

MUNI  
SCI

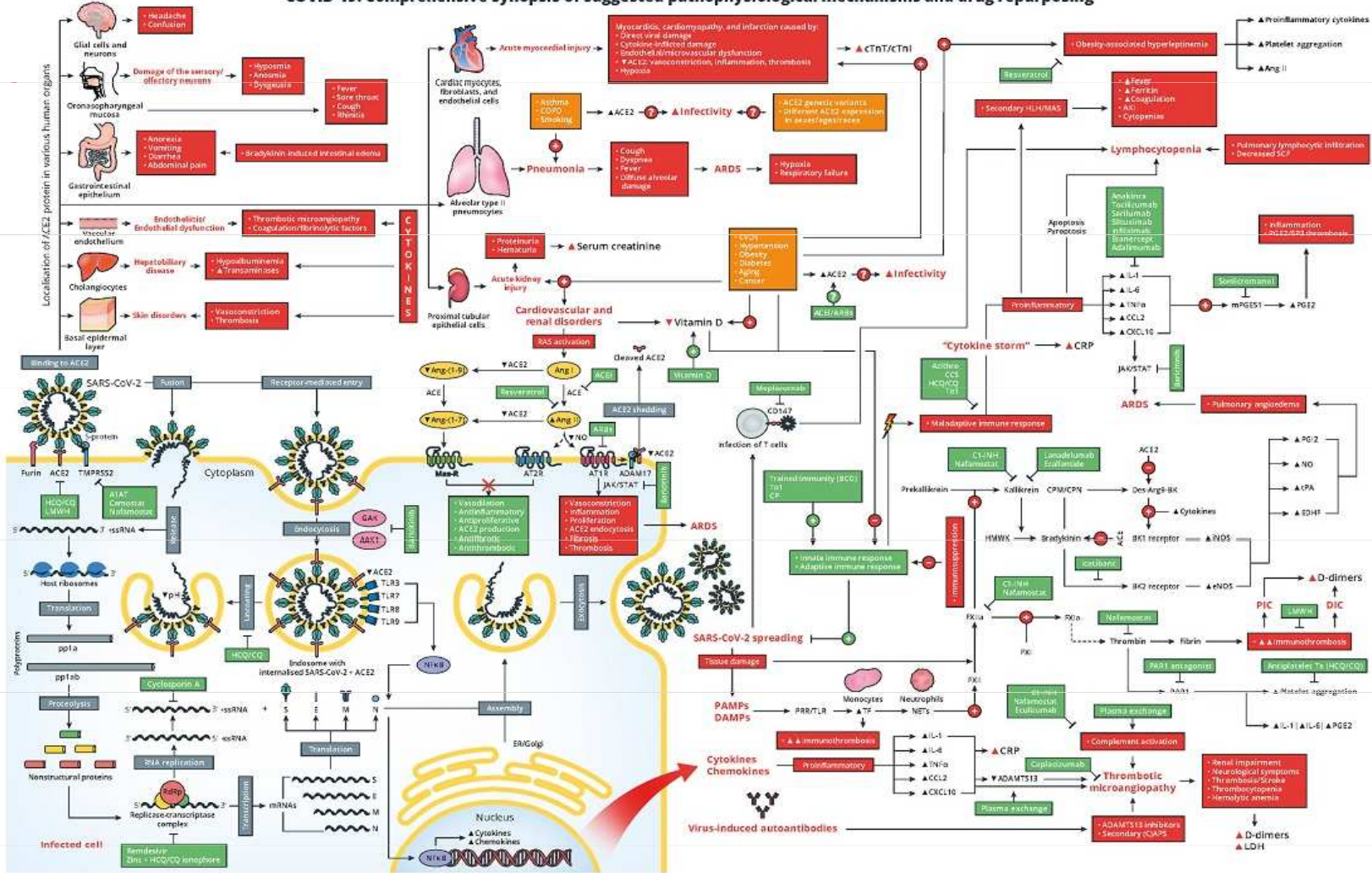
Zápatí prezentace

# 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 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 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:

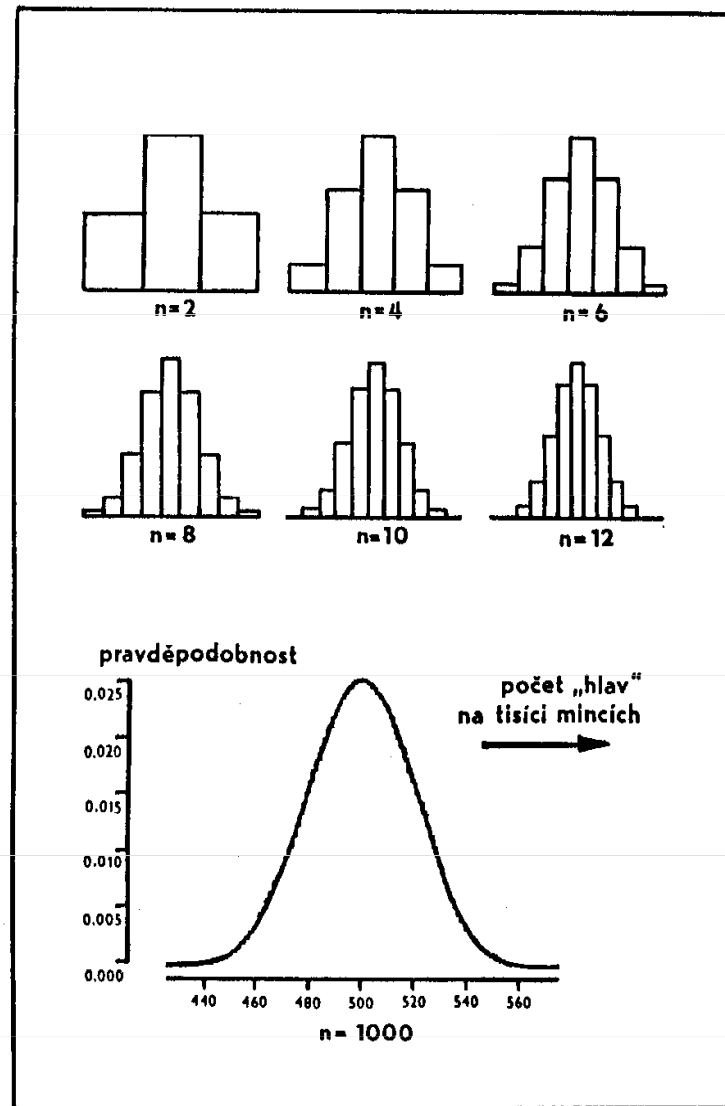
- ✓ "Vše nebo nic,,
- ✓ Vliv "velkého" faktoru  $\Leftrightarrow$  heterogenní soubor příčin
- ✓ Samostatné distribuce kvalitativních znaků
- ✓ Zájem kurativní medicíny

- *Kontinuální model:*

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

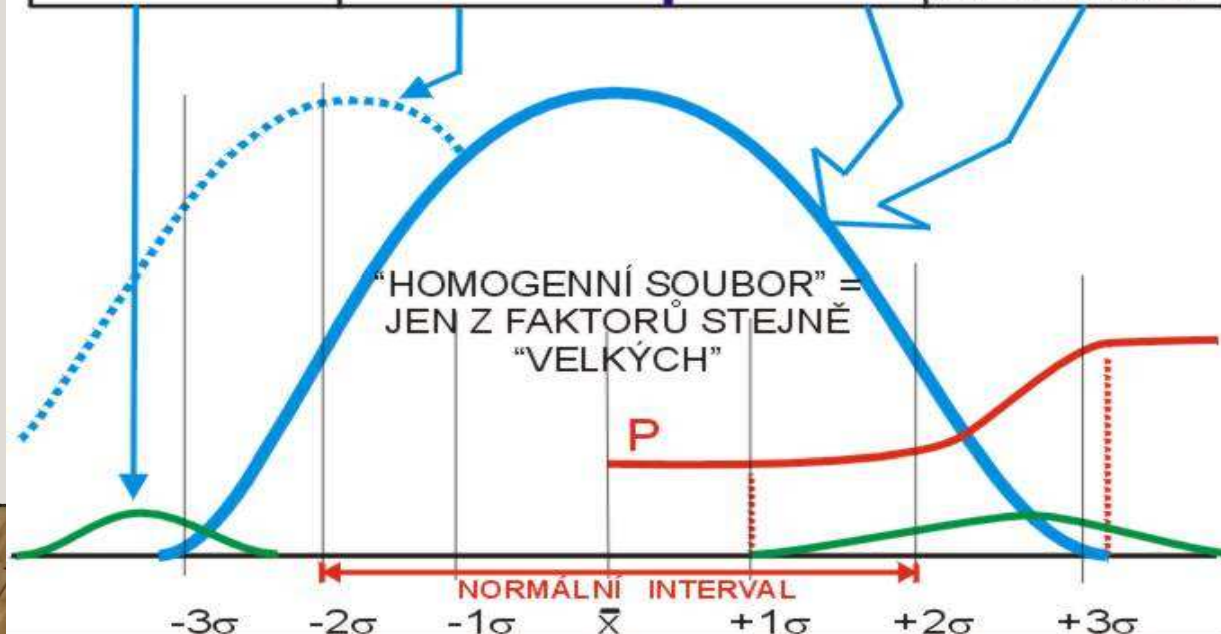
Nejjednodušší (binomický) model vzniku zvonovité, popř. “normální” distribuce.

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



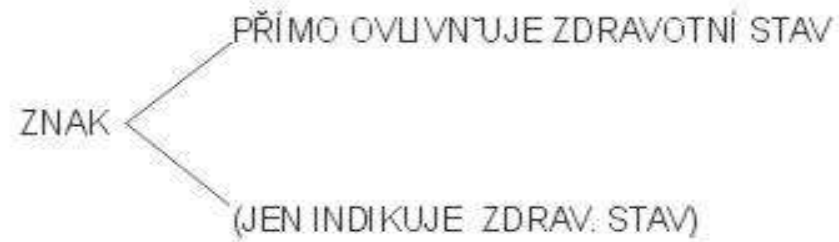
## FAKTORY

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

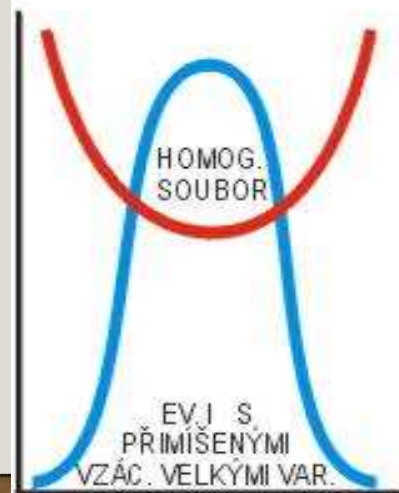




**ODSTUPNĚVANÝ MODEL Z&N  
(RESPEKTUJÍ SE ROZDÍLY UVNITŘ HOMOGENÍHO SOUBORU)**

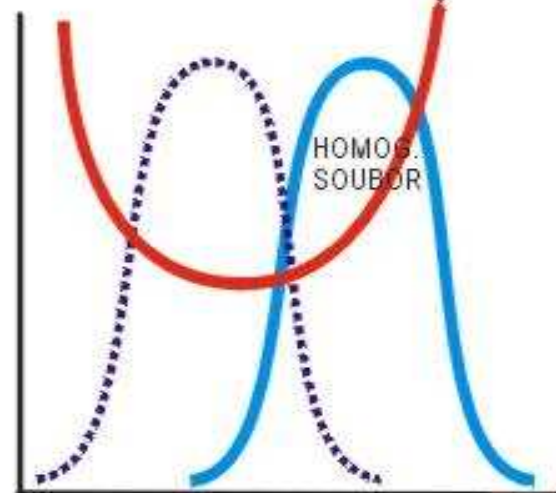


ROVNOVÁHA S  
PROSTŘEDÍM



HTK

NEROVNOVÁHA S  
PROSTŘEDÍM



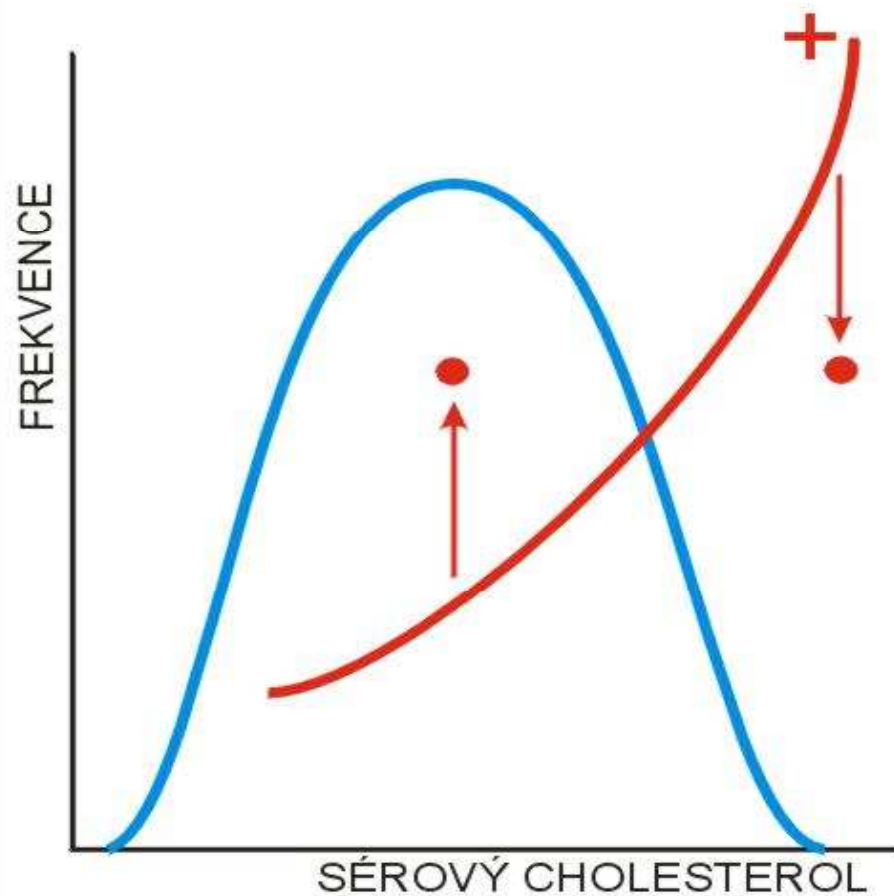
Cholesterol, TK

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

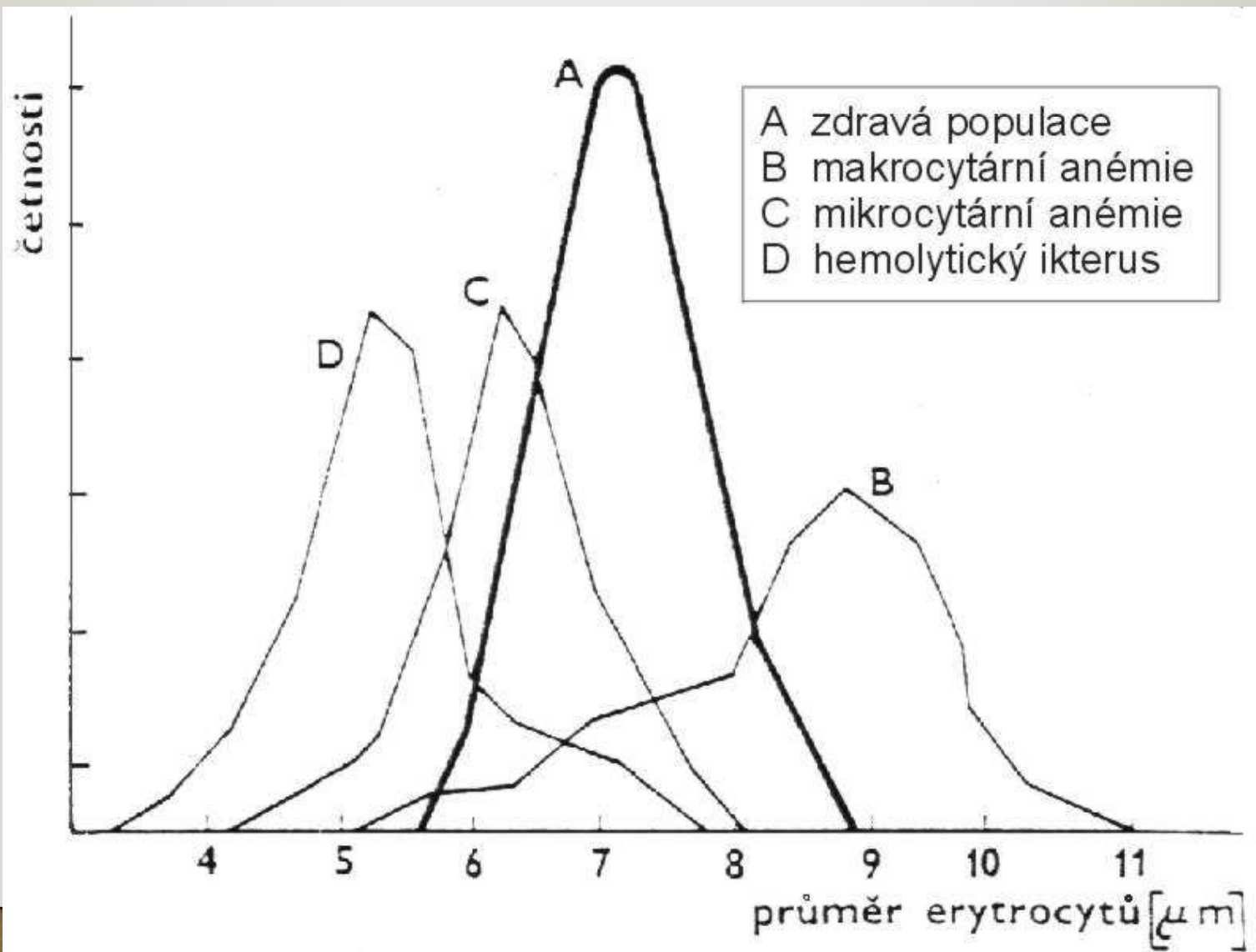
Při změně podmínek se populace může dočasně dostat mimo adaptační optimum – typicky u tzv. civilizačních nemocí

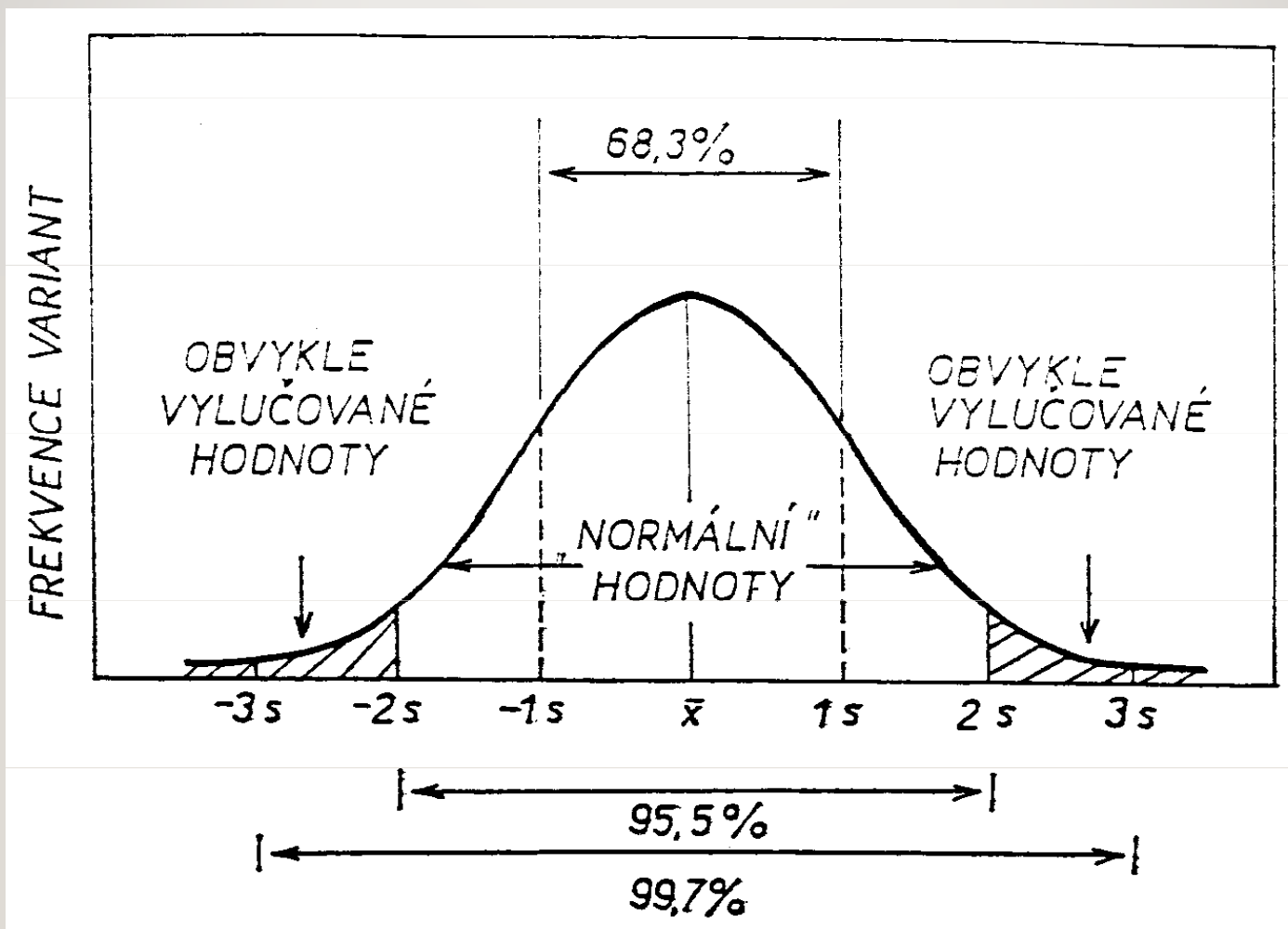
- Pokud není populace příliš daleko od optima v daném znaku, vzniká **U křivka** (symetrické okolo nejčastější hodnoty v populaci- např. mortalita v závislosti na hematokritu),
- Pokud je populace vzdálenější od optima v daném znaku, vzniká **J křivka** (posunutá mimo nejčastější hodnotu znaku v populaci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

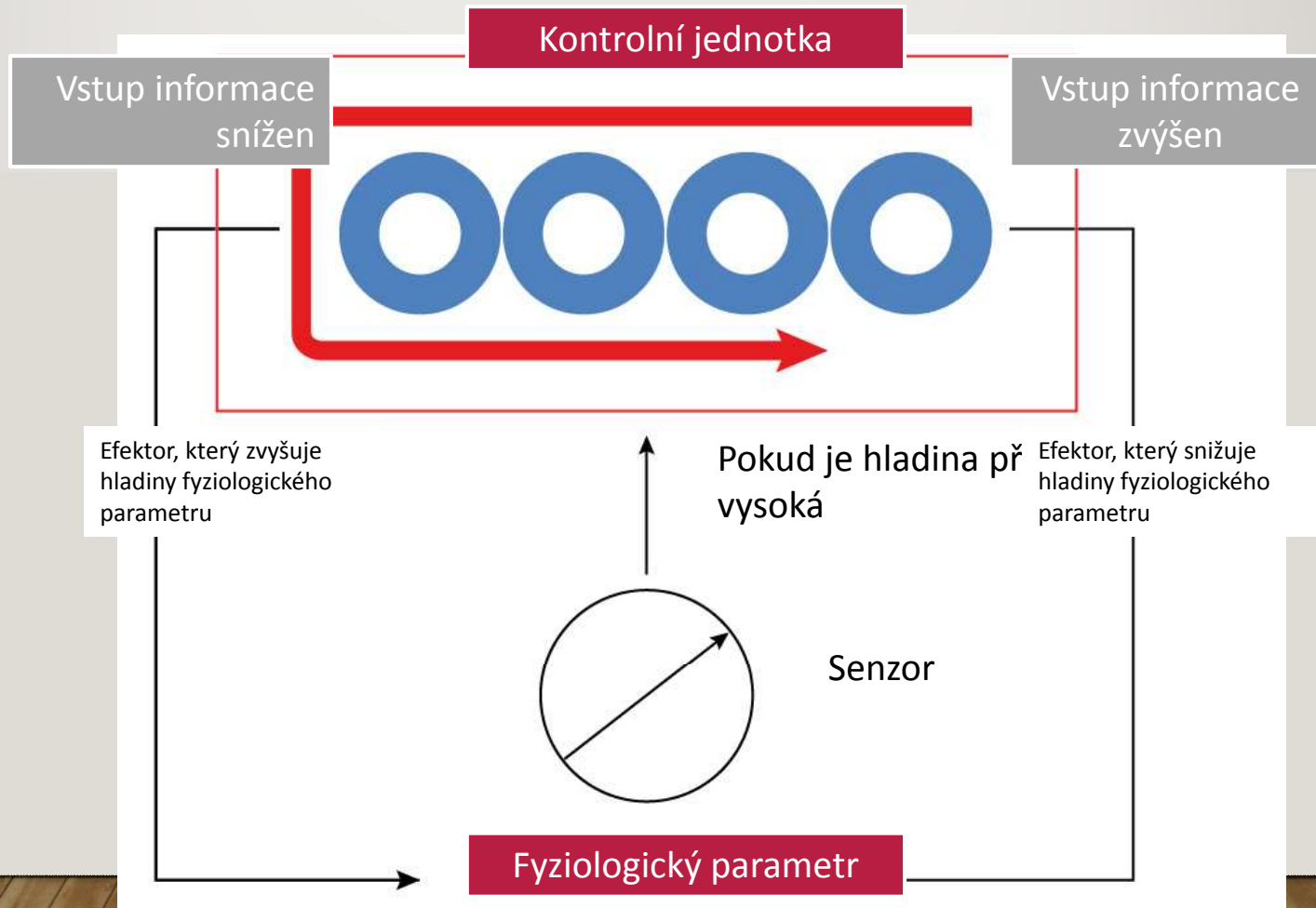
**Anormální** je důsledek mylného odvozování termínu "anomální" z řec. NÓMOS = lat. norma, čímž se stal z deskriptivního normativní pojem. "Anormální" tedy značí *patologický, chorobný*

**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

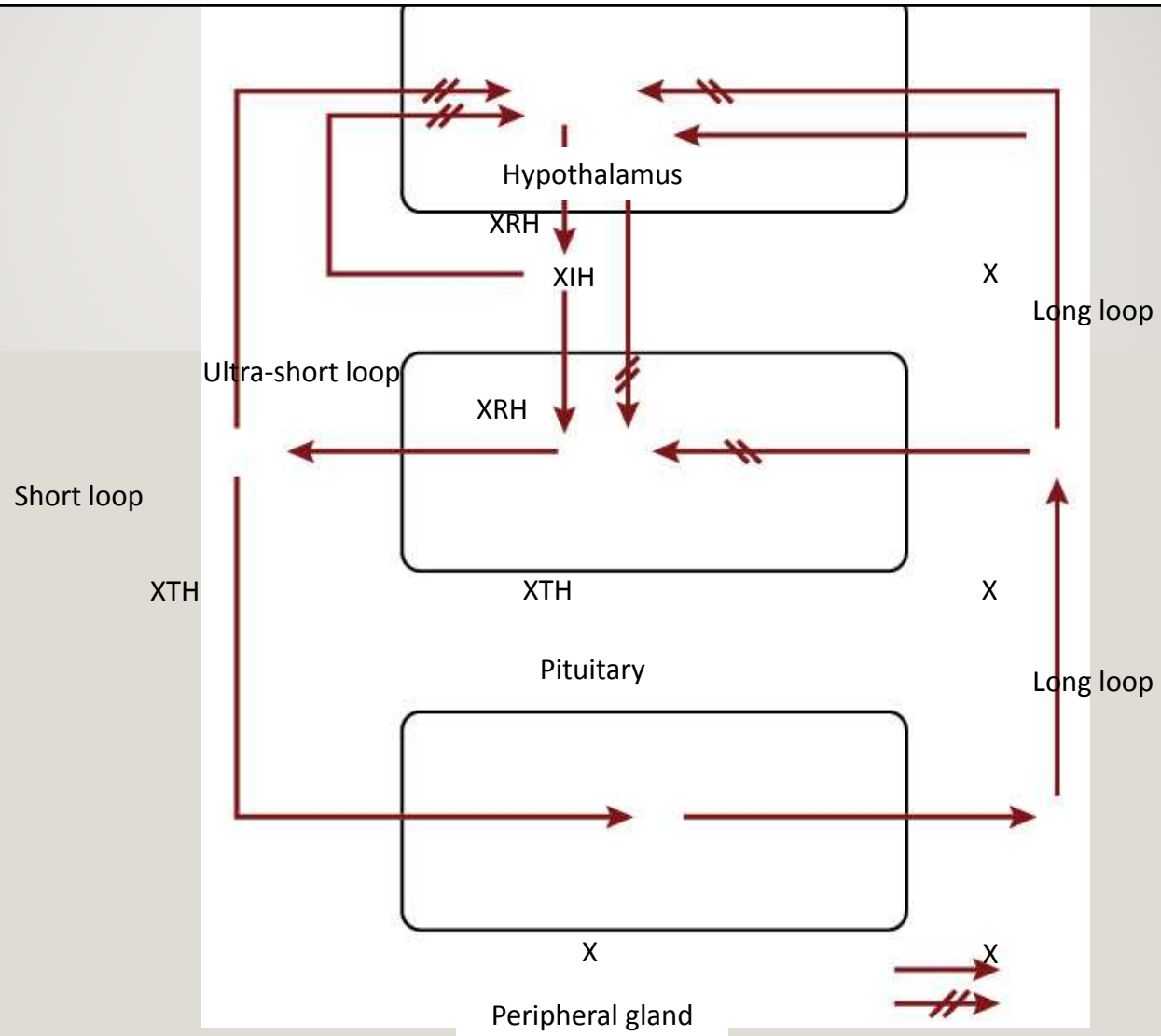
---

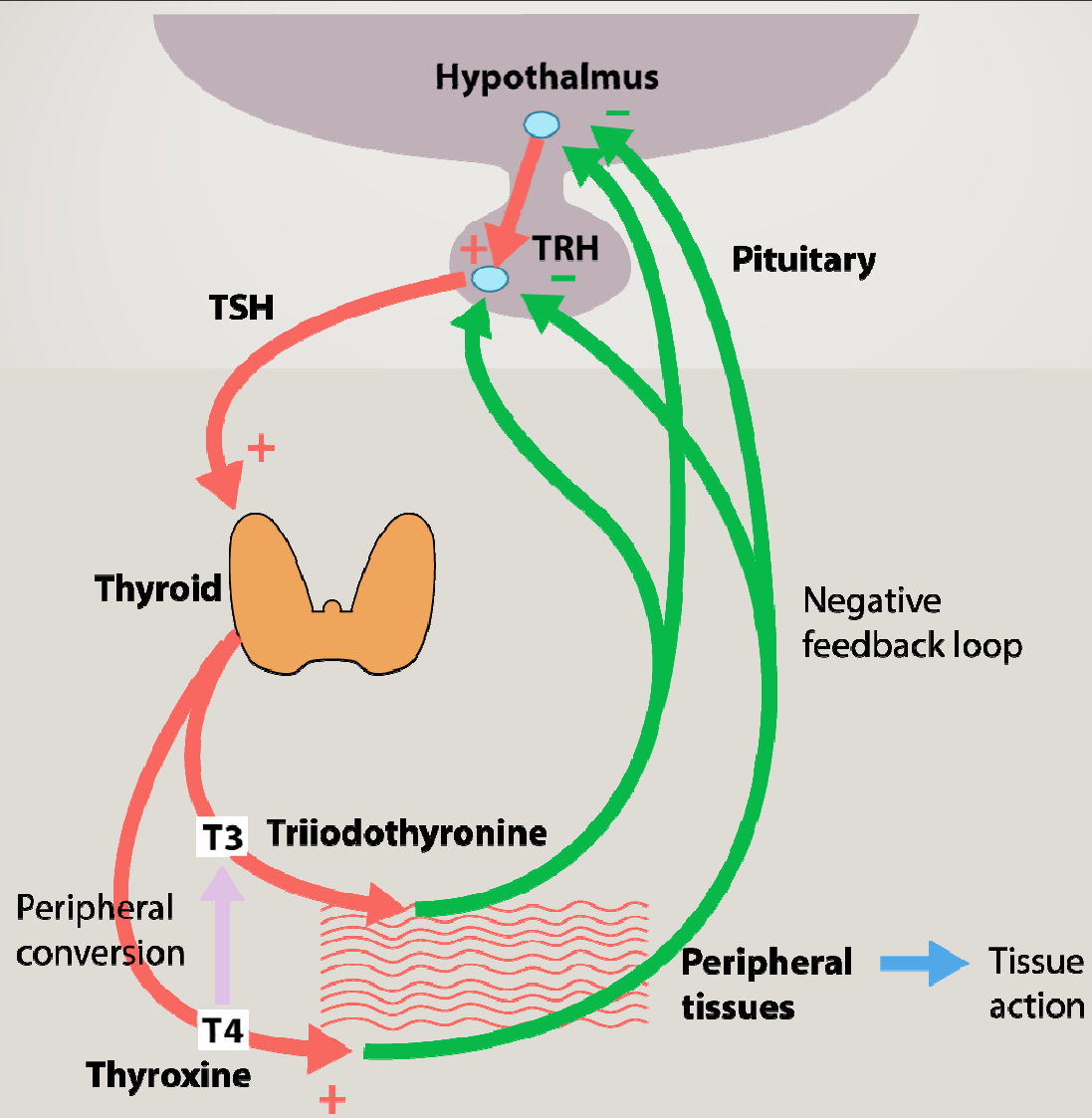
- Zpětná vazba
- Negativní – snižuje oscilaci systému
- Pozitivní – zvyšuje (amplifikuje) oscilaci systému
  
- Ultrakrátká
- Krátká
- Dlouhá
- Ultradlouhá

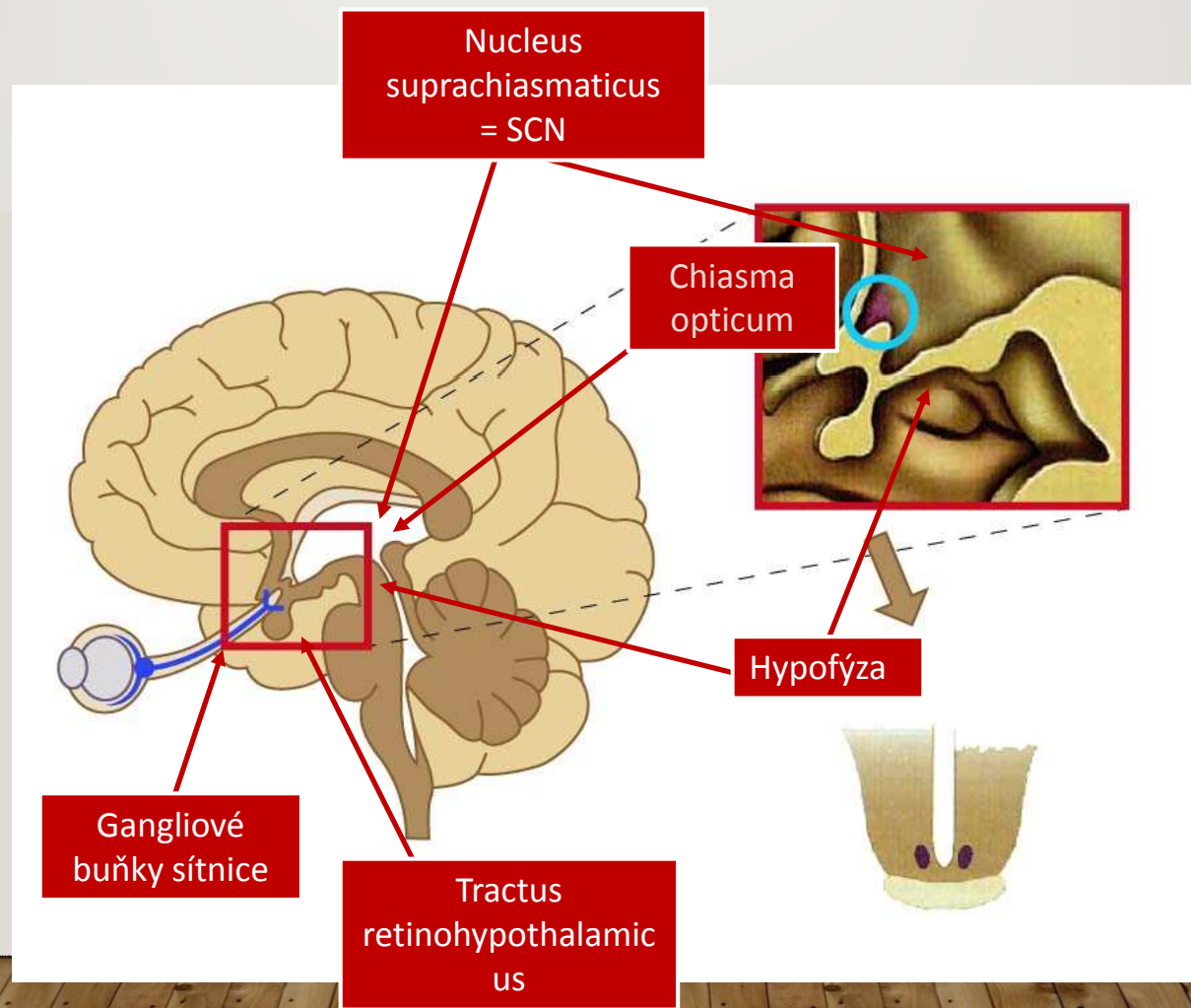


# Řízení

- 
- 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

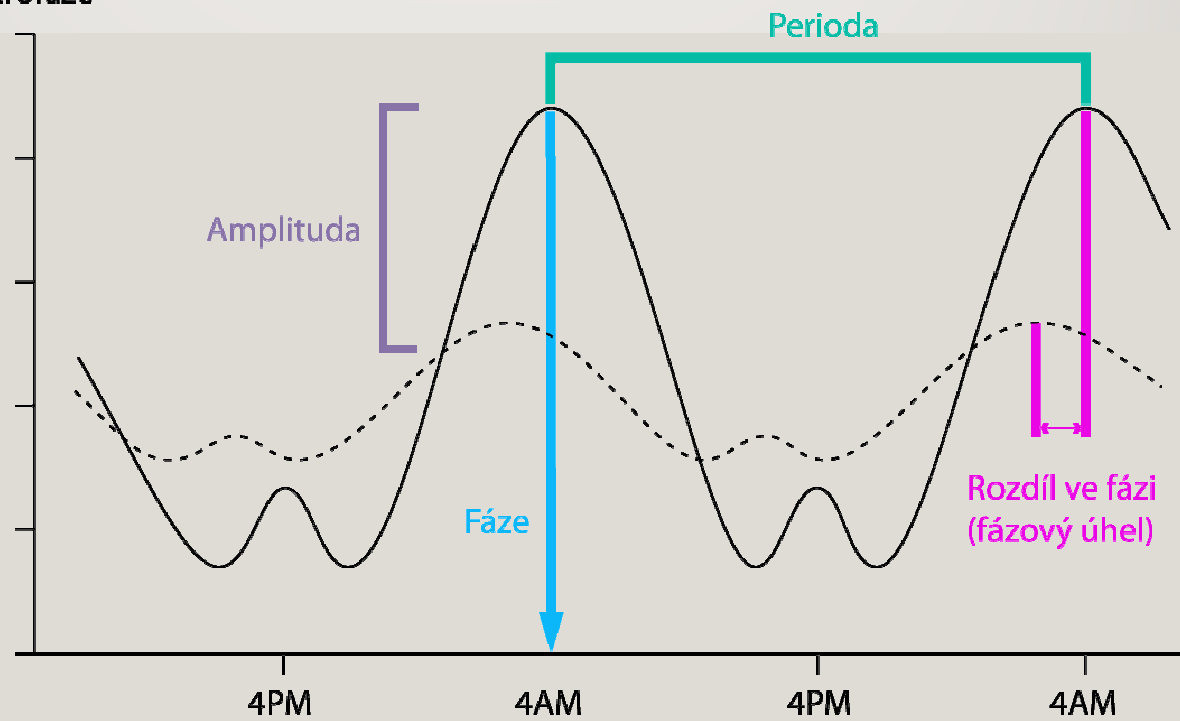
## Cirkadiánní rytmy: zásadní pojmy

---

- **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

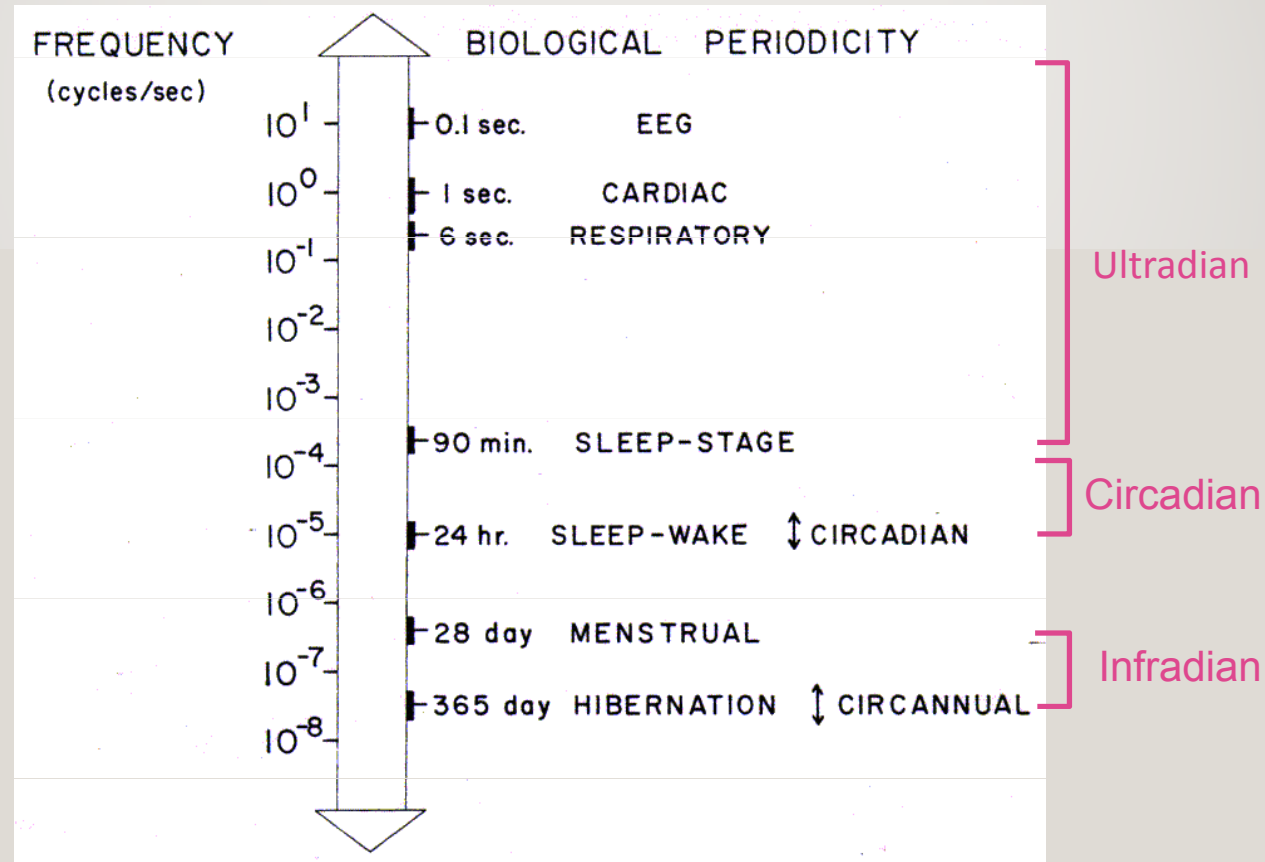


Akrofáze



Time of Day

# PŘÍKLADY BIOLOGICKÝCH RYTMŮ S RŮZNOU PERIODICITOU



# Příklady cirkadiánní rytmicity u člověka

**Teplota tělesného jádra**

**Kortisol**

**Objem moči**

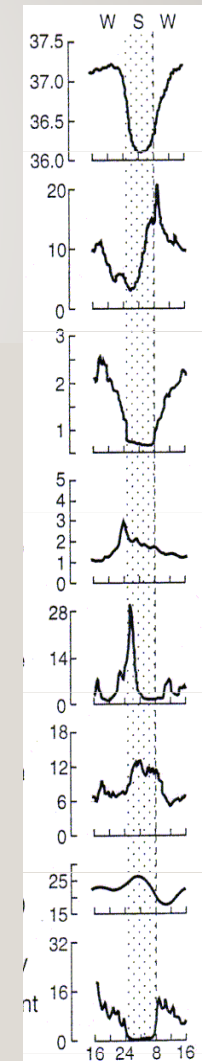
**Tyreoidní stimulační hormon**

**Růstový hormon**

**Prolaktin**

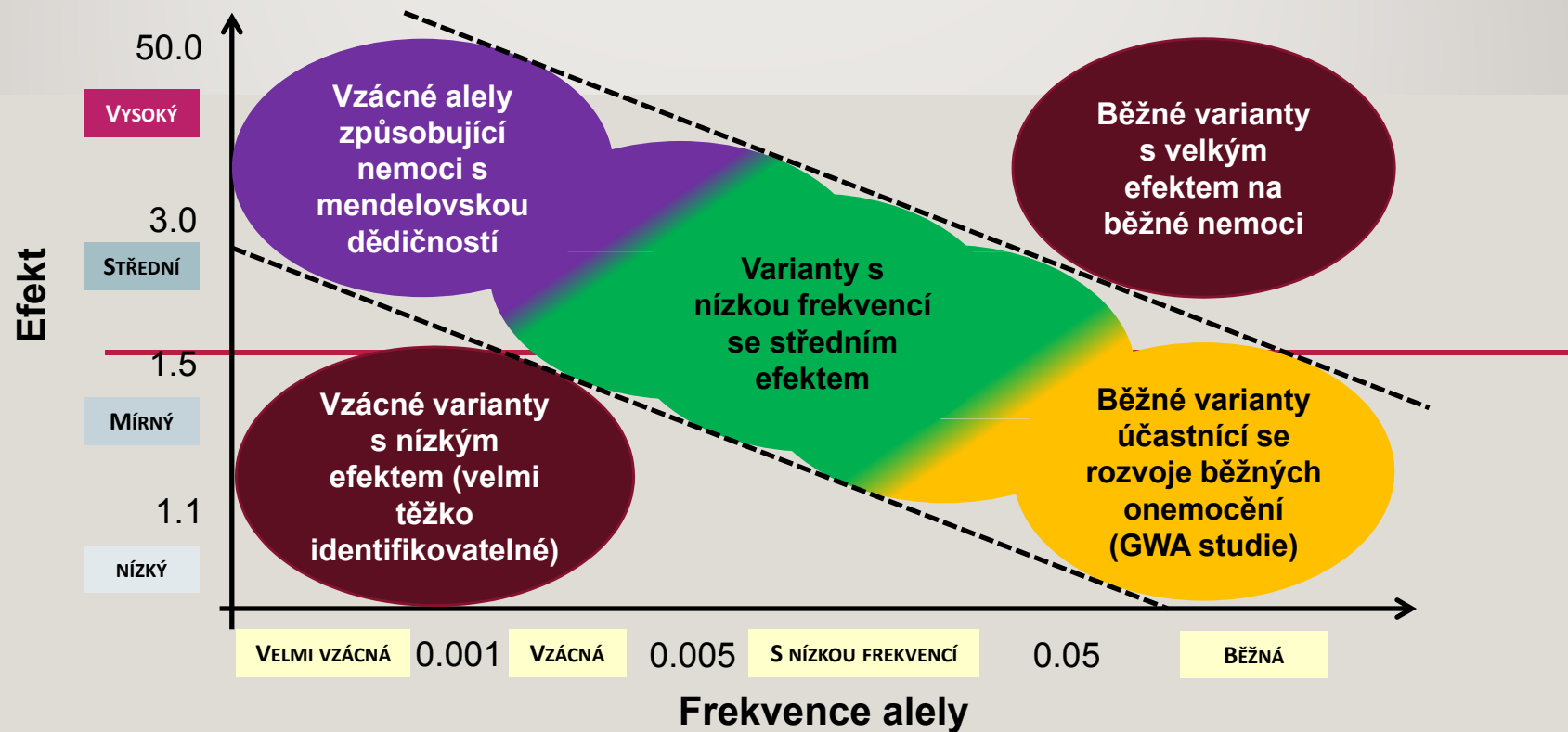
**Paratyreoidní hormon**

**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)