

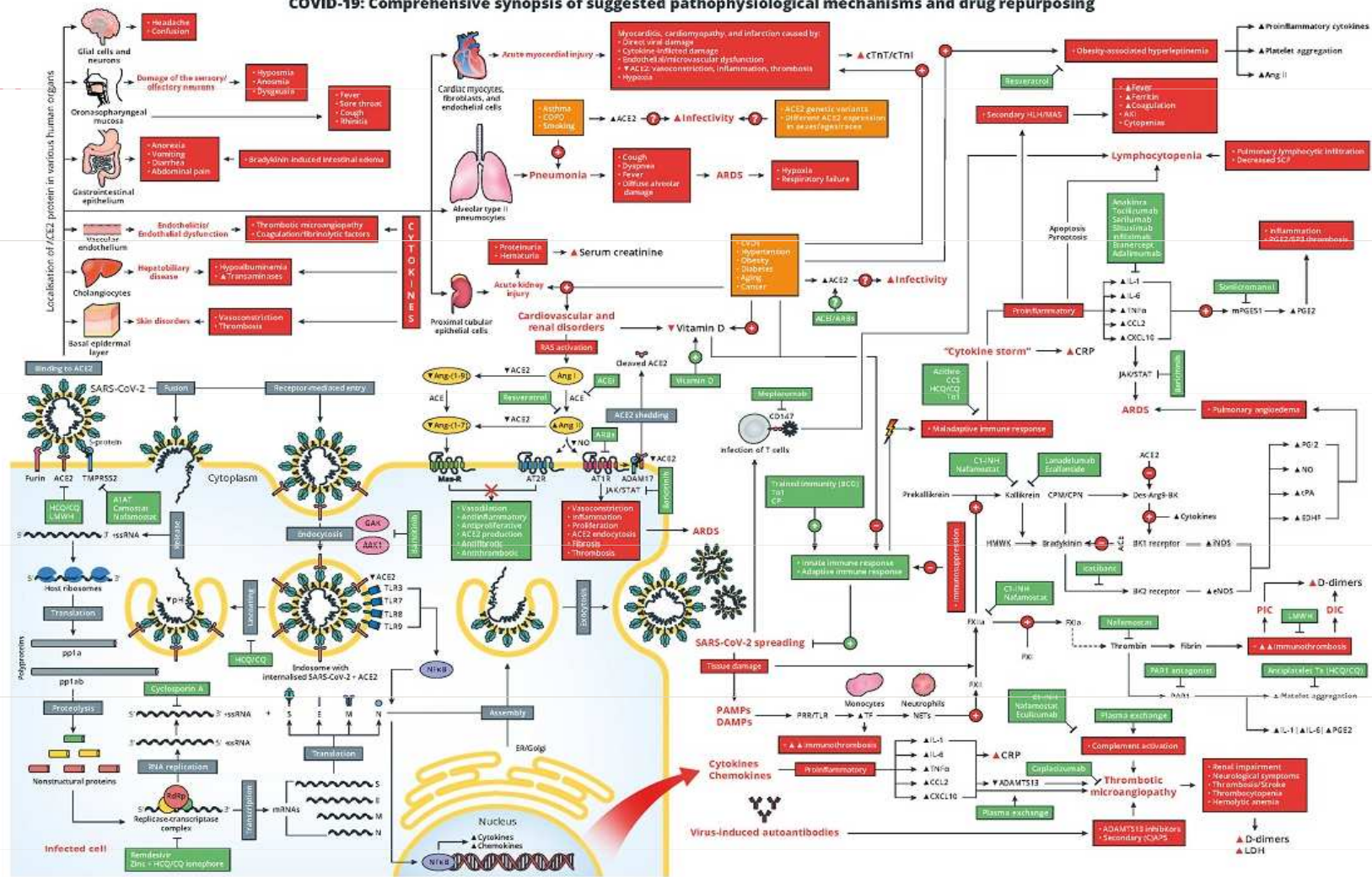
MUNI
SCI

Zápatí prezentace

NORMALITA VE ZDRAVÍ A NEMOCI

JULIE DOBROVOLNÁ + JAN KUČERA

COVID-19: Comprehensive synopsis of suggested pathophysiological mechanisms and drug repurposing



Patofyziologie, fyziologie

- Proč dochází ke vzniku onemocnění?
- Jakým způsobem dochází ke vzniku onemocnění?
- Jak se jedinci mezi sebou liší z hlediska rizika vzniku onemocnění nebo vlastního procesu patogeneze nemoci?
- Dá se to měřit? Jak se to dá měřit?

Historický exkurz

- Vztah mezi funkcí a strukturou studoval již Aristoteles
- Galén prováděl první experimenty s cílem pochopit funkci těla, je také označován za „otce fyziologie“
- Prvním fyziologem „moderního typu“ byl William Harvey, který v 17. století popsal krevní oběh
- Claude Bernard (1813-1878) představil koncept vnitřního prostředí lidského těla, zavedl zaslepené experimenty

Teleologie

Teleologicky:

Co je cílem? Co je funkcí?

Proč to existuje?

Proč to musí probíhat?

Mechanisticky:

Jaké procesy se účastní?

Jak to funguje

Fyziologie virů

Fyziologie bakterií

Rostlinná fyziologie

Fyziologie živočichů

Fyziologické člověka

Klinická fyziologie

Experimentální fyziologie

Atd

Patofyziologie

Patologická fyziologie

Experimentální

Klinická = klinická fyziologie:

bádá za klinických podmínek

metody: - funkční diagnostika

- klinická diagnostika

- epidemiologické metody

Lidská osoba je komplexní „systém“, „složený“ z hierarchicky uspořádaných subsystémů → hierarchie úrovní studia (např. hypertenze):

- Patologická fyziologie
- Psychosomatika
- Sociální lékařství

Normalita zdraví a nemoci

- 1. Definice zdraví
- 2. Definice nemoci
- 3. Rozpoznávání zdraví a nemoci
- 4. Patologie vznikající uvnitř homogenního souboru
- 5. Srovnání alternativního a kontinuálního modelu
nemoci
- 6. Koncepce normality a její úloha v diagnostice

Definice

O zdraví a nemoc se zajímá nejen medicína, ale i “filozofie prosperity”

- Označení za nemocného může mít pro jednotlivce osudné důsledky a v kolektivním měřítku značný sociální dopad
- Jakýkoliv zákon o zdravotní péči předpokládá definici "zdraví"
- Také patologie musí definovat oblast své působnosti

Př.: *chápání homosexuality* prošlo vývojem: zločin - retardace vývoje osobnosti – 1973 v USA vypuštěna ze seznamu psychiatrických poruch (řídka varianta, “anomálie”)

Definice zdraví podle hierarchické úrovně

Normalita biologická (tělesná): Objektivizovatelný celek nerušeně probíhajících, autonomních fyziologických a biochemických funkcí jednotlivých orgánových systémů a látkových procesů. "Nerušená funkce" ovšem znamená bezchybné směřování k cíli a přitom se neříká, co je cílem organismu; cíle svého života však známe my jako vědomé, prožívající bytosti

Normalita psychologická: Vyvážený výsledek přiměřeného sebevědomí a sebejistoty, spontaneity a vzrušivosti, realistického vztahu k životním cílům a realistických individuálních přání, schopnosti se poučit a sociability

Normalita sociologická: Nerušená výstavba a přestavba individuální a sociální skutečnosti s cílem splnit úlohy a role v rámci daného sociálního systému

Normalita duchovní: Rozvoj objektivit a rozumu, nezávislosti a nalezení identity, schopnosti milovat a kreativity

Normalita z hlediska práva: Schopnost pracovat, nepotřebnost péče, nepřítomnost "nenáležitých" stavů duše a těla

“Ekologická” definice WHO: Stav dokonalé tělesné, duševní a sociální pohody (*wellbeing*), nikoliv pouze nepřítomnost nemoci a neduživosti (*infirmity*). Tato definice je utopická, sugeruje všemohoucnost lékaře a vyvolává nepodložené očekávání, že totální subjektivní a objektivní “pohoda” je trvale uskutečnitelná. Vede ke kladení nespelnitelných nároků na medicínu, nejen ve smyslu maximálního vynaložení všech prostředků, ale i ve smyslu její kompetence ve všech životních otázkách, poněvadž jako nemoc je chápána každá forma potřeby pomoci a její odstranění jako úloha lékaře. Poněvadž WHO ukládá státům popř. veřejnosti uskutečňování a převzetí záruk za toto utopické zdraví, stává se zdraví sociální normou, kterou má stát nejen zaručovat, ale příležitostně i vynucovat - místo aby byla přenechána osobní (spolu)zodpovědnosti jednotlivce

Světová zdravotnická organizace WHO

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

1982: WHO: Zdraví pro všechny

- „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 zvládání 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.

Definice nemoci

Nemoc lze chápat jako kontradikci vůči zdraví = alternativní model.
Nebo jen kontrárnost vůči zdraví; mezi oběma póly (ideální zdraví a těžký klinický průběh nemoci) je pak přechodné pásmo

Ukázka definice nemoci (Buchborn): Nemoc je "necítění se dobře" v důsledku subjektivní případně objektivní tělesně duševní újmy, s nebo bez subjektivní, medicínské nebo sociální potřeby pomoci, v důsledku poruch v harmonické součinnosti jednotlivých funkčních součástí a subsystémů organismu

Tradičně se rozlišují různé aspekty nemoci:

- aspekt nemocného: **churavost (aegritudo, illness)**
- aspekt lékaře - objektivní nález: nemoc ve smyslu objektivní klasifikace (**nosos, disease**)
- aspekt sociálního okolí: stav nouze a potřeby nemocného ("role nemocného")
- v lékařské praxi souběh všech tří aspektů nemoci ("morbus")

Subjektivně se nemoc ("illness") pociťuje jako "být nemocný", tj. jako individuální zážitek poruchy "cítění se", jako "necítění se dobře", jako pocit churavosti, utrpení, ohrožení, strachu, starosti a bolesti, vratkosti a nevykonnosti, selhání a "jinakosti". Všechno dohromady ústí do sociální a medicínské potřeby.

Objektivně rozpoznává lékař nemoc ("disease") podle příznaků porušené struktury a funkce, nezávisle na tom, jsou-li subjektivně vnímány i pacientem. Představy a koncepty lékaře i nemocného jsou v úzké spojitosti s dobovými sociálními a ekonomickými podmínkami a světonázorovými proměnami.

Pojem nemoci i zdraví je tak zároveň přírodním i kulturním fenoménem

Tzv. **teorie nemoci**

jsou kompaktní všeobecné vysvětlovací pokusy nemocí. Dodnes však splňují nanajevýš kritéria hypotéz, nikoliv teorií. Téměř všechny absolutizují určitý aspekt nemoci nebo nějaké strukturní komponenty života (celulární patologie Virchovova, nervizmus Speranského a Pavlovův, zátěžová teorie Selyeho). Ve skutečnosti určují charakter nemoci všechny úrovně organizace těla.

Nemoc a účelnost těla:

Princip **teleonomie**, tj. zaměřenosti na cíl, neplatí v těle absolutně, nýbrž jenom v určité konkrétní biologické souvislosti. Může se dokonce stát patogenetickým principem, jako v případě autoimunitních nemocí. Tělo jako celek, ale ani jeho jednotlivé orgány a funkce, nemohou být optimalizovány ve všech aspektech současně (tzv. **omezení**, “constraints”)

Nemoc

- Nemoc se vnímá **subjektivně**, tj. jako individuální zážitek poruchy „cítění se“ nebo „necítění se dobře“, jako pocit churavosti, utrpení, ohrožení, strachu, starosti a bolesti, nevykonnosti, selhání.
- **Objektivně** rozpoznává nemoc lékař podle příznaků porušené struktury a funkce, a to i nezávisle na tom, jsou-li subjektivně vnímány i pacientem.

Stadia rozvoje nemoci

- *Prodromy*
- *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)

Příčiny nemoci

- Fyzikální
- Chemické
- Biologické
- Sociální?
- Psychologické?

Stádia nemoci

- Chronické onemocnění: stadia
- *Remise*- zlepšení až vyhojení
- *Exacerbace*- nové vzplanutí

Kvalitativní versus kvantitativní znaky

- ***Kvalitativní znaky*** představují alternativu (rozštěp patra)
- ***Kvantitativní znaky*** (čitelné-např. počet prstů, 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**

Alternativní versus kontinuální model nemoci

- Alternativní model:

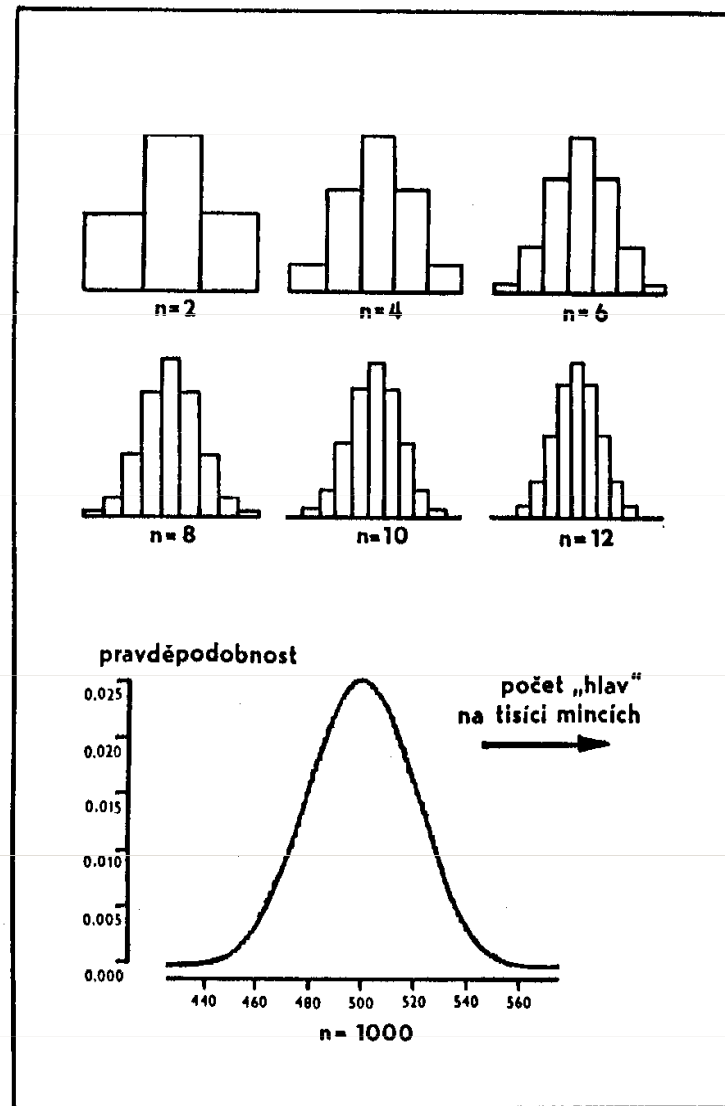
- ✓ "Vše nebo nic,,
- ✓ Vliv "velkého" faktoru \Leftrightarrow heterogenní soubor příčin
- ✓ Samostatné distribuce kvalitativních znaků
- ✓ Zájem kurativní medicíny

- *Kontinuální model:*

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

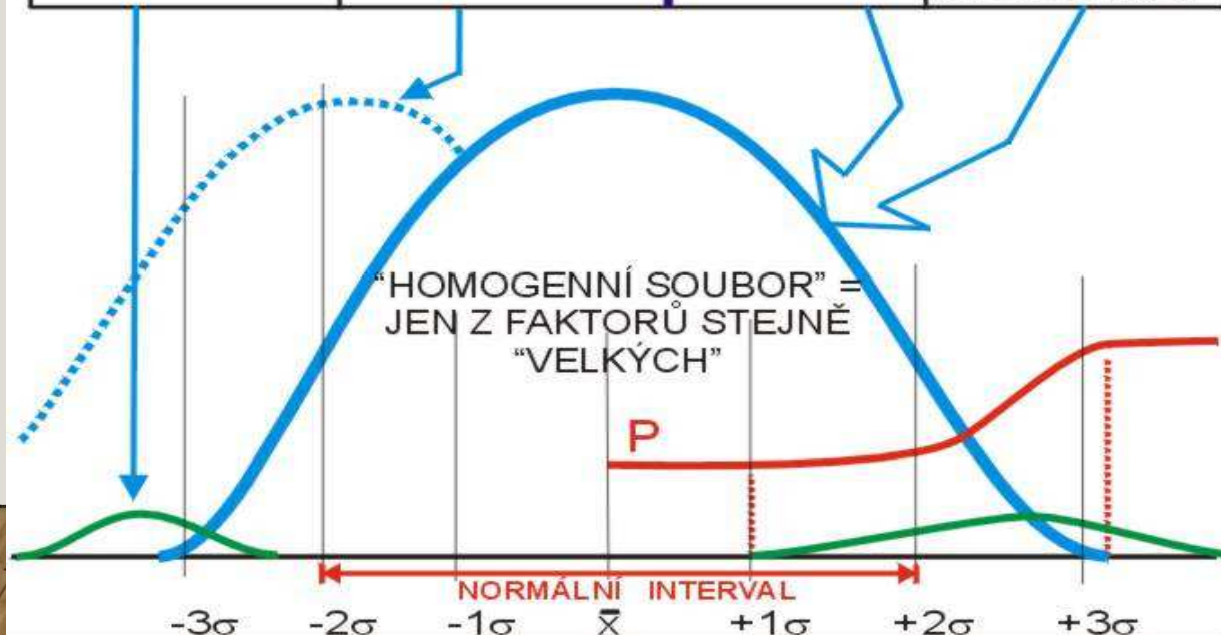
Nejjednodušší (binomický) model vzniku zvonovité, popř. “normální” distribuce.

Normální distribuce vzniká, sečítá-li se vliv nekonečně mnoha nekonečně malých faktorů vytvářejících danou proměnnou veličinu (výšku těla, dlouhověkost...)

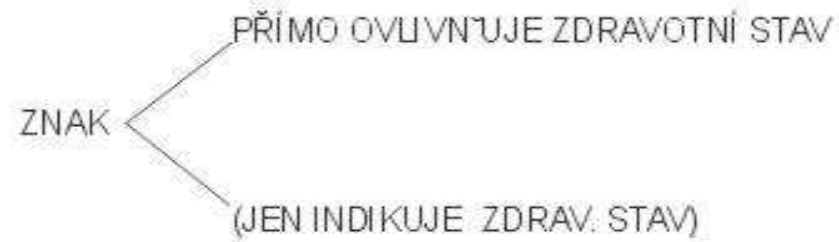


FAKTORY

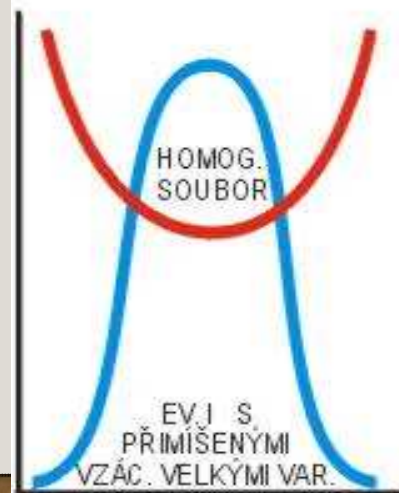
VELKÉ		MALÉ	
VZÁCNÉ (NEVLIVNÉ)	BĚŽNÉ (VELMI VLIVNÉ)	VZÁCNÉ (ZANEDBAT.)	BĚŽNÉ (VLIVNÉ)
ŘÍDKÉ VELKÉ ÚRAZY, INTOXIKACE, INFEKCE	ŠKODLIVÉ VLIVY PŮSOBÍCÍ NA VELKÉ ČÁSTI POPULACE	NEZAJÍMAVÉ	BĚŽNÉ VLIVY GEOGR. PROSTŘEDÍ, STRAVA, POHYBOVÁ AKTIVITA
VZÁCNÉ ALELY ↓ MONOGENÍ NEMOCI EV. NEUTRÁLNÍ	(BĚŽNÉ ALELY) ↓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



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

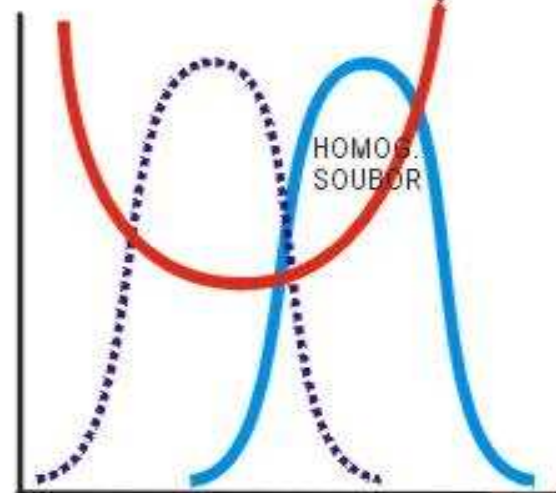


ROVNOVÁHA S
PROSTŘEDÍM



HTK

NEROVNOVÁHA S
PROSTŘEDÍM



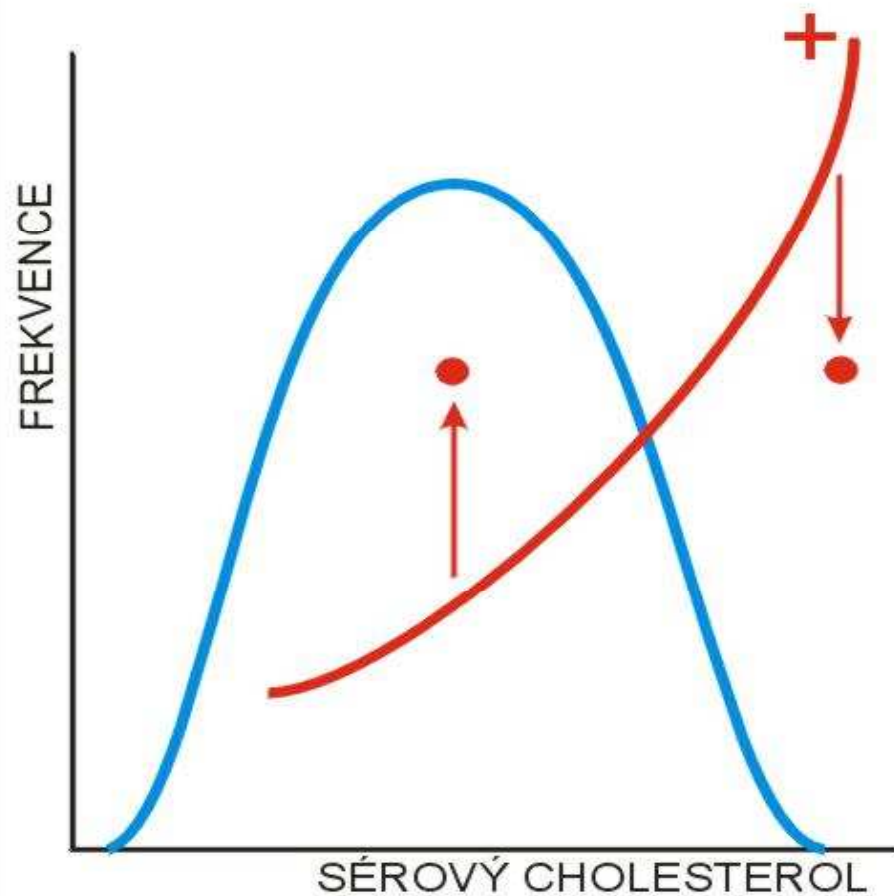
Cholesterol, TK

Zdravotně (= adaptačně) významné vlastnosti jsou v populaci pod **selekčními tlaky**.

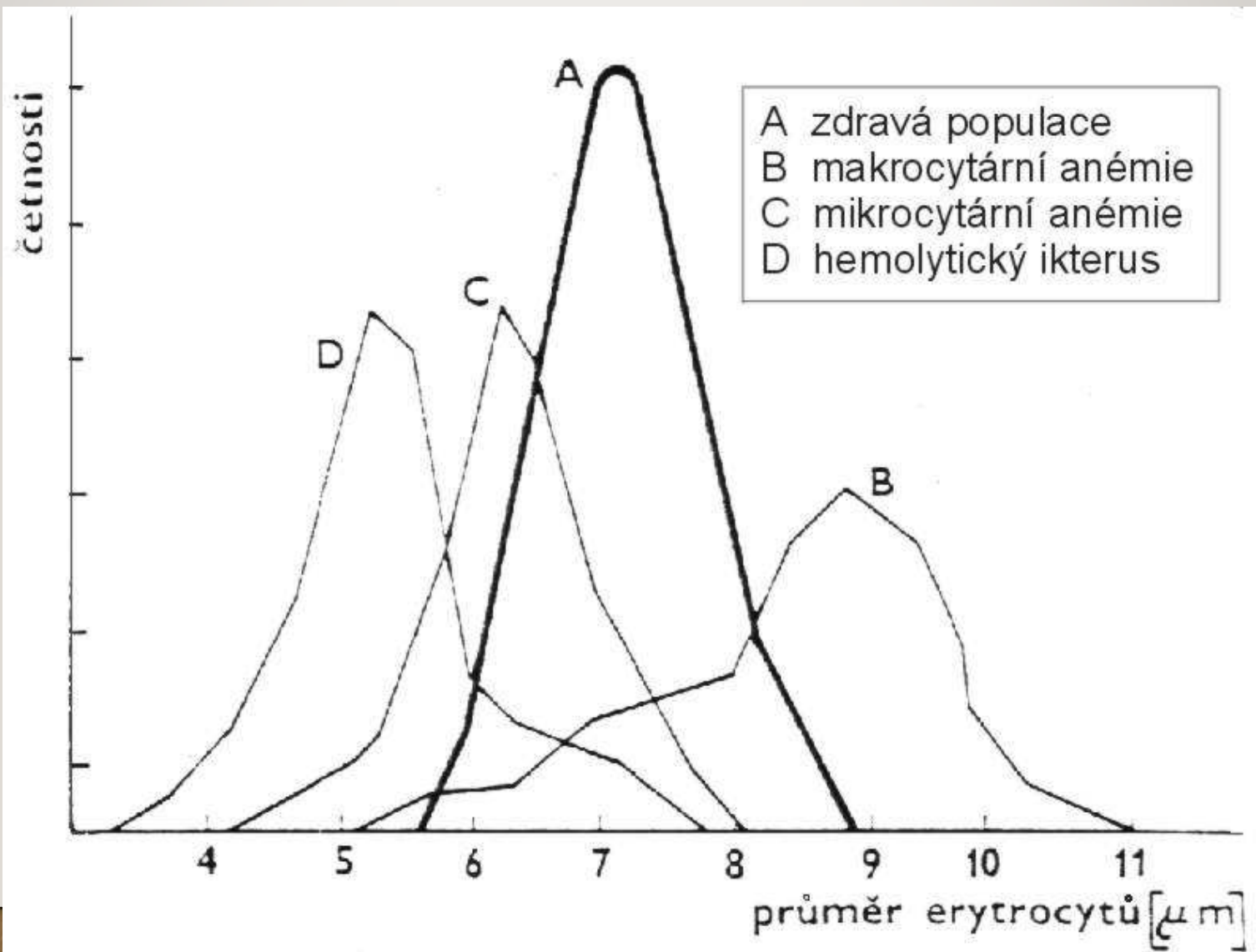
Při změně podmínek se populace může dočasně dostat mimo adaptační optimum – typicky u tzv. civilizačních nemocí

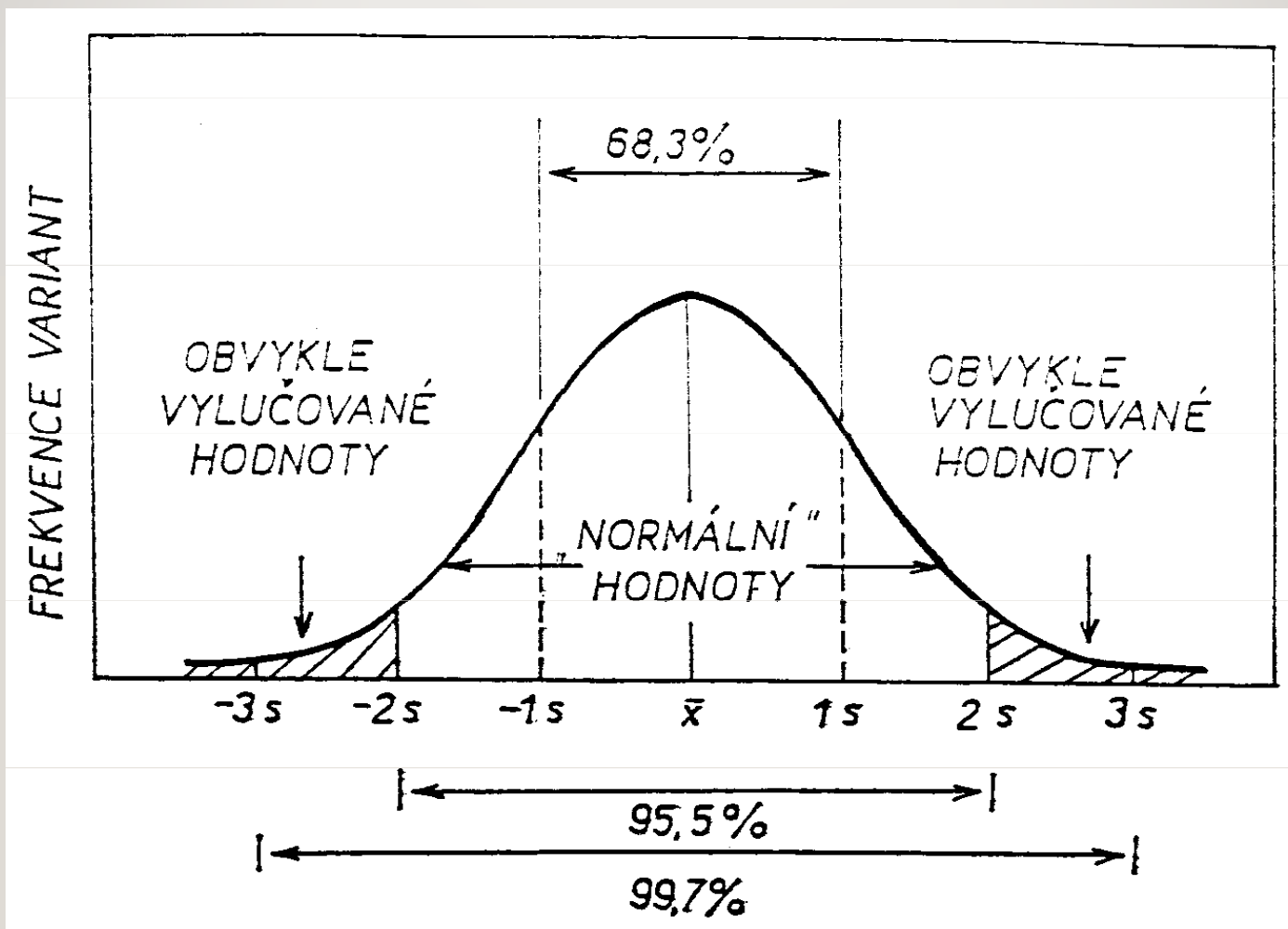
- Pokud není populace příliš daleko od optima v daném znaku, vzniká **U křivka** (symetrické okolo nejčastější hodnoty v populaci- např. mortalita v závislosti na hematokritu),
- Pokud je populace vzdálenější od optima v daném znaku, vzniká **J křivka** (posunutá mimo nejčastější hodnotu znaku v populaci (např. morbidita v závislosti na hladinách cholesterolu)

EXISTENCE EUFUNKČNÍCH EXTRÉMŮ A
DYSFUNKČNÍCH PRŮMĚRNÝCH HODNOT
PLYNE ZE SKRYTÝCH PARAMETRŮ
ORGANIZMU



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.





Způsob určování referenčního ("normálního") intervalu

Poloha pacienta za okrajem referenčního intervalu... může znamenat:

- 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
- Eufunkční extrém
- Skutečně patologickou hodnotu daného znaku

Homeostáza

- „**Milieu interier**“: udržování stálého složení tělesných tekutin
- Význam pozitivních a negativních zpětných vazeb
- Regulační smyčky: Receptor-vstup informace do kontrolního systému-výstup vedoucí do efektorového systému
- Integrace různých systémů spolupracujících na jedné funkci (pH jako spolupráce krevního, dýchacího kardiovaskulárního a vylučovacího systému)
- Udržení relativně stabilních vnitřních podmínek v kontinuálně se měnícím prostředí
- Dynamický rovnovážný stav

Dějiny pojmu normálnosti:

V antice a renesanci "normální" často ve smyslu "naturalis", a to opět ve smyslu průměrnosti, ale *zároveň* ve smyslu ideálu zdraví, čili dvojznačnost.

18. a 19. stol.: pojem zdraví byl nahrazen pojmem normálnosti - věda se pozitivizovala a zbavovala hodnoticích prvků

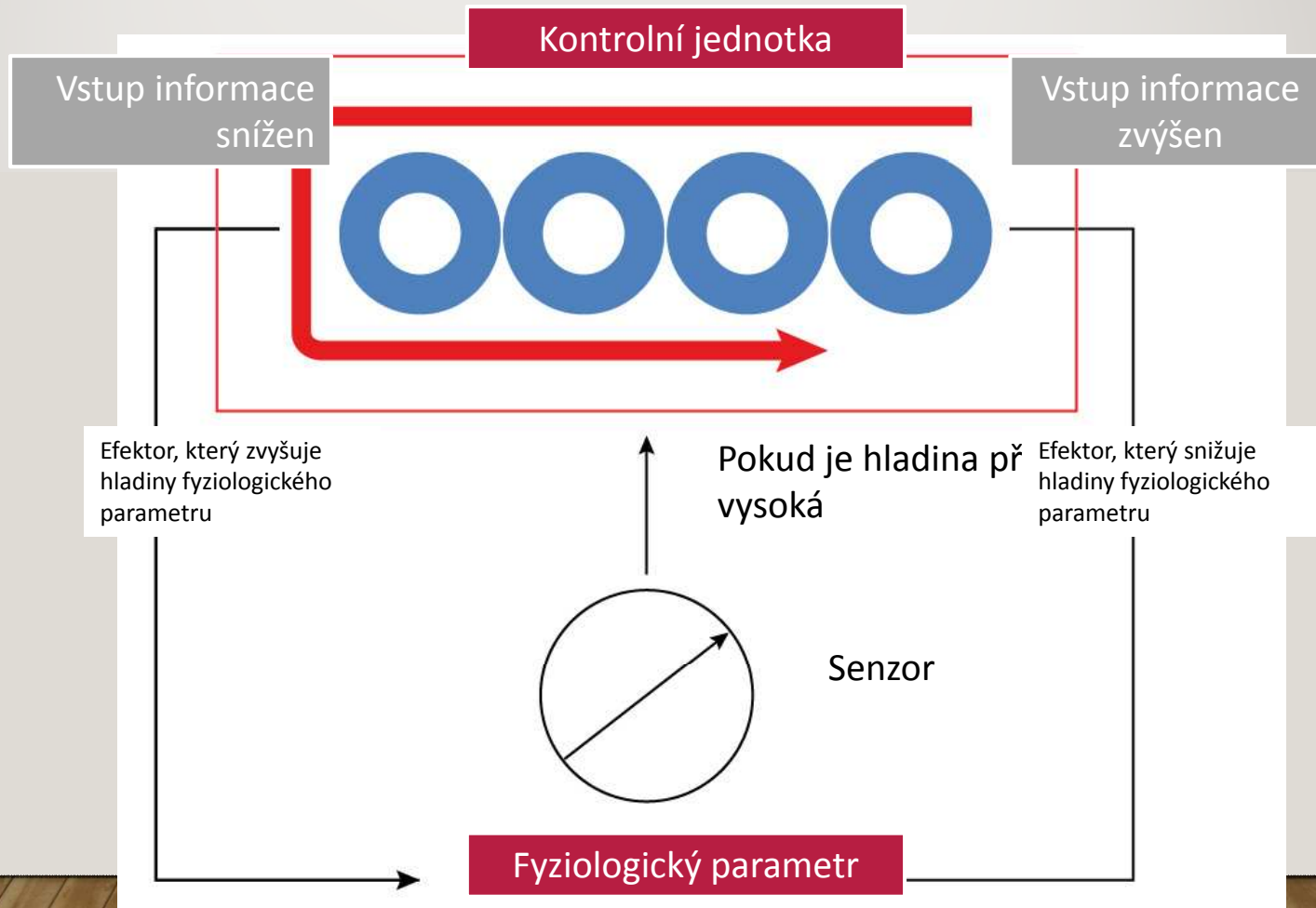
Anomální je odvozeno z řec. ANOMALÓS = nerovný, je to deskriptivní termín, *funkčně nevýznamná odchylka* od druhového typu, základ individuální odlišnosti

Anormální je důsledek mylného odvozování termínu "anomální" z řec. NÓMOS = lat. norma, čímž se stal z deskriptivního normativní pojem. "Anormální" tedy značí *patologický, chorobný*

Referenční interval je použitelný jen v alternativním modelu; i tam však neříká mnoho bez znalosti rozložení alternativ. Sám termín "normální" ve smyslu "častý" (a nikoliv třeba "optimální") se dá použít jen pro alternativní situace

Homeostáza procesy

- Kontrolní mechanismy
- Všechny kontrolní mechanismy mají alespoň tři složky:
 - Receptor-senzor
 - Kontrolní centrum
 - Efektor



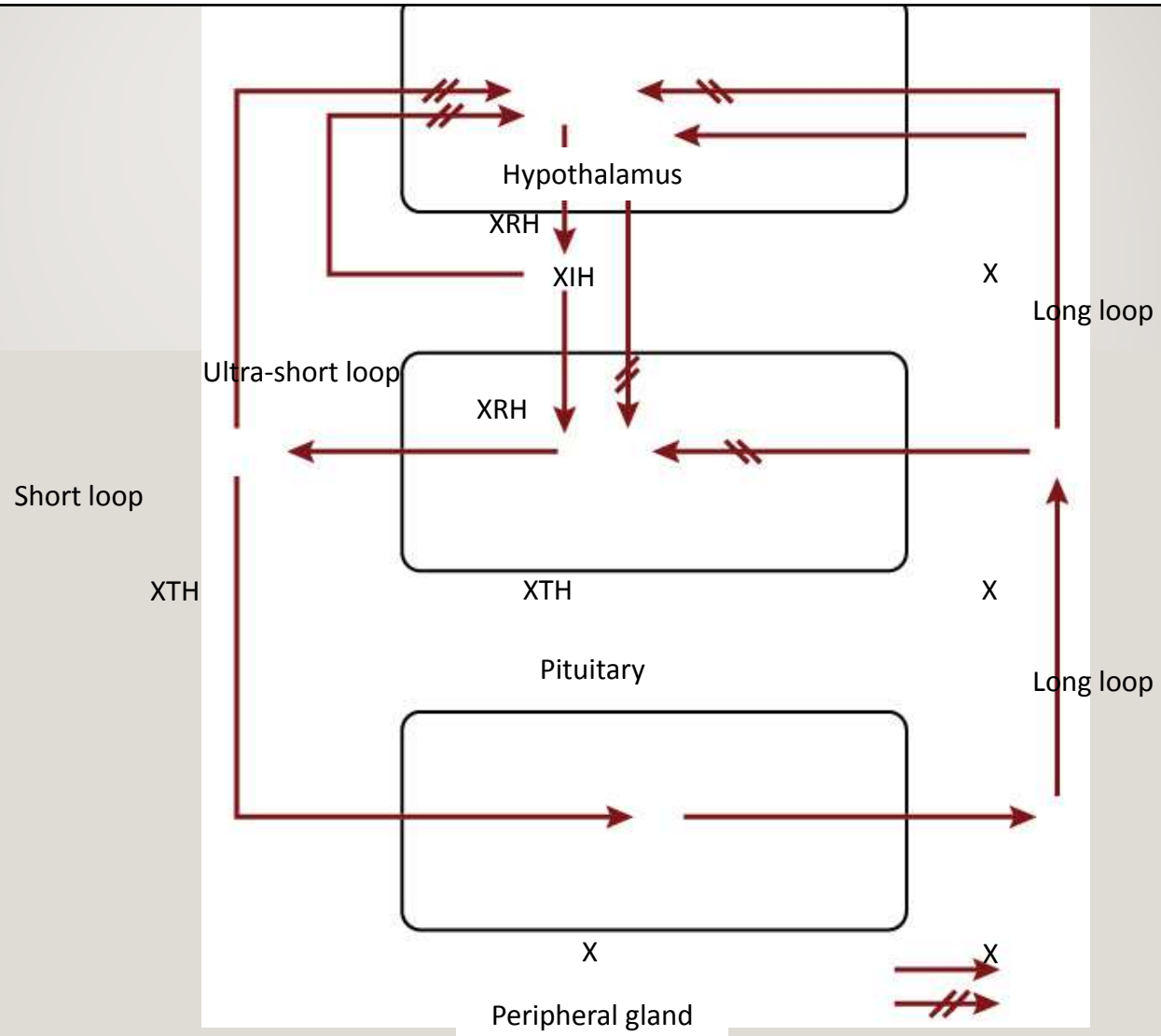
Homeostáza

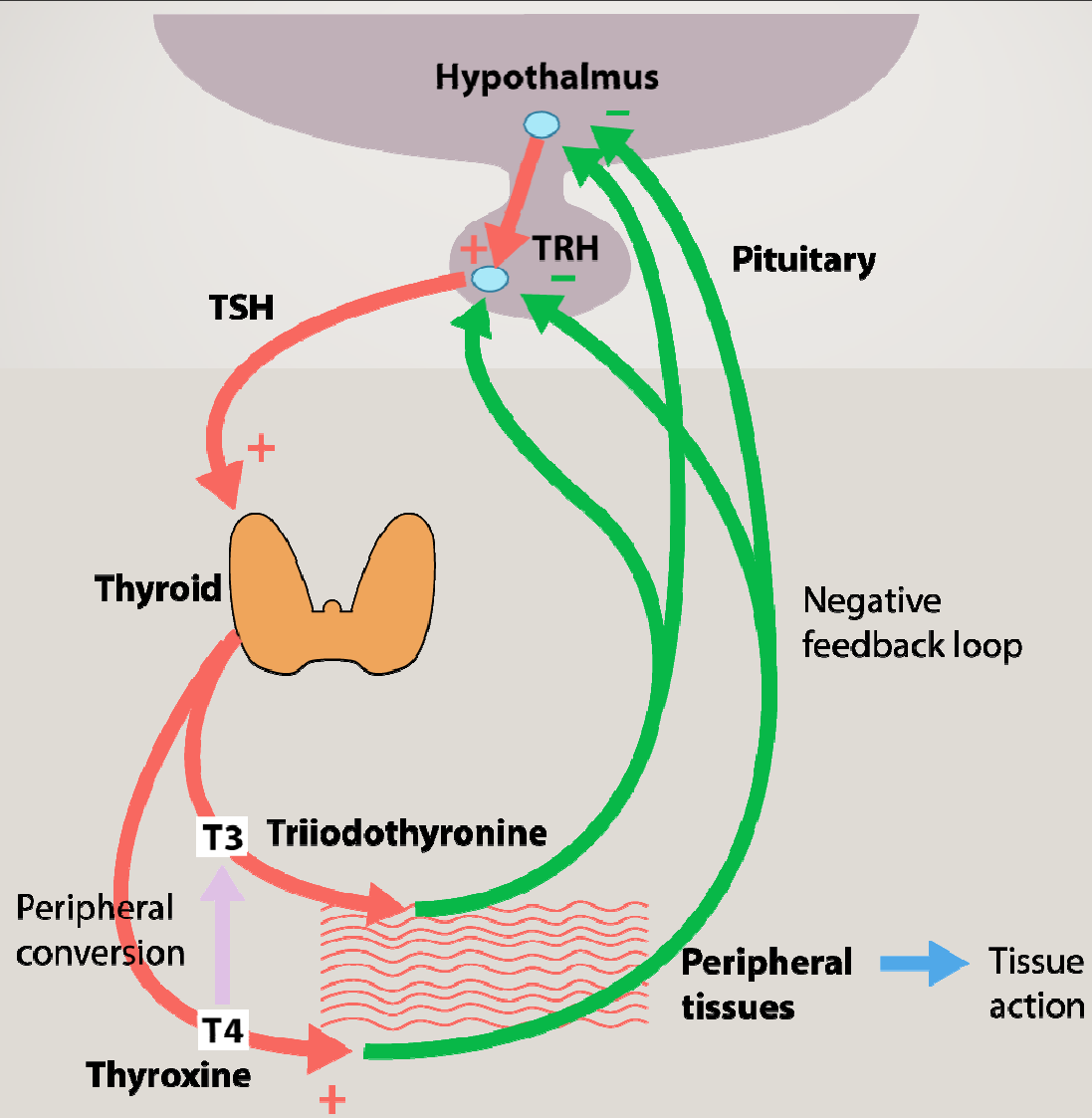
- Zpětná vazba
- Negativní – snižuje oscilaci systému
- Pozitivní – zvyšuje (amplifikuje) oscilaci systému

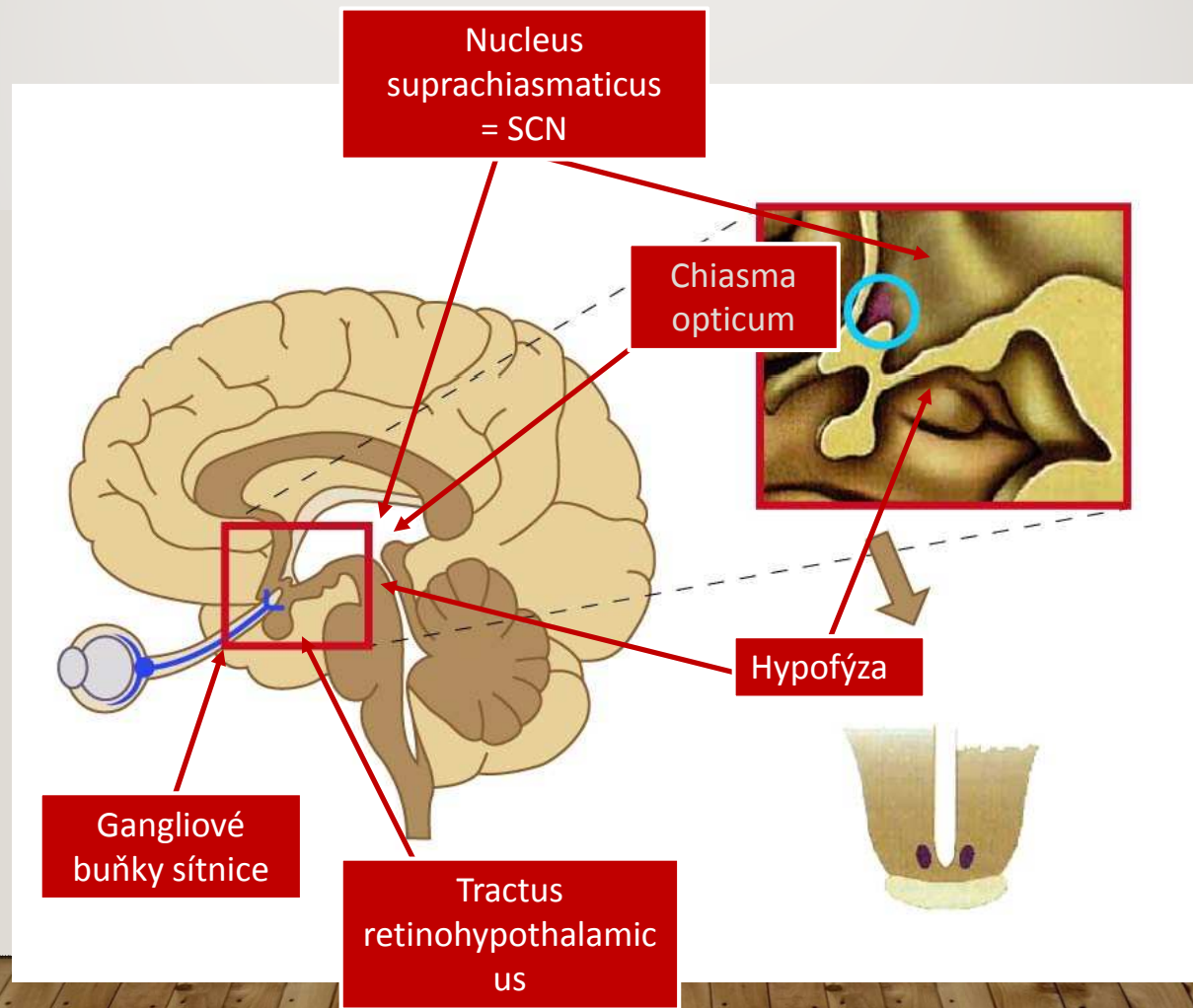
- Ultrakrátká
- Krátká
- Dlouhá
- Ultradlouhá

Řízení

-
- Regulace na požadovanou hodnotu
 - Servooperace







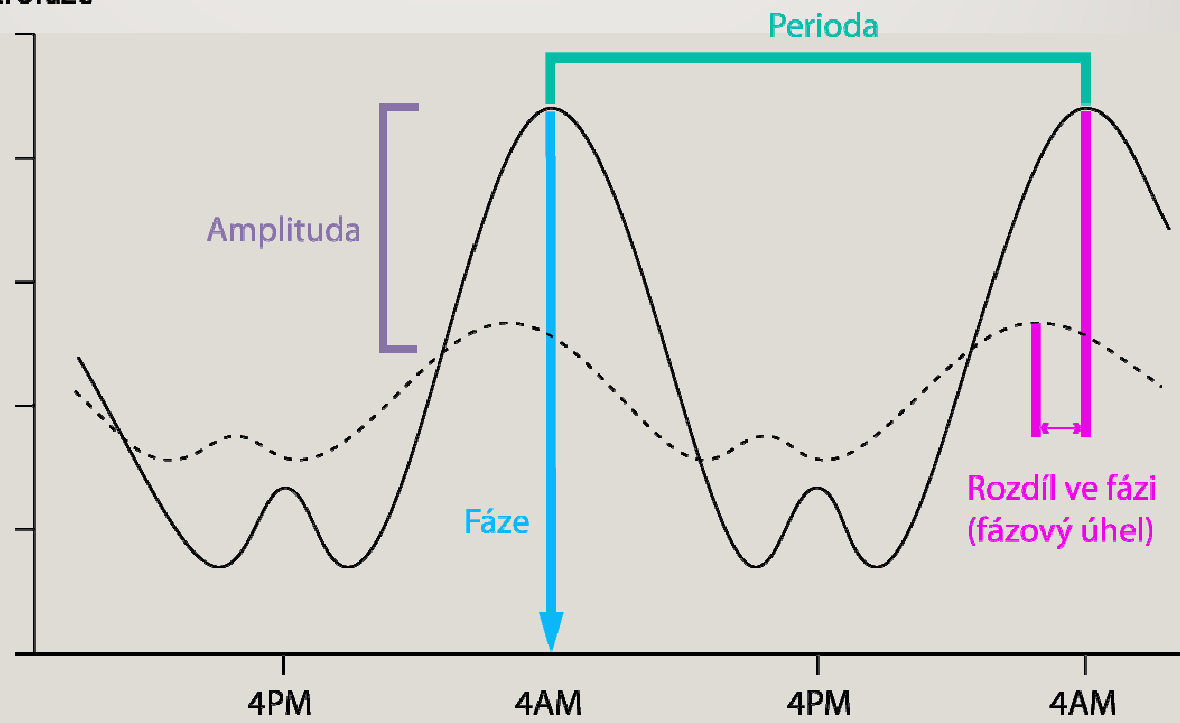
Příklad: řízení cirkadiánních rytmů

- Podstatná vlastnost žijících organismů
- “**Prediktivní homeostáza**”: Shoda mezi odpočinkem a aktivitou v průběhu geofyzikálního dne
- Prakticky každá fyziologická funkce včetně mentálních je u lidí proměnlivá v průběhu dne

Cirkadiánní rytmy: zásadní pojmy

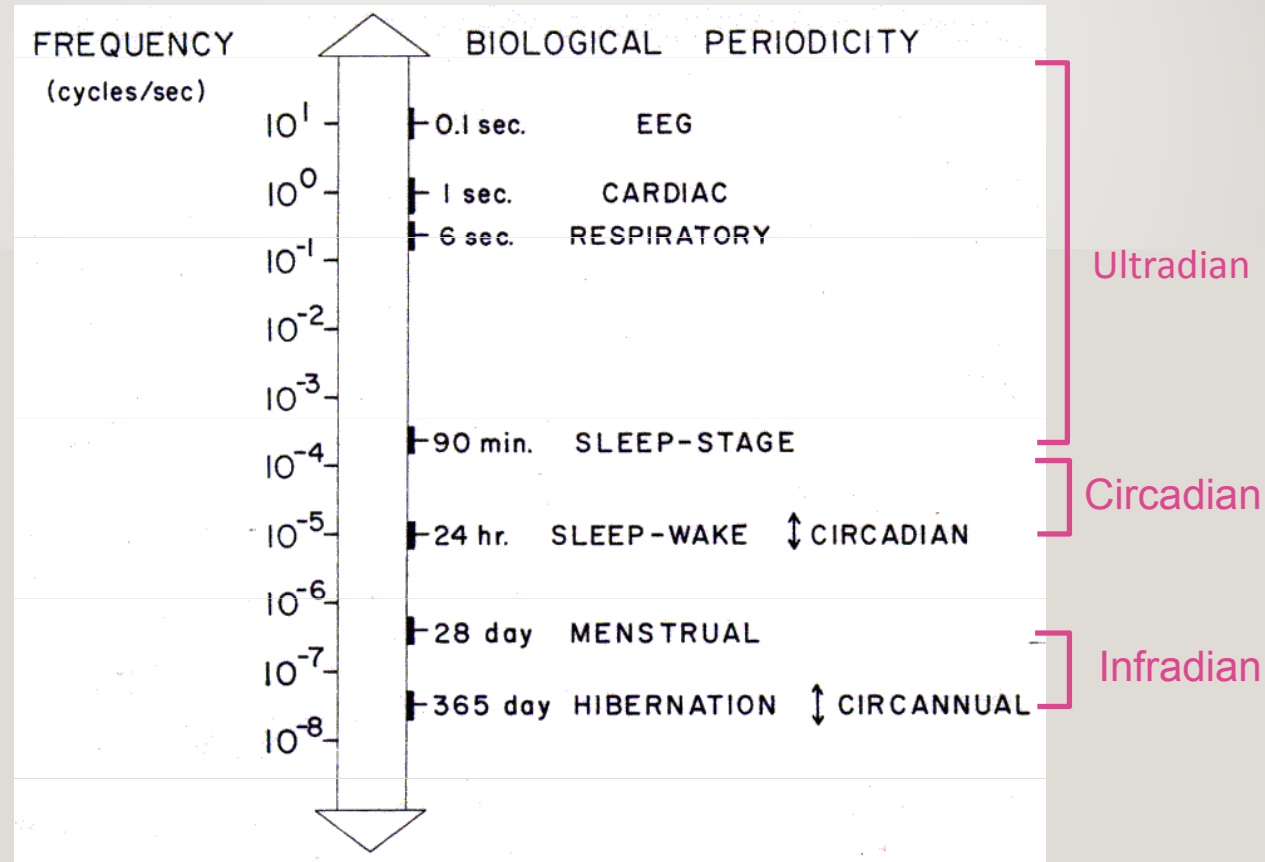
- **Perioda:** Čas, po který trvá jeden cyklus cycle
 - Ultradiánní: Perioda kratší než den
 - Cirkadiánní: Perioda trvající asi den
 - Infradiánní: Perioda je delší než jeden den
 - **Frekvence:** Počet cyklů za časovou periodu
- **Amplituda:** Polovina rozdílu mezi nejvyšší a nejnižší hodnotou znaku
- **Fáze:** relativní časování rytmu
- **Akrofáze:** čas, kdy znak dosahuje maximální hodnoty

Akrofáze



Time of Day

PŘÍKLADY BIOLOGICKÝCH RYTMŮ S RŮZNOU PERIODICITOU



Příklady cirkadiánní rytmicity u člověka

Teplota tělesného jádra

Kortisol

Objem moči

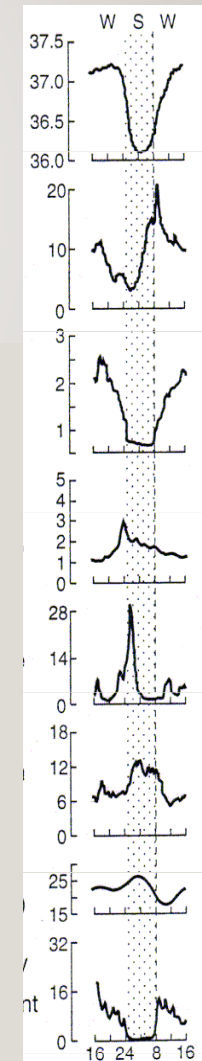
Tyreoidní stimulační hormon

Růstový hormon

Prolaktin

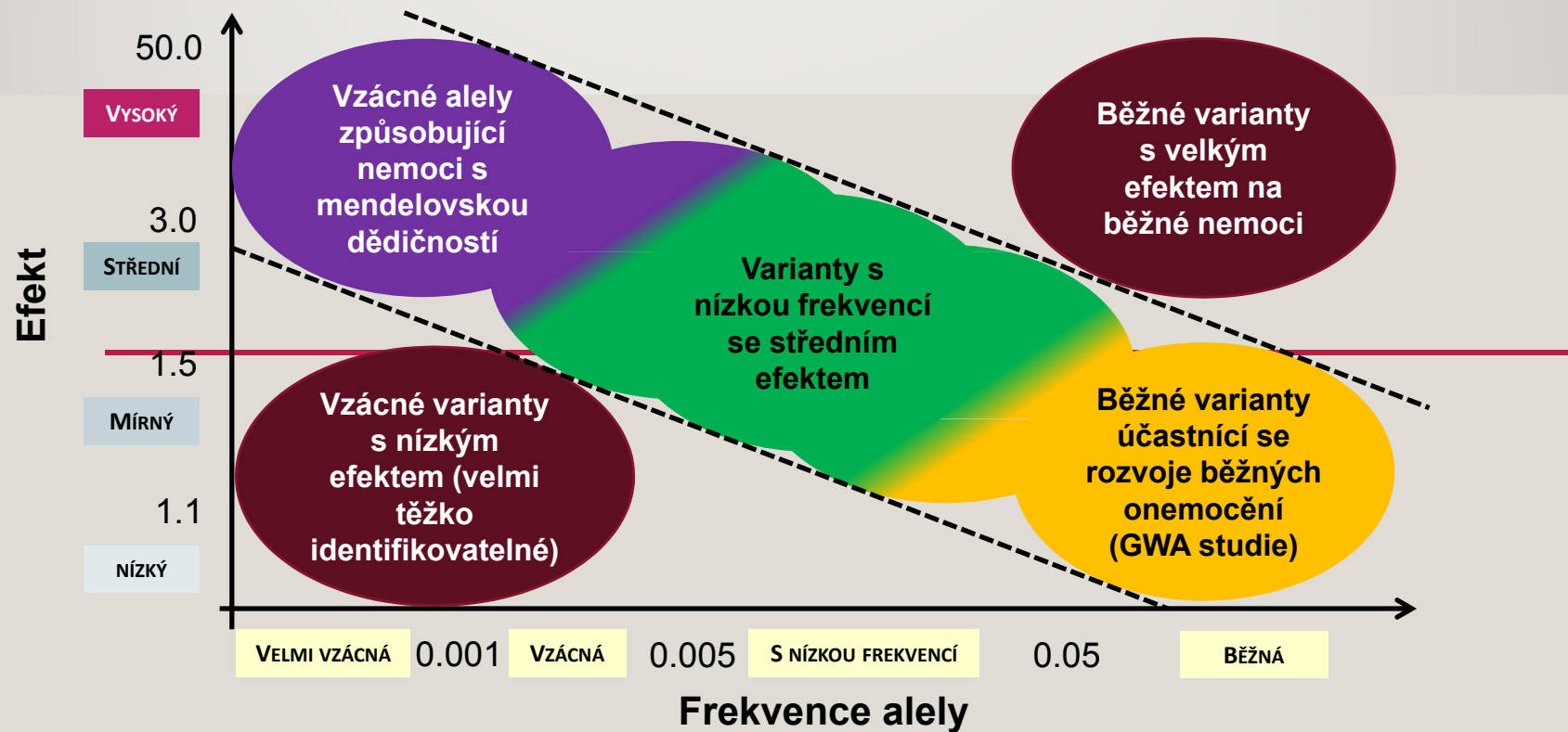
Paratyreoidní hormon

Motorická aktivita



Etiopatogeneze nemocí

v kontextu genů



Mendelian disorders and multifactorial traits: the big divide or one for all?
Stylianos E. Antonarakis, Aravinda Chakravarti, Jonathan C. Cohen & John Hardy
Nature Reviews Genetics 11, 380-384 (May 2010)