

M U N I
S C I

Etiopatogeneze nemocí, reaktivita a rezistence

Julie Dobrovolná, RECETOX

Cíle

Vysvětlit základní modely příčin nemocí.

Pochopit etiologii nebo příčiny nemocí a změněné produkce.

Pochopit použitelnost kauzálních kritérií aplikovaných na epidemiologické studie

Příčina

Websterův slovník definuje příčinu jako „něco, co má účinek“.

V epidemiologii lze za příčinu považovat něco, co mění frekvenci nemocí, stav zdraví a produkce nebo související faktory v populaci.

Koncept onemocnění

- Stav těla nebo některé části nebo orgánu těla, ve kterém jsou narušeny jeho funkce. Lze mluvit o neadekvátním přizpůsobení organismu prostředí. Je to odchylka od normální funkce a účelu.

Etiologie

Příčina: Covid-19

Příčinný faktor – Covid-19

Onemocnění: typický průběh Covid-19

Problémy:

- 1) Proč někdo vůbec neonemocní a někdo zemře?
- 2) Proč někdo, i když na něj působil příčinný faktor, vůbec neonemocněl?
- 3) Proč více umírají obézní a starší lidé?



Obecná etiologie

- Etiologie je odvětvím **Obecné nozologie**, která se zabývá **příčinami a příčinnými faktory** chorob, primární interakcí těchto faktorů s organismem a podmínkami vzniku nemoci
- Etiologie odhaluje rizikové faktory chorob na straně jedné a faktory protektivní na straně druhé

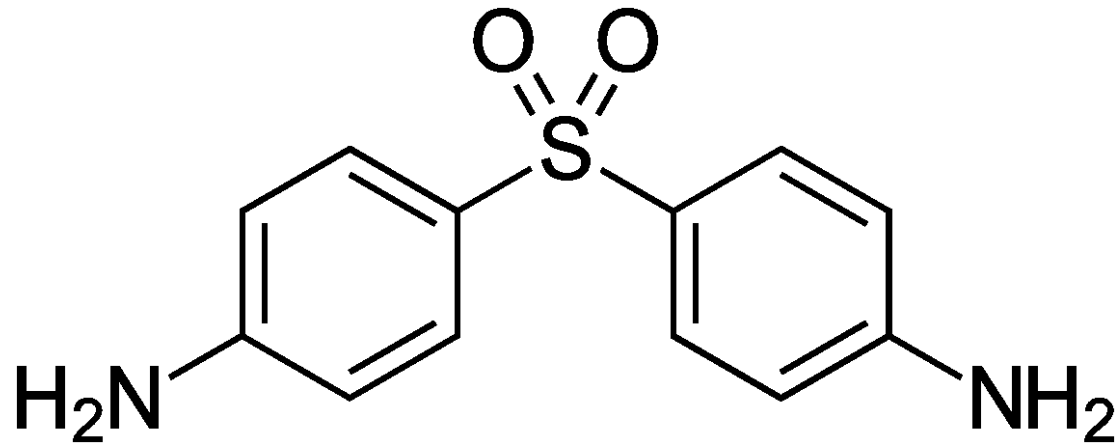
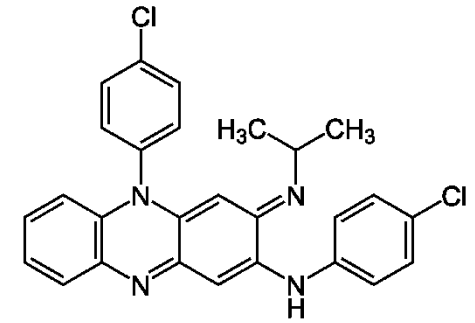
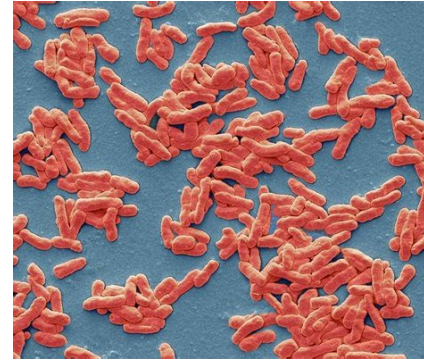
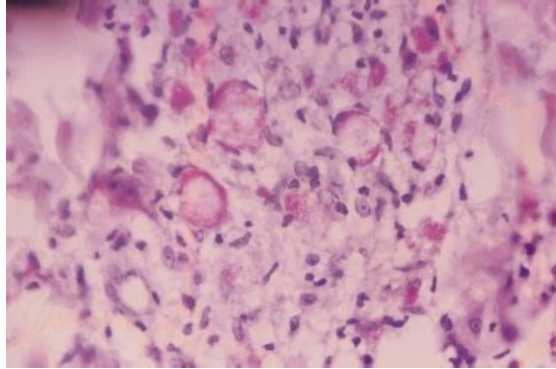
Etiologie

- Etiologie je zásadní pro
 - Epidemiologii
 - Chirurgii (etiotropní léčba)

Etiotropní léčba nemusí být vždy možná (komár – malárie). Etiotropní léčbu nelze aplikovat tam, kde etiologický příčinný faktor již zmizel.

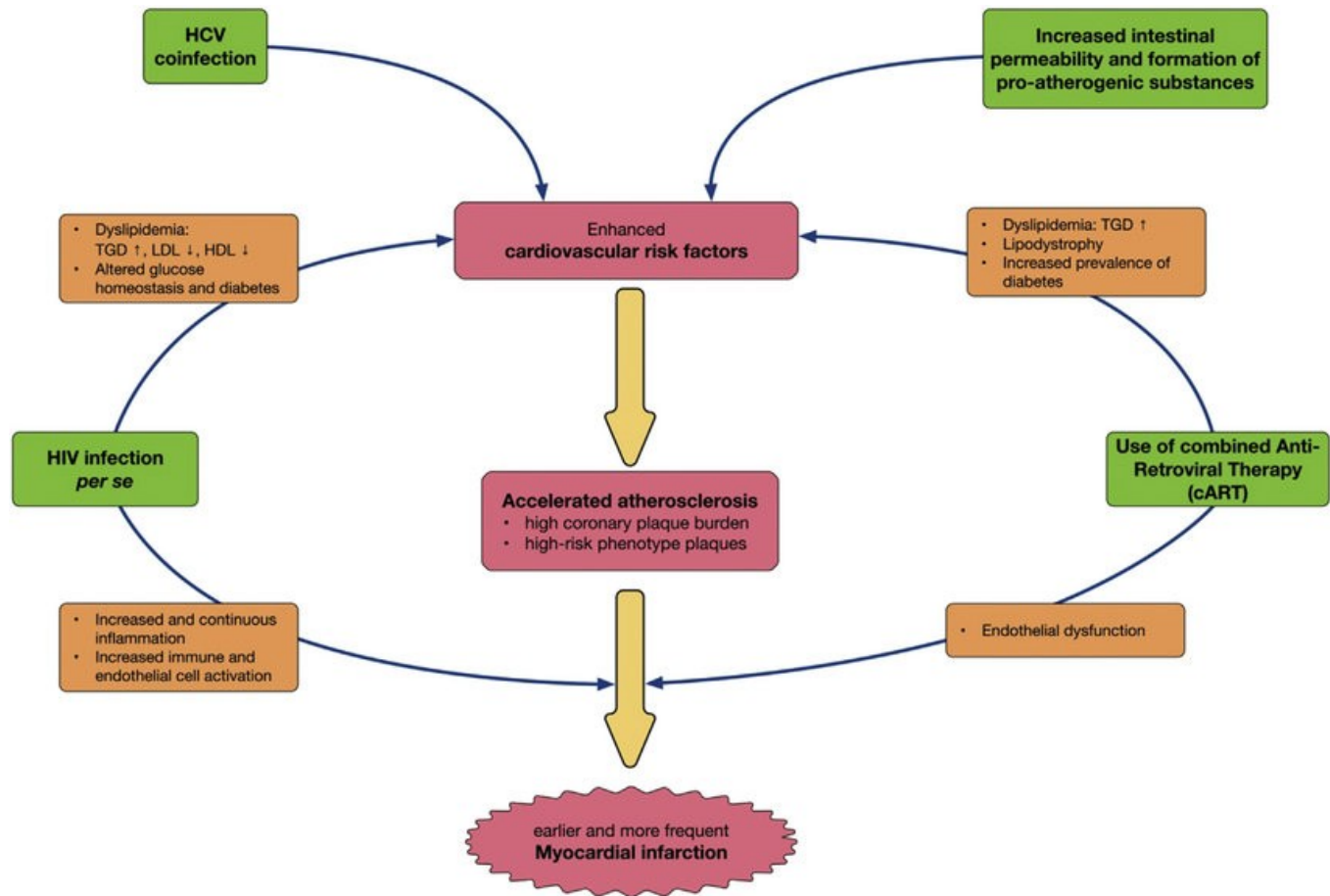
Etiotropní léčba covid-19? Je možná? Nebo léčíme pouze následky toho, co Covid napáchal v našem těle? Co vlastně léčíme?

Lepra

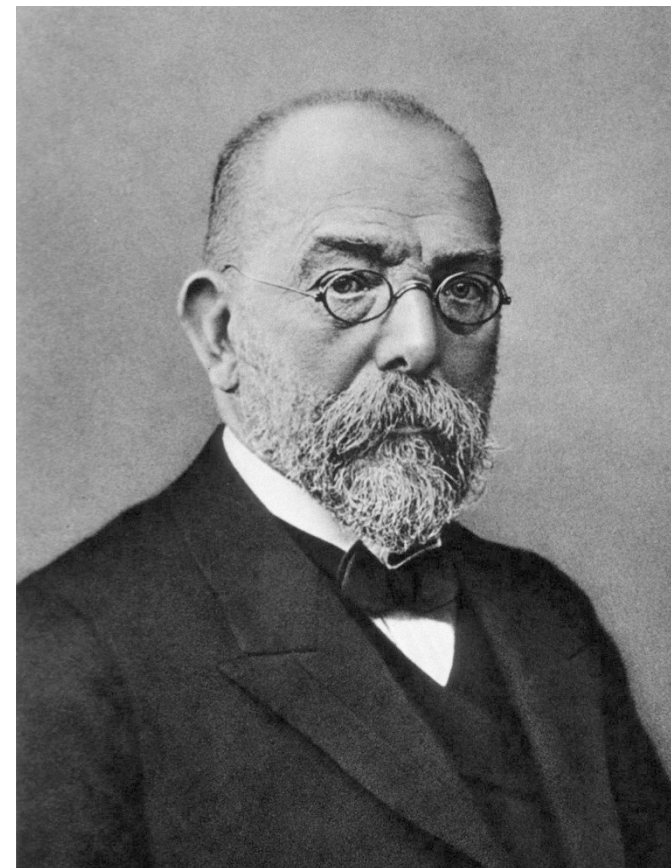
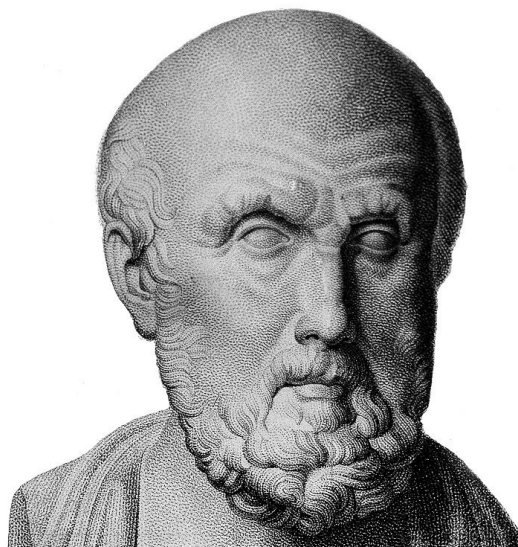


Jak vzniká onemocnění?

- Etiologie odpovídá na otázku „proč“
- Onemocnění má ale i trvání, intenzitu, průběh, výsledek, individuální rysy – tyto všechny spadají do oblasti PATOGENEZE
- Patogeneze je nauka o mechanismech, průběhu, individuálních odchylkách a výsledcích onemocnění
- Je to kybernetika vývoje onemocnění



Kauzalita v medicíně



Základní doktríny lékařského determinismu

- Monokauzalismus
- Kondicionalismus
- Konstitucionalismus

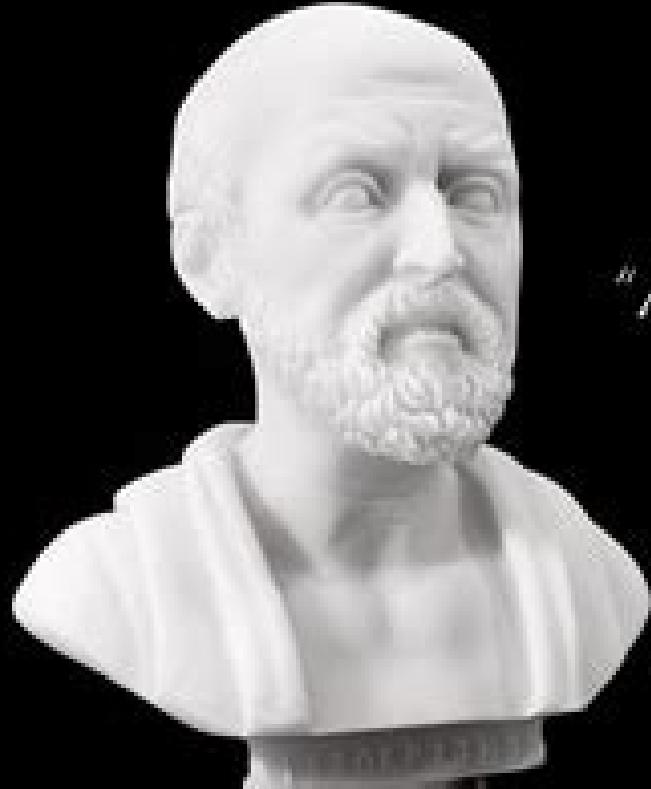
První příklad deterministického přístupu?



NOTHING OCCURS AT RANDOM, BUT
EVERYTHING FOR A REASON AND BY
NECESSITY.

- LEUCIPPUS -

LIBQUOTES.COM



"All disease begins in the gut"
Hippocrates

CultivatingMom.com



- Existují následující příčiny nemocí:
 - Externí
 - Preexistující
 - Spojené

Aby vzniklo onemocnění, musí být přítomny všechny tři faktory!

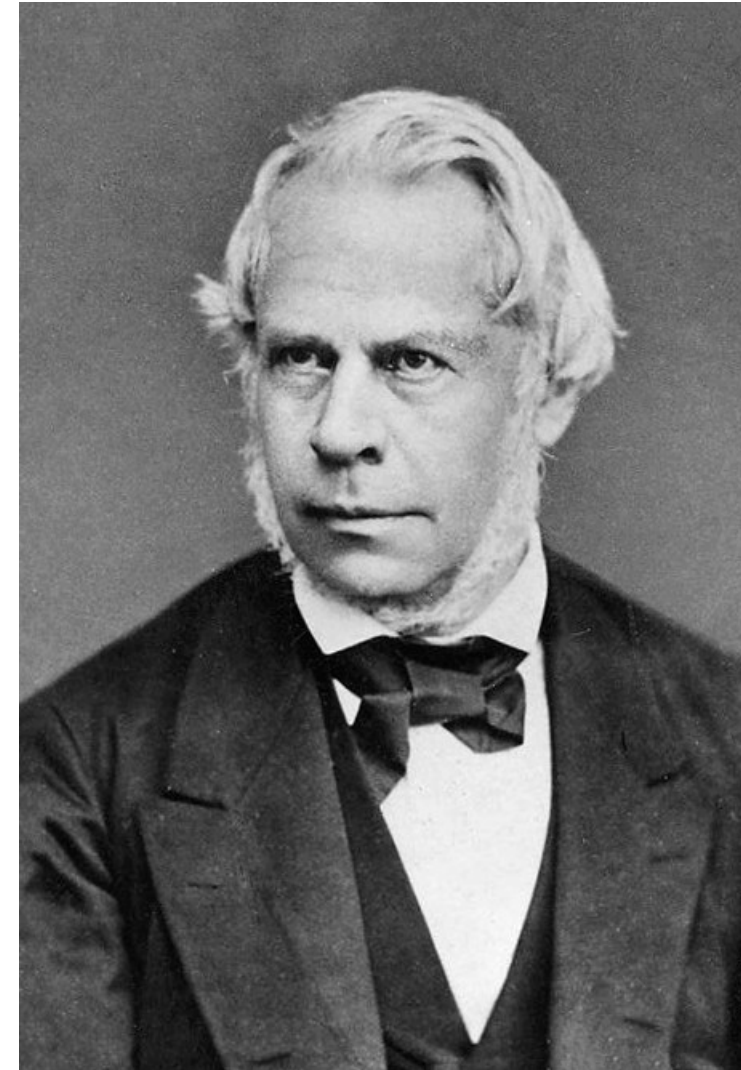
Ne každý příčinný faktor způsobující nemoc povede vždy ke vzniku nemoci

Období temna

- Existuje externí faktor – musí existovat onemocnění!
- Když neexistuje externí faktor – není onemocnění!

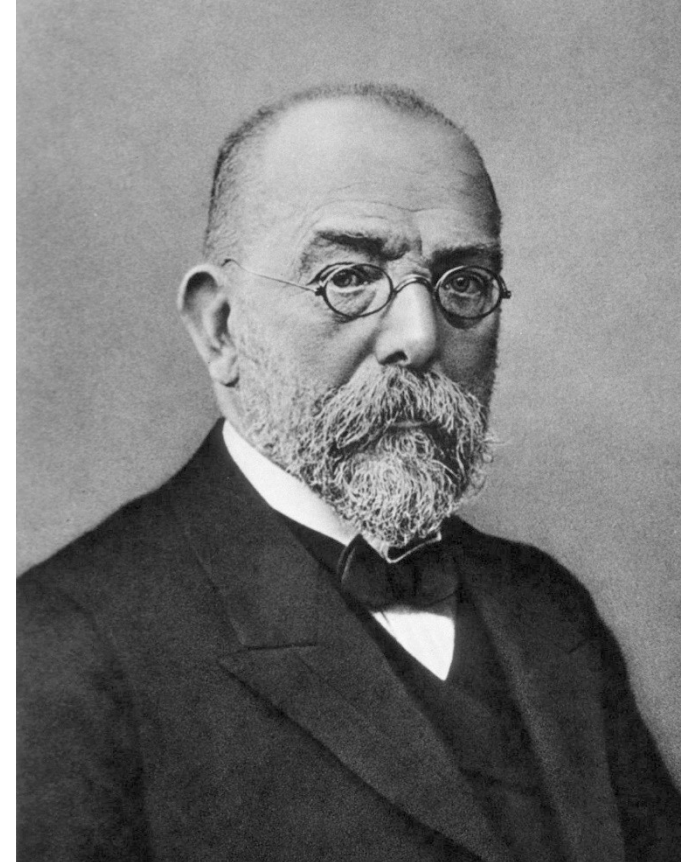
Monokausalismus

- Jeden faktor – jedna příčina – jedno onemocnění
- Neschopnost rozeznat polyetiologické situace
- Příčina = příčinný faktor
- V rámci etiologie se neanalyzují podmínky, kontext či inherentní reaktivita
- Příčina rovná se akce, pokud je příčinný faktor přítomen, onemocnění vznikne.



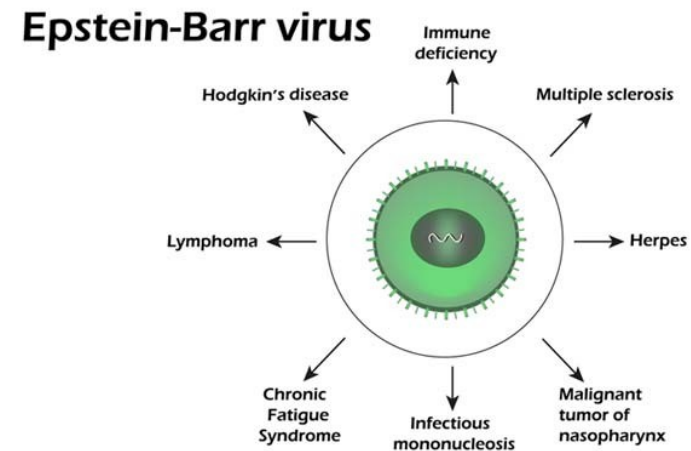
Robert Koch – Kochovy postuláty

- Mikroorganismus musí být pozorován ve všech nemocných jedincích a v žádném zdravém.
- Musí být izolován z nemocného jedince a vypěstován mimo něj v laboratoři v čisté kultuře.
- Zdravý pokusný objekt musí po naočkování dostatečného počtu jedinců této čisté kultury onemocnět a vykazovat stejné příznaky onemocnění jako v bodě 1.
- Z tohoto onemocnělého pokusného objektu musí být izolován mikroorganismus identický s tím, který byl pozorován a izolován v původním nemocném jedinci.



Výhody

- *Causa est condition sine qua non*, bez daného agens nedojde ke vzniku onemocnění (přístup vhodný u řady infekčních chorob, což byly v dané době hlavní příčiny úmrtí)
- Stejný agens způsobuje stejné onemocnění (za předpokladu, že organismy jsou si podobné a podmínky se příliš nemění)

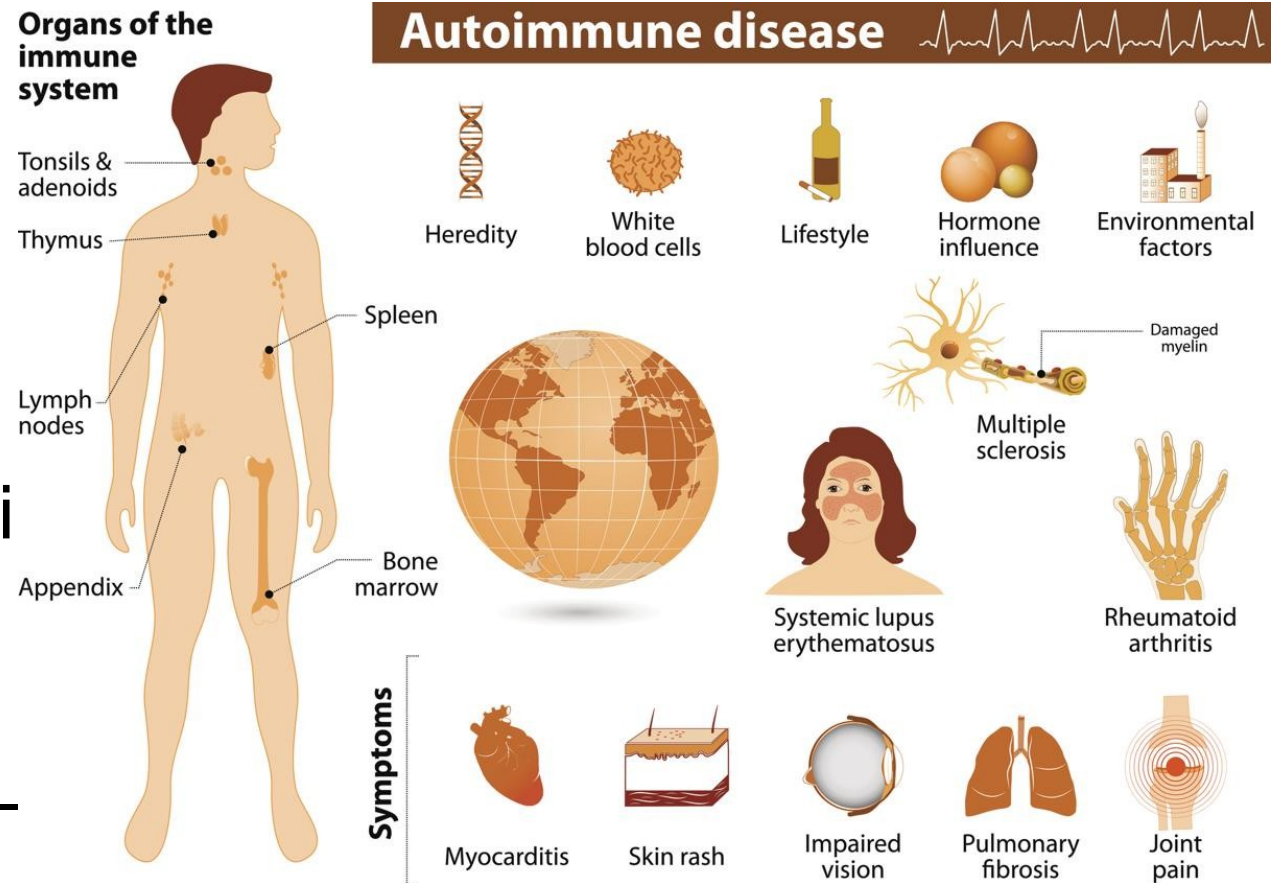


Výhody

- Etiotropní princip léčby a/nebo prevence, který je užitečný, ačkoli v mnoha případech není možný

Na čem monokausalismus zhavaroval?

- Pro řadu onemocnění nikdy nebylo objeveno příčinné agens
- Existuje celá skupina nenakažlivých chorob, kde existenci příčinného agens ani neočekáváme
- Případy, kdy vyvolávající antigen je vlastní antigen těla - vyvolalo si tělo nemoc samo??? = autoimunitní

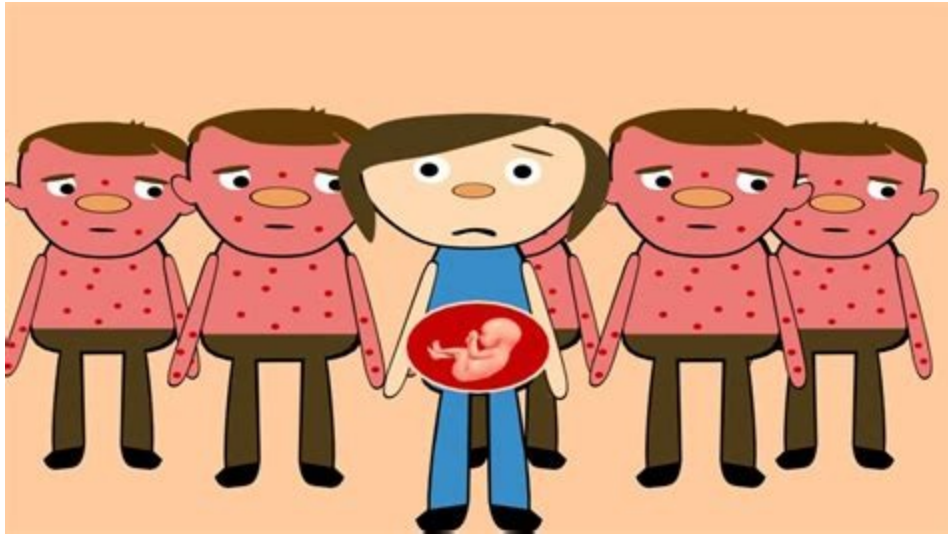


Exogenní patogeny mohou nepřímo způsobit onemocnění cestou imunitního systému

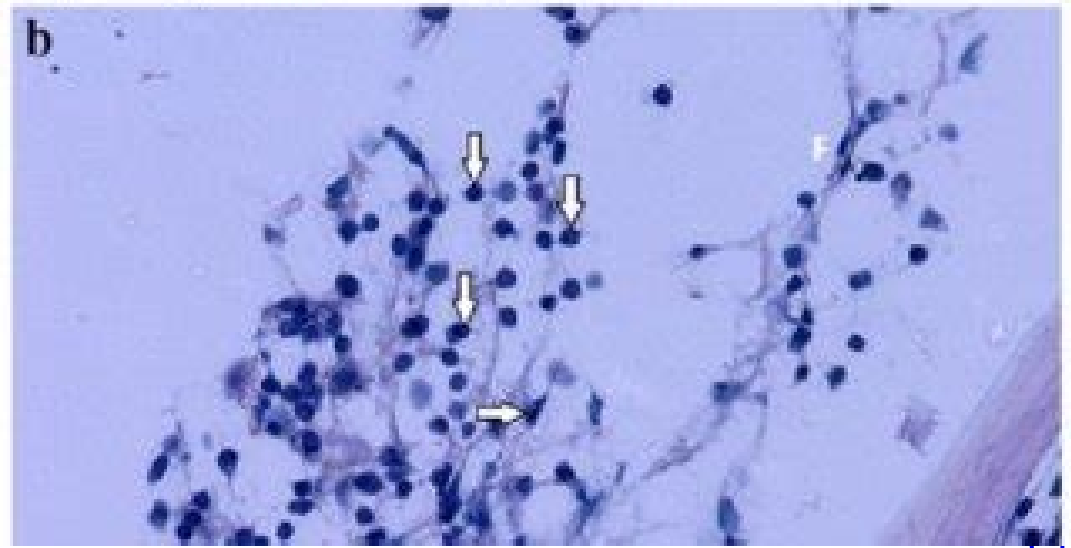
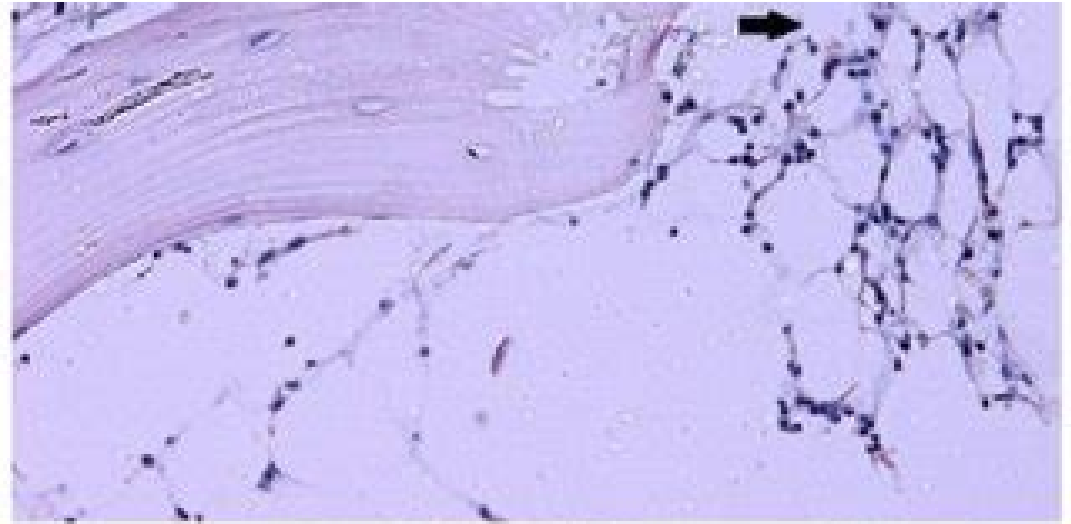


- Difuzní toxická struma neboli Graves-Basedowova choroba může být způsobena u HLA-D3-D4 jedinců autoimunitním útokem na TSH receptor vyvolaným bakterií *Yersinia enterocolitica*

Parvovirus B19



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.



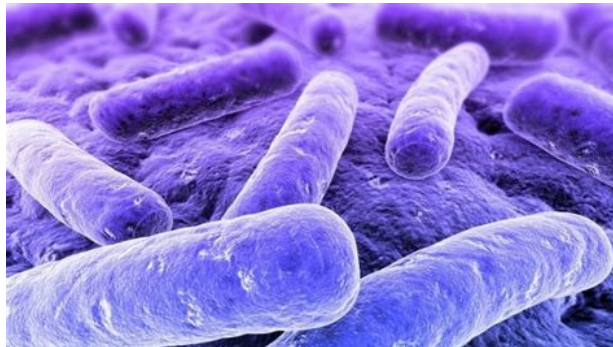
Noel Rose a Yehuda Shoenfeld

*Everything is infectious until proven otherwise but,
everything is also autoimmune until proven otherwise*

Mikroby v našem těle I v našem okolí hrají významnou úlohu v etiologii mnoha chorob, které nejsou primárně považovány za infekční

Kondicionalismus

- Vrozenou rezistenci slepic vůči antraxu bylo možné překonat pomocí neurotropních experimentů či experimentů s expozicí chladu – **Ize tedy modulovat výsledek působení příčinných sil pomocí modulace okolních podmínek**
- **Slavný výrok L. Pasteura: „mikrob není nic... substrát je vše!“**



Kondicionalismus: doktríny

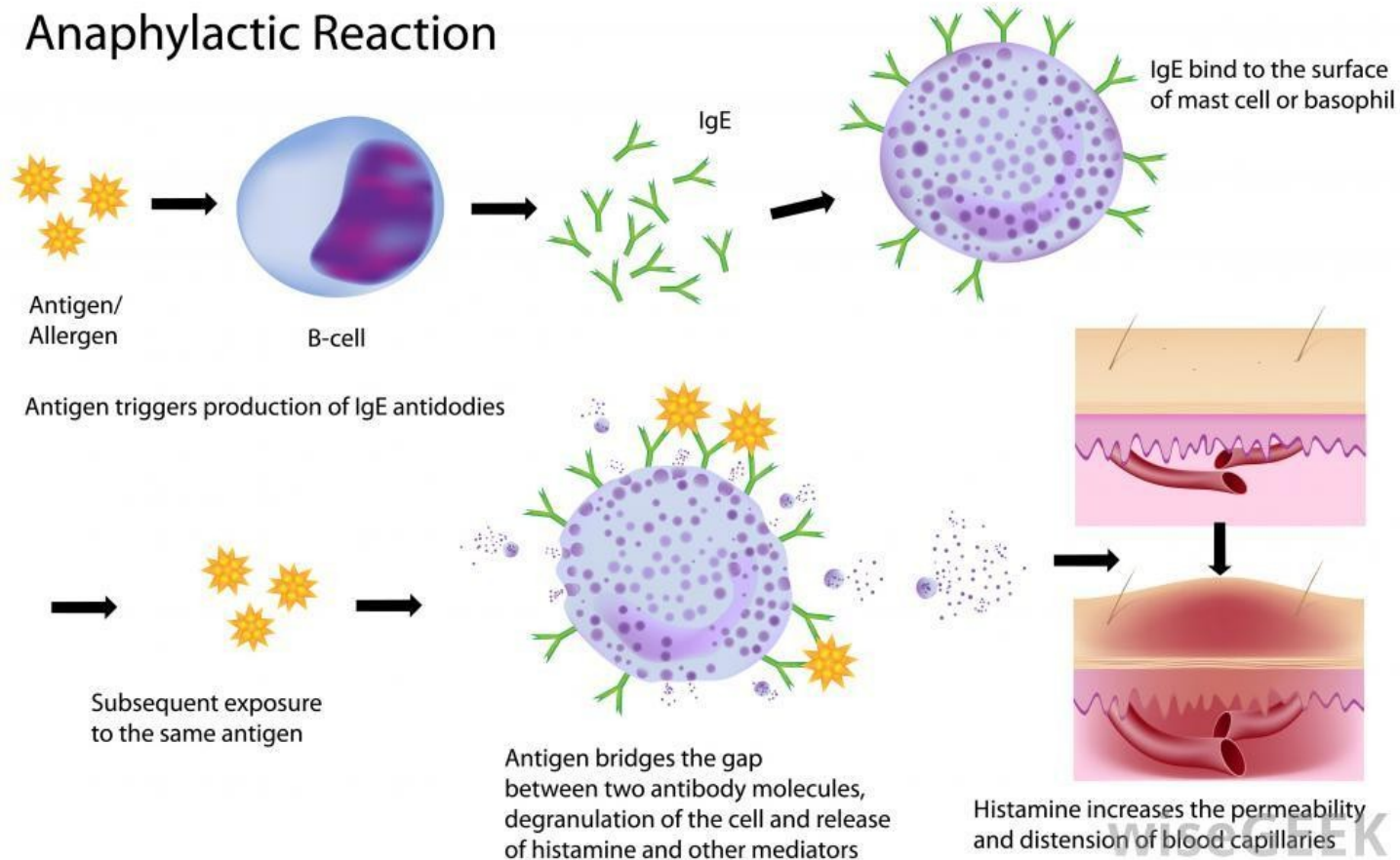
- Ať už podmínky působí zaráz či po sobě, pro vznik onemocnění jsou všechny významné stejným způsobem a všechny jsou nutné
- Část těchto podmínek pochází z vnějšího prostředí – externí, část z prostředí vnitřního – interní
- Nedává smysl hledat „hlavní podmínku“ nemoci, jelikož jich je mnoho a přítomny musejí být všechny

Max Richard Constantine Verworn

- Musí být přítomno více podmínek, aby se onemocnění objevilo
- Hledat kauzální faktor nemá smysl
- Zavedl do medicíny termín „reaktivita těla“ – ta je definována jako schopnost těla adekvátně reagovat na měnící se požadavky okolního prostředí. Adekvátnost této reakce není absolutní a tato reakce nemusí být vždy užitečná.
- Mechanismy reaktivity jsou potenciálně prospěšné, ale také potenciálně patogenní.

Anafylaktická reakce na penicilín podávaný kvůli infekci

Anaphylactic Reaction



Reaktivita

- Reaktivita více či méně odpovídá stimulům
- Mechanismy jsou relativně prospěšné
- Někdy předcházejí nemoci, někdy ji způsobují

- Je to kompletní repertoár reakcí, kterých je individuální organismus schopný, není to pouze knihovna programů, ale též též interní manažer, který tyto programy řídí, vyvolává a vybírá

- Reaktivita je schopnost se adaptovat



Akton - reakton

- Pro vhodný akton musí být daný reakton
- Proč nedostaneme některá onemocnění, kterými trpí třeba pes?
- Protože pro daný akton nemusí být daný reakton



Příčina není faktor, příčina je proces, nejsou to akce, ale interakce

Příčinný faktor onemocnění ale není faktor, je to interaktor.

Příčinný faktor (akton, externí faktor) sám nemůže způsobit onemocnění, musí být vhodný reaktor v těle

Rezistence

Pasivní mechanismy tolerance (útěk, bariéra, zakuklení) a aktivní mechanismy konfrontace (boj, fagocytóza)

Katatoxické reakce znamenají aktivní ochranu.

Syntoxické reakce znamenají pasivní ochranu.

H. Selye



Obrana bez aktivního útoku – musejí existovat i určité mechanismy tolerance nebezpečí

Mechanismy tolerance i agresivních faktorů

Mechanismy bariérování, enkapsulování

Aktivní katatoxické i pasivní syntoxické reakce by měly být v rovnováze

Katatoxické a syntoxické mechanismy

- V těle jsou adekvátní regulátory:
- **Syntoxické** regulátory jsou např. glukokortikoidy, které tedy zodpovídají za pasivnější adaptaci
- **Katatoxické** regulátory jsou např. katecholaminy (adrenalin/noradrenalin)

Konvergentní hybrid dvou pólů nemoci

Algebraický součet všech rizikových a protektivních faktorů nebo externí patogenní konstelace koinciduje s konstelací interní či interní reaktivitou. Výsledkem této koincidence je „energetická změna“ neboli počátek onemocnění.

Nikolas Philipp Tendeloo, 1921

Vybral si to nejlepší z monokauzalizmu, tj. specifitu určitého agens pro určité onemocnění, ale zároveň zohlednil to nejlepší z kondicionalizmu, tj. polytropní konstelaci, mozaiku příčin

Kauzalismus

- Předchůdce současného syntetického etiologického přístupu v medicíně
- Příčina není rovna příčinnému faktoru

Co si medicína vzala z kondicionalismu

- Teorie ulcerogeneze – první případ rozpoznání reaktivita jako etiologického faktoru vzniku onemocnění
- Logika pravděpodobnosti v medicíně namísto striktně mechanistického přístupu
 - RIZIKOVÉ FAKTORY: zvyšují pravděpodobnost a zrychlují průběh onemocnění
 - PROTEKTIVNÍ FAKTORY: snižují pravděpodobnost a umožní epidemiologickou analýzu mnohočetných faktorů

Co si medicína vzala z kondicionalismu

- Chápání polyetiologických onemocnění – tyto choroby jsou monokauzalisty odmítány, ale jejich existenci dokazuje empirie
- Diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční, mozková mrtvice...

Polyetiologická onemocnění

Mnohé mozaikové elementy onemocnění (typické patologické procesy) jsou polyetiologické (trombóza, zánět)

Aktivací různých drah mohou nastat tytéž procesy (klávesy na klávesnici také můžeme zmáčknout tužkou či prstem a stejně se napíše totéž písmeno)

Polyetiologická onemocnění

Některá onemocnění, která byla považována za různé nozologické jednotky, se ukázala být toutéž nemocí: Rasmussenova choroba a Korsakoffova parciální epilepsie

Naopak některé choroby jsou ve skutečnosti souborem onemocnění s částečně odlišnými aktivačními drahami – např. cukrovka

- **Relativní polyetiologismus** – každý konkrétní pacient s danou diagnózou má 1 klíčový faktor, který je precipitátorem vzniku onemocnění, ale tento faktor se u různých jedinců liší
- **Absolutní polyetiologismus** – konkrétní průběh onemocnění není možný bez přítomnosti 2 a více podmínek, způsobených simultánně či následně různými faktory – kalcifilaxe – přecitlivělost navozená řadou senzitivizujících faktorů, u kterých dochází ke kalcinóze pouze u jedinců, kteří byli předtím vystaveni další řadě faktorů, nezbytných pro senzitivizaci organismu

Klinický korelát kalcifylaxe

- 1976 – klinický popis kalcifylaxe u pacientů s chronickým renálním selháním, kteří užívali vitamín D a antacida obsahující hliník
- Ke vzniku kalcifylaxe je zapotřebí léčiv, přítomnosti chronického renálního selhání a zánětu



Reaktivita versus rezistence

- Vyšší rezistence lze dosáhnout přítomností, ale i absencí reakce.
- V narkóze či u zvířat v hibernaci se snižuje celková reaktivita hypotalamu, ale rezistence vůči stresu způsobenému chirurgickým výkonem roste
- V narkóze klesá reaktivita, roste rezistence
- Narkózu lze považovat za arteficiální toxické kóma, přitom zvyšuje masivně rezistenci vůči chirurgickému výkonu

Nyní prakticky...

Obecné modely příčin

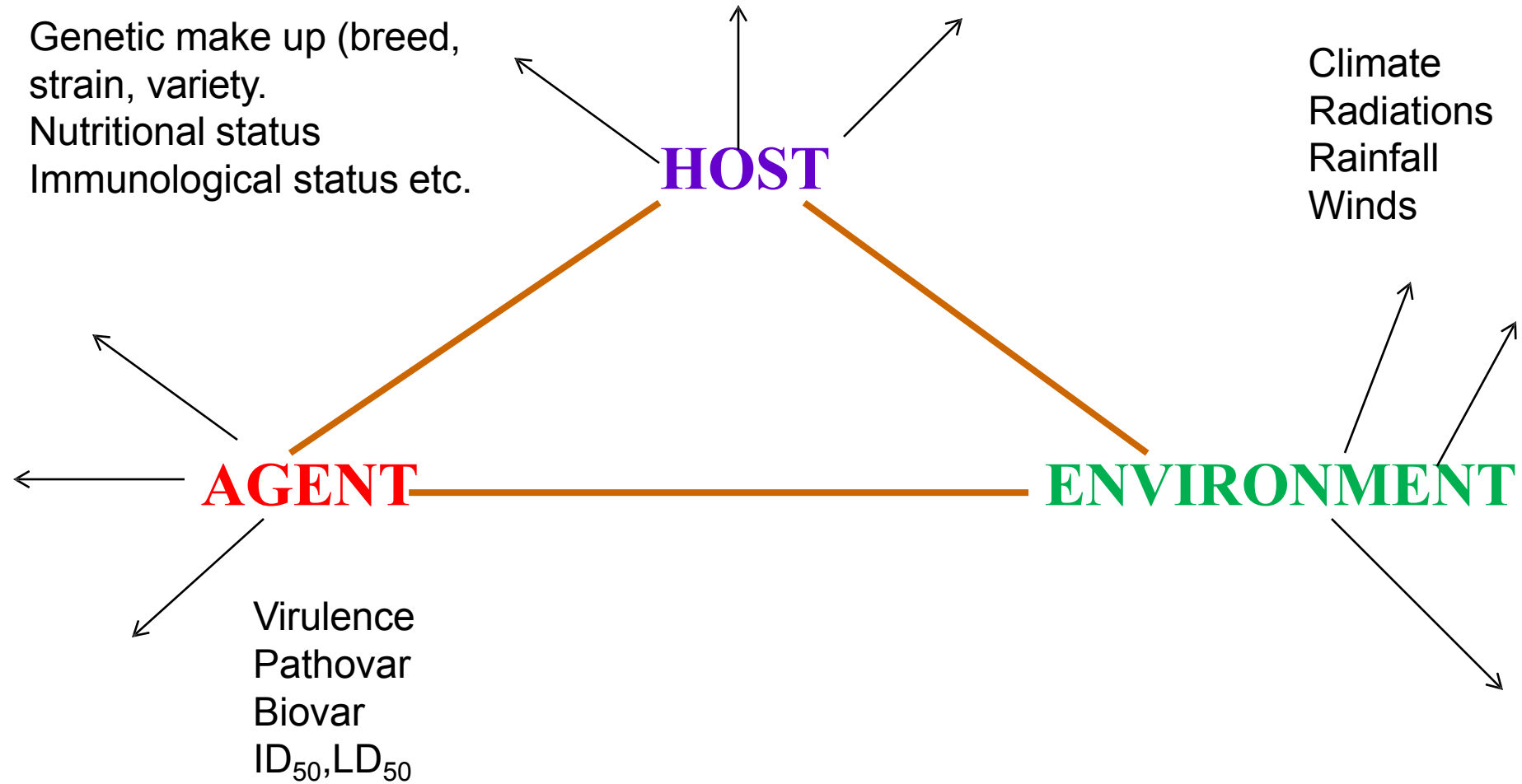
- V epidemiologii existuje několik modelů příčin nemocí, které pomáhají porozumět procesu nemoci. Nejčastěji používané modely jsou: epidemiologická *triáda* (trojúhelník), *kolo* a *síť*.
- Dále model dostatečných příčin a komponent (Rothmanův model příčin)

Epidemiologická triáda

- Epidemiologický trojúhelník nebo triáda je tradičním modelem příčinné souvislosti infekčních nemocí.

Má tři složky: vnější agens, vnímavého hostitele a faktory prostředí, které vzájemně souvisejí různými složitými způsoby a společně vedou k onemocnění

Epidemiologická triáda



Infekční agens

•Infekční agens: agens může být mikroorganismus - virus, bakterie, parazit, priony, jiné mikroby a další (jedovatí tvorové). Obecně musí být tato činidla přítomna, aby se onemocnění objevilo jako základní příčinný faktor.

Výživné: Přebytky nebo nedostatky (Cholesterol, vitamíny, bílkoviny)

Chemická činidla: (oxid uhelnatý, léky, léky)

Fyzikální látky (ionizující záření,...



Infekční agens - faktory

Biologické faktory

Přizpůsobivost

Rozsah hostitelů

Virulence

Patogenita

Dávka : ID_{50} ,

LD_{50}

etc. Chemické

látky (toxiny a znečišťující látky)

Dávka toxicity,

propustnost,

stabilita

Poločas rozpadu

atd.

Fyzikální látky

(záření, zvuk,

vítr, povodně,

průvan, půda

atd.)

Velikost skladeb,

doba expozice

Faktory na straně hostitele

Faktory hostitele jsou vnitřní faktory, které ovlivňují expozici jednotlivce, jeho citlivost nebo reakci na původce.

Faktory na straně hostitele, které ovlivňují riziko expozice jednotlivce daným agens:

Věk, rasa, pohlaví, u zvířat plemeno, kmen, účel domestikace, krmení a stravovací návyky, chovatelské praktiky, sociologický stav atd.

Faktory hostitele, které ovlivňují citlivost a reakci na agenta:

Genetické složení, nutriční a imunologický stav, anatomická struktura, přítomnost jiných nemocí nebo léků, účel a použití domestikace, způsob chovu a chovatelské postupy a psychologické líčení.

Faktory na straně vnějšího prostředí

Faktory prostředí jsou vnější faktory, které ovlivňují agens stejně jako hostitel a expozice

Mezi faktory prostředí patří:

Fyzikální faktory jako geologie, klima, ..

Biologické faktory, jako je hmyz, který přenáší látku; a

Socioekonomické faktory, jako je vytěsňování, hygiena a dostupnost zdravotnických služeb.

Sít' příčin

Sít' příčin byla původně navržena k řešení chronických onemocnění
- lze ji použít i na přenosné nemoci) z důvodu multifaktoriální /
multietiologické povahy příčinné souvislosti u mnoha nemocí
Neexistuje žádná jediná příčina / vícefaktorové příčiny
Příčiny onemocnění interagují různými cestami
Ilustruje provázanost možných příčin
Zde je nemoc z klinického hlediska obvykle dobře definována (např.
Rakovina plic, mastitida), ale etiologická perspektiva je složitější.

microbes

genes

Disease

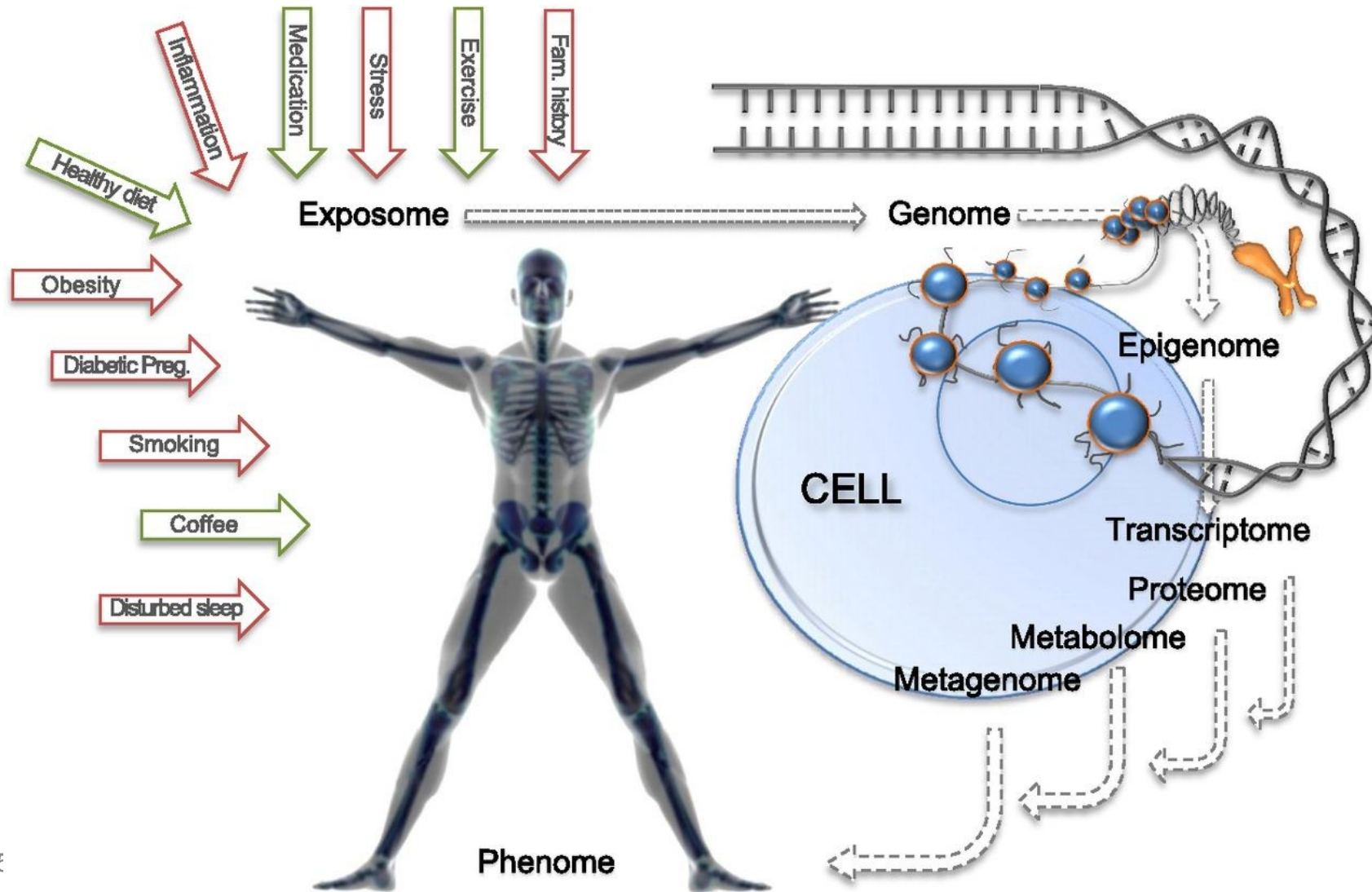
social organization

behaviour

environment

workplace

Expozom – síť příčin



Model „kolo“

- Mausner & Kramer, 1985

„kolo“ příčin nemoci snižuje významnost agens jako jediného faktoru
Zdůrazňuje souhru fyzického, biologického a sociálního (produktivního)
prostředí. Do mozaiky přináší také genetické vloh.

Model nemoci, který rozlišuje mezi „nezbytnými“ a „dostatečnými“ faktory.¹⁴

Nezbytné vs. dostatečné faktory

Nezbytnou příčinou je kauzální faktor, jehož přítomnost je nutná pro vznik účinku. Pokud se nemoc nevyvíjí bez přítomného faktoru, označujeme příčinný faktor jako „nezbytný“.

Dostatečnou příčinou je „minimální soubor podmínek, faktorů nebo událostí potřebných k dosažení daného výsledku.“

Faktory nebo podmínky, které tvoří dostatečnou příčinu, jsou nazývané příčiny komponent.

Příklad

Tuberkulózní bacil je nutný k vyvolání tuberkulózy, ale sám o sobě nemusí vždy onemocnění způsobit.

Tuberkulózní bacil je tedy **nezbytnou**, nikoli dostatečnou příčinou.
To platí pro většinu infekčních příčin.

Rothmanův model příčin nemoci

Rothmanův model zdůrazňuje, že příčiny nemoci zahrnují soubor faktorů.

Tyto faktory představují „kousky koláče“, kde teprve „celý koláč“ (kombinace faktorů) je dostatečnou příčinou nemoci či syndromu. Ukazuje, že onemocnění může mít více než jednu dostatečnou příčinu, přičemž každá dostatečná příčina se skládá z několika faktorů.

Příčiny komponent a kauzální koláče

Faktory představované částmi koláče v tomto modelu se nazývají příčiny komponent.

Každá jednotlivá složka je zřídka dostatečnou příčinou sama o sobě, ale může být nezbytná pro příčinu onemocnění.

Kontroly nemoci lze dosáhnout odstraněním jedné ze složek v každém „koláči“ a pokud by existoval faktor společný pro všechny „koláče“ (nezbytná příčina), nemoc by byla odstraněna odstraněním samotné.

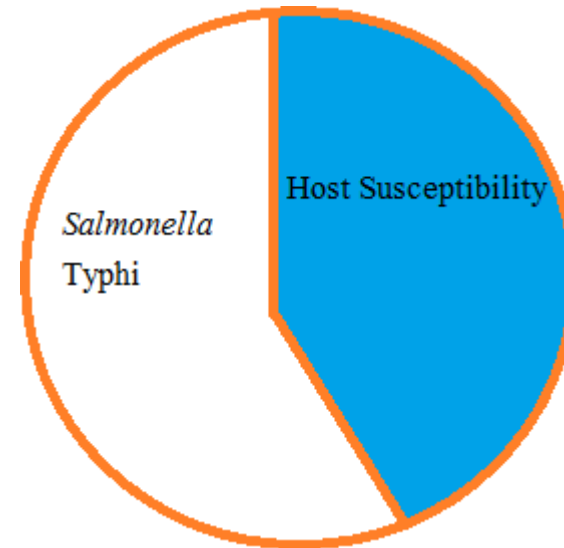
Kauzální komplement (Causal Pie)

Kauzální komplement \equiv soubor faktorů, které doplňují dostatečný kauzální mechanismus

Příklad: tyfus

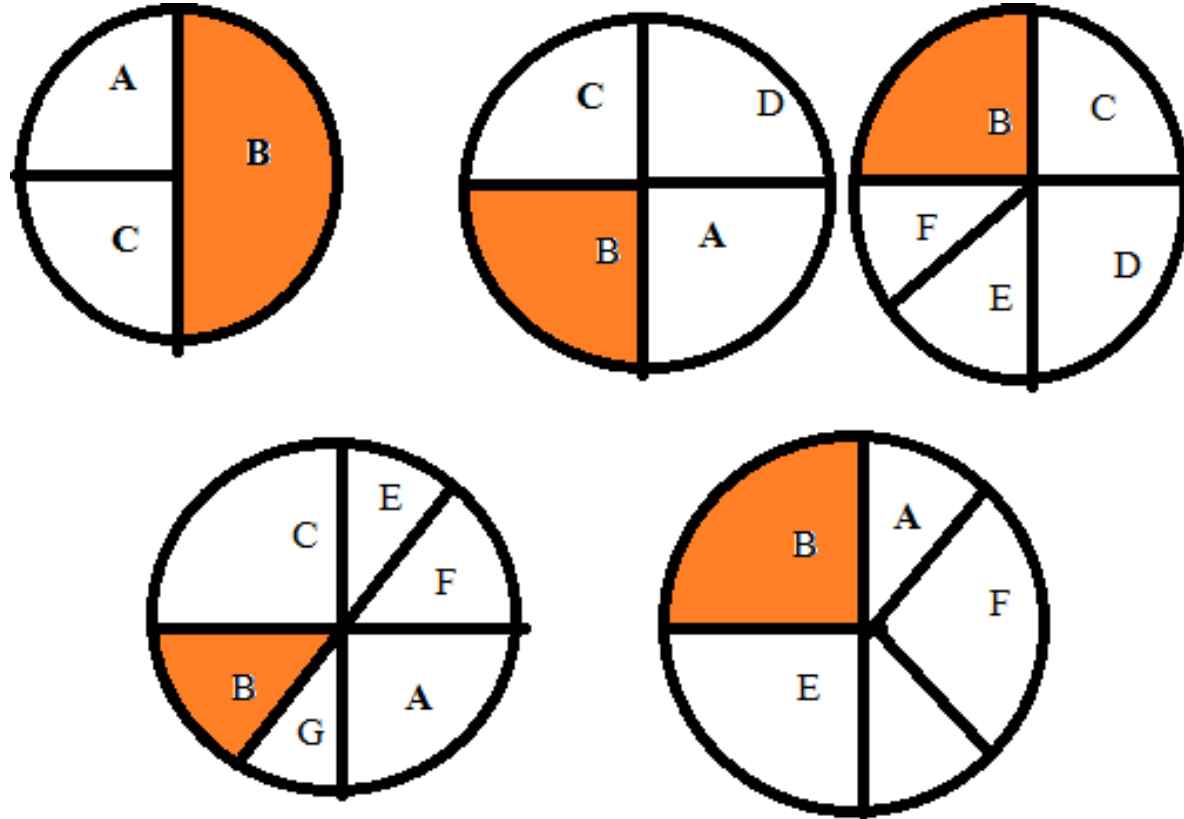
Nezbytný prostředek *Salmonella enterica* ser Typhi

Kauzální doplněk „Citlivost“



Kauzální komplement

Nezbytná příčina = nalezena ve všech případech (B)
Přispívající příčina = nutná v některých případech (A, C, D, E, F), ale ne ve všech případech.
Dostatečná příčina = soubor nezbytných a přispívajících příčin, díky nimž je nemoc u jednotlivce nevyhnutelná



Děkuji za pozornost