

**M U N I**  
**S C I**

# **E3000 Příčiny chorob – stavy zdraví a nemoci**

Julie Dobrovolná, RECETOX

# 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?

# Historie

- 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

# Teleologicky

## 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 objektivitu 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 nespílitelných nároků na medicínu, nejen ve smyslu maximálního vynaložení všech prostředků, ale i ve smyslu její kompetence ve všech životních otázkách, poněvadž

# 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.

# WHO 1982 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.

# Nemoc

**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 nevýkonnosti, 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 nemocí

---

Fyzikální

Chemické

Biologické

Sociální?

Psychologické?

# Stádia nemoci

---

Chronické onemocnění: stadia

*Remise*- zlepšení až vyhojení

*Exacerbace*- nové vzplanutí

# Kvalitativní vs. 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 vs. kontinuální příčiny nemocí

---

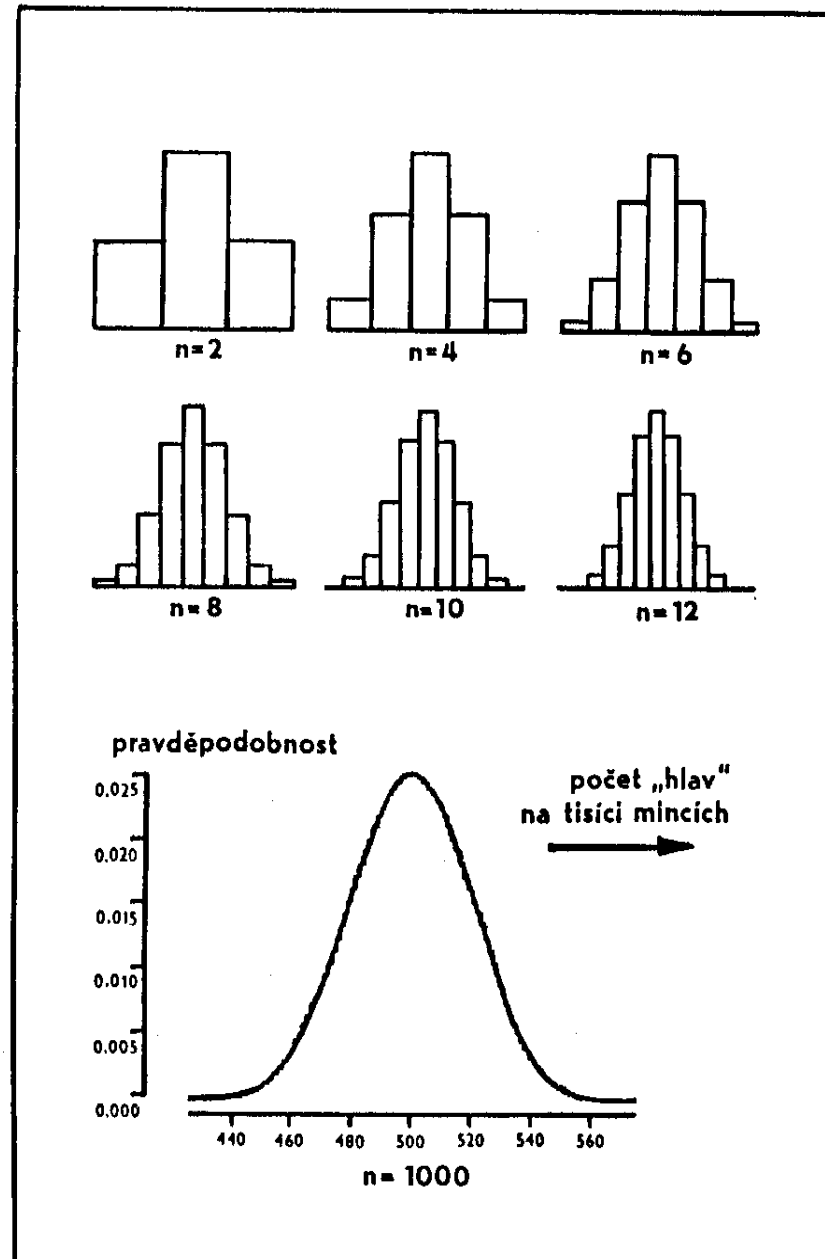
## Alternativní model:

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

## *Kontinuální model:*

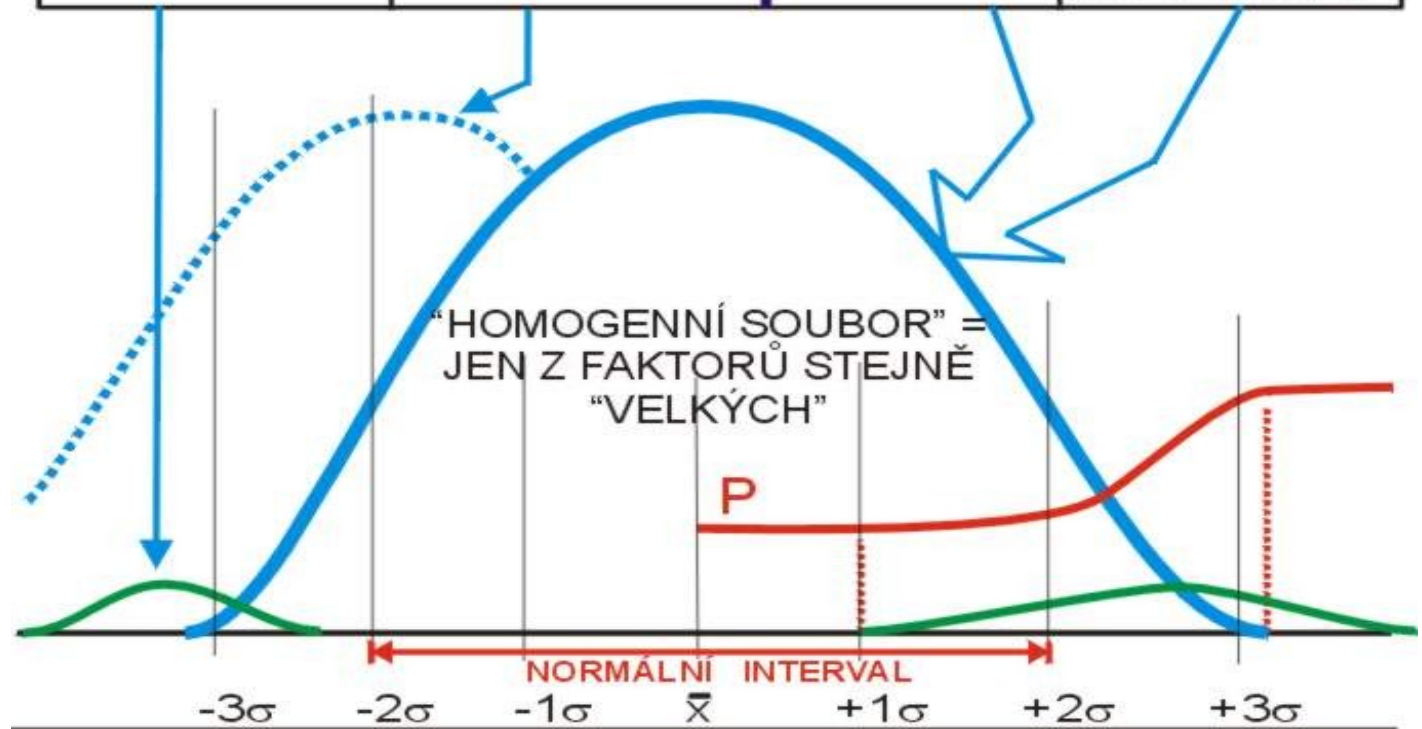
- ✓ Homogenní soubor příčin
- ✓ Jediná distribuce znaku v populaci
- ✓ Zájem preventivní medicíny
- ✓ Plynulé přechody mezi zdravím a nemocí

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...)

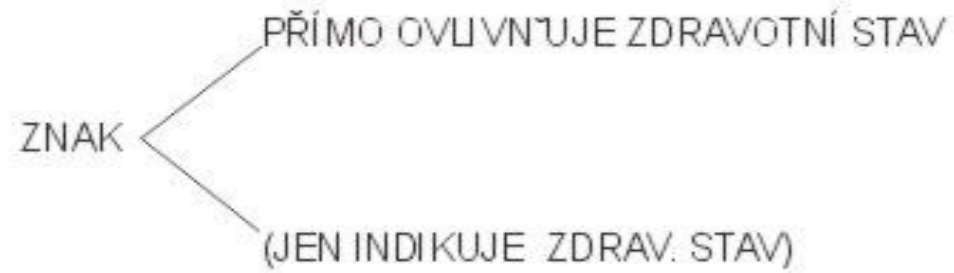


# FAKTORY

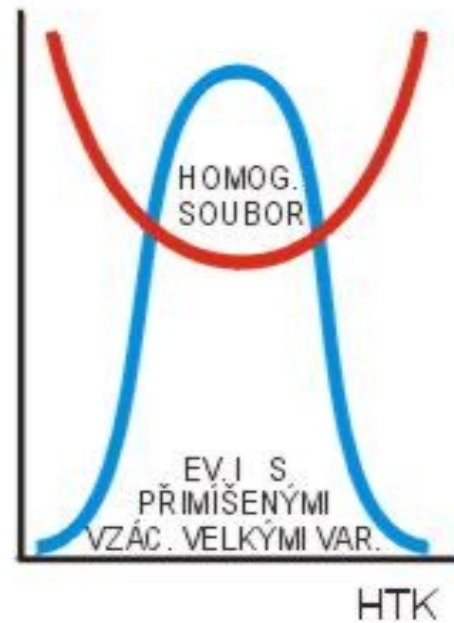
VELKÉ		MALÉ	
VZÁCNÉ (NEVLIVNÉ)	BĚŽNÉ (VELMI VLIVNÉ)	VZÁCNÉ (ZANEDBAT.)	BĚŽNÉ (VLIVNÉ)
ŘÍDKÉ VELKÉ ÚRAZY, INTOXIKACE, INFEKCE	ŠKODLIVÉ VLIVY PŮSOBÍCÍ NA VELKÉ ČÁSTI POPULACE	NEZAJÍMAVÉ	BĚŽNÉ VLIVY GEOGR. PROSTŘEDÍ, STRAVA, POHYBOVÁ AKTIVITA
VZÁCNÉ ALELY ↓ MONOGENÍ NEMOCI EV. NEUTRÁLNÍ	(BĚŽNÉ ALELY) ↓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



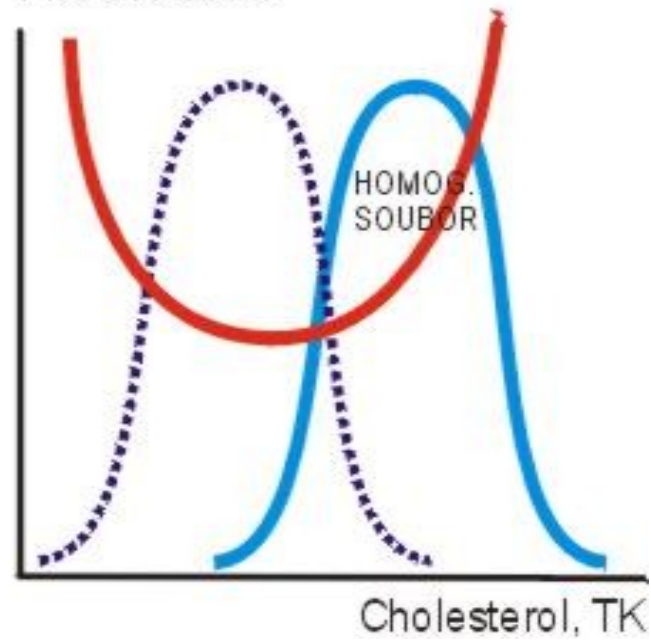
**ODSTUPNĚVANÝ MODEL Z&N  
(RESPEKTUJÍ SE ROZDÍLY UVNITŘ HOMOGENÍHO SOUBORU)**



ROVNOVÁHA S  
PROSTŘEDÍM



NEROVNOVÁHA S  
PROSTŘEDÍM



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,

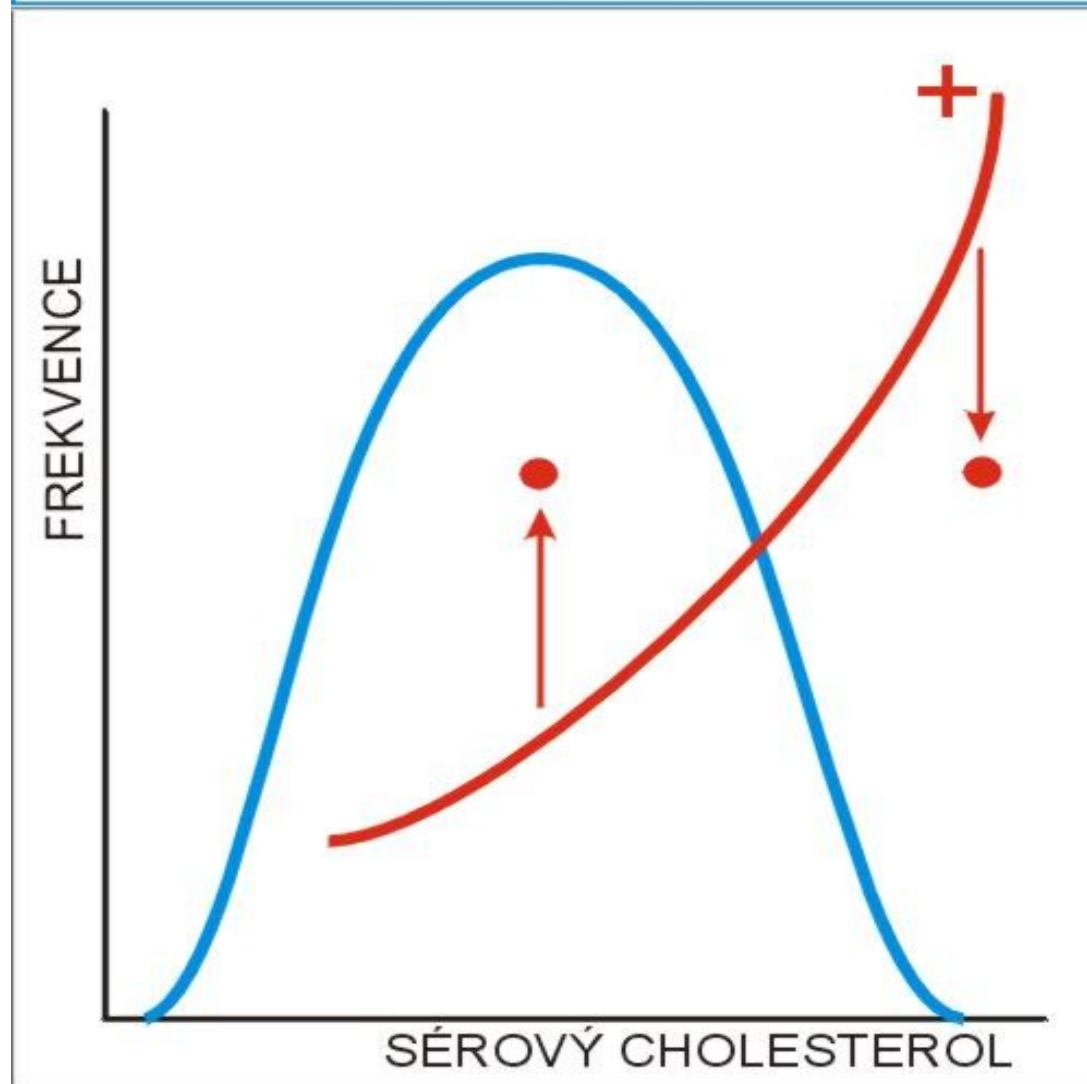
vzniká **U křivka** (symetrické okolo nejčastější hodnoty v populaci- např. mortalita v závislosti na hematokritu),

➤ Pokud je populace vzdálenější od optima v daném znaku,

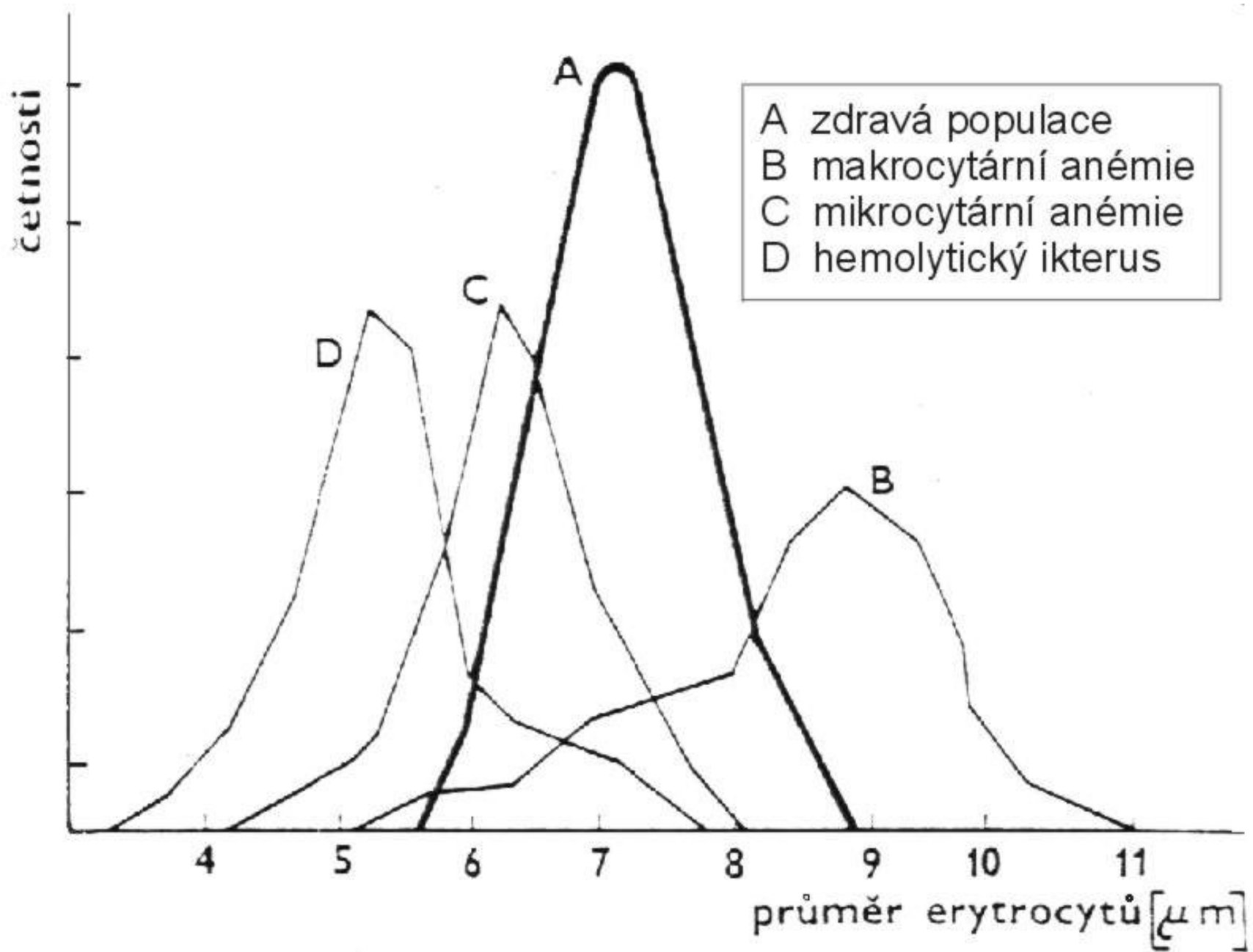
vzniká **J křivka** (posunutá mimo nejčastější hodnotu znaku v populaci (např. morbidita v závislosti na hladinách cholesterolu)



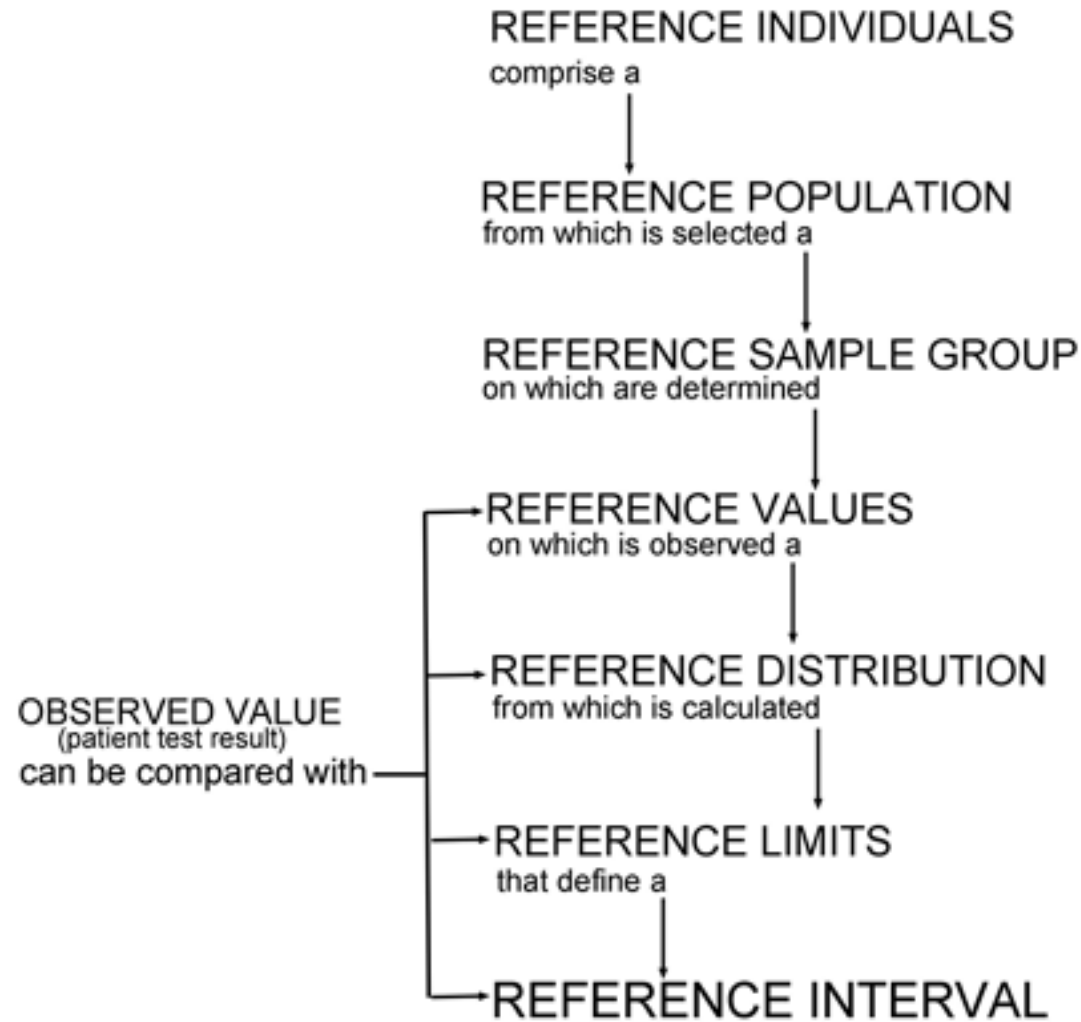
EXISTENCE EUFUNKČNÍCH EXTRÉMŮ A  
DYSFUNKČNÍCH PRŮMĚRNÝCH HODNOT  
PLYNE ZE SKRYTÝCH PARAMETRŮ  
ORGANIZMU



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.



# Konstrukce referenčního intervalu



# Konstrukce referenčního intervalu

Jednoznačně se doporučuje uvádět referenční interval jako hodnotu 2,5–97,5 kvantilu (percentilu). Obě krajní hodnoty intervalu – referenční limity – se vyjadřují s 90% intervalem spolehlivosti

Například referenční interval pro dospělé muže a ženy ve věku 18–69 let pro albumin v krevním séru je ve

studii NORIP 2000 prezentován následovně:

Dolní mez (2,5 kvantil) 36,6 g/l 90% CI 36,3–36,7 g/l

Horní mez (97,5 kvantil) 47,9 g/l 90% CI 47,5–48,4 g/l

# Důležité proměnné ovlivňující referenční interval

- Demografický popis referenční populace
- Geografická validita dat
- Preanalytické podmínky
- Analytické postupy a jejich znaky
- Popis statistického zpracování

# Důležité faktory ovlivňující referenční interval

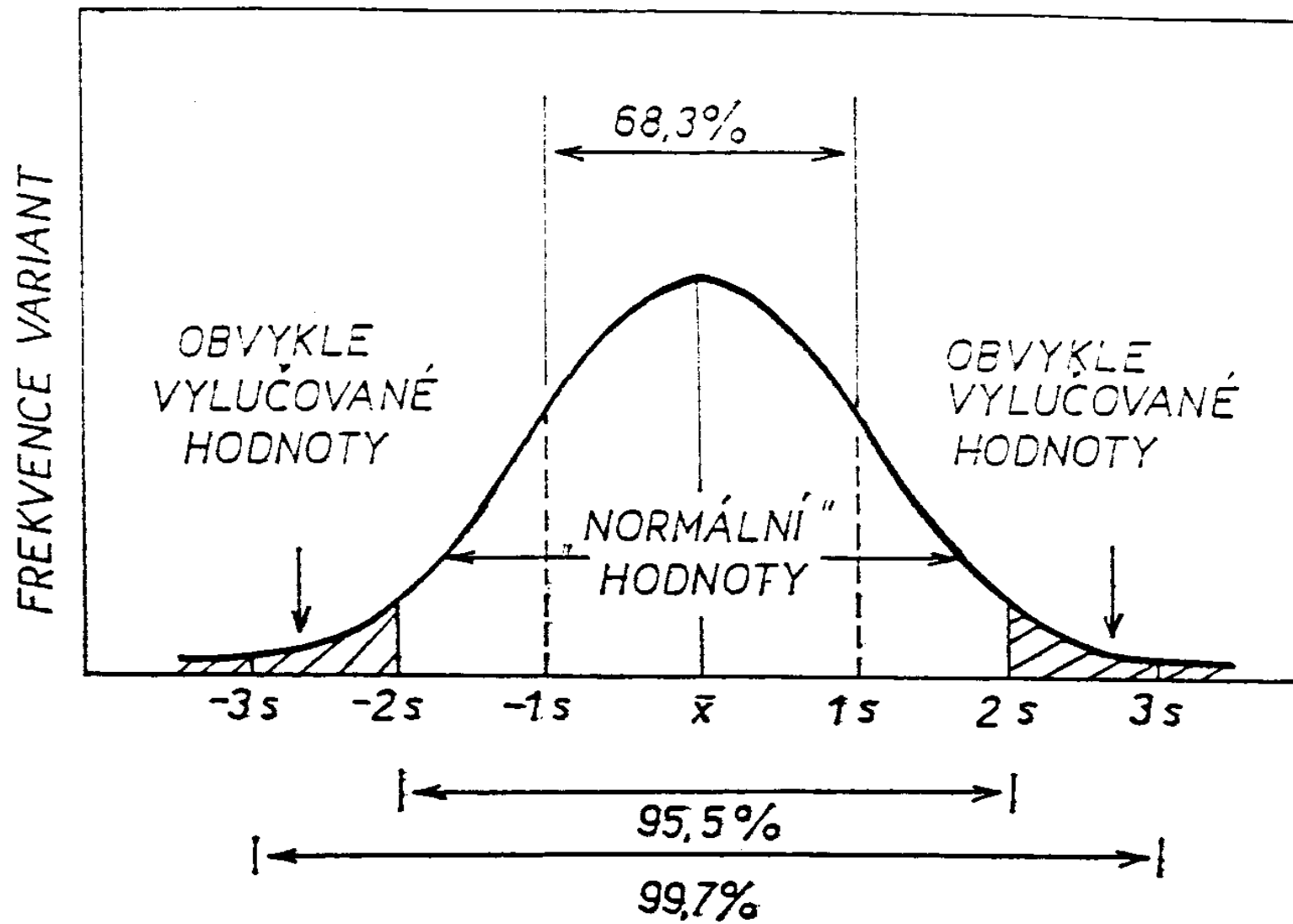
**Referenční jedinec** – vybraný k určení/validaci referenčních intervalů podle IFCC-ICSH kritérií.

**Referenční populace** – teoretická skupina všech referenčních jedinců.

**Vzorek referenční populace** – ta část referenční populace, která byla vybrána k reprezentaci celé referenční populace. Zde je klíčový dostatečný počet jedinců. Minimální počet jedinců referenční populace je podle doporučení IFCC 120 referenčních jedinců, při validaci/periodickém prověřování už určených referenčních intervalů se podle některých pramenů vystačí s 20, podle jiných s 60 referenčními jedinci.

**Referenční limit** – dolní a horní. Výsledek statistického zpracování zkoušek provedených u vzorku referenční populace. Dolním referenčním limitem je nejčastěji hodnota 2,5 kvantilu, horním referenčním limitem pak hodnota 97,5 kvantilu – viz výše uvedená prezentace referenčních limitů.

**Referenční interval** – interval mezi dolním a horním referenčním limitem. Oba limity jsou jeho součástí.



# 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 pouze v kolektivním 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

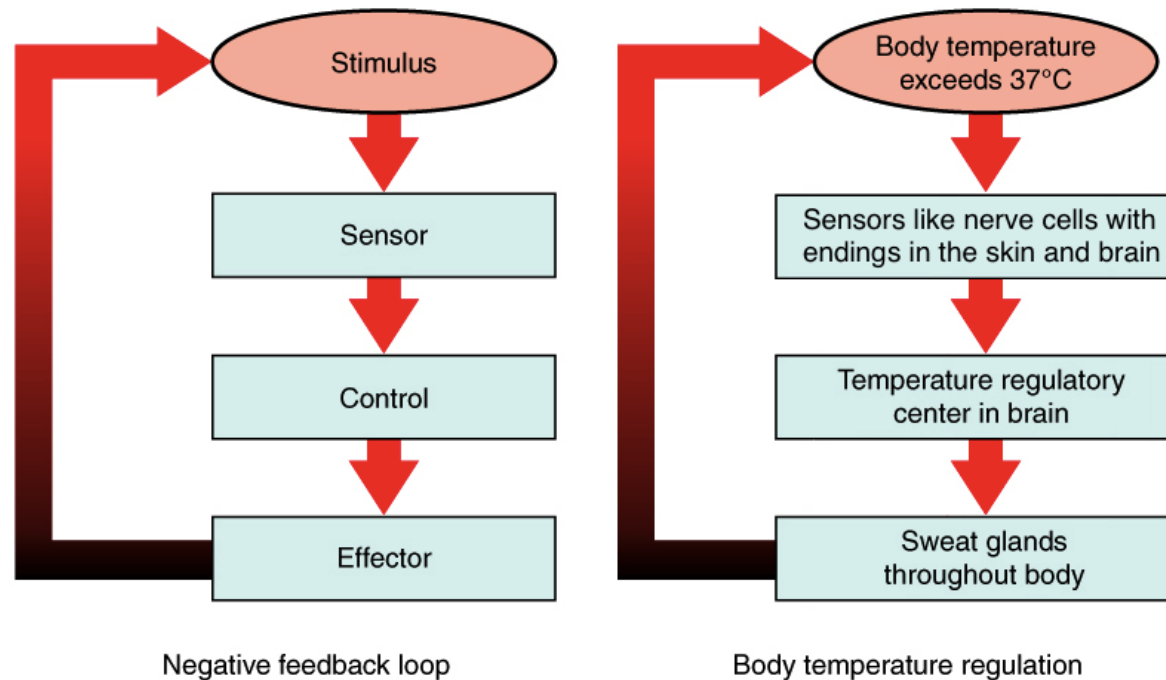
# Homeostáza procesy

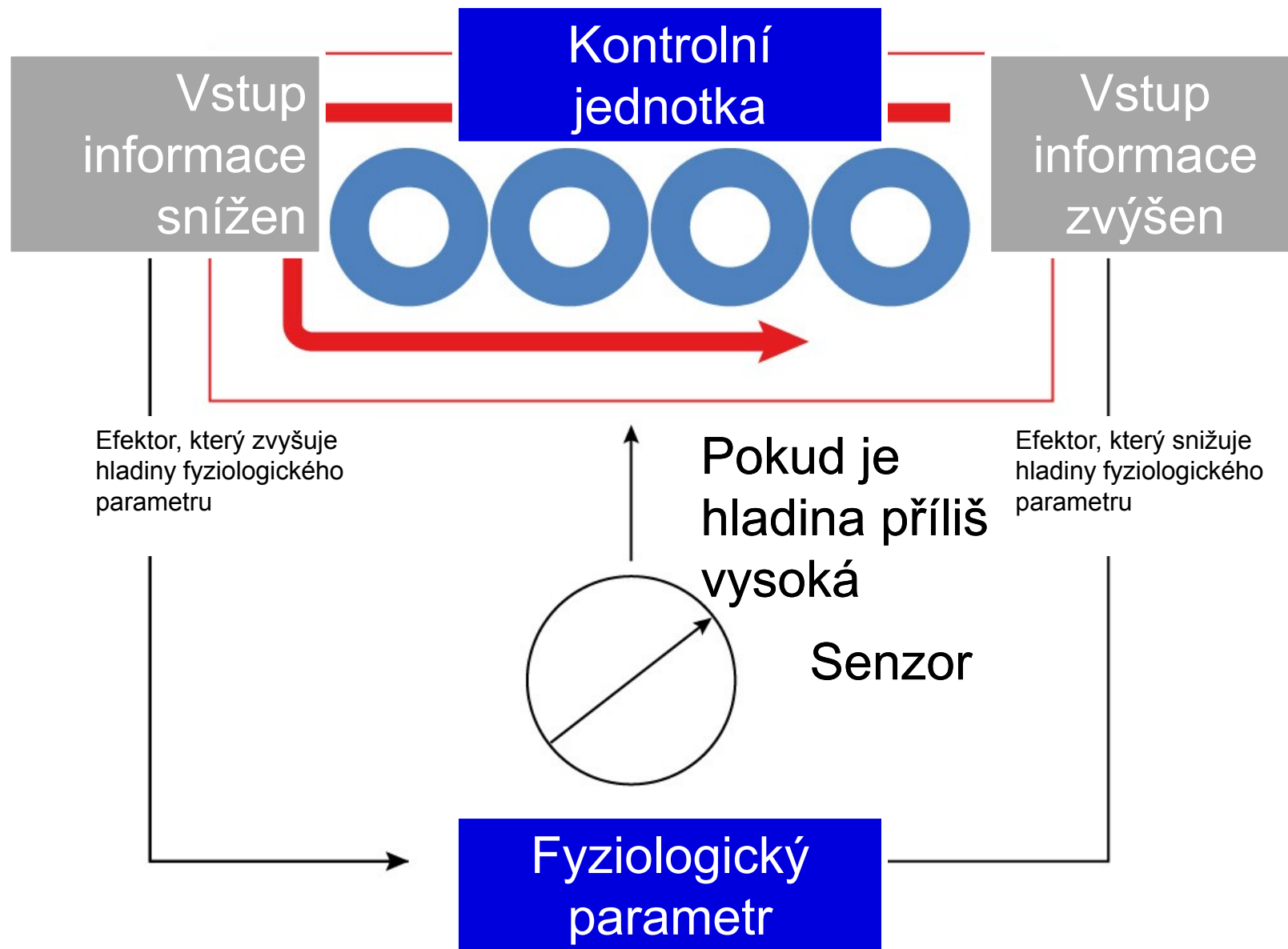
---

## 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

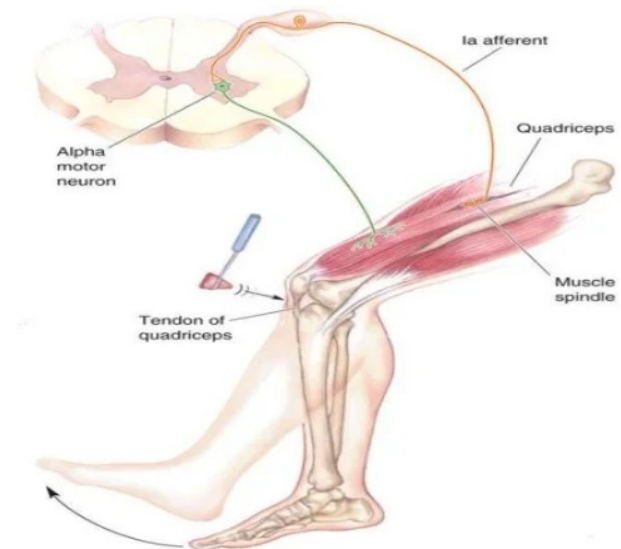
Ultradlouhá

# Řízení

## Regulace na požadovanou hodnotu Servooperace

V řídicím inženýrství je servomechanismus, obvykle zkrácený na servo, automatické zařízení, které používá negativní zpětnou vazbu snímající chyby k nápravě činnosti mechanismu. U aplikací řízených posunem obvykle obsahuje vestavěný kodér nebo jiný mechanismus zpětné vazby polohy, který zajistí, že výstup dosáhne požadovaného účinku. Tento termín se správně vztahuje pouze na systémy, kde zpětnovazební signály nebo signály korekce chyb pomáhají řídit mechanickou polohu, rychlost, polohu nebo jakékoli jiné měřitelné proměnné. Například ovládání elektricky ovládaných oken v automobilech není servomechanismem, protože neexistuje žádná automatická zpětná vazba, která řídí polohu – operátor to dělá pozorováním. Naproti tomu tempomat automobilu využívá zpětnou vazbu s uzavřenou smyčkou, která jej klasifikuje jako servomechanismus.

### THE SKELETAL MUSCLE SERVO MECHANISM



# 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

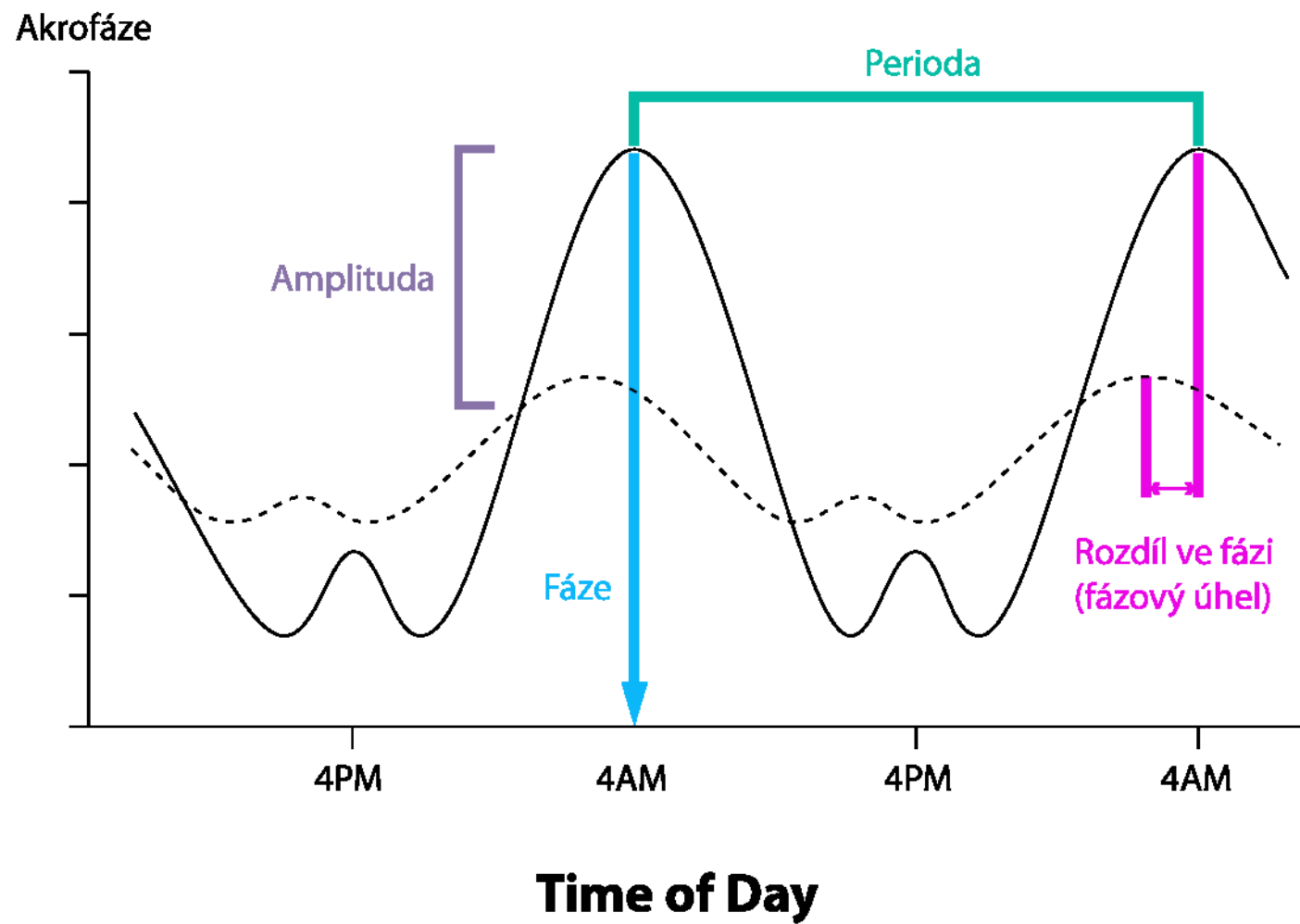
**Frequence:** Počet cyklů za časovou periodu

**Amplituda:** Polovina rozdílu mezi nejvyšší a nejnižší hodnotou znaku

**Fáze:** relativní časování rytmu

**Akrofáze:** čas, kdy znak dosahuje maximální hodnoty





# Příklady biologických rytmů s různou periodicitou



Ultradi  
an



Circadi  
an



Infradi  
an

## **Příklady cirkadiánní rytmicity u člověka**

**Teplota tělesného jádra**

**Kortisol**

**Objem moči**

**Tyreoidní stimulační hormon**

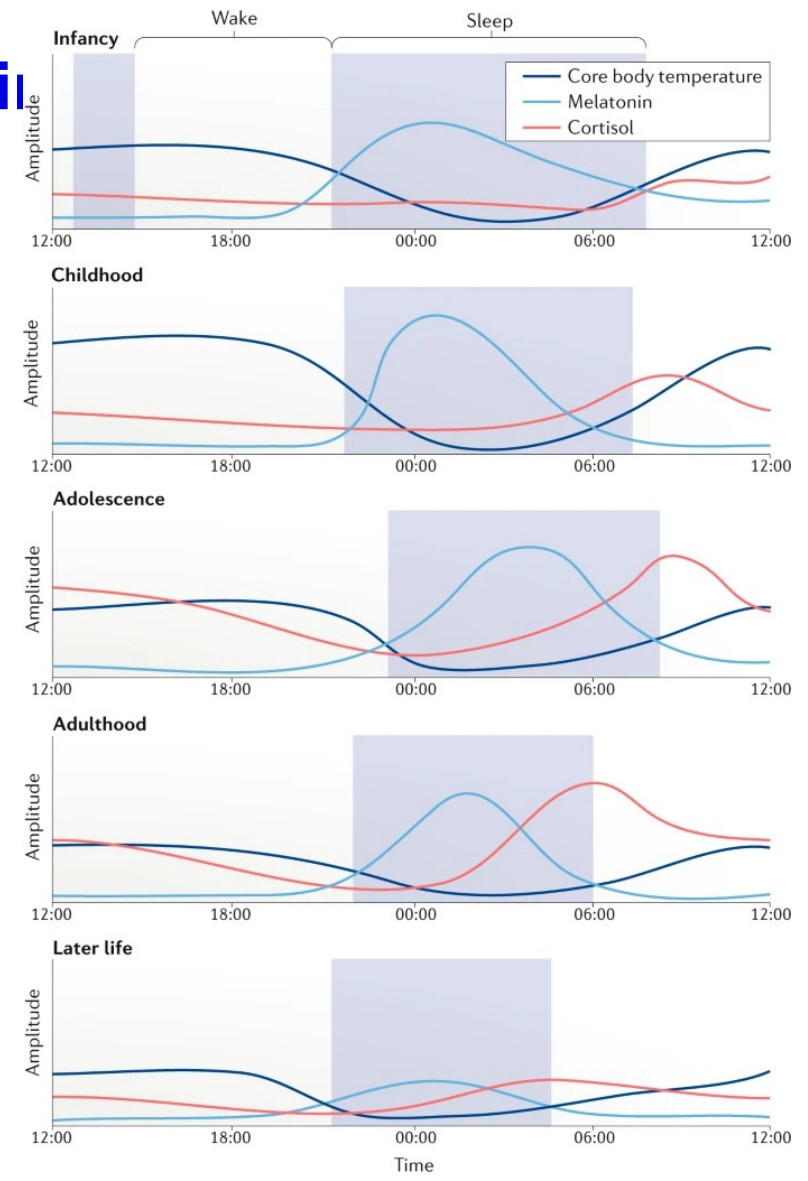
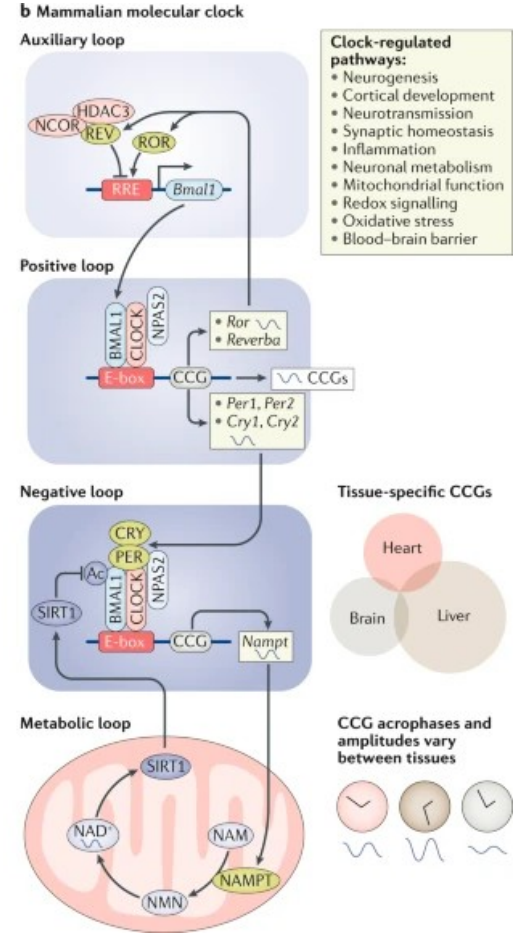
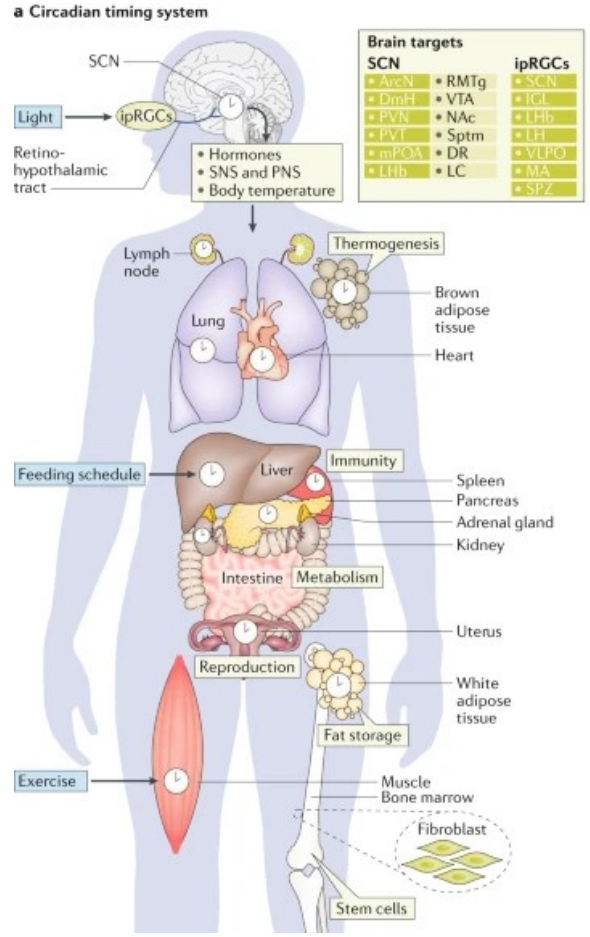
**Růstový hormon**

**Prolaktin**

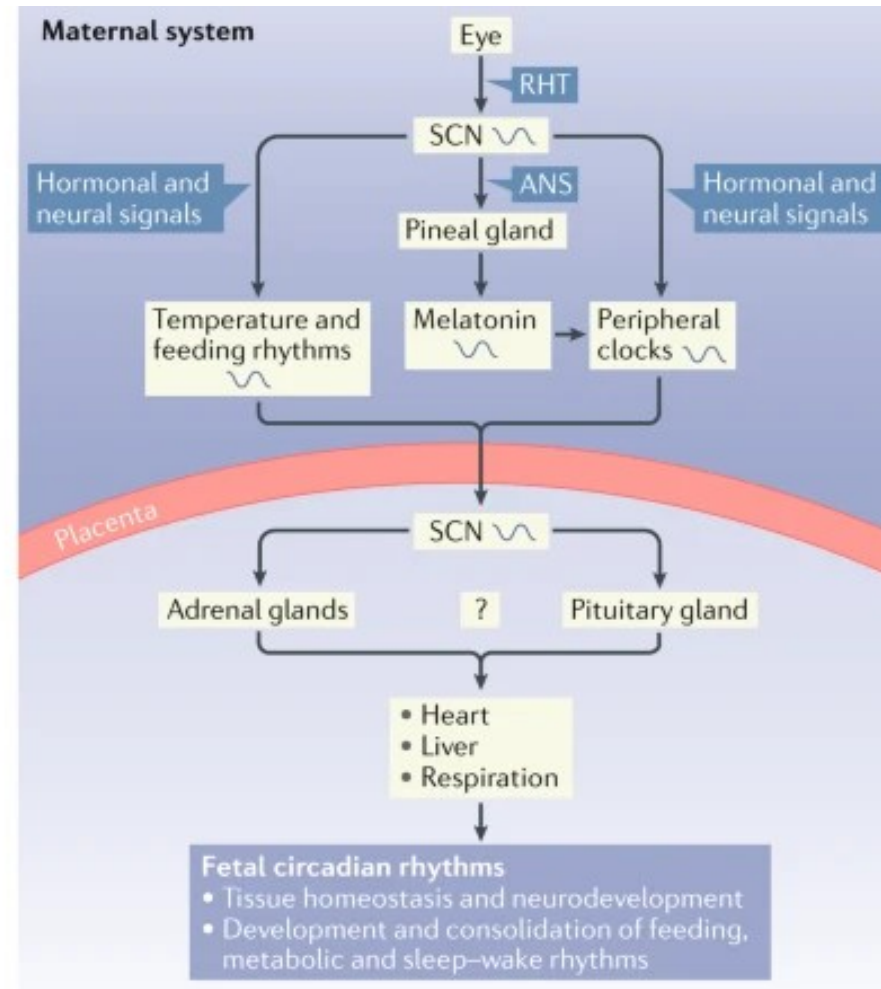
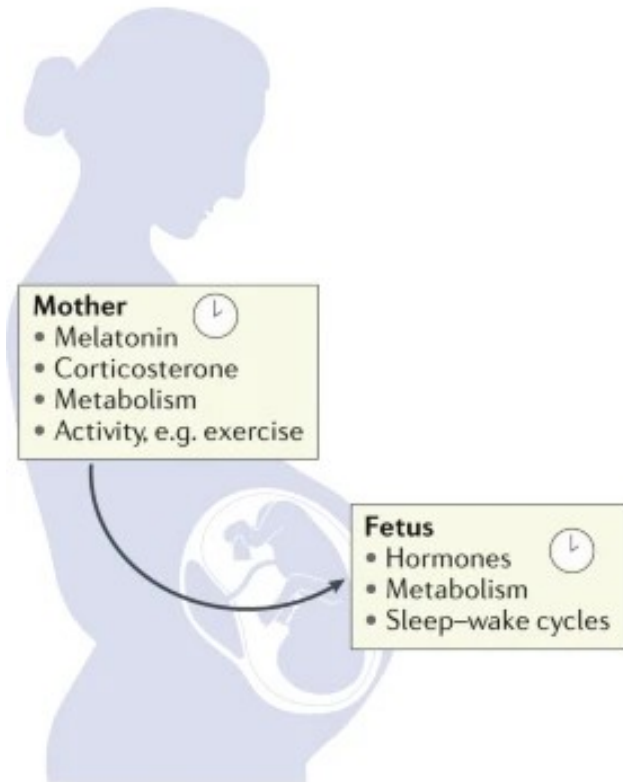
**Paratyreoidní hormon**

**Motorická aktivita**

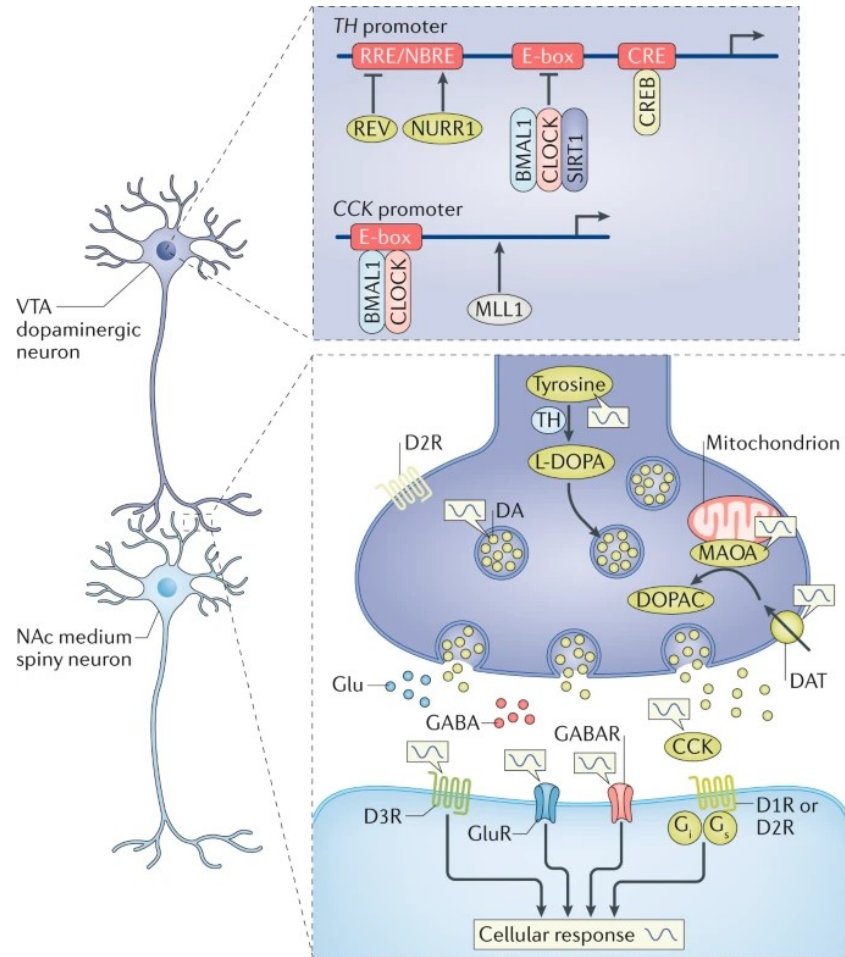
# Cirkadiánní rytmicita – molekulární hodiny



# Mateřské a fetální cirkadiánní rytmy



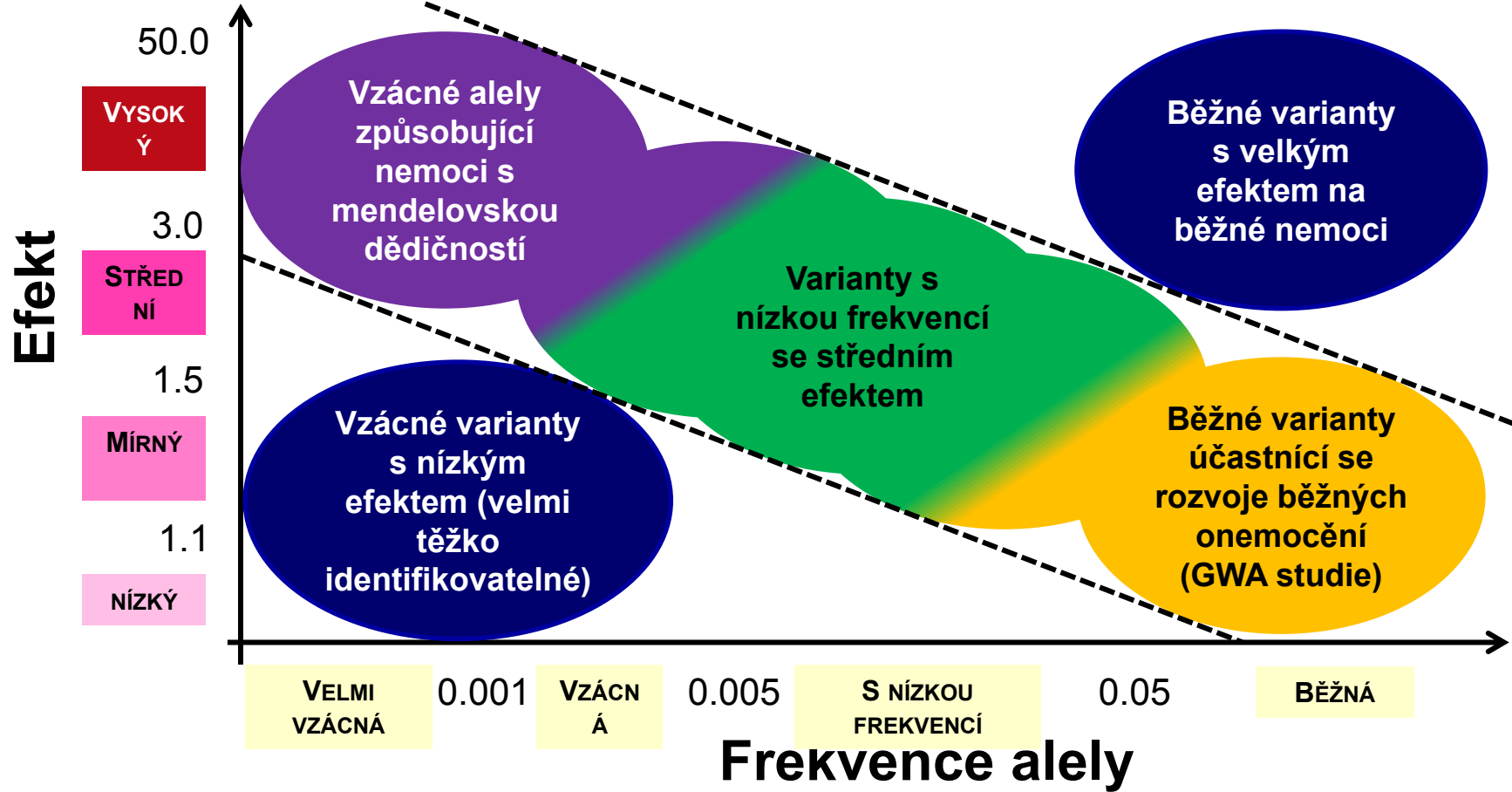
# Cirkadiální účinky dopaminu



**Dopamin** je chemická látka ze skupiny katecholaminů, která přirozeně vzniká v mozku obratlovců, ale i v nervové soustavě většiny bezobratlých živočichů. Dopamin funguje jako neuropřenašeč, který v jistých částech mozku umožňuje přenos impulsů. Poškození dopaminových drah je úzce spojeno se vznikem Parkinsonovy choroby, jiné poruchy dopaminového systému se dávají do souvislosti se vznikem schizofrenie či bipolární afektivní poruchy.

# 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)