace na věk nebo pohlaví
- podle počtu etiologických faktorů se nemoci rozdělují na
 - nemoci z jedné velké příčiny
 - multifaktoriální (komplexní) nemoci



Klasifikace nemocí podle příčiny

jedna „velká“ příčina

- patologický podnět je natolik silný, že vyvolá nemoc bez ohledu na další okolnosti (např. věk, pohlaví, životní styl atd.)
 - monogenní vrozené nemoci
 - silně patogenní infekce
 - úraz
 - expozice zevním patogenním podnětům (např. záření, otravy, ...)

mnoho „malých“ příčin

- k vyvolání nemoci je potřeba spolupůsobení několika faktorů (jak vrozených tak získaných), z nichž každý je sám o sobě příliš slabý na to vyvolat nemoc
 - tzv. „civilizační“ nemoci (obezita, hypertenze, cukrovka 2. typu, ...)

Terminologie – příčina a průběh nemoci

- příčina
 - **kongenitální** vs. **získaná** choroba
 - kongenitální = zděděná od rodičů (hereditární nebo familiární) nebo se etiol. faktor uplatnil během embryonálního a fetálního vývoje (např. infekce matky, ozáření, ...)
 - získaná = etiol. faktor uplatnil kdykoliv během postnatálního života
 - **primární** vs. **sekundární** choroba
 - prvotní (primární) = nezávislá na existenci jiné
 - ☛ např. primární hyperaldosteronismus (nadprodukce hormonu z nádoru žlázy, která jej normálně produkuje)
 - sekundární = vyvolána jinou poruchou
 - ☛ např. sekundární hyperaldosteronismus (nadprodukce hormonu jako kompenzace jiné odchylky)
 - **idiopatická** = **esenciální**
 - neznáme příčinu, ale u jiných podobných chorob ano
 - ☛ např. esenciální vs. sekundární hypertenze
- klinický průběh: **akutní** × **chronický**
 - akutní – nemoc vzniká náhle, může být i závažná, nicméně je spontánně nebo léčbou ukončena a nepokračuje
 - chronický – pokračuje delší dobu nebo i trvale
 - kontinuální = se stejnou intenzitou
 - exacerbace = zhoršení
 - remise = vymizení příznaků
 - relaps = znovuobjevení příznaků
 - recidiva = znovuobjevení nemoci

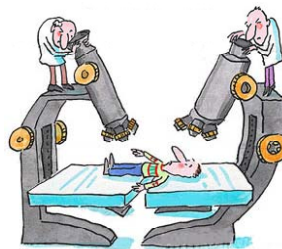
Příčiny nemocí

- Vnitřní = genetická výbava jedince
 - Zevní = organismus vznikl, vyvíjí se a existuje ve stále interakci se zevním prostředím
 - faktory prostředí zpravidla nepůsobí izolovaně
 - většina podnětů z prostředí je pro organismus prospěšná
 - některé podněty mohou za jistých okolností (oslabení, genetická dispozice, nadprahová dávka) vyvolat poškození nebo nemoc
 - fyzikální: mechanické, teplo/chlad, zvuk, ionizující záření, ...
 - chemické: toxiny, jedy, kouření, ...
 - biologické: bakterie, viry, plísňe, paraziti, ...
 - nepřiměřená expozice přirozeným faktorům: např. ↑ nebo ↓ nutrice, ↑ alkohol, ...
 - společenské: stres, ...
- **typicky kombinace vícero faktorů !!!**



Důsledky nemoci

- poškození určitého orgánu
 - rozsah studuje patologická anatomie (= patologie)
 - buď za života (např. z biopsie nějaké tkáně)
 - nebo post mortem (při sekci)
- vliv na funkci orgánu či orgánového systému
 - ztráta funkce
 - kompenzované porušení funkce
 - dekompenzované porušení funkce
- důvody a průběh studuje patologická fyziologie
 - na úrovni celého organismu, orgánu, tkáně, buňky či molekul

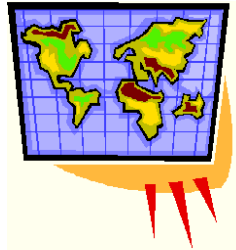


Progrese a prognóza nemoci

- progrese = přirozený vývoj a důsledek nemoci (bez léčby)
 - důležité pro odhad prognózy např. u nemocí, kde neexistuje specifická léčba (např. chron. virová hepatitida C)
- progresi nemoci determinuje celá řada faktorů
 - funkční rezerva stále plní funkci orgánového systému
 - např. 1 ledvina, + plíce, 1/2 žaludku, 1/5 jater, ...
 - kompenzace poruchy funkce úpravou jiných parametrů → časem dekompenzace
 - např. hypertrofie srdce při přetížení
 - nedostatečnost (selhávání/insuficience) orgánu
 - např. srdce, ledvin, jater insuficience
 - selhání orgánu
 - bez okamžitého zásahu by vedlo k smrti
 - smrt
 - byly vyčerpány všechny kompenzační a terapeutické možnosti
- prognóza = bere v úvahu stávající terapeutické možnosti

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. faktorů)
 - 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 medicine
 - navazuje na MZD, ale všímá si právě variability a diskrepancí mezi odpověďmi jednotlivců na terapii → studuje možné determinanty a možnosti individualizace terapie ("šití na míru") podle individuálních charakteristik pacienta



Zevní faktory vzniku nemocí

fyzikální, chemické & biologické



1. Faktory fyzikální

- ty, které se vyskytují přirozeně a organizmus s nimi má historickou zkušenost
 - UV záření
 - přirozená radioaktivita
 - hluk
 - chlad
 - teplo
 - mechanické síly
 - gravitace
- uměle vytvořené
 - střídavý el. proud
 - silná radioaktivita
 - silná magnetická pole
 - laser
 - stav beztláku
 - přetížení

A. Mechanické faktory

- mohou vyvolat:
 - zhmoždění (kontuze), utlačení (komprese), roztržení (lacerace), zlomeninu (fraktura), vyvrtnutí (distorze), vykloubení (luxace),...
- důsledky:
 - v místě působení vznikne zánět
 - otok (edém)
 - krvácení (hemoragie)
 - přerušení nervů → obrna (paréza, plegie)
 - traumatický šok
 - při poranění mozku a srdce může dojít k okamžité smrti (exitus) → **vitální funkce**

Traumatický šok (crush syndrom)

- Ztráta krve + bolest + zhmoždění měkkých tkání!
 - **šok** = porucha zásobení tkání kyslíkem v důsledku poklesu tlaku a náplně krevního řečiště
 - ztráta krve a bolest → **pokles tlaku** (hypotenze) → zhoršené zásobování krví → **hypoxie**, **ischemie**, metabolická **acidóza**
 - *anaerobní metabolismus (laktát)*
 - selhání některých orgánů: **šoková ledvina**
 - možnost tukové nebo vzduchové **embolie**
 - crush syndrom = rozdrčení svalů
 - uvolnění **myoglobinu** → filtrace v ledvině → ucpání tubulů ledvin
 - uvolnění K^+ - **hyperkalemie**

B. Tlak, hluk, vibrace, ultrazvuk

- barotrauma
 - mechanické poškození plic (pneumotorax)
 - středoušní dutiny
- přetížení
 - normální gravitace 1G
 - skoky, lety do vesmíru → >4G
 - poruchy oběhu a následně vědomí
- beztíže
 - dezorientace, vymizení posturálních reflexů, osteoporóza, atrofie svalů
- hluk
 - akustické trauma sluchu
- vibrace
 - buď současně se zvukem nebo bez
 - vazoneurózy (porucha cévního zásobení ruky)
 - f 2–25 000Hz (např. pneumatická kladiva)
- ultrazvuk
 - lékařský $f \sim 1\text{MHz}$ neškodný



C. Atmosférický tlak

- nízký atmosf. tlak
 - snížení parc. tlaků plynů ($\downarrow pO_2$ = hypoxie)
 - kompenzace
 - hyperventilace
 - dlouhodobá - $\uparrow$ erytrocytů
- vysoký atmosf. tlak
 - $\uparrow pO_2$ – plicní edém, vazokonstrikce v mozku
 - $\uparrow pN$ – při potápění
 - dekompresní (kesonová) nemoc
 - rychlé vypoření → z rozpuštěného dusíku bubliny → vzduchová embolie (mozek, nervy)

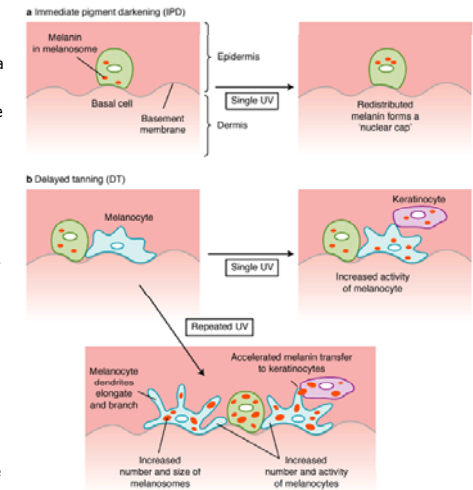


D. Teplota

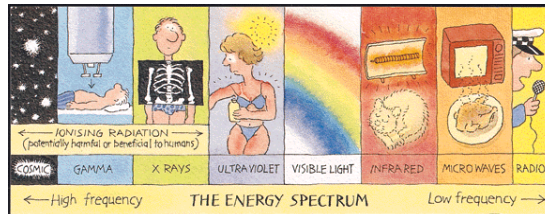
- člověk je homoiotermní živočich (37°C)
 - regulace teploty: hypothalamická centra + periferní chladové receptory v kůži
 - produkce tepla metabolismem (katecholaminy, T_3/T_4)
 - třesová termogeneze
 - netřesová termogeneze (novorozenci, dospělí)
- výdej tepla významně ovlivněn prouděním vzduchu a vlhkostí!!!
 - hypotermie
 - celková (bezvědomí $<32^{\circ}\text{C}$, úmrtí $<25^{\circ}\text{C}$)
 - lokálně - omrzliny
 - hypertermie
 - úpal = přehřátí (hypercirculace, hypotenze, pocení, dehydratace, $T > 43^{\circ}\text{C}$ bezvědomí a smrt)
 - úžeh – přímé působení slunečního záření na nepokrytou hlavu (dráždění CNS – bolest hlavy, nevolnost, zvracení)
 - lokálně - popáleniny

E. Světlo, UV záření, laser

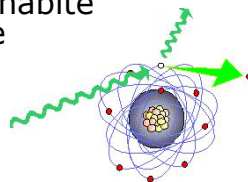
- viditelné světlo
 - fotosensibilizace, fotoalergie
- UV na kůži – “spálení”, melanom
 - UVC - 100-290 nm
 - nejkratší a nejenergetičtější vln. délka UV spektra
 - nejnebezpečnější pro živé organismy, ale velká část odstraněna v atmosféře
 - absorpcí v ozónové vrstvě
 - UVB - 290-320nm
 - nejvíce škodlivá část UV spektra, se kterou se běžně setkáváme
 - převážně zodpovídá za fotopškození kůže
 - UVB blokováno mraky, oblečením a sklem
 - maximum během poledne, méně brzy ráno a v podvečer
 - UVA - 320-400nm
 - cca 1000x méně škodlivé kůži než UVB
 - měřeno dobou do objevení erytému nebo podle poškození DNA
 - ale !!, celkově 20x více UVA než UVB během dne
 - není moc ovlivněno absorpcí a nezanedbatelný efekt je dán tím, že UVA působí během celého dne a většinu roku
 - proniká hlouběji do kůže a působí více poškození než UVB
- laser = soustředěné světelné záření
 - koagulace tkáně



F. Ionizující záření

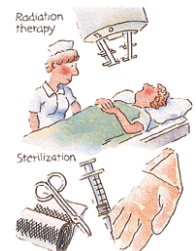
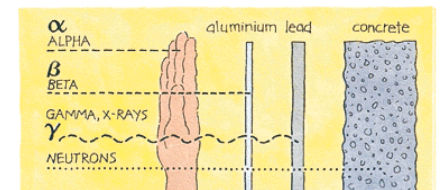


- Jak **částicové** tak **elektromagnetické** záření, kde jednotlivá částice/foton nese dost energie k **ionizaci** atomů a molekul (odstranění elektronu z orbity)
- Ionizující záření produkuje elektricky nabitě částice **ionty** v hmotě kterou zasáhne

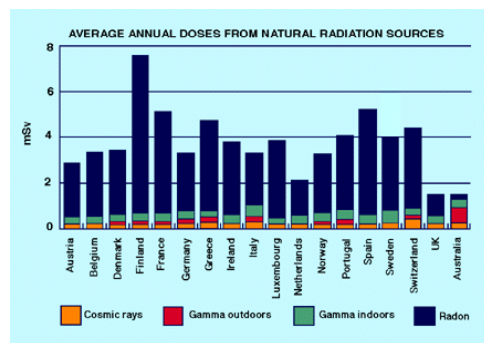
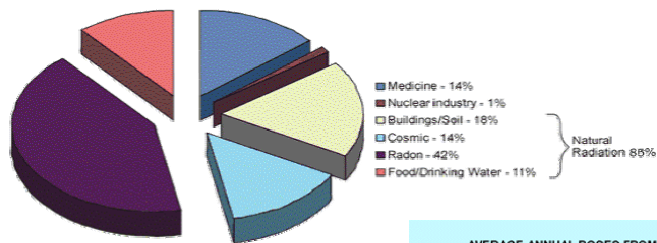


Typy ionizujícího záření

- α = α -částice (atomy Helia)
- β = elektrony nebo pozitrony
- γ = elektromagnetické (fotony)
- neutrony
- jednotky
 - gray (Gy) = absorbovaná dávka
 - sievert (Sv) = měřítko biologického efektu
- zdroje ionizujícího záření
 - přirozené
 - kosmické
 - solární
 - zemské (radioaktivní zeminy)
 - radon (plyn)
 - umělé
 - jaderné reakce
 - průmysl (zemědělství, sterilizace jídel, kontrola polutantů atd.)
 - medicína (výšetřovací metody, terapie)

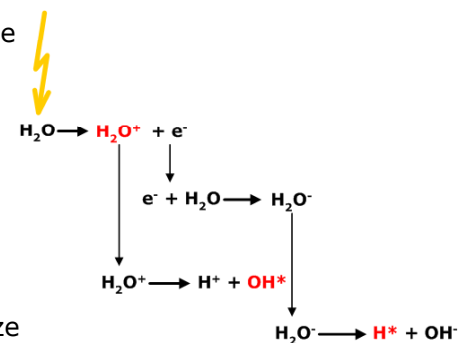


Zdroje ionizujícího záření



Biologický efekt ionizujícího záření

- **přímý** – poškození makromolekul
 - nefungují, protože funkce je vázána na tvar a náboj, který se ionizací mění
- **nepřímý** prostřednictvím ionizace vody
 - „volné kyslíkové radikály“, které oxidativně poškozují makromolekuly
- **důsledky** – **dělící se buňky**:
 - reparace buňky bez poškození
 - buněčná smrt
 - mutace

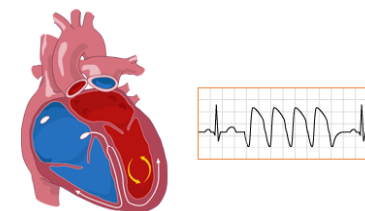


Zdravotní důsledky

- **Deterministické** = tíže závisí na dávce záření
 - akutní nemoc z ozáření
 - kostní dřeň a periferní krev (lymfopenie, granulocytopenie, anémie, trombocytopenie)
 - gastrointestinální trakt (dehydratace, malabsorpce, toxémie)
 - centrální nervový systém
 - epidermis kůže (erytém, deskvamace)
 - spermatogeneze
- **Stochastické** = pravděpodobnost vzniku závisí na dávce záření
 - nádory
 - leukémie, štítná žláza, plíce, prs, kosti
 - germinativní mutace
 - vajíčko → vývojové vady

G. Elektrický proud

- funkční poruchy dráždivých a vodivých systémů
- střídavý nebezpečnější než stejnosměrný
 - frekvence a intenzita!
- úrazy el. proudem
 - fibrilace komor
- použití v medicíně
 - diatermie, iontoforéza, kardiostimulace, defibrilace, elektrošoky

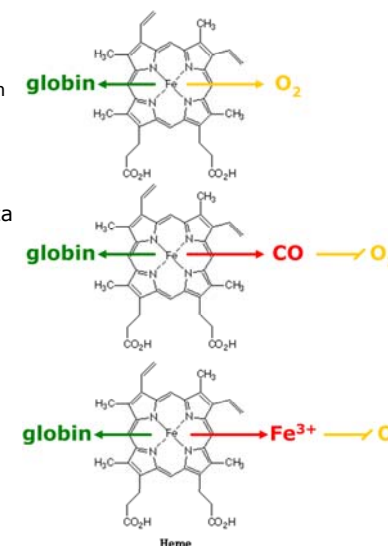


2. Faktory chemické

- reakce organismu je dána velikostí dávky, možností detoxikace a vyloučení **xenobiotika**
 - kontaminanty (ovzduší, surovin, vody)
 - volně jako léky či návykové látky
- cesty vstupu:
 - dýchací systém – plyny, rozpuštěné látky a prach
 - kůže – látky rozpustné v tucích
 - trávicí systém – ethanol v žaludku, jinak v tenk. střevě, portální oběh do jater, biotransformace ("efekt prvního průchodu") a vyloučení
 - intravenózně
- biotransformace** xenobiotik cytochromem P450 (játra) a konjugace (žluč. kyseliny)

Mechanismus účinku xenobiotik

- interakce s receptorem
 - agonisti
 - opioidy → μ -opioidní receptory v CNS
 - antagonisti
 - pesticid DDT → receptory pro testosteron
- ovlivnění membránových dějů
 - kurare, paralytické plyny – paréza dých. svalů
- inhibice enzymů, vazba na molekuly
 - metanol/etanol → alkoholdehydrogenáza
 - kyanid → cytochrom c-oxidáza (mitochondrie)
 - oxid uhelnatý, nitrity → hemoglobin
- ovlivnění energetického metabolismu buňky
 - kyanid → cytochrom c-oxidáza (mitochondrie) → pokles ATP
- oxidační stres
 - otrava paracetamolem
- kombinace
 - tabákový kouř (nikotin, prach, karcinogeny)



Příklady působení xenobiotik

- dusičnany (nitráty) a dusitany (nitrity)
 - kontaminace vod hnojivy
 - redukce disičnanů na dusitany ve střevě
 - methemoglobinemie (Fe²⁺ v hemu → na Fe³⁺ → pokles vazby O₂)
 - >20% šedé zbarvení kůže
 - >50% ohrožení života
 - v erythrocytech methemoglobin reduktáza
 - "blue baby syndrom"
 - nízká aktivita enzymu
 - nedonošení – kolonizace střeva baktériemi



3. Faktory biologické

- mikroorganismy
 - bakterie
 - viry
 - plísňe
 - parazitě
 - priony
- rostliny
 - alkaloidy, glykosidy, silice
 - otravy – např. muchomůrka zelená (selhání jater)
 - alergické reakce – ořechy, ovoce, zelenina
 - intolerance – laktáza
 - toxická – lepek
- živočichové
 - přenos chorob ze zvířat na člověka (antropozoonózy)
 - vzteklina, tularémie, slintavka
 - kousnutí
 - uštknutí
 - jedy obsahují vazoaktivní látky (aminy), enzymy, neurotoxiny

