

Podstawowe pojęcia dotyczące chorób

Patogeneza

- Nauka o mechanizmach rozwoju choroby
- Łańcuch patogenetyczny – ciąg procesów prowadzący do zaburzeń składających się na pełny obraz choroby
 - Zależy od
 - Czynnika patogenetycznego
 - Właściwości organizmu
 - Czynników zewnętrznych
- Proces patogenezy jest dynamiczny i indywidualny (nieprzewidywalny)

Patogeneza

- Bramy wejścia czynnika etiologicznego
 - Skóra
 - Dermatozy
 - Układ pokarmowy
 - Działanie miejscowe
 - Działanie ogólnoustrojowe
 - Układ oddechowy
 - Układ rozrodczy
 - Rozwój miejscowy
 - Rozwój ogólnoustrojowy

Patogeneza

- Bramy wejścia czynnika etiologicznego
 - Bariery
 - Skóra
 - Sierść
 - Naskórek
 - „Płaszcz tłuszczowy”
 - Układ immunologiczny
 - Błony śluzowe
 - Śluz
 - Lizozym
 - Przeciwciała
 - Mikroflora bakteryjna
 - » pH
 - » Czynniki antybiotyczne
 - Układ immunologiczny

Patogeneza

- Bramy wejścia czynnika etiologicznego
 - Sok żołądkowy
 - Temperatura ciała
 - Odruchy obronne
 - Kaszel
 - Kichanie

Patogeneza

- Drogi szerzenia się
 - Przez ciągłość tkanek
 - Przez styczność
 - Przez wszczępienie
 - Przez przerzuty
 - Przewodami naturalnymi
 - Naczyniami krwionośnymi
 - Naczyniami limfatycznymi
 - Włóknami nerwowymi
- Uogólnienie procesu chorobowego
 - Posocznica

Patogeneza

- Okresy choroby
 - Okres utajenia/wylęgania
 - Okres zwiastunów (prodromalny)
 - Okres jawny
 - Okres narastania
 - Okres szczytu choroby
 - Okres zejścia
 - Szybkie
 - Powolne
 - Zejście
 - Wyzdrowienie
 - Pełne
 - Niepełne
 - » Nawroty
 - » Komplikacje
 - » Zaostrzenia
 - » Cofanie się objawów
 - Przejście postaci ostrej w przewlekłą
 - Śmierć
- Przebieg choroby
 - Nadostry
 - Ostry
 - Podostry
 - Poronny/subkliniczny
 - Bezobjawowy
 - Przewlekły

Patogeneza

- Śmierć – zatrzymanie czynności kory mózgowej
- Powód (przedsionki śmierci)
 - Zatrzymanie oddychania
 - Zatrzymanie czynności serca
 - Zaburzenia pracy nerek
 - Zaburzenia pracy wątroby

Śmierć

- Zawał serca
 - Niedotlenienie mięśnia sercowego -> zatrzymanie akcji serca -> niedotlenienie mózgu -> zatrzymanie oddychania
- Uduszenie
 - Zatrzymanie oddychania -> niedotlenienie mózgu -> zatrzymanie pracy serca
- Zaburzenia pracy wątroby/nerek
 - Zaburzenia metaboliczne -> porażenie ośrodk oddychania -> zatrzymanie oddychania -> niedotlenienie mózgu -> zatrzymanie akcji serca
- Zatrucie tlenkiem węgla
 - Niedotlenienie mózgu -> porażenie ośrodk oddychania -> zatrzymanie oddychania -> zatrzymanie akcji serca

Śmierć

- Triada śmierci
 - Hypotermia
 - Hypoglikemia
 - Koagulopatia

Śmierć

- Ś. naturalna
 - Zużycie organizmu
 - Wątroba, nerki, serce
- Ś. patologiczna
 - Choroba
 - Uraz
 - Zatrucie
- Ś. nagła
- Ś. powolna
 - Agonia



Agonia

- Wyostrenie rysów
- Zmętnienie rogówki
- Rozszerzenie źrenic
- Zapadnięcie gałek ocznych
- Spadek ciśnienia
- Osłabienie tętna
- Niemiarowość
- Spadek temperatury
- Przyspieszenie i spłycenie oddechów
- Oddech agonalny (charczenie, rzężenie)

Agonia

- Zespół niewydolności wielonarządowej – MODS (multi-organ disfunction syndrome)

Śmierć

- Śmierć kliniczna – brak oddychania i pracy serca
 - Zachowana aktywność EEG
 - Możliwość reanimacji
- Śmierć biologiczna
 - Brak aktywności EEG
 - Może być zachowana praca serca
 - Brak możliwości reanimacji
- Oznaki śmierci
 - Oziębienie ciała (*frigor*)
 - Stężenie pośmiertne (*rigor*)
 - Bładość (*pallor*)
 - Plamy opadowe (*livores*)
 - Skrzepy krwi (*cruores*)
 - Gnicie/autoliza (*putrefactio/autolysis*)

Hypobioza

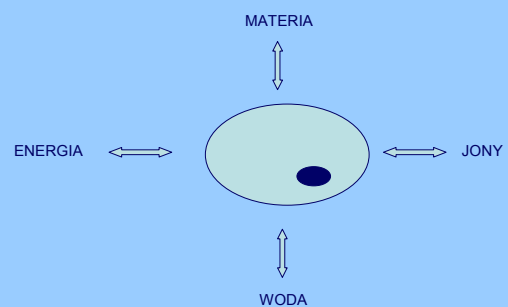
- Letarg
- Hibernacja naturalna
- Hibernacja sztuczna
- Głęboka hypobioza
- Eutanazja

Starzenie

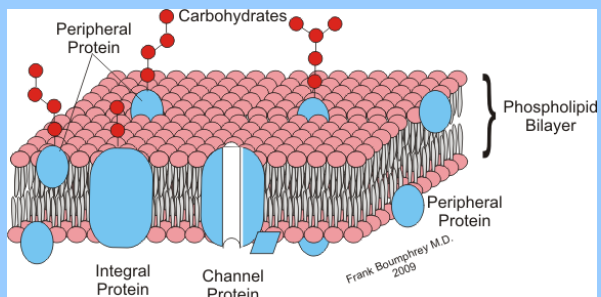
- Zwolnienie tempa przemiany materii
- Zmniejszenie zawartości wody w ciele
- Odkładanie soli mineralnych w tkankach
- Spadek ilości chlorków, żelaza
- Zmniejszenie ilości albumin i globulin
- Podwyższenie ilości lipidów i cholesterolu
- Zmniejszenie zdolności obronnych i adaptacyjnych
- Zmniejszenie wydzielania zewnętrznego i wewnętrznego
- Siwienie i łysienie
- Zaniki tkanek i narządów
- Ostępienie starcze (*dementia senilis*)

Zaburzenia w komórce

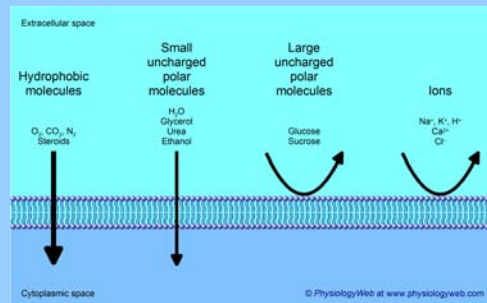
Komórka



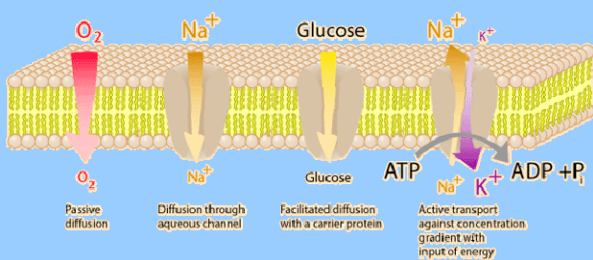
Błona komórkowa



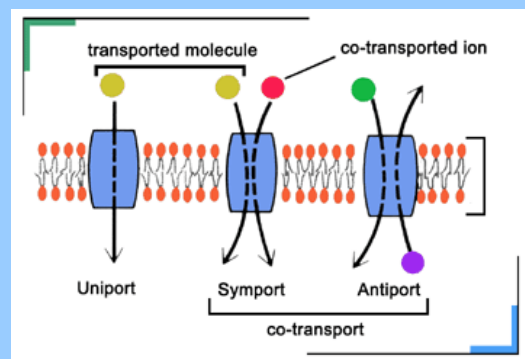
Błona komórkowa



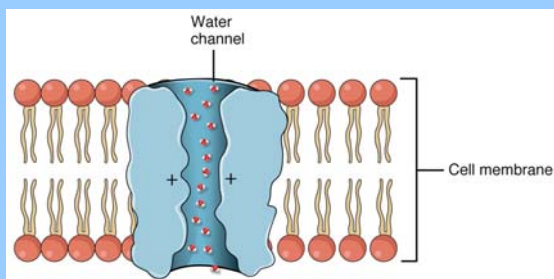
Transport przez błonę komórkową



Transport ułatwiony



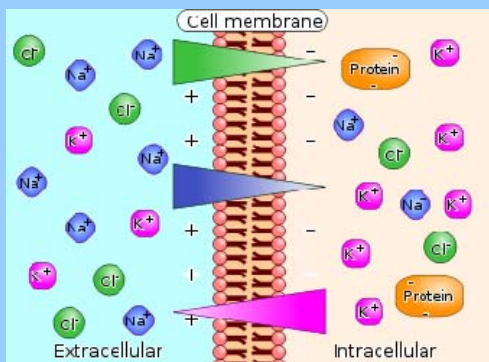
Błona komórkowa



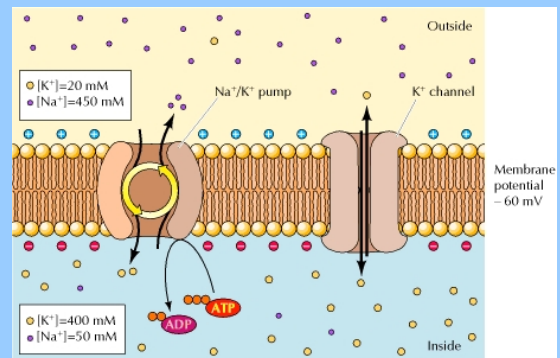
Błona komórkowa

- Oddziela wnętrze komórki od środowiska zewnętrznego
- Kontroluje przemieszczanie się substancji pomiędzy wnętrzem komórki, a środowiskiem zewnętrznym
 - Transport bierny
 - Osmoza
 - Dyfuzja
 - Transport przez kanały
 - Transport ułatwiony
 - Transport wymuszony
 - Endocytoza
 - Egzocytoza

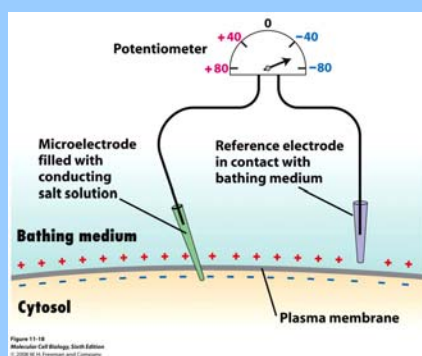
Błona komórkowa



Błona komórkowa



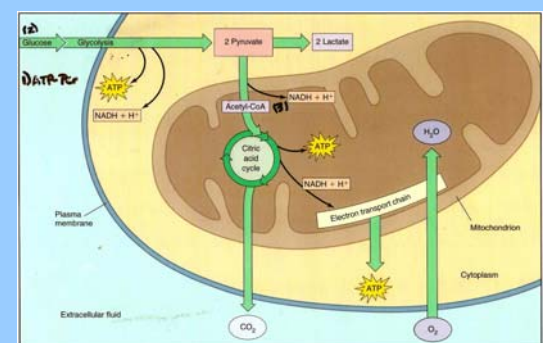
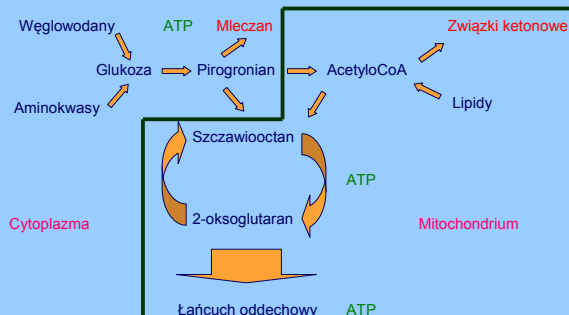
Błona komórkowa

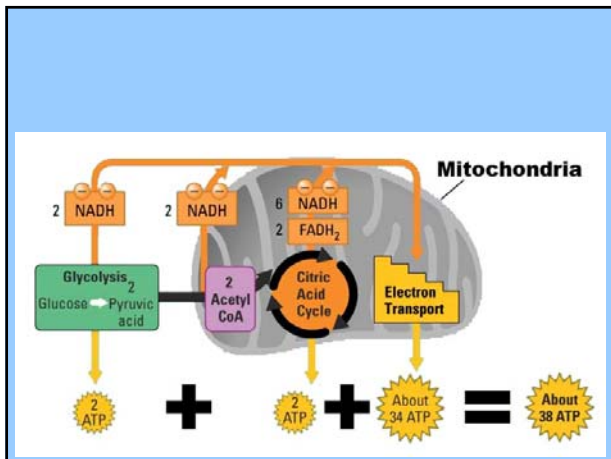


Zaburzenia w komórce

- Zaburzenia w gospodarce energetycznej
- Zaburzenia w przepuszczalności błony komórkowej
- Zaburzenia w gospodarce wodno-elektrolitowej
- Zaburzenie w metabolizmie
 - Białka
 - Tłuszcze
 - Węglowodany

Gospodarka energetyczna





Gospodarka energetyczna

- Źródła energii w komórce
 - Glukoza
 - Metabolizm beztlenowy
 - 2x ATP + mleczan
 - Metabolizm tlenowy
 - 32x ATP + H₂O + CO₂
 - Kwasy tłuszczowe
 - Metabolizm tlenowy
 - 14x ATP + H₂O + CO₂ (na każde dwa atomy węgla łańcucha alifatycznego)
 - » C₁₅H₃₁COOH – 106x ATP
 - Wymaga szczawiooctanu do wejścia w cykl Krebsa
 - Szczawiooctan powstaje z kwasu pirogronowego
 - Nadmiar Acetylo-CoA powoduje jego konwersję do octoocianu i acetonu
 - » ketoza

Gospodarka energetyczna

- ATP
 - ATP ↔ ADP ↔ AMP
 - ATP/AMP – sensor stanu energetycznego komórki
 - 250 g ATP w ciele człowieka
 - Obrót 80 kg/dobę
- Wykorzystanie
 - Cyklaza adenylowa (cAMP)
 - Kinazy (fosfotransferazy)
 - Synteza (białka, kwasy nukleinowe)
 - Transport (pompa sodowo-potasowa, pompa protonowa)
 - Ruch (cytoszkieleł, rzęski, mięśnie gładkie, mięśnie szkieletowe, mięsień sercowy)
 - Neurotransmisja (receptory purynergiczne)
- 60% energii uwalnianej w procesie hydrolizy ATP zamienia się w ciepło

Hipoksja

- Stan, w którym, organizm, lub jego część, jest pozbawiony wystarczającego dopływu tlenu. Stan powstaje w wyniku zaburzeń na każdym z etapów dostawy/wykorzystania tlenu
- Hipoksja
 - Ogólna
 - Miejscowa

Hipoksja

- Niedokrwienie
 - Ogólne – niewydolność krążenie
 - Miejscowe – zator
- Hipoksemia
 - Zaburzenia oddychania
 - Zaburzenia krążenia płucnego
- Zaburzenia w transporcie tlenu
 - Anemia
 - Zatrucie tlenkiem węgla
 - Methemoglobinemia
- Zaburzenia utleniania komórkowego
 - Zatrucie cyjankami

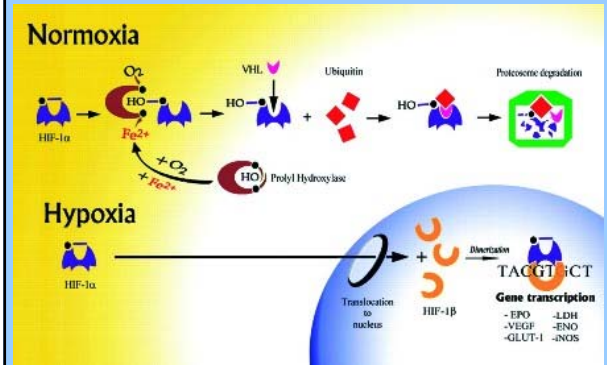
Hipoksja

- Kompensacja na poziomie ogólnoustrojowym
 - Przyspieszenie oddychania
 - Przyspieszenie akcji serca
- Kompensacja na poziomie lokalnym
 - Rozszerzenie naczyń krwionośnych
 - Metabolizm beztlenowy
 - Wytwarzanie kwasu mlekowego

Hipoksja

- Kwasica wewnątrzkomórkowa
- Zmiana potencjału błonowego
- Napływ jonów Na^+ i Ca^{2+}
- Napływ wody
- Obrzęk komórki
- Rozpad cytoszkieletu
- Spadek ilości ATP
- Wzrost rozpadu nukleotydów
- Wzrost produkcji adenozyiny
- Wzrost produkcji hipoksantyny
- Spadek zawartości fosfokreatyny i glutationu
- Uaktywnienie HIF-1alfa (czynnik transkrypcji indukowany hipoksją)

Hypoksja



Adenozyina

- Normalne stężenie – 300 nM
- W warunkach hypoksji – 1200 nM
 - Produkowana w wyniku rozpadu AMP
 - Uwalniana z niedotlenionych komórek do tkanki
- Działa na receptory A_1
 - Zmniejsza tempo przemiany materii
- Działa na receptory A_{2A}
 - Rozszerza tętniczki (małe i średnie)
 - Zwiększa przepływ przez naczynia włosowate
- Rozkładana przez deaminazę adenozynową
 - Erytrocyty
 - Komórki śródbłonna

Kaskada niedokrwienna

- Spadek ilości tlenu
- Spadek produkcji ATP
- Załamanie działania pomp jonowych
 - Wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia Na^+
 - Obrzęk komórki
 - Zakłócenie równowagi jonowej
 - Wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+}
 - Pobudzenie procesów wapniowo zależnych
 - Aktywacja enzymów
 - Fosfolipazy – uszkodzenie błon komórkowych, wzrost przepuszczalności
 - Kaspazy – indukcja procesów apoptotycznych/niekojących
- W centralnym układzie nerwowym indukcja ekscytotoksyczności
- Destabilizacja błony mitochondrialnej – napływ Ca^{2+} do mitochondriów
- Rozpad mitochondriów
 - Uwolnienie cytochromów (cytochrom c)
 - Aktywacja receptora tBid w ścieżce śródplazmatycznej i dalsze uwalnianie Ca^{2+}
 - Aktywacja kaspaz komórkowych
 - Aktywacja apoptozy
- Apoptoza/Martwica komórki
- Uszkodzenie reperfuzyjne

Hipoksja

- Aktywacja komórek śródbłonna
 - Apyraza śródbłonkowa (CD39)
 - 5'-ekto-nukleotydaza (CD73)
 - Receptor adenozynowy A_{2B}
- Degradacja ATP do hypoksantyny
- Przekształcenie dehydrogenazy hypoksantynowej do oksydazy ksantynowej
 - Dehydrogenaza hypoksantynowa utlenia hypoksantynę do ksantyny używając NADP
 - Oksydaza ksantynowa utlenia hypoksantynę używając tlenu z wytworzeniem reaktywnych form tlenu
- Hipoksja uniemożliwia utlenianie hypoksantyny i powoduje jej akumulację

Uszkodzenie reperfuzyjne

- Powrót ukrwienia powoduje
 - Gwałtowne utlenianie hypoksantyny
 - Produkcja reaktywnych form tlenu (ROS)
 - Produkcja ksantyny i kwasu moczowego
 - Wzrost poziomu wapnia
 - Napływ jonów wapnia do komórki
 - Indukcja apoptozy
- Rola ROS
 - Uszkodzenie błon komórkowych w procesie peroksydacji lipidów
 - Aktywacja fosfolipazy A_2 i produkcja eikozanoidów
 - Aktywacja i chemotaksja leukocytów
 - Adhezja leukocytów przez indukcję czynnika NFkappaB
 - Indukcja stanu zapalnego

Uszkodzenie reperfuzyjne

- Skutki
 - Zaburzenia funkcjonalne
 - Porażenie kardiomiocytów
 - Arytmie
 - Obrzęk mózgu
 - Załamanie barier jelitowych
 - Niewydolność nerek, wątroby
 - Brak powrotu perfuzji
 - Stan zapalny
 - Martwica tkanek
 - Zespół niewydolności wielonarządowej (MODS)

Zaburzenia elektrolitowe

- Hyperkaliemia
 - Otwarcie kanałów sodowych bramkowanych napięciem
 - Depolaryzacja błony komórkowej
 - Otwarcie kanałów potasowych
 - Komórka wchodzi w stan refrakcji
- Objawy
 - Złe samopoczucie
 - Osłabienie mięśniowe
 - Niemierność serca
 - Zatrzymanie akcji serca
- Przyczyny
 - Zaburzenia wydalania
 - Niewydolność nerek
 - Zaburzenia hormonalne
 - Niektóre leki
 - Zwiększone uwalnianie z tkanek
 - Oparzenia
 - Martwica mięśni
 - Masywna hemoliza
 - Intensywna praca mięśni

Zaburzenia elektrolitowe

- Hypokaliemia
 - Hyperpolaryzacja błony komórkowej
 - Zmniejszenie pobudliwości komórki
- Objawy
 - Osłabienie mięśni
 - Skurcze mięśniowe
 - Osłabienie odruchów
 - Porażenia wiotkie
 - Zaparcia
- Przyczyny
 - Wymioty
 - Biegunki
 - Zaburzenia hormonalne
 - Niektóre leki

Zaburzenia elektrolitowe

- Hyperkalcemia
 - Blokują kanały sodowe w błonach komórkowych
 - Zmniejsza pobudliwość komórek
- Objawy
 - Zmniejszenie napięcia mięśni gładkich i poprzecznie prążkowanych
 - Zaparcia
 - Zaburzenia świadomości

Zaburzenia elektrolitowe

- Hypokalcemia
 - Zwiększenie pobudliwości kanałów sodowych
 - Zwiększenie pobudliwości nerwowo-mięśniowej
- Objawy
 - Tężyca
 - Skurcz krtani i/lub oskrzeli
 - Drgawki
 - Arytmia
 - Przyspieszenie tętna

Zaburzenia syntezy i rozkładu

- Zaburzenia rozkładu
 - Niedobory witaminowe
 - Genetycznie warunkowane wady metabolizmu
 - Choroby spichrzeniowe
- Zaburzenia syntezy
 - Niedobory witaminowe
 - Genetycznie warunkowane wady metabolizmu
 - Kolagenozy

Zatrucia

- Trucizny protoplazmatyczne
 - Nie mają jednego określonego punktu uchwytu
 - Fluor – inhibitor fosfataz
 - Metale ciężkie – blokują – grupy –SH
 - Alkohole – działanie odwadniające i precypitujące białka
- Blokery łańcucha oddechowego
 - Cyjanki
 - Siarkowodór
 - Dinitrofenol
- Detergenty
 - Rozbijają błony komórkowe

Zmiany wsteczne

- Zanik
- Zwrodnienie
 - Wewnątrzkomórkowe
 - Z. mięsiste
 - Z. tłuszczowe
 - Z. węglowodanowe
 - Zewnątrzkomórkowe
 - Szkliste
 - Skrobiowate
 - Śluzowate
 - Włóknkowe
- Martwica
 - Skrzepowa
 - Rozplywna
 - Zgorzel
 - Sucha
 - Wilgotna
 - Gazowa
- Dystrofia

Zmiany wsteczne

- Zaburzenia w rogowaceniu
 - Hyperkeratoza
 - Hypokeratoza
 - Parakeratoza
 - Dyskeratoza
- Zaburzenia w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej
 - Otłuszczenie
 - Otyłość
 - Wychudzenie

Zmiany postępowe

- Przerost
- Rozrost
- Przetwarzanie
 - Metaplazja
 - Anaplazja
 - Dysplazja
- Odrost
- Naprawa
 - Gojenie się ran

Nowotwory

- Hipokrates – rak (carcinoma) jako wyniszczająca choroba uzewnętrzniająca się guzem i prowadząca do śmierci
- Choroba wielokomórkowego organizmu
 - Nadmierny, niekontrolowany rozrost komórek
 - Zaburzenia różnicowania i dojrzewania komórek prowadzące do pojawienia się komórek odmiennych od prawidłowych
 - Zdolność do niszczenia otaczających tkanek (inwazyjnego wzrostu) i tworzenia odległych ognisk
 - Zmiany ogólnoustrojowe prowadzące do zmian metabolicznych, upośledzenia układu immunologicznego i wyniszczenia organizmu

Nowotwory

- Nowotwory łagodne
- Nowotwory złośliwe

Wpływ nowotworu

- Neoangiogeneza
 - Wzrost ekspresji VEGF
 - Spadek ekspresji endogennego inhibitora angiogenezy TSP-1 (trombospondyna 1)
- Aktywacja układu krzepnięcia
 - Ekspresja czynnika tkankowego (TF) na komórkach nowotworowych
 - Wiązanie TF z czynnikiem VII
 - Zwiększone ryzyko
 - Zakrzepicy żył
 - Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC)
 - Zespół Trousseau (cancer coagulopathy)

Wpływ nowotworu

- Zespół rozpadu guza
 - Uwalnianie – fosforu i potasu
 - Kwasica metaboliczna
 - Uwalnianie puryn
 - zwiększone stężenie kwasu moczowego
 - Niewydolność nerek
 - Wytrącanie się w nerkach kwasu moczowego i innych metabolitów

Wpływ nowotworu

- Wyniszczenie nowotworowe
 - Gorączka
 - Wydzielanie TNFalfa
 - Utrata kondycji
 - Utrata wagi
 - Niedokrwistość
 - Wydzielanie TNFalfa
 - Interferon gamma
 - Interleukina 1
- Choroba terminalna

Wpływ nowotworu

- Zespoły paraneoplastyczne
 - Hormonalna aktywność komórek guza
 - Ortotropowa – wydzielanie hormonu przez komórki guza narządu pierwotnego
 - Rak tarczycy
 - Gruczolak tarczycy
 - Heterotropowa – wydzielanie hormonu przez komórki guza w innym narządzie
 - Rak płaskonabłonkowy płuc
 - Rak drobnokomórkowy płuc
 - Pobudzanie układu immunologicznego
 - Komórki nowotworu wykazują ekspresję obcych dla siebie, ale NORMALNYCH dla INNYCH tkanek antygenów
 - Reakcja układu immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym powoduje również niszczenie tkanek prawidłowych

Wpływ nowotworu

- Zespoły paraneoplastyczne
 - Hyperkalcemia
 - Nowotwory nerek, płuc, jajnika
 - Wydzielanie parathormonu
 - Hypoglikemia
 - Nowotwory trzustki, wątroby, płuc
 - Wydzielanie insuliny
 - Zespół Cushinga
 - Nowotwory trzustki, płuc
 - Wydzielanie ACTH
 - Zaburzenia krążeniowe
 - Nowotwory trzustki, żółtaczka
 - Wydzielanie serotonin i bradykininy
 - Policytemia
 - Nowotwory nerek, wątroby
 - Wydzielanie erytropoetyny
 - Zakrzepica żył
 - Nowotwory płuc, gruczołu krokowego, białaczka szpikowa
 - Aktywacja układu krzepnięcia
 - Hyperwolemia i hyponatremia
 - Nowotwory płuc, mózgu
 - Wydzielanie wazopresyny
 - Rozgowienie ciemne (acanthosis nigricans)
 - Nowotwory płuc, żółtaczka, macicy
 - Wydzielanie EGF + reakcja immunologiczna
 - Osteomalacja
 - Hemangioma
 - PTHrP (czynniki wzrostu fibroblastów 32)
 - Paraneoplastyczne uszkodzenie mózgu
 - Nowotwory płuc, jajnika, ciemna złośliwa
 - Reakcja cytotoksyczne przeciwko komórkom piramidalnemu mózgu

Wpływ nowotworu

- Zespoły paraneoplastyczne
 - Zaburzenia nie związane z uciskiem tkanek guza na otaczające struktury
 - Wywołane przez czynniki humoralne wytwarzane przez komórki nowotworowe
 - Hormony
 - Cytokiny
 - Wywołane reakcjami immunologicznymi przeciwko antygenom na komórkach nowotworowych
 - Komórki nowotworowe wytwarzają antygeny obcokankowe
 - Układ immunologiczny wytwarza przeciwciała dla tych antygenów
 - Przeciwciała uszkadzają normalne komórki