

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 145
2006, č. 6, s. 421–508
CLC EAL 145 (4)
421–508 (2006)

INDEXED IN:
EMBASE/Excerpta Medica
MEDLINE/Index Medicus
INIS Atomindex
CHEMICAL ABSTRACTS
Excerptováno v Bibliographia
medica czechoslovaca, Scopus

ROČNÍK 145 / 2006, č. 6

VEDOUcí REDAKTOR

Doc. MUDr. Petr Bartůnek, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

REDAKČNÍ RADA

Prof. MUDr. Pavel Barták, CSc.
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 00 Praha 10

Prof. MUDr. Jaroslav Blabůš, DrSc.
ÚVN, 169 02 Praha 6

Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Evžen Čech, DrSc.
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN
Apolinářská 18, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.
Urologická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 2

MUDr. Norbert Gaier, CSc.
Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN
Albertov 4, 128 00 Praha 2

Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.
Chirurgická klinika ÚVN
U Vojenské nemocnice 1/200, 169 02 Praha 6

Pavel Hamet, M.D., PhD.
Centre hospitalier de l'université de Montreal
Hotel Dieu, 3840, rue Saint-Urban
Montreal (Québec) H2W 1T8, Canada

Prof. MUDr. Jan Holčák, DrSc.
Ústav sociálního lékařství LF MU
Komenského nám. 2, 662 43 Brno

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
II. interní klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

MUDr. Pavel Jerie
Leymenstrasse 49
4153 Reinach, BL 1
Švýcarsko

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
I. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Doc. MUDr. Josef Kopecký, DrSc.
Zdravotně sociální fakulta Ostravské univerzity
Syllabova 19, 703 00 Ostrava - Zábřeh

MUDr. Lubomír Kukla, CSc.
Oddělení preventivní a sociální pediatrie LF MU
Bieblova 16, 613 00 Brno

Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc. – čestný člen redakční rady
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. Alexander Schirger, M.D.
Mayo Clinic, Hypertension W-9
Rochester, Minnesota 55905, USA

Doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK a FN
500 05 Hradec Králové

Prof. MUDr. Martin Vizek, CSc.
Ústav patologické fyziologie 2. LF UK
Plzeňská 130/221, 150 00 Praha 5

Prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FNM
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

KONZULTANTI

Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc.
Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 2, 121 09 Praha 2

Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 120 21 Praha 2

Prof. MUDr. Marie Pešková, DrSc.
I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

OBSAH

Úvodník	
<i>Maňatka Z.:</i> Zamyšlení nad současnou gastroenterologií a medicínou	423
Aktuální téma	
<i>Jerie P.:</i> Nová léková katastrofa – krize klinických studií? Aktuální organové selhání po podání TGN1412	426
Přehledový článek	
<i>Krška Z.:</i> Meckelův divertikl	427
Komentář <i>Hlaváčková L., Procházková O.</i>	430
<i>Drastich P.:</i> Kapslová endoskopie – minulost, přítomnost a budoucnost	432
<i>Gürlich R., Maruna P., Špičák J.:</i> Predikce a monitorace těžké akutní pankreatitidy	437
Komentář <i>Novák F.</i>	442
<i>Šochman J.:</i> Nemoc tučných jater a statiny – kterému oboru patří tento problém?	443
Komentář <i>Vitek L.</i>	447
<i>Kocna P., Zima T.:</i> Hyperamylazémie, laboratorní a klinické aspekty	449
<i>Vidinský B., Gál P., Mojžiš J.:</i> Různé pohledy na vztah kanabinoidů a rakoviny	453
Komentář <i>Miovský M.</i>	458
Komentář <i>Perlík F.</i>	459
<i>Ira D., Čížmář L., Mašek M., Bučil J., Špráková A.:</i> Poranění skafolunárního vazů – skafolunární dissociace	460
Původní práce	
<i>Vecka M., Richterová B., Žák A., Tvrzická E., Šrámková P., Staňková B., Klimčáková E., Štich V.:</i> Změny složení mastných kyselin v séru a tukové tkáni v závislosti na obsahu tuku v nízkoenenergetické dietě	464
<i>Friihauf P., ě Loida Z., Fabianová J., Sedláčková M.:</i> Mění se klinický obraz celiakální sprue v dětském věku	470
<i>Kohoutová M., Šteková J., Šulová M., Zláková K., Kleibl Z., Vandrovcová J., Kebrdlová V., Kotlas J., Jirásek V.:</i> Hereditární formy kolorektální adenomatózní polypózy	475
<i>Krechler T., Kocna P., Vaníčková Z., Švestka T., Lukáš M., Doseděl J., Kohout P., Žák A.:</i> Stanovení elastázy I ve stolici - využití v diagnostice chronické pankreatitidy	480
<i>Habart D., Kleibl Z., Hrachovinová I.:</i> Testování DHPLC analýzy pro detekci mutací u hemofilie A	484
Kazuistika	
<i>Dušková J., Sváčková D., Mačoková P., Bauer J., Reková P., Fiksa J., Povýšil C.:</i> Paraneoplastická encefalitis	488
Komentář <i>Bojar M.</i>	493
Speciální sdělení	
<i>Svobodová H., Šimek J.:</i> Důstojnost lidské existence v péči o nemocného	495
<i>Nešpor K., Česný L.:</i> Jaká rizika s sebou přináší alkohol u dětí a dospívajících	498
Dějiny lékařství	
<i>Květina J., Perlík F.:</i> Pětasedmdesát let od skonu českého farmakologa prof. MUDr. Karla Chodounského	499
<i>Vodňanský J.:</i> Freudova psychoanalýza jako Pohyblivé trauma	501
Diskuzní příspěvek	
<i>Horák J.:</i> Firemní inzerce a lékařské časopisy	503
<i>Hořejší J.:</i> Odpověď prof. J. Horákoví na článek „Firemní inzerce a lékařské časopisy“	504
<i>Hájek M.:</i> Několik poznámek k recenznímu řízení	504
Osobní zprávy	
<i>Jerie P.:</i> Sto let Alberta Hofmanna, objevitele LSD	505
Zprávy	506
Knihy	431
Nejvýznamnější osobnosti pražské lékařské fakulty	
<i>Svobodný P.:</i> Vilém Laufberger	508

CONTENTS

(No. 6, 5th June 2006) Journal of Czech Physicians

Editorial	
<i>Maňatka Z.:</i> Speculation on the Contemporary Gastroenterology and Medicine	423
Topic	
<i>Jerie P.:</i> New Catastrophe in Pharmacological Treatment – The Crisis of Clinical Studies? Acute	426
Review Articles	
<i>Krška Z.:</i> Meckel's Diverticulum	427
Commentary <i>Hlaváčková L., Procházková O.</i>	430
<i>Drastich P.:</i> Capsule Endoscopy – The Past, Presence, and Future	432
<i>Gürlich R., Maruna P., Špičák J.:</i> Prediction and Monitoring of Severe Acute Pancreatitis	437
Commentary <i>Novák F.</i>	442
<i>Šochman J.:</i> Fatty Liver Disease and Statins – Which Discipline the Problem Belongs To?	443
Commentary <i>Vitek L.</i>	447
<i>Kocna P., Zima T.:</i> Hyperamylasemia, Laboratory and Clinical Aspects	449
<i>Vidinský B., Gál P., Mojžiš J.:</i> Different Views on the Association between Cannabinoids and Cancer	453
Commentary <i>Miovský M.</i>	458
Commentary <i>Perlík F.</i>	459
<i>Ira D., Čížmář L., Mašek M., Bučil J., Špráková A.:</i> Injury of the Scapholunate Interosseal Ligament – Scapholunate Dissociation	460
Original Articles	
<i>Vecka M., Richterová B., Žák A., Tvrzická E., Šrámková P., Staňková B., Klimčáková E., Štich V.:</i> Changes in Serum and Adipose Tissue Fatty Acid Composition after Low Calorie Diet with Respect to Dietary Fat Content in Obese	464
<i>Friihauf P., ě Loida Z., Fabianová J., Sedláčková M.:</i> Changing Clinical Image of Celiac Sprue in Childhood	470
<i>Kohoutová M., Šteková J., Šulová M., Zláková K., Kleibl Z., Vandrovcová J., Kebrdlová V., Kotlas J., Jirásek V.:</i> Hereditary Forms of Colorectal Adenomatous Polyposis	475
<i>Krechler T., Kocna P., Vaníčková Z., Švestka T., Lukáš M., Doseděl J., Kohout P., Žák A.:</i> Faecal Elastase I Assessment – Its Use in Diagnosis of Chronic Pancreatitis	480
<i>Habart D., Kleibl Z., Hrachovinová I.:</i> Evaluation of DHPLC Analysis for Mutation Detection in Haemophilia A	484
Case Reports	
<i>Dušková J., Sváčková D., Mačoková P., Bauer J., Reková P., Fiksa J., Povýšil C.:</i> Paraneoplastic Encephalitis	488
Commentary <i>Bojar M.</i>	493
Special Articles	
<i>Svobodová H., Šimek J.:</i> Patient's Human Dignity and the Health Care	495
<i>Nešpor K.:</i> Risk of Alcohol Abuse in Adolescence	498
History of Medicine	
<i>Květina J., Perlík F.:</i> Seventy-five Years from the Loss of the Czech Pharmacologist, Professor MUDr. Karel Chodounský	499
<i>Vodňanský J.:</i> Freud's Deep Psychology as Floating Trauma	501
Discussions	
<i>Horák J.:</i> Business Advertisement and Medical Journals	503
<i>Hořejší J.:</i> Reaction to the Article of Professor J. Horák "Business Advertisement and Medical Journals"	504
<i>Hájek M.:</i> Some Remarks to Article Reviewing	504
Personal News	
<i>Jerie P.:</i> Hundred Years of Albert Hofmann, the Discoverer of LSD	505
News	506
Books	431
The Most Eminent Personalities of the Prague Medical Faculty	
<i>Svobodný P.:</i> Vilém Laufberger	508

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2006

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává Česká lékařská společnost J: Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.
Vedoucí redaktor doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc. Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová.**Příspěvky do časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.**
Articles published in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.

Tiskne: Tiskárna Prager – LD s.r.o., Kováků 9, 150 00 Praha 5.

Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR) – Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4,
ve Slovenské republice Mediaprint Kapa Pressegross, a.s. oddelenie inej formy predaja - P.O. BOX 183,
Vajnorská 137, 831 04 Bratislava, tel.: 02/444 588 21, fax: 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk.

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1152 Kč (1560 Sk), jednotlivé číslo 96 Kč (130 Sk).

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP,
Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Špalová, e-mail: spalova@cls.czInformace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR E 77.

Rukopisy zasílejte na adresu doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc., IV. interní klinika I. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2.

Rukopis předán do výroby dne 12. 4. 2005. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otiskované příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu, Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s. r.o., U Kněžské louky 2124/53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 966, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

ÚVODNÍK

Zamyšlení nad současnou gastroenterologií a medicínou

Mařatka Z.

Vývoj a úspěchy moderní gastroenterologie jsou hojně a výstižně popsány v literatuře a tento článek nechce rozmnožovat počet takových přehledů. Jeho cílem je upozornit na některé průvodní jevy, které tyto pokroky provázejí a které se mohou nepříznivě projevit v lékařské vědě a praxi.

Jedním z problémů dnešní medicíny je *specializace* vedoucí k fragmentaci do speciálních podoborů. Od gastroenterologie se oddělila výživa a hepatologie, gastroenterologové se specializují na choroby jednotlivých trávicích orgánů, proktologie a terapeutická endoskopie se z větší části stala doménou specializovaných chirurgů. Výhodou je významné zvýšení a prohloubení odbornosti, nevýhodou je ztráta celostního pohledu na nemocného. O problému jak čelit této atomizaci se hojně diskutuje, avšak nemluví se o tom, že současně probíhá i proces opačný – *globalizace*, česky sjednocování, ucelistvování. Globalizace je středem pozornosti v mezinárodní politice, u nás v důsledku našeho vstupu do sjednocené Evropy. Jako každá idea má své příznivce a své odpůrce. Příznivci si od ní slibují úpravu sousedských vztahů, bezpečnost, zkvalitnění legislativy, potlačení korupce atd. Odpůrci se obávají ztráty národní suverenity a identity. Globalizace však probíhá i v medicíně a také zde má své klady a své zápory (1).

Nejnápadnějším projevem globalizace medicíny je *anglifikace*. Angličtina v mezinárodním styku nahradila středověkou latinu, anglofonní časopisy ovládly lékařskou literaturu a vytvořily hodnotící systém, založený na impakt faktorů, určujícím kvalitu příspěvku a profesní zařazení autora. Kladem tohoto vývoje je to, že nové vědecké poznatky jsou rychle zpřístupněny světové veřejnosti a obohacují celý svět.

Avšak stejně jako v politice i v medicíně má globalizace svá rizika a své zápory. Nežádoucím průvodním jevem je pronikání anglických termínů do češtiny tam, kde jsou k dispozici vhodné termíny české. Je třeba rozlišovat, které anglické termíny jsou nezastupitelné a které jsou zbytečným hanobením mateřštiny. Další je problém *publikační*. Anglifikace medicínské literatury neznamená, že by měla zmizet odborná díla v češtině. Každý národ musí mít časopis, učebnice a monografie v národním jazyku pro okruh vlastních čtenářů. Kromě toho potřebuje časopis v angličtině k informaci ciziny. Takový časopis, eventuálně společný s jinými státy středoevropského regionu, by umožňoval publikaci hodnotných prací, jejichž publikace v exkluzivních časopisech cizích se těžko prosazuje.

Globalizace medicíny je tedy v základě užitečná, přináší nesporné výhody. Avšak nesmí být přijímána automaticky a otrocky, nýbrž kriticky. Musí se varovat epigonství a holdování efemérním módním trendům. Tradice české gastroenterologie od Purkyněho, Maixnera a Thomayera po dnešek přinesla poznatky a zkušenosti, které si zaslouží být respektovány alespoň doma, když už se to nedaří vždy v cizině.

Avšak globalizace se netýká jen jazyka, přednášek a publikací. Promítá se i do myšlení a do ideologických koncepcí. Kromě pozitivního významu anglifikace pro šíření poznatků se s užitečnými

informacemi šíří i takové, které jsou projevem módy nebo odporují poznatkům a zkušenostem jiných regionů. Takovým projevem, který je v současné době v popředí pozornosti, je snaha opírat se jen o objektivní data – *medicína založená na důkazech*. Tato idea je správná a užitečná v lékařské vědě, avšak při nemístné generalizaci v praxi způsobuje nemocným škody tím, že je příčinou podceňování anamnézy, ztráty empatie a dehumanizace medicíny.

Medicína založená na důkazech se definuje jako *vědomé, jasné a soudně využití spolehlivých dokladů pro rozhodování při léčbě nemocných* (2). To samo o sobě není nic nového. Lékařská věda má od počátku hlavní cíl nahradit předsudky, dojmy, doktríny a hypotézy objektivními fakty a doklady. Nová je však snaha uznávat za vědecké jen to, co je objektivně prokázáno, a to učinit základem lékařské praxe. Chyba je v tom, že lékařská věda nedává odpověď na všechny otázky, před než je lékař v praxi postaven. Objektivní výsledky jsou významné u chorob organických, ale u funkčních poruch mají jen význam vylučovací. Lékař, který pacienta řádně nevyšlechně, jen ho rozešle na různá vyšetření, riskuje, že hraniční nebo nahodilý úchylný nálezní si mylně vyloží jako příčinu stížnosti nemocného. Neblahé následky takového postupu se uplatňují převážně v oborech s výrazným podílem funkční patologie.

Příkladem je právě gastroenterologie, kde zhruba polovinu nemocnění tvoří poruchy, u nichž chybí objektivní data, o něž by bylo možno opřít stanovení příčiny a terapie. Snaha nahradit je hodnotami měřitelných funkcí, jako je sekrece, motilita, absorpce, barva a vzhled sliznice, jimž se přičte patogenní význam, vede k nesprávným závěrům a nemocného frustruje odlišnými diagnózami, které slyší od různých lékařů a neuspokojivými léčebnými výsledky, které se pohybují v mezích účinnosti placebo. Avšak skutečnou příčinu obtíží a jejich racionální terapii nelze stanovit bez podrobné anamnézy, jejíž umění lékař musí ovládat a věnovat jí patřičný čas. *Medicína založená na důkazech* přinesla pozoruhodné výsledky pro diagnostiku a terapii některých organických chorob – hypertenzní nemoci, diabetu, nádorů, operačních postupů aj. Má však i neblahé důsledky v tom, že přesunula váhu z osobní zkušenosti na statistiku a kontrolované studie. Důsledná aplikace takového přístupu vede k nedostatečnému vyslechnutí nemocného a zvažování jeho celkového stavu a chování. Čísla a nálezy laboratorních a instrumentálních metod nemohou nahradit pohovor s nemocným, který je zdrojem navázání přenosu, kladného vztahu mezi nemocným a lékařem. Snaha zjistit za každou cenu nějaké úchylné nálezy vede často k tomu, že se obviní nahodilé odchylky, které s obtížemi nemocného nesouvisejí a celá terapie se obrátí nesprávným směrem. Neuspokojený pacient pak často hledá pomoc u medicíny alternativní. Přes všechny pokroky lékařské techniky je to výpověď nemocného, jež nasměřuje další vyšetření a léčbu.

Účast psyche a psychosomatických vlivů je u člověka výrazná a u funkčních poruch rozhodující. Nedostatkem medicíny založené na důkazech je v tom, že tyto objektivně nepostižitelné faktory nereflexuje, a tím přispívá k dehumanizaci medicíny. Ošetřování

nemocných nelze omezit na vyhodnocení nálezů a aplikaci *léčebných rituálů* podle oficiálně stanovených směrnic. V rozhodovacím procesu se významně uplatňuje i zhodnocení povahy a celé životní situace nemocného. To je výsledkem schopnosti lékaře vcítit se do jeho problémů a navázat s ním kladný vztah. Říká se tomu *empatie*, jež je základem terapie zvláště u nemocí funkčních, ale zčásti i organických.

Významným faktorem, který přispěl k pokroku v diagnostice a léčbě chorob trávicího ústrojí, byl technický pokrok realizovaný zvláště vývojem *endoskopie*. Tato metoda se v současné době stala vedoucí metodou v diagnostice a v terapii do značné míry nahradila klasičtější chirurgii. Avšak i zde je třeba mít na paměti nežádoucí průvodní jevy, a tím je nadužívání a nadhodnocování této metody. Současná diagnostika je převážně vizuální, za vědecky doložené se považuje to, co lze vidět. Výuka dnešních gastroenterologů se soustřeďuje na technické výkony; ctižádostí adeptů je ovládnout složité výkony a rozšířit jejich výsledky do detailů metodicky obdivuhodných, ale prakticky ne vždy významných a spolehlivých. Ve výuce se mnoho pozornosti věnuje metodice vyšetření, ale velmi málo *interpretaci nálezů*. Jako by samotný nález byl eo ipso klinikou diagnózou, avšak ve skutečnosti patognomonických nálezů je menšina. U nás, kde se endoskopuje více než v zahraničí, je většina nálezů normálních nebo s nejistými či nevýznamnými odchylkami, jako jsou změny barvy sliznice, řas a různých artefaktů, kterým se někdy nesprávně přisoudí chorobný význam (3). Pokud je endoskopista přiměřeně nepopíše a nezhodnotí, může si ošetřující lékař, neovládající interpretaci endoskopických nálezů, takové nálezy špatně vykládat. Zde vizuální diagnostika selhává a pokud lékař ji lékař na základě anamnézy a komplexního klinického vyšetření nekoriguje, je nemocný stresován nejistotou a podezřením z vážné nemoci. Pomíjejí se jiné metody fyzikální diagnostiky – pohmat, poslech, jež jsou v diagnostice některých chorob i dnes potřebné, a hlavně *anamnéza*, která je v gastroenterologii nenahraditelná.

Kromě endoskopie se v gastroenterologii uplatňují jiné zobrazovací metody, jednak neagresivní, metodicky nenáročné, jednak agresivní a náročné pro lékaře i nemocného.

Z neagresivních metod je nejrozšířenější *sonografie*, která dnes už patří k základnímu vyšetření. Při tom její cena je závislá na tom, zda se vyšetřujícímu položí konkrétní otázka. Ne-li, pak je toto vyšetření spíše psychologicky důležité pro pacienta a někdy poskytuje výsledky, které nejsou v zájmu vyšetřeného. Když jsem ještě provozoval praxi, setkával jsem se s nemocnými, kteří přicházeli ustrašení se sonografickým nálezem „zvětšení jater“ a s návrhem na další vyšetření k vysvětlení domnělé nemoci jater, ačkoli palpační nález, který je pro stanovení velikosti jater rozhodující, byl normální a pro nemoc jater nic nesignifikovalo. Nemocný byl zbytečně zneklidněn nesprávnou interpretací nálezů, které mohl být při správném postupu ušetřen. Zařazení sonografie do skupiny základních rutinních vyšetření vede k odhalení značného počtu latentních cholelitiáz a v nynější éře laparoskopické chirurgie k množství zbytečných cholecystektomií. Trávicí obtíže tomuto nálezů nesprávně přičtené, nejsou operací odstraněny, naopak se mohou rozmnožit o komplikace a obtíže pooperační.

Problematický dopad mohou mít i nálezy zobrazovacích metod náročných a technicky složitých, které jsou v některých případech významné, v jiných zavádějící. Čím je metoda technicky složitější, tím více je vystavena omylům v interpretaci. Chyba je často více na straně ošetřujících lékařů, kteří si odchylný nález nesprávně vykládají, než na straně provádějících odborníků, kteří znají hranice své metody, ale někdy dosti nezdůrazní relativitu její významnosti. Není správné rozeslat nemocného na řadu vyšetření bez odůvodněné indikace a diagnózu stanovit na základě dat bez komplexního zhodnocení.

Jako každý obor je také gastroenterologie ovlivněna *módou*, tj. myšlenkou či pojetím, které se náhle vynoří a lavinovitě rozšíří (4).

Slovo *móda* má ve vědě hanlivý přízvuk naznačující, že myšlení a konání je ovlivněno nakažlivou psychologií, epidemicky se šířící a vedoucí k nekritickému zaujímání shodných názorů a postojů. Žádná oblast se tomuto vlivu nemůže ubránit, pochopitelně ani medicína. Historie oplývá módními praktikami, které se masově provozovaly – stačí vzpomenout takových všeléků, jako svého času bylo pouštění žilou nebo purgace, ale ještě z nedávné doby mnozí z nás pamatují éru fokální infekce, která v první polovině 20. století dominovala v patogenezi mnoha nemocí a měla na svědomí hekatombu zbytečně vyňatých zubů, mandlí, žlučníků a apendixů. Takové módní vlny začínají vždy nějakým novým poznatkem nebo myšlenkou, která se epidemicky rozšíří tak, že přesáhne zdravé jádro problému. Po čase móda odezní a z původní myšlenky zůstane v lepším případě jen to zdravé jádro, v horším případě vůbec nic. Objeví se nový zdroj zájmu, nový podnět pro módu, zájem o dřívější téma se vytratí a přesune se jiným směrem. S odstupem se na tyto módní směry díváme kriticky, často s úsměvem, ale bylo by bláhové se domnívat, že dnešní medicína je proti tomuto jevu imunní.

Móda vede k šablonovitému používání diagnostických a léčebných *rituálů*, tj. praktik s pravděpodobností úspěchu rovnajícimu se účinnosti *placeba*. Jsou aplikovány z nesprávného rozhodnutí, většinou z rozpaků (5). Takové situace, kdy lékař je nucen ordinovat náročné vyšetření a léčení, i když k tomu nemá racionální důvod, jsou v praxi běžné, neboť nelze odmítnout pomoc, kterou nemocný od lékaře očekává. Často se na tom podílí i důvody legální (alibismus) a ekonomické. Z psychologického hlediska jsou nenáročné a nenákladné rituály lepší než vyčkávaní a nicnedělaní. Nejprostší je předepsání *placeba*, které je nositelem lékařova vlivu na pacienta a které ho uklidní a nepoškodí. Bohužel často se jako *placebo* předepisují i léky v specifických situacích účinné, ale při neindikovaném použití zbytečné i škodlivé, např. antibiotika nebo inhibitory protonové pumpy.

Každý lékařský obor by asi mohl jmenovat řadu módních trendů, které byly svého času ve středu pozornosti, a jak přišly, tak odešly. Typickým příkladem módních proměn a výstřelků v gastroenterologii jsou chorobné stavy, které dnes označujeme jako *funkční* (6). Tyto poruchy, které patří k nejčastějším v gastroenterologii, byly v průběhu posledního století vysvětlovány různými domněle organickými příčinami. V druhé polovině 19. století vzbudila velký zájem koncepce *visceroptózy*. Francouzský lékař Glénard se domníval, že u hubených osob břišní útroby vytahují svou vahou mesenterium s jeho nervově-cévními svazky, a tím vyvolávají trávicí obtíže. Tato domněnka ztratila význam, když se ukázalo, že břišní orgány asteniků nejsou „snížené“, nýbrž nížko uložené, jak to odpovídá jejich konstitučnímu typu. Po objevu metody vyšetření žaludeční acidity koncem 19. století se zájem obrátil k *žaludeční sekreci* a byl vytvořen pojem *dyspepsie hyperacidní, hypacidní a anacidní*. Odchylky zjištěné nedokonalými metodami se na dlouho staly módním vysvětlením žaludeční symptomatologie a sporadicky se vyskytují dosud. Na přelomu 19. a 20. století se pozornost přesunula na záněty trávicích orgánů – módní diagnózou se stala nejdříve *apendicida*, a když se rozšířilo chirurgické léčení zánětu červu, zájem se přesunul na *kolitidu*. Tuto módní epidemii nemoci, kterou dnes označujeme jako *dráždivý tračník*, popisuje výstižně Axel Munthe ve své *Knize o San Michele*. Později následovala éra *hiátové kýly*, která skončila, když se ukázalo, že se při zaměřeném rentgenovém vyšetření dá prokázat skoro u každého.

Velké pozornosti se těšil výklad, kladoucí důraz na „obrácenou peristaltiku“. Nejprve to byl *reflux duodenogastriční*, jímž se svého času vysvětloval vznik chronické gastritidy, v poslední době *reflux gastroduodenální*. Oba tyto výklady jsou zatíženy tím, že nadměrně zdůrazňují chorobný význam těchto změn motility, které jsou do jisté míry fyziologické, ale při nadměrné intenzitě a za příhodných okolností se mohou stát patogenními.

Patologický *gastroezofageální reflux* je příčinou refluxní ezofagitidy, ale je třeba ho odlišovat od *funkční pyrózy*, která se projevuje podobnými obtížemi, ale není vyvolána kyselým refluxem, nýbrž blíže neurčenou funkční poruchou ezoago-gastrického spojení a regulace žaludeční bubliny. *Pálení žáhy* podmíněné refluxem má charakteristický ráz a vyzařování, závislost na tělesné poloze a nitrobřišním tlaku a hlavním důkazem je výrazný efekt antisekrecní terapie. *Funkční pyróza* tyto vlastnosti nemá, bývá závislá na dietě, na antisekrecní terapii nereaguje.

Módní výstřelky hrozí současné gastroenterologii v několika dalších směrech. Především je to ambivalentní postoj k významu *žaludeční sekrece*. Na jedné straně je prokázáno, že kyselina solná je nezbytnou podmínkou vzniku peptického vředu a refluxní nemoci a její potlačení má zásadní význam v léčení těchto organických chorob. Na druhé straně se ukázalo, že úchytky v její sekreci nejsou příčinou trávicích obtíží u poruch funkčních a korekce acidity má zde jen okrajový nebo placebový efekt. Patří k velkým paradoxům dnešní gastroenterologie, že přes tyto vědecky prokázané poznatky je preskripce antisekrecních léků právě u funkčních poruch běžná a způsobuje značné ekonomické ztráty a zdravotní škody.

Významným rysem funkčních poruch je závislost na *dietě*. Nesprávná životospráva a *nesnášenlivost potravin* jsou významným faktorem při jejich vzniku a přístupu k léčbě (7).

Proto pokládám za velkou chybu, že se tato skutečnost v současných definicích, mezinárodních konsenzech a léčebných směrnících opomíjí. Literatura je zahlcena kontrolovanými studiemi o vlivu různých módních léků, ale chybí jakákoli zmínka o tom, co nemocný jí a co mu lékař eventuálně doporučí. Soudím, že hodnověrnost takových studií je tím zpochybněna.

Dalším významným jevem, který ovlivnil patogenezi a terapii žaludečních chorob a rychle přerostl v módu, byl objev mikrobu *Helicobacter pylori*. Jeho účast v patogenezi peptického vředu je nesporná, avšak nesmí se přeceňovat. V nedávno vyšlé učebnici gastroenterologie od vedoucích světových autorit (8) se peptický vřed definuje jako „infekční nemoc způsobená Helikobakterem“. Toto tvrzení nerespektuje Kochova kritéria infekční etiologie, opírá se jen o skutečnost, že se u těchto nemocných tento mikrob často prokáže a že se po jeho eradikaci vřed často vyhojí. Avšak kdyby toto hledisko stačilo k průkazu etiologie, významnějším etiologickým faktorem

by musela být kyselina solná, která má větší význam než *Helicobacter pylori* jak pro vznik vředu, tak pro jeho léčení. Móda se projevuje také v tom, že se eradikační léčba aplikuje nejen u vředové nemoci, kde je účelná a často úspěšná, nýbrž i v jiných indikacích, zvláště u poruch funkčních, kde je většinou zbytečná a někdy škodlivá.

Velkým současným tématem je *prevence*. Problém je v tom, že doporučených opatření je mnoho, ve všech oborech, a člověk, který se všemi řídí, na to musí vynaložit mnoho času a energie. Preventivní zkoušky mají též nevýhodu, že mají nemalé procento výsledků mylně pozitivních, které nutí postižené podrobovat se dalším náročným vyšetřením, někdy s nevídanými následky. Je třeba respektovat skutečnost, že vstřícnost k depistáži nemocí je individuálně různá. Někteří se jí ochotně a rádi podrobují, u jiných představuje duševní trauma, jež se v extrémních případech může stát zdrojem úzkostné neurozy. Traumatizující vliv depistážních akcí je patrný u zdravotníků, kteří patří k těm, kteří se jim nejvíce brání.

Závěrem zdůrazňuji, že kritický ráz tohoto článku nechce zmenšit význam pokroků, které tak významně obohatily lékařskou vědu i praxi, chtěl jen poukázat na jejich úskalí a průvodní jevy, které je třeba znát a respektovat, má-li být kladů využito co nejlépe ve prospěch nemocných.

LITERATURA

1. **Mařatka, Z.:** Globalizace medicíny a gastroenterologie. Čes.-Slov. Gastroent. Hepat., 2004, 58, s. 210.
2. **Sackett, L. L., Straus, S. E., Richardson, W. S. et al.:** Evidence-based medicine. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2000.
3. **Mařatka, Z.:** Differential diagnosis in digestive endoscopy. Karolinum Praha and Normed Verlag Bad Homburg, 2003.
4. **Mařatka, Z.:** Móda v medicíně. Revue České lék. akademie, 2005, 2, s. 27-29.
5. **Sonnenberg, A.:** Cost and benefit of medical rituals in gastroenterology. Aliment Pharmacol. Ther., 2004, 20, s. 939-942.
6. **Mařatka, Z.:** Functional gastrointestinal disorders – 50 years' experience in comparison with the Rome criteria. Folia Gastroent. Hep., 2005, 3, s. 10-16.
7. **Mařatka, Z.:** Nesnášenlivost potravin – příčina či následek trávicích poruch? Vnitř. Lék., 2005, 51, s. 1409-1411.
8. **Lanschot, J. J. B., Tytgat, G. N. J. et al.:** Integrated Medical and Surgical Gastroenterology. Stuttgart, Thieme, 2005.

VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích *neopomíjeli citovat domácí autory.*

Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti. Děkujeme za porozumění a spolupráci.

Redakční rada Časopisu lékařů českých

AKTUÁLNÍ TÉMA

Nová léková katastrofa – krize klinických studií? Akutní orgánové selhání po podání TGN1412

Jerie P.

Na počátku března 2006 přinesla média zprávu o šesti zdravých dobrovolnících, kteří museli být po aplikaci nového léku přijati na jednotku intenzivní péče jedné z londýnských nemocnic, protože u nich došlo k těžkému akutnímu selhání orgánů, a nacházejí se v kritickém stavu. Bylo též sděleno, že jde o látku „imunologicky, protizánětlivě i snad protinádorově účinnou“, sestrojenou v Německu. Čtyři pacienti jsou mezitím mimo akutní nebezpečí, dva zůstávají v kritickém stavu. British Medical Journal (BMJ) přinesl 25. března první zprávy a komentáře o této příhodě, opírající se o sdělení zúčastněných odborníků i o interview s jedním z probandů z 21. března.

Šlo o první aplikaci TGN1412 z laboratoří německé, málo známé firmy TeGenero u člověka, látky se silným agonistickým účinkem na povrchové receptory CD28 T lymfocytů, určené k léčbě imunodeficientních, autoimunitních a zánětlivých onemocnění, a to ve formě humánního monoklonátu. Do zkoušky vstoupilo 8 dobrovolníků, z nichž 2 dostali placebo. U zbývajících 6 došlo do tří hodin po intravenózní aplikaci TGN1412 k těžké reakci: Nejdříve si stěžovali na pocit chladu a bolesti hlavy, poté došlo k „otoku hlavy a krku s příznaky orgánového selhání, vyžadujícího intenzivní péči“ („multiple organ failure“) – zpráva neobsahuje bližší údaje (1). Závažná je skutečnost, že pokusná látka byla jednotlivým probandům podána v desetiminutových intervalech. Pokus probíhal v oddělení pro klinické zkoušení léků při Northwick Park Hospital, velké univerzitní nemocnice, k níž jsou přidruženy koleje, takže lze rychle rekrutovat studenty do preklinické fáze studií. Bylo velkým štěstím, že součástí nemocnice je i oddělení intenzivní péče. Vedoucí oddělení pro zkoušení léků při Britské radě pro výzkum (UK Medical Research Council) se vyjádřil, že nikdy předtím nedošlo při zkoušení nových látek k tak těžké reakci (2).

V úvodníku BMJ (1), který považuje tuto v klinickém výzkumu dosud se nevyskytnuvší příhodu za „vpravdě lidskou tragédii“, je pravděpodobně změněn způsob vývoje nových léků, je formulováno několik otázek:

Za prvé, jak byli probandi rekrutováni a čím byli motivováni. Je známo, že základní pohnutkou je finanční zájem, jak dokládá člá-

nek medičky, která si po léta jako „dobrovolný lidský králík“ přivydělávala (3).

Druhá otázka, proč byla tato látka testována na zdravých osobách (když je známo, že substance zasahující imunitní systém mohou vyvolat „cytokinovou bouři“), není na místě, protože první podání u lidí má prokázat snášenlivost, nikoli efekt léku.

Třetí otázka, proč byl lék podán všem probandům najednou, je pak v textu zodpovězena: Aby bylo možno co nejdříve začít s klinickým zkoušením.

Čtvrtá otázka zní: Jak dalece jsou komise pro zkoušení léků informovány o vlastnostech zkoušené látky pracovníky výzkumu, resp. sponzorem? Je jistě na místě, ale dá se také obrátit: Jak dalece odpovědná místa se opravdu věnují studiu předloženého materiálu a zda mu rozumí? Zodpovědný vědecký pracovník i příslušný úřad (komise, registrační autorita) by měly vědět, nakolik lze nálezy na pokusných zvířatech aplikovat v tomto případě na člověka.

Poslední, pátá otázka zní: Jaké poučení si lze z této zkušenosti vzít? a je zmíněn i požadavek „veřejné transparency“ a „veřejné kontroly“. To je, domnívám se, s ohledem na vysokou specializovanost výzkumu požadavek ryze teoretický.

V rámci této první informace není na místě připojovat další otázky a komentáře. O TGN1412 zatím nevíme mnoho, o povaze poškození probandů rovněž ne. Zadání klinických studií z Německa do Anglie lze vysvětlit především zájmem o co nejrychlejší a laciné dodání výsledků. A že sám pokus nebyl proveden lege artis, je evidentní. Patrně ani jeho příprava a dokumentace neodpovídaly základním požadavkům na studie I. fáze.

LITERATURA

1. **Goodyear, M.:** Learning from the TGN1412 trial. BMJ, 2006, 332, s. 677-678.
2. **Mayor, S.:** Severe adverse reactions prompt call for trial design changes. BMJ, 2006, 332, s. 683.
3. **Mandeville, K.:** My life as a quinea pig. BMJ, 2006, 332, s. 735.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Meckelův divertikl

Krška Z.

I. chirurgická klinika I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

V přehledném článku je prezentována problematika Meckelova divertiklu a jeho komplikací. Jsou zde zmíněny otázky historie, anatomie a embryologie. Dále je proveden rozbor komplikací Meckelova divertiklu a jsou diskutovány možnosti diagnostiky a způsoby léčby u symptomatického i asymptomatického divertiklu.

Klíčová slova: Meckelův divertikl.

SUMMARY

Krška Z.: Meckel's Diverticulum

In the original revue the problematic of Meckel's diverticulum and its complications is presented. Questions of the disease story, anatomy and embryology are described. The complications-analysis of Meckel's diverticulum is realized and the possibilities of diagnostic procedures and therapeutic modalities at the symptomatic and asymptomatic diverticulum are discussed.

Key words: Meckel's diverticulum.

Kr:

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 427–429.

HISTORIE

Johann Friedrich Meckel mladší (1781–1833) (obr. 1), potomek významné dynastie lékařů a anatomů, se narodil v Německu – v Halle. Jeho otec (1724–1774), významný profesor anatomie, botaniky a porodnictví, byl z důvodu možnosti záměny v souvislosti s Meckelovým divertiklem a při shodě jmen označován jako starší. Doktorský diplom získal J. F. Meckel mladší v roce 1802. Jeho studijní cesta po hlavních lékařských centrech Evropy byla přerušena rychlým návratem do Halle, když se snažil ochránit rodinnou anatomickou sbírku před drancujícími francouzskými vojáky a když jeho rodinný dům byl zabaven jako dočasné Napoleonovo velitelství. S koncem války nastoupil po svém otci do vedení patologické anatomie a chirurgie v Halle. Ve své studii týkající se komparativní anatomie anticipoval Darwinovu evoluční teorii. Před J. Mullerem byl nejvýznamnějším německým komparativním anatomem. Meckel nebyl první, který rozpoznal a určil, že enterický divertikl je pozůstatek žloutkového vaku. Struktura tohoto divertiklu byla poprvé popsána německým chirurgem Wilhelmem Fabrickém Hildanem (1560–1634) jako neobvyklý divertikl tenkého střeva v roce 1598. Meckelův pečlivý popis embryonálního původu zafixoval jeho jméno k této struktuře. První jeho popisy se objevily v Archivu v roce 1809. Podobně jako další vědec této doby C. F. Wolf (1733–1794) uvedl spojení střeva se žloutkovým vakem, ovšem Meckel popsal tuto anomálii u člověka, Wolf u kuřete. Později popsal a objasnil divertikl v *Tabulae anatomico-pathologicae* (1816–1827).

Ve svých 50 letech byl J. F. Meckel nucen odstoupit kvůli paranoie a za další dva roky v osamění zemřel (1, 2).

ANATOMIE, EMBRYOLOGIE

Meckelův divertikl (MD) (obr. 2) je nejčastější kongenitální anomálie gastrointestinálního traktu. Je výsledkem inkompletní obliterace omfalomezenterického nebo vitelinního ductu v časně gestaci. Tento duct spojuje fetální žloutkový vak s primitivním střevem a v 7.–8. týdnu gestace je normálně kompletně obliterován. V případě, že nedojde k jeho resorpci, zůstává jako výchlipka (divertikl), případně může být spojen fibrózním pruhem s umbilikem či mezenteriem, nebo může přetrvávat jako silnější vazivový pruh, který spojuje střevo a pupek, a může vést ke strangulaci či volvulu střeva (viz dále). Raritně zůstává otevřená píštěl mezi střevem (ileem) a umbilikem, vedoucí k permanentnímu střevnímu úniku. Dalšími pozůstatky ductu mohou být umbilikální polypy či vitelinní cysty. Bylo popsáno spojení i s močovým měchýřem (2–5).

Přítomnost všech 3 vrstev střevní stěny MD, od serózy po mukózu, z něho činí pravý divertikl. Krevní zásobením je cestou zbytkové vitelinní arterie, terminální větve horní mezenterické tepny, uložené v některých případech ve vlastním mezenteriolu (2, 5).

Heterotopická tkáň se vyskytuje u přibližně 50 % MD. Nejčastěji jí je žaludeční mukóza, pankreatická tkáň nebo kombinace obou. Byly však popsány i divertikly obsahující střevní mukózu, Brunnerovy žlázy nebo jejunální či hepatobiliární tkáň (2, 4, 6).

Atypická žaludeční sliznice může být kolonizována *Helicobacter pylori* (7).

Je popisován i vztah mezi MD a angiodysplaziemi (5, 6).



Obr. 1. J. F. Meckel



Obr. 2. Meckelův divertikl

EPIDEMIOLOGIE

Velké autoptické studie ukazují na 2–3 % prevalenci MD. Některé práce poukazují na vyšší výskyt MD u mužů, jiné ukazují na rovnoměrné rozdělení mezi pohlavími, shoda je ale v tom, že symptomatické MD se vyskytují 2–3x častěji u mužského pohlaví. MD se nachází v absolutní většině ve vzdálenosti do 100 cm od ileocekálního přechodu, s maximem ve 20–60 cm od chlopně (zdá se, že se stárím se vzdálenost od chlopně zvětšuje), a to na antimezenterální straně ilea (zcela výjimečně i na mezenterální straně) (2–6, 10). Velikost většiny divertiklů se pohybuje mezi 1–10 cm, největší popsané léze dosáhly téměř 100 cm. Ty se pak dělí do dvou skupin (I. dlouhé léze s průměrem jako ileum, II. ovoidní léze) (2–6).

KOMPLIKACE

Všechny uvedené skutečnosti mohou vést k celé řadě patologických jevů a komplikací, které lze zahrnout sumárně pod pojem symptomatický MD.

Symptomatický MD je relativně vzácný, přichází asi ve 4–6 %. Největší podíl symptomatických divertiklů ve vyskytuje v první dekádě života. Riziko komplikací dramaticky klesá s věkem, v dospělém věku se komplikace vyskytují u 2 % lidí s MD (2–6).

Všechna onemocnění postihující tenké střevo se mohou projevit

i v MD. Kromě těchto onemocnění se mohou vyskytnout i další patologie v souvislosti s anatomickými abnormitami či přítomností atypických sliznic či krevního zásobení.

Hlavními komplikacemi MD jsou: krvácení, intestinální obstrukce, perforace, nádor, zánět.

Tyto komplikace se mohou navzájem projevovat či mohou v sebe přecházet (zánět a nádor – krvácení). Frekvence jednotlivých komplikací se liší v dětském a dospělém věku (2, 5, 6).

Nejčastější popisovanou komplikací v dětském věku je krvácení, především ve věku pod 5 let, a dále intestinální obstrukce. V dospělém věku je nejčastější komplikací MD obstrukce střevní, méně časté je krvácení. U dospělých je v případě krvácení z MD popisována meléna. U dětí se vyskytují nebolestivá mnohočetná a rychlá vyprázdňení střeva (5, 8–11). Zdrojem krvácení může být angiodysplazie, atypická sliznice, vřed, nádor a zánět (8, 10–13). Příčinou střevní obstrukce může být invaginace či evaginace nebo volvulus (případně strangulace) v důsledku fixací či dalších srůstů. MD se může stát součástí kýly – umbilikální či tříselné (Littreova kýla) se všemi konsekvencemi (uskřinují, neprůchodnost). Popsána je i torze divertiklu (9–11, 14, 15).

Perforace divertiklu vzniká v důsledku zánětu, uskřinutí, nádoru, vředu. Opakovaně byl popsán výskyt Crohnovy choroby a následných komplikací v divertiklu (krvácení, záněty, perforace, neprůchodnost střeva) (11, 16–18).

Méně obvyklou komplikací MD jsou nádory. K nim patří karcinomy a karcinoidy, sarkomy, gastrointestinální stromální tumory (GIST), vzácněji adenokarcinomy, dále infiltrace tumory krevní řady. K frekventovanějším mezi tumory MD patří karcinoidy. Ty bývají typicky malé s biologickou charakteristikou podobnou spíše jejunálním než apendikálním karcinoidům (mj. imunohistochemicky a metastatickým potenciálem). Pacienti s karcinoidem MD jsou ve vyšších věkových skupinách (často 6. dekáda) a klinicky symptomatičtí, přičemž nádory větší než 5 mm mají metastatický potenciál. Zvyšuje se počet zpráv o výskytu GIST, které tvoří největší podíl mezenchymálních tumorů v gastrointestinálním traktu (GIT), i v MD (9, 11, 16, 17, 19, 20).

Záněty MD se mohou projevovat nejasnou symptomatologií jako bolesti břicha, nevolnost a zvracení. Obdobně se projevují i enterolity uložené v MD, které mohou vést k perforaci či střevní obstrukci (2, 3, 6).

DIAGNOSTIKA

Diagnostika MD a jeho komplikací je především u dospělých velmi obtížná. Obecně se dá uvést, že na něj a jeho komplikaci lze pomýšlet v případě jinak nevyšvětlitelných poruch průchodnosti střev, krvácení do traktu a nejasné zánětlivé symptomatologie, nevolnosti či zvracení. Komplikovaný MD snadno imituje gastroenteritidu, krvácení do traktu a vředovou nemoc (2–9).

Nativní snímek břicha může ukázat enterolity či kalcifikovanou stěnu MD. Sonografie není výrazněji přínosná, ale v případě větších, zvláště tumorových lézí a správné interpretace u sonograficky „příznivého“ pacienta, představuje určitou možnost diagnózy (2–11).

Arteriografické vyšetření nemusí být směrodatné, protože cévní zásobení nemusí být atypické. Přesto je přínosné u krvácení ve chvíli, kdy reálně v divertiklu céva krvácí. Baryové vyšetření tenkého střeva nemusí být též přínosné, protože kontrastní látka může uzavřít odstup divertiklu a ten se nemusí naplnit. Část divertiklů je však právě při enteroklyze zachycena. Určitá diagnostická přínosnost je u CT vyšetření, ale procento selhání či nepřesností je i zde velké. Výsledky kapslového vyšetření střeva zatím tímto směrem nebyly na velkých sestavách zásadnější (21). K nejpřínosnějším metodám tak patří Technecium^{99m} pertechnetátový scan. Ten však

závisí na přítomnosti atypické žaludeční sliznice, kde se kumuluje technecium v mukóze. U dětí má tento scan 95% senzitivitu, u dospělých je ale jen okolo 60 %. Citlivost scanu se dá ovlivnit pentagastrinem (9–11, 19, 20).

Paradoxně tak významnou vyšetřovací možnost představují intervenční metody, zvláště pak laparoskopie. V případě níže uvedených nejasných klinických příznaků by měla být provedena i kompletní revize celého tenkého střeva (11, 22–24).

LÉČBA

V případě komplikace vycházející z MD je základním způsobem léčby jeho resekce. Rozsah resekce závisí na velikosti divertiklu a léze s ním spojené. Minimálním možným výkonem je klínovitá excize a sutura, v případě větší léze pak resekce střeva, případně s částí závěsu. Toto platí především u onkologických nálezů, kde je nutnost zachovat tumor free margins s dostatečnými onkologickými hranicemi (9, 10, 11, 22–24).

Určitou otázkou zůstává ošetření nahodilého nálezu asymptomatického divertiklu. Většina chirurgů zastává stanovisko jeho resekce z důvodu možných komplikací MD a obtížné diagnostiky. Přesto však ve výrazně menší existují i odpůrci rutinního snesení MD, kteří argumentují možnými riziky výkonu na střevu (10, 11, 25). Laparoskopický přístup a relativně častá diagnostika MD při laparoskopickém vyšetření střeva (nejčastěji při revizi u akutní či chronické apendicitidy) umožňují použít i technicky snadného způsobu snesení MD pomocí lineárních endoskopických staplerů, a to v ose střeva s minimem popsanych závažnějších komplikací. Ovšem i zde však tyto komplikace byly popsány (10, 22–25).

ZÁVĚR

Meckelův divertikl je nejčastější kongenitální anomálie gastrointestinálního traktu. Jeho komplikace nejsou časté a probíhají většinou pod obrazem jiných onemocnění traktu.

K nejčastějším komplikacím patří krvácení a obstrukce. Diagnostika asymptomatického MD je nejčastější a nejspolehlivější v rámci laparoskopických metod, většinou jako součást jiné operace. Ostatní vyšetřovací kontrastní i nekontrastní vyšetření mají relativně velký počet selhání, a to i u symptomatického MD. Léčebnou metodou je v případě komplikací resekce MD a ošetření následků komplikace, u asymptomatických MD převažuje názor vhodnosti jeho odstranění.

Zkratky

GIST – gastrointestinální stromální tumory
GIT – gastrointestinální trakt
MD – Meckelův divertikl

LITERATURA

1. The Cover. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2001, 54, 19A.
2. **Martin, J. P. et al.:** Meckel's diverticulum. *Amer. Family Phys.* 2002, 61, s. 1037-1041.
3. **Yahouchy, E. K. et al.:** Meckel's diverticulum. *J. Am. Coll. Surg.*, 2001, 192, s. 658-662.
4. **Yahouchy, E. K., Marano, A. F., Etienne, J. C., Fingerhut, A. L.:** Meckel's diverticulum. *J. Am. Coll. Surg.*, 2001, 192, s. 658-662.
5. **Tošovský, V.:** Náhlé příhody bříšní u dětí. Praha, Grada, 1996, 302 s.
6. **Keller, A. A., Movson, J., Shah, S. A.:** Meckel Diverticulum. *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163, s. 2093-2096.
7. **Ackerman, Z., Peston, D., Cohen, P.:** Role of *Helicobacter pylori* infection in complications from Meckel's diverticulum. *Dig. Dis. Sci.*, 2003, 48, s. 1068-1072.
8. **Happe, R. M., Woodworth, M. D.:** Meckel's diverticulum in an adult gastrointestinal bleed. *Am. J. Surg.*, 2003, 186, s. 132-133.
9. **Yamaguchi, M., Takeuchi, S., Awazu, S.:** Meckel's diverticulum: investigation of 600 patients in japanese literature. *Am. J. Surg.*, 1978, 136, s. 247-249.
10. **Diamond, T., Russell, C. F.:** Meckel's diverticulum in the adult. *Br. J. Surg.*, 1985, 72, s. 480-482.
11. **Matsagas, M. I. et al.:** Incidence, complications and management of Meckel's diverticulum. *Arch. Surg.*, 1995, 130, s. 143-146.
12. **Heider, R., Warshauer, D. M., Behrns, K. E.:** Inverted Meckel's diverticulum as a source of chronic gastrointestinal bloodloss. *Surgery*, 2000, 128, s. 107-108.
13. **Higaki, S., Saito, Y., Akazawa, A. et al.:** Bleeding Meckel's diverticulum in an adult. *Hepatogastroenterology*, 2001, 48, s. 1628-1630.
14. **Prall, R. T., Bannon, M. P., Bharucha, A. E.:** Meckel's diverticulum causing intestinal obstruction. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, 96, s. 3426 až 3427.
15. **Hori, K., Suzuki, Y., Fujimori, T.:** Inverted Meckel's diverticulum. *Surgery*, 2003, 133, s. 116-117.
16. **Schmidt, C., Brown, L. M., Klomp, H. J., Henne-Bruns, D.:** Perforated Meckel's diverticulum. *Surgery*, 2001, 129, s. 643-644.
17. **Fruhauf, Ch., Garcia, A., Rosso, R.:** Stromal tumor in a perforated Meckel's diverticulum: a case report. *Swiss Surg.*, 2002, 8, s. 273-276.
18. **Freeman, H. J.:** Meckel's diverticulum in Crohn's disease. *Can. J. Gastroenterol.*, 2001, 15, s. 308-311.
19. **Johnston, A. T., Khan, A. L., Bleakney, R., Keenan, R. A.:** Stromal tumour within a Meckel's diverticulum: CT and ultrasound findings. *Br. J. Radiol.*, 2001, 74, s. 1142-1144.
20. **Johnston, A. T et al.:** Stromal tumour within a Meckel's diverticulum: CT and ultrasound findings. *Brit. J. Radiol.*, 2001, 74, s. 1142-1144.
21. **Mylonaki, M., MacLean, D., Fritscher-Ravens, A., Swain, P.:** Wireless capsule endoscopic detection of Meckel's diverticulum after nondiagnostic surgery. *Endoscopy*, 2002, 34, s. 1018-1020.
22. **Steffen, H., Ludwig, K., Scharlau, U., Czarnetzki, H. D.:** Laparoscopic treatment of small bowel obstruction with intussusception, volvulus and appendicitis caused by an inflammatory Meckel's diverticulum. *Zentralbl. Chir.*, 2003, 128, s. 99-101.
23. **Rivas, H., Cacchione, R. N., Allen, J. W.:** Laparoscopic management of Meckel's diverticulum in adults. *Surg. Endosc.*, 2003, 17, s. 620-622.
24. **Sarli, L., Costi, R.:** Laparoscopic resection of Meckel's diverticulum: report of two cases. *Surg Today*, 2001, 31, s. 823-825.
25. **Onen, A. et al.:** When to resect and when not to resect an asymptomatic Meckel's diverticulum: an ongoing challenge. *Pediatr. Surg. Int.*, 2003, 19, s. 57-61.

KOMENTÁŘ

K článku Z. Kršky „Meckelův divertikl“ Znali současníci J. F. Meckela II. ml. (1781–1833) v Čechách jeho dílo?

Nejprve několik doplňků ke stručnému životopisu J. F. Meckela II. mladšího v úvodu studie pana docenta Kršky. Dynastie lékařské rodiny Meckelů je opravdu mimořádně rozsáhlá. Hirschův slovník přináší biogramy pěti a doporučuje našeho Meckela označovat jako II. mladšího, nebo vnuka, protože již jeho děd, rovněž Johan Friedrich (1714–1774) byl významným profesorem anatomie, a proto bývají zaměňováni. Otec našeho Meckela, Philipp Friedrich Theodor (1756–1803), byl profesorem anatomie a chirurgie v Halle, jeho bratr August Albrecht (1790–1829) profesor anatomie a soudního lékařství v Bernu, syn tohoto Heinrich se šlechtickým přídomkem von Hemsbach (1821–1856) je znám jako srovnávací anatom a patolog. J. F. Meckel – vnuk je označován nejen jako nejvýznamnější člen rodové lékařské dynastie, ale i jako jeden z nejvýznamnějších anatomů své doby (1, 2).

Pro to, abychom se pokusili najít odpověď na otázku výtčenou v nadpise našeho příspěvku, je nutné také uvést, že Meckel studoval medicínu nejen na německých univerzitách – v rodném městě Halle, v Göttingách a Würzburgu, ale i ve Vídni, tedy sídelním městě monarchie, jejíž součástí byly i naše země. Styky mezi pražskou a vídeňskou fakultou byly přirozeně velmi úzké.

Osobou, která zřejmě propojila Meckelovu osobnost s pražskou fakultou, byl anatom nesporně srovnatelného věhlasu s Meckelovým – Josef Hyrtl (1810–1894), profesor nejprve pražské, pak vídeňské fakulty. V Hyrtlových životopisech se uvádí, že Meckela považoval za svého učitele (3–5). O tom, že znal jeho práce, se můžeme přesvědčit v Hyrtlových učebnicích, v nichž Meckela citoval (6, 7). Hyrtl byl velmi sečtělý a jazykově vybavený, ve svých publikacích citoval prakticky ze všech světových zdrojů. S oblibou uváděl též objevy českých anatomů J. Procházky, V. Bochdalka, V. Treitze a dalších. O Meckelově divertikulu se zmiňuje velmi podrobně včetně vývojových aspektů jeho vzniku a jeho různých formách. Odvolává se zároveň na Rokitanského, že přijal Meckelovu teorii bez výhrad. Hyrtl napsal první učebnici topografické anatomie s přihlédnutím k chirurgickému využití v německy mluvících zemích (7). Sám měl ambice stát se chirurgem a výuku anatomie vždy orientoval klinicky. Svým mimořádným pedagogickým uměním ovlivnil řadu posluchačů lékařství a chirurgie lékařské fakulty v Praze a poté ve Vídni včetně chirurga E. Alberta.

Posluchači pražské lékařské fakulty se mohli seznámit s Meckelovými názory prostřednictvím Hyrtlových anatomických přednášek v letech 1837–1845 a jeho slavné učebnice anatomie (6), podle níž přednášel od roku 1846 jeho nástupce profesor V. A. Bohdalek (1801–1883) a která se dočkala dvaceti vydání. Možná, že Meckelovo jméno zaznělo i v Hyrtlových nepovinných přednáškách o chirurgické anatomii, které ohlašoval v letech 1839–1844. Zde je na místě upozornit, že na vídeňské fakultě přednášky o chirurgické anatomii v té době nenalezneme, jde tedy o další pražskou prioritu ve vztahu k univerzitě vídeňské (8).

Již absolvovali lékaři měli možnost studovat Meckelovy základní práce ve specializované veřejné lékařské knihovně a čítárně Prager medizinisches Lesemuseum. Tuto instituci založili v roce 1841 učitelé pražské lékařské fakulty, protože byli nespokojeni se službami univerzitní knihovny, která neměla dostatek prostředků na nákup drahých lékařských publikací a do jejích fondů se také dostávaly obvykle pozdě (9). Z dochovaného katalogu lékařské čítárny je zřejmé, že zde byly k dispozici jak Meckelův Handbuch der pathologischen Anatomie, Leipzig 1812–1816, tak i jeho Handbuch der menschlichen Anatomie, Halle 1815–1820. První dílo knihovně věnoval jeden ze zakladatelů čítárny, internista profesor J. Halla (1814–1887). K dispozici zde byla i práce A. A. Meckela, Einige Gegenstände der gerichtlichen Medizin, Halle 1818 (10).

Další možnosti seznámení s pracemi z Meckelovské dynastie měli naši lékaři ve fakulturním časopise Vierteljahrschrift für die praktische Heilkunde, který vycházel od roku 1844. V oddíle Analekten byla přirozeně referována díla právě vyšlá, takže zde se mohli dočíst o publikacích nejmladšího z dynastie Meckelů – Heinricha. V letech 1848–1852 se setkáme s jeho jménem šestkrát (11). V roce 1853 se zde objevil i podrobný popis Meckelova divertiklu (12).

Na otázku výtčenou v úvodu lze tedy odpovědět jednoznačně kladně. Opět se prokázalo, že pražská lékařská fakulta – v první polovině 19. století proslulá svojí „pražskou lékařskou školou“ – udržovala krok s evropskou vědou, na jejímž rozvoji se spolupodílela.

LITERATURA

1. **Hirsch, A.:** Biographisches Lexikon der hervorragenden Aerzte aller Zeiten und Völker B.4. Wien, Urban & Schwarzenberg, 1886 s. 188-191.
2. **Gillispie, Ch. C.:** Dictionary of scientific Biography IX. New York, Charles Scribner's sons, 1974, s. 252-253.
3. **Gasser, R. J. (ed.):** Der Anatom Joseph Hyrtl 1810-1894. Wien, Verlag Hermann Böhlaus Nacht, 1999, s. 23.
4. **Lesky, E.:** Die Wiener medizinische Schule im 19. Jahrhundert. Verlag Wilhelm Maudrich Wien, München, Bern, Graz, 1965, s. 240.
5. **Schönbauer, L.:** Das medizinische Wien, Berlin und Wien, Köln, Urban & Schwarzenberg, 1944, s. 237-245.
6. **Hyrtl, J.:** Handbuch der topographischen Anatomie und ihrer praktisch medicinisch-chirurgischen Anwendungen, 1. Band, Wilhelm Braumüller, Wien 1847 s. 476.
7. **Hyrtl, J.:** Lehrbuch des Anatomie des Menschen mit Rücksicht auf physiologische Begründung und praktische Anwendung, Prag, Verlag F. Ehrlich, 1846, s. 26-31.
8. Verzeichniss der ordentlichen u. ausserordentlichen Vorlesungen, welche an der Universität zu Prag gehalten werden Prag 1837–1844. Vorlesungen

doc. PhDr. Ludmila Hlaváčková, CSc.
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK
120 00 Praha 2, Kateřinská 32
e-mail: dejiny@lf1.cuni.cz
MUDr. Olga Procházková
Ústav anatomie LF UK
500 38 Hradec Králové, Šimkova 870
e-mail: proch@lfhk.cuni.cz

- welche sowohl ordentliche als auch ausserordentliche an der Universität Wien im Schuljahre 1837–1845 gehalten werden, Wien, 1833–1846.
9. **Hlaváčková, L.:** Odborné knihovny na pražské lékařské fakultě a založení veřejné lékařské čítárny Prager medizinisches Lesemuseum v r. 1841. Dějiny věd a techniky, 1992, 25, s. 178-190.
 10. Katalog des Lesemuseums des medizinischen Doctoren Collegiums in Prag. Prag, Verlag des Lesemuseums des medizinischen Doctoren-Collegiums, 1888, s. 82.
 11. Vierteljahrsschrift für die praktische Heilkunde 1848 B.17 s.60, B. 19, s. 5, 1849 B. 21 s. 41, 1851 B.3 s. 17, a s. 45, 1852 B.36 s. 35.
 12. Vierteljahrsschrift für die praktische Heilkunde 1853B10 s51.

KNIHY

Sachse, R.:
**PSYCHOLOGISCHE PSYCHOTHERAPIE BEI CHRONISCH ENTZÜNDELI-
CHEN DARMERKRANGUNGEN**

Göttingen, Hogrefe Verlag, 2006, s. 130. ISBN 3-8017-1951-0.

Psychosomatický pacient je, jak známo, pacient obtížný. Jeho onemocnění nabývá většinou chronického charakteru. Pouhou péčí o jeho tělesné symptomy se takové onemocnění vyléčí jen obtížně. Pro psychosomatické pacienty je adekvátní celostní medicínský přístup zahrnující také psychoterapii. Prof. dr. Rainer Sachse z fakulty pro psychologii na Bochumské univerzitě se snaží ve své knize „Psychologická psychoterapie u chronických zánětů střevních onemocnění“ vytvořit model psychoterapeutické péče u pacientů s colitis ulcerosou a Crohnovou nemocí.

Po úvodní kratičké kapitole, kde se věnuje symptomům a epidemiologii výše zmíněných nemocí, rozpracovává psychologický model pacientů s tímto onemocněním. Centrálními pojmy modelu jsou: odcizení (alienation), nespokojenost, myšlení v bludném kruhu, neschopnost analýzy problému, nerozhodnost pro jednání, závislost na okolí a na vnější zpětné vazbě, narušené sebehodnocení, silný strach z neúspěchu, sociální nejistota, přesvědčení o nemožnosti kontroly vlastního života. Pacienti mají silné tendence vyhýbat se vlastním pocitům, neradi přemýšlejí o sobě, svých plánech a cílech. Brání se sebereflexi. Definují svůj život jako dobrý, bez problémů. Nevšímají si znepokojujících, rušících podnětů ve vztazích.

Ústředními tématy psychoterapie psychosomatických pacientů je zpracovávání odcizení a negativního sebepojetí. Patří sem i přepracování schémat, jež brání se zdravě prosazovat a dávat hranice druhým a které vedou k vyhýbání se konfliktům. Vlastní terapii autor popisuje ve třech fázích.

V první fázi pomáhá terapeut pacientovi, aby si připustil, že jeho onemocnění silně ovlivňuje psychické faktory a že mu psychoterapie může

pomoci. Autor uvádí, že tato fáze trvá pravidelně jednu, dvě hodiny. Terapeut přitom vytváří bezpečný vztah pro pacienta. Zde se uplatňuje ponejvíce přístup s empatií, kongruencí, který je respektující a přijímající pacienta i s jeho skepsí. Pacient musí být ujištěn, že je psychicky normální a že problémy jsou běžné. Důležité jsou terapeutovy kompetence pacientovi pomoci (čelí pacientově skepsi, odpovídá na pacientovy otázky, strukturuje a aktivně vede rozhovor). Terapeut vysvětluje propojení psychiky a tělesných symptomů formou obecných principů a psychosomatických modelů nikoliv formou konkrétních interpretací pacientovy problematiky. Přitom se nepokouší pacienta přemlouvat, vyzývá jej k vlastní sebeexploraci. Probouzí v pacientovi zájem.

V druhé fázi je nutné zpracovávat pacientův odpor zabývat se svými vnitřními obsahy. Tato fáze trvá přibližně 5 až 15 hodin. Pacienti jsou přesvědčeni, že rozdíl mezi současným a ideálním stavem se sotva může změnit a jakýkoliv způsob vypořádávání se s vlastními problémy může situaci jen zhoršit. Proto v centru terapeutické práce nejsou pacientovy obsahy, ale dysfunkční způsob zpracovávání jeho problémů. Terapeut tyto způsoby blokuje a je v pozici jakéhosi supervizora bdícího nad pacientovým procesem sebeexplorace. Terapeut tedy řídí, jak pacient zpracovává vlastní obsahy, aniž by ovlivňoval obsahy samotné. Pacienta nemění direktivně, pacient se musí sám rozhodovat, jaké terapeutovy nabídky přijme a jaké nikoliv. Práci na vlastní změně provádí pacient sám. Autor vysvětluje několik strategií terapeuta: směřování procesu zpracovávání, ztransparentnění pacientova vyhýbání, vysvětlování podstaty vyhýbání se, vypracovávání pacientovy zakázky, internalizace pacientovy perspektivy, konkretizace a explicitní pacientovo vyjádření problémů, objasnění nemožnosti rychlého řešení pomocí terapeutovy rady. Podrobně jsou vysvětleny i způsoby pacientova vyhýbání: dysfunkční atribuce (za vše může okolí), normalizace a generalizace (jeho problémy jsou přece normální), bagatelizace a relativizace problémů, strategie „já nevím“, otevírání zástupných témat, odpoví-

dání na otázky, které pacientovi nikdo nepoložil, uzavírání důležitých témat, konstruování neřešitelnosti.

Třetí fází je práce na osobních obsazích. Přepracovávají se chybná schémata, především se překonává vysoká úroveň odcizení pacientových potřeb a životních cílů. Vlastní psychoterapeutická práce probíhá jednak vytvářením podmínek pro psychoterapeutickou změnu pacienta, jednak ustanovením role „pacienta-terapeuta“. Role pacienta, který hraje sám sobě terapeuta, je důležitá při objasňování dysfunkčních schémat a vypracovávání relevantních strategií, aktivizaci zdrojů, přezkoušení přijetí atd.

V závěrečné kapitole je popsán Bochumský psychosomatický výzkumný projekt, který byl realizován v letech 1992–1998. Výzkum proběhl ve dvou fázích. V první bylo zařazeno 29 a v druhé 88 pacientů se střevním onemocněním. Výzkum dokládá účinnost popsaného psychosomatického přístupu v rámci psychologické psychoterapie.

Knihu Reinera Sachse lze doporučit především studentům medicíny, lékařům a psychoterapeutům. Studenti medicíny získají informaci o problematice komplexní léčby psychosomatických nemocných. Pro lékaře, v jejichž péči se psychosomatické pacienty vyskytují, je důležité seznámit se hlavně s prvními dvěma fázemi terapie. Najdou zde vhodné postupy, jak motivovat pacienty ke komplexní léčbě zahrnující psychoterapii. Ocení vysvětlení pacientových strategií, které se vyskytují také ve vztahu lékař-pacient během somatické léčby. Pro psychoterapeuty pracující s psychosomatickými pacienty je zde velká nabídka terapeutických intervencí, kterou lze s úspěchem integrovat v jakémkoliv psychoterapeutickém přístupu. I když se kniha vztahuje především na pacienty trpící chronickými záněty gastrointestinálního traktu, popsané psychoterapeutické postupy a psychologický model pacienta lze s úspěchem využít při léčbě jakýchkoliv psychosomatických pacientů.

*Karel Hájek
128 00 Praha 2, Karlovo náměstí 40*

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Kapslová endoskopie – minulost, přítomnost a budoucnost

Drastich P.

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

SOUHRN

Bezdrátová kapslová endoskopie je bezpečná a neinvazivní metoda využívaná k zobrazení tenkého střeva a terminálního jícnu. Vyšetření je velmi dobře tolerováno pacientem. Pro možnost detailního ohodnocení sliznice tenkého střeva má v současnosti kapslová endoskopie vyšší diagnostickou výtečnost než ostatní dostupné modalit. Zvláště užitečná je tato metoda při vyšetřování zjevného a okultního krvácení, celiakie a Crohnových lézí. V jícnu je kapslová endoskopie určena především k dlouhodobému sledování nemocných s Barrettovým jícnem, cena vyšetření je však výrazně vyšší než gastroscopie. Uvznutí kapsle je nejzávažnější, ale prakticky jedinou komplikací vyšetření vyžadující často elektivní chirurgické řešení. Budoucnost kapslové endoskopie je závislá na rozvoji technologie.

Klíčová slova: kapslová endoskopie, krvácení do gastrointestinálního traktu, Crohnova, choroba, celiakie, vyšetření tenkého střeva, Barrettův jícen.

SUMMARY

Drastich P.: Capsule Endoscopy – The Past, Presence, and Future

Wireless capsule endoscopy is a safe non-invasive method for the examination of the small intestine and terminal oesophagus. Examination is well tolerated by most of the patients. Due to the possibility to assess mucosa of the small intestine in details, capsule endoscopy has the diagnostic yield higher than other available methods. It is effective namely for study of obscure bleeding, celiac disease and Crohn's disease. Capsule endoscopy is aimed at the long-term follow up of patients with Barrett's oesophagus, however, the costs are higher than using gastroscopy. Capsule retention represents the most serious and practically the only complication of the examination which frequently requires surgical treatment. The future of capsule endoscopy depends on the next development of the technology.

Key words: capsule endoscopy, bleeding into the gastrointestinal system, Crohn's disease, celiac disease, small intestine examination, Barrett's oesophagus. *Po.*

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 432–436.

Kapslová endoskopie (KE) je bezpochyby převratnou vyšetřovací metodou v gastroenterologii a představuje chybějící článek v přímém zobrazení zažívacího traktu od jícnu až po anus významně rozšiřující diagnostické možnosti při detekci patologických stavů tenkého střeva. Pomocí KE pokročily endoskopie stejně jako telekomunikační technologie do bezdrátového věku. Zároveň se jedná o první endoskopické vyšetření, ke kterému není nutná bezprostřední přítomnost endoskopisty během vyšetření.

Je až neuvěřitelné, jak v krátké době našla tato novinka široké uplatnění v klinické praxi. V roce 1981 dr. Gavriel Iddan, inženýr pracující na Ministerstvu obrany Izraele, obrátil poprvé svůj nadále dlouhodobý zájem směrem k výzkumu v oblasti zdravotnických zobrazovacích metod. V Bostonu se dr. Iddan seznámil s profesorem Eitanem Scapou působícím v oblasti gastroenterologie. Tehdy poprvé vznikla myšlenka miniaturní „rakety“, která by se jednoduše spolkla, prošla by zažívacím traktem a v průběhu svého putování by vysílala snímky. Dr. Iddan byl nadšen možností otevření nových hranic v gastroenterologii umožňující přímé zobrazení tenkého střeva, což bylo do té doby „terra incognita“. Dr. Iddan spolu s týmem inženýrů a techniků vyvinul prototyp a provedl první zobrazovací vyšetření na zvířecím modelu, první patenty pocházejí z roku 1994. V září 1994 představil nezávisle na dr. Iddanovi mož-

nosti bezdrátové endoskopie na Světovém gastroenterologickém kongresu v Los Angeles dr. Paul Swain. V Londýně pak dr. Swain pokračoval ve svých výzkumech a v roce 1996 byl představen první „živý“ obraz ze žaludku prasete. Výsledky výzkumů obou týmů byly nabídnuty komerční organizaci, která založila novou společnost Given (GastroIntestinal Video ENdoscopy) Imaging Ltd. v lednu 1998. Firma intenzivně pracovala na zmenšení prototypu kapsle, kapacitě baterií, intenzitě vysílaného signálu a kvalitě získaného obrazu. V květnu 2000 na Digestive Disease Week byly poprvé představeny výsledky studie s prototypem kapslové endoskopie na zvířecím modelu. V témže roce byl publikován dr. Iddanem článek o kapslové endoskopii v časopise Nature (1). Během roku 2001 pak byly dokončeny klinické studie a metoda kapslové endoskopie byla povolena FDA v srpnu 2001, první vyšetření v České republice proběhlo v IKEM Praha v listopadu 2002. První konkurenci firmě Given představila v říjnu 2005 na UEGW v Kodani firma Olympus. Ve světě se dnes již metoda kapslové endoskopie provádí na více než 2500 pracovních stanicích, na kterých bylo vyšetřeno více než 260 000 pacientů. Na téma kapslové endoskopie bylo dosud publikováno více než 1000 článků a abstraktů.

Podstatou metody je endoskopická sonda (kapsle) o velikosti 11x27 mm (Given) nebo 11x26 mm (Olympus), vybavená optickou

kupolí, čočkou, zdrojem 6 bodového studeného světla, video-chipem, baterií a vysílačem s anténou. Sonda pracuje jako digitální barevná videokamera s rychlostí snímání 2 obrázky za 1 sekundu, ty se potom skládají ve videozáznam v minipočítači, který vyhodnocuje obraz ze sensorového pole 8 antén připevněných adhezivně na těle pacienta. Rozlišovací schopnost se udává v menším rozsahu než 0,1 mm s dohledem 20–30 mm. Úhel pohledu se pohybuje v rozsahu 140–145°. Po ukončení vyšetření se záznam z minipočítače vyhodnocuje speciálním aplikačním softwarem v PC stanici. Výsledkem je pak videozáznam čítající více než 50 000 obrázků s poměrně přesným aktuálním určením polohy kapsle. Video lze přehrávat různými rychlostmi, kromě celého záznamu lze archivovat i jednotlivé obrázky a krátké videoklipy. Doba vyhodnocení jednoho videozáznamu se pohybuje mezi 1–2 hodinami. Firma Olympus vybavila svoji vyšetřovací sadu i možností získání aktuálního pohledu již během vyšetření (real time viewer) umožňující okamžitě zjištění polohy kapsle nebo i eventuálního patologického nálezu bez nutnosti RTG vyšetření. Firma Given uvede na trh podobné zařízení v roce 2006. Kvalita běžně používaného systému je srovnatelná s video obrazem přístrojů s vláknovou optikou. Řasy a klky jsou velmi dobře patrné při nemožnosti používání insulace (fyziologická endoskopie). Z tohoto důvodu je jemné hodnocení slizničních změn kvalitnější při KE než při endoskopickém vyšetření.

KE je neinvazivní vyšetřovací modalita indikovaná především u nemocných s dosud neidentifikovaným zdrojem krvácení do gastrointestinálního traktu, ať už se jedná o krvácení zjevné (akutní) nebo okultní (chronické). U většiny pacientů s krvácením do gastrointestinálního traktu může být diagnóza nebo i léčba učiněna pomocí gastroscopie, kolonoskopie nebo enteroskopie. Ale přímému zobrazení je krvácení skryto u cca 3–5 % pacientů a tato skupina nemocných je indikována k vyšetření KE. V současnosti však KE v této indikaci úspěšně konkuruje push and pull enteroskopie (dvoubalónková endoskopie). U pacientů s nespecifickými střevními záněty je kapslová endoskopie užitečná při vyšetření nemocných s Crohnovou chorobou (CD) a neurčitou kolitidou, nepřinosná je však u pacientů s ulcerózní kolitidou (2). Další indikaci představuje celiakie (obr. 1), enteropatie při užívání nesteroidních antirevmatik (obr. 4), nestenozující organické onemocnění tenkého střeva zjištěné při RTG nebo CT vyšetření, podezření na tumorózní procesy, monitorování polypóz a chronické průjmy neurčené etiologie.

V současnosti se doporučuje provádět vyšetření KE až po rentgenovém vyšetření tenkého střeva (klasická pasáž nebo enteroklyza) nebo nověji po CT nebo MR vyšetření, které vyloučí kromě případných patologických lézí i přítomnost signifikantní stenózy. Uvznutí vyšetřovací kapsle je totiž nejzávažnější a prakticky jedinou komplikací KE s výskytem 0–6,6 % s následnou nutností chirurgického vyjmutí kapsle ve většině případů (3). Zkušenosti s KE však potvrzují, že negativní rentgenové vyšetření zdaleka neznamená odhalení všech významných stenóz, a proto se v klinických zkouškách používají před samotným vyšetřením speciální kapsle stejných rozměrů jako kapsle vyšetřovací, v případě uvznutí dojde k jejímu samovolnému rozpuštění. Pokud se tyto „samorozpuštěcí“ kapsle (patency capsule) osvědčí, budou zavedeny do praxe. Bylo však popsáno i několik případů akutního ileózního stavu s nutností chirurgické intervence při samotném použití této specifické kapsle. Nejcitlivějším indikátorem možné retence je tudíž stále pečlivá anamnéza a ohodnocení příznaků nemocného.

Vyšetření KE je kontraindikováno u těhotných (nejsou zkušenosti), u dětí mladších 12 let a u nemocných s nálezem stenózy trávicího traktu, přítomným kardiostimulátorem nebo s jiným elektrostimulačním implantátem. Absolutní kontraindikaci představuje jakákoliv náhlá příhoda břišní včetně intestinální pseudoobstrukce. Relativně je vyšetření kontraindikováno u nemocných po předchozích chirurgických výkonech, s vytvořenou slepou kličkou, s objemnými divertikly a píštělemi, kde hrozí uvznutí endoskopické sondy. Samozřejmostí je souhlas nemocného s vyšetřením stvrzený podpisem informovaného souhlasu.

Vcelku velký prostor je stále na mezinárodních sympozii věnován otázce přípravy na vyšetření a používání prokinetik. Přítomnost intestinálního obsahu nebo bublin v tenkém střevě může významně zhoršovat kvalitu pozorování sliznice. Pomalá evakuace žaludku a pomalý transit-time v tenkém střevě vede u 17–25 % případů k nekompletnímu vyšetření tenkého střeva (není zobrazeno cékum). V poslední době se však procento nemocných s vyšetřením celého tenkého střeva kapslovou endoskopií zvyšuje především díky použití kvalitnějších baterií. Použití prokinetik může také přispět ke zvýšení šance kompletního vyšetření tenkého střeva, ale jejich používání pravděpodobně nezvyšuje diagnostickou výtěžnost metody. Ke zlepšení kvality vyšetření nevede ani používání preparátů k vyprázdnění střevního obsahu tak, jak jsou běžně používané při přípravě nemocných na kolonoskopické vyšetření (4). Rutinně se před vyšetřením podává simethicon ke snížení tvorby bublin po předchozím alespoň 12hodinovém lačnění. Před vyšetřením vysazujeme léky, které mohou ovlivnit kvalitu obrazu (mikrogranule, 5-aminosalicylová kyselina, suspenze, preparáty železa apod.)

Novinkou v oblasti vyšetření kapslí je zavedení nového typu kapsle s optikou na obou koncích s krátkodobým záznamem a rychlou frekvencí snímání obrázků (14 za sekundu). Toto zařízení je určeno k vyšetření terminálního jícnu a sledování nemocných s Barrettovým jícnem, refluxní ezofagitidou eventuálně i jícnovými varixy (5). Jedná se opět o neinvazivní vyšetření se senzitivitou 90–97 % a specificitou 100 %. Vzhledem k ceně vyšetření KE a široké dostupnosti endoskopie horní části trávicího traktu má tato metoda v České republice jen zcela okrajové uplatnění.

Novinkou v oblasti vyšetření kapslí je zavedení nového typu kapsle s optikou na obou koncích s krátkodobým záznamem a rychlou frekvencí snímání obrázků (14 za sekundu). Toto zařízení je určeno k vyšetření terminálního jícnu a sledování nemocných s Barrettovým jícnem, refluxní ezofagitidou eventuálně i jícnovými varixy (5). Jedná se opět o neinvazivní vyšetření se senzitivitou 90–97 % a specificitou 100 %. Vzhledem k ceně vyšetření KE a široké dostupnosti endoskopie horní části trávicího traktu má tato metoda v České republice jen zcela okrajové uplatnění.

KRVÁCENÍ DO OBLASTI TENKÉHO STŘEVA

Nejvýznamnější uplatnění našlo vyšetření kapslovou endoskopií při odhalování případného zdroje krvácení. KE je v současnosti nedílnou součástí vyšetřovacího postupu u pacientů s nejasným zdrojem krvácení (6). Vyšetření má být provedeno včas, i když až na konci vyšetřovacího algoritmu (endoskopie, RTG vyšetření atd.). Jakákoliv delší prodleva od ataky krvácení snižuje možnost detekce zdroje krvácení. Časné vyšetření je i ekonomicky výhodné především u nemocných s klinicky významným krvácením s potřebou krevních převodů. Menší účinnost má kapslová endoskopie při vyšetření pacientů s okultním krvácením. Nejčastější příčinou krvácení z tenkého střeva jsou vaskulární abnormality (70–80 % zdrojů všech krvácení). Mezi těmito lézemi se diagnostikují především angiektazie, které sestávají z malých, dilatovaných krevních cév s tenkou stěnou. Teleangiektazie jsou četnější a difúzní ve svém výskytu, mají tendenci k rekurenci a jsou spojeny s typickými kožními lézemi (hereditární Osler-Weber-Rendu syndrom). Typicky v žaludku, ale ne zřídka i z jiných oblastí gastrointestinálního traktu, se krvácení může projevit prasknutím cévního konvolutu při vrozené malformaci podslizniční pleteně (exulceratio simplex-choroba Dielafoyova) (obr. 2). Mezi další vaskulární abnormality patří střevní vaskulární píštěle a varixy (7). Nádory se podílí 5–10 % na všech krvácením z oblasti tenkého střeva. Vředy a další zánětlivé procesy představují jak riziko akutního krvácení, tak i chronických krevních ztrát. Tyto nálezy se podílí dalšími 10–12 % na všech krvácením z tenkého střeva. V této skupině dominuje Crohnova choroba a slizniční postižení při léčbě nesteroidními antirevmatiky (obr. 4). Vředové léze mohou být způsobeny vaskulitidou, ischemií, infekcí (cytomegalovirus), nacházejí se při Zollinger-Ellisonově syndromu, při histoplazmóze a tuberkulóze. Mezi méně časté příčiny krvácení patří divertikly, výjimku však tvoří mladí nemocní (<25 let), u kterých není vzácné krvácení z Meckelova divertiklu. Zdrojem krvácení zde bývá ektopická žaludeční sliznice s vředem. Ve studiích Costa-



Obr. 1. Atrofická sliznice s chyběním klků při celiakii



Obr. 2. Akutní krvácení při exulceratio simplex



Obr. 3. Podslizničně rostoucí nádor – karcinoid



Obr. 4. Cirkulární striktura s krvácením – nález typický pro NSAID enteropatii

magny, Pennazia, Wayne a Hary porovnávající KE s RTG vyšetřením tenkého střeva, CT enteroklózou a push-enteroskopií byla prokázána vyšší diagnostická výtěžnost KE ve srovnání s ostatními metodami (8–10). Diagnostická výtěžnost push-enteroskopie se pohybuje mezi 25–35 %, zatímco kapslová endoskopie dosahuje hodnot 55–70 %. Ve studii Pennazia zahrnující 100 pacientů, byl zdůrazněn význam neprodleného vyšetření KE při podezření na krvácení (9). Pokud bylo vyšetření provedeno během zřejmého krvácení (overt-bleeding), byla úspěšnost detekce zdroje až 92 %, zatímco, pokud byl test proveden s časovým odstupem, klesla úspěšnost nálezu až na 13 %. U 86 % pacientů s nálezem zdroje krvácení vedlo vyšetření KE k léčbě, která problém pacienta vyřešila. Velkou nevýhodou kapslové endoskopie je nemožnost terapeutického zásahu, pro-

to ke kontrole krvácení většinou následuje chirurgické ošetření nebo intervenční enteroskopie.

NÁDORY TENKÉHO STŘEVA

Nádory tenkého střeva patří k vzácným onemocněním a představují asi 1,5 % všech nádorů trávicího ústrojí. Minimálně 50 % benigních lézí je asymptomatických, maligní nádory jsou symptomatické cca z 80 % a nejčastěji se projevují krvácením a obstrukčními symptomy. Z benigních lézí jsou častým zdrojem akutního krvácení vaskularizované leiomyomy. Za pomalé krevní ztráty jsou zodpovědné adenomové polypy, stromální tumory, kar-

cinoidy (obr. 3), lymfomy a adenokarcinom. V tenkém střevě lze nalézt i metastázy melanomu, nádoru prsu, ovaríí, pankreatu, Kaposiho sarkomu apod. (11).

CROHNOVA CHOROBA

V případech CD jsou publikovány zvláště dva typy studií. Buď se jedná o nemocné s již potvrzenou chorobou a vyšetření KE slouží k zjištění rozsahu, aktivity nebo rekurence onemocnění, anebo se jedná o nemocné s podezřením na onemocnění CD, ale dosud provedenými vyšetřeními nebylo onemocnění potvrzeno. V porovnání s rentgenovým vyšetřením je KE podstatně citlivější v odhalování jemných slizničních lézí (12–14). Vzhledem k tomu, že hlavní patologický nálezy při CD lze očekávat v terminálním ileu, měla by KE předcházet intubace ileocekální chlopně kolonoskopem s histologickým vyšetřením sliznice terminálního ilea. Hlavními patologickými nálezy při vyšetření KE u nemocných s CD jsou aftózní léze, podlouhlé a serpiginózní vředy, fisury a striktury (2). Nevýhodou KE je nemožnost odebrání biopsie, takže odlišit patologické nálezy při CD, při abúzu nesteroidních antirevmatik, celiakii nebo při infekční enteritidě může být někdy obtížné. KE je zde indikovaná pouze u nemocných, u kterých byla vyloučena stenóza trávicí trubice, nálezy v terminálním ileu byl nepřiznačný, anebo nebylo možno terminální ileum vyšetřit. Přes všechny výhody KE je však stále při diagnostice nemocných s nespecifickými střevními záněty „zlatým standardem“ klasická endoskopie s odběrem biopsických vzorků a KE je zatím modalita pouze doplňková, i když velmi citlivá. V loňském roce proběhla 4. mezinárodní konference o kapslové endoskopii v Miami a velký prostor byl věnován kapslové endoskopii i během výroční konference Americké gastroenterologické společnosti (DDW) v Chicagu. Co se týče CD, byl učiněn závěr, že KE je mnohem citlivější k zjištění drobných slizničních lézí tenkého střeva než další dosud používané vyšetřovací techniky, KE je užitečná i při vyšetření nemocných s negativním výsledkem endoskopie. V budoucnu je však nutný skórovací systém k odlišení normálního nálezu od Crohnových lézí a postizení tenkého střeva při léčbě nesteroidními antirevmatiky (obr. 4). Svoji jedinečnou roli jako neinvazivního vyšetření našla KE při ohodnocení hojení slizničních lézí po medikamentózní terapii (např. při používání biologické léčby) a ke zjištění eventuální rekurence po chirurgické léčbě. Na DDW byl prezentován poster vyjadřující však zatím odtažitý postoj expertů na nespecifická střevní onemocnění v USA k roli kapslové endoskopie při vyšetření nemocných s CD s nutností definice přesné role KE v diagnostickém algoritmu vyšetření těchto pacientů (15). Přesto může nálezy získané kapslovou endoskopií zásadním způsobem změnit strategii léčby.

CELIAKIE

Na 4. mezinárodní konferenci v Miami bylo dosaženo konsenzu i co se týče nemocných s celiakií (16). Indikaci ke kapslové endoskopii představují nemocní séropozitivní, kteří nejsou schopni podstoupit endoskopické vyšetření, dále séropozitivní nemocní s negativní histologií k vyloučení ložiskových lézí a nemocní s prokázanou celiakií, u kterých existuje podezření na maligní zvrát onemocnění (krvácení, pokles hmotnosti, bolest, teplota apod.). K detailnímu hodnocení sliznice se zde využívá nemožnost insulface při KE (fyziologická endoskopie) (obr. 1).

RETENCE KAPSLE

Retence kapsle je definovaná jako její uvíznutí proximálně od stenózy po dobu nejméně 2 týdnů (3). Frekvence retence je odvislá

od indikace k vyšetření KE a vyskytuje se od 0 % (zdraví dobrovolníci) přes 1–2 % (okultní krvácení) až po 7 % (podezření na CD). Pokud nebylo při vyšetření dosaženo jednoznačně céka a pacient si nevšimne odchodu kapsle „per vias naturales“ během 2 týdnů, je indikován nativní RTG břicha. Retence kapsle je málokdy spojena s akutním ileózním stavem a chirurgické vyjmutí kapsle nebývá proto urgentní. Před chirurgickým výkonem je třeba zvážit enteroskopii (s výhodou se používá dvoubalónkový enteroskop).

Již více než 4 roky se KE používá v diagnostice onemocnění zažívacího traktu. Na klinice hepatogastroenterologie IKEM máme k dispozici kapslovou endoskopii více než 3 roky a za tu dobu jsme provedli více než 70 vyšetření i přesto, že donedávna tato metoda nebyla zdravotními pojišťovnami finančně ohodnocená. K hlavním důvodům vyšetření patří nezjištěný zdroj proběhlého nebo okultního krvácení do zažívacího traktu, kde podezřelým místem je oblast tenkého střeva, podezření na CD tenkého střeva a ověření nejasných rentgenologických nálezů při enteroklyze nebo podezření na přítomnost polypů a nádorů. Až dosud používáme kapslovou endoskopii až na samém konci diagnostického algoritmu po negativním gastrokopickém, kolonoskopickém, enteroskopickém a rentgenologickém vyšetření. Diagnostická výtěžnost je dle našich zkušeností 45–55 %.

BUDOUCNOST KAPSOVÉ ENDOSKOPIE

Rozvoj kapslové endoskopie se předpokládá v dalším zkvalitnění obrazu, ve zvýšení diagnostické výtěžnosti, v možnosti terapeutického využití a v získání obrazu celého tlustého střeva. První klinické použití kapslové endoskopie v oblasti kolon se předpokládá v roce 2006, zatím však není jasné, jakým způsobem se bude kapsle v kolon pohybovat a jak kvalitní bude vyšetření KE v této oblasti při porovnání s kolonoskopií. Při použití nového softwaru se v současnosti redukuje doba nezbytná k detailnímu ohodnocení nálezu, používají se indikátory k detekci krvácení, obraz se prohlíží na 2–4 polích. Takto však lze sledovat videozáznam až po získání poměrně rozsáhlých zkušeností s touto vyšetřovací modalitou. Zvažují se možnosti použití laseru a cíleného uvolnění některých léků do místa patologického nálezu. Samozřejmým předpokladem je pak sledování vyšetření v reálném čase a možnost navigace kapsle. Takovéto postupy však budou časově velmi náročné.

Zkratky

KE	– kapslová endoskopie
CD	– Crohnova choroba
CT	– počítačová tomografie
MR	– magnetická rezonance
DDW	– Digestive Disease Week

LITERATURA

1. Iddan, G., Meron, G., Glukhovskiy, A., Swain, P.: Wireless capsule endoscopy. *Nature*, 2000, 405, s. 417.
2. Kornbluth, A., Colombel, J. F., Leighton, J. A., Loftus, E.: ICCE consensus for inflammatory bowel disease. *Endoscopy*, 2005, 37, s. 1051-1054.
3. Cave, D., Legnani, P., de Franchis, R., Lewis, B. S.: ICCE consensus for capsule retention. *Endoscopy*, 2005, 37, s. 1065-1067.
4. de Franchis, R., Avgerinos, A., Barkin, J. et al.: ICCE consensus for bowel preparation and prokinetics. *Endoscopy*, 2005, 37, s. 1040-1045.
5. Sharma, V. K., Eliakim, R., Sharma, P., Faigel, D.: ICCE consensus for esophageal capsule endoscopy. *Endoscopy*, 2005, 37, s. 1060 až 1064.
6. Pennazio, M., Eisen, G., Goldarb, N.: ICCE consensus for obscure gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*, 2005, 37, s. 1046-1050.

7. **Lefkowitz, Z., Cappell, M. S., Lookstein, R. et al.:** Radiologic diagnosis and treatment of gastrointestinal hemorrhage and ischemia. *Med. Clin. North. Am.*, 2002, 86, s. 1319-1356.
8. **Costamagna, G., Shah, S. K., Riccioni, M. E. et al.:** A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology*, 2002, 123, s. 999-1005.
9. **Pennazio, M., Santuci, R., Rondonotti, E. et al.:** Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: a report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology*, 2004, 59, s. 314 až 316.
10. **Hara, A. K., Leighton, J. A., Sharama, V. K., Fleischer, D. E.:** Small bowel: Preliminary comparison of capsule endoscopy with barium study and CT. *Radiology*, 2004, 230, s. 260-265.
11. **Gill, S. S., Heuman, D. M., Mihas, A. A.:** Small intestinal neoplasm. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2001, 33, s. 267-282.
12. **Herrerias, J. M., Caunedo, A., Rogriquez-Tellez, M. et al.:** Capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease and negative endoscopy. *Endoscopy*, 2003, 34, s. 564-568.
13. **Fireman, Z., Mahajina, E., Broide, E. et al.:** Diagnosis small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy. *Gut*, 2003, 52, s. 390-392.
14. **Liangpunsakul, S., Chadalawada, V., Rex, D. K. et al.:** Wireless capsule endoscopy detects small bowel ulcers in patients with normal results from state of the art enteroclysis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98, s. 1295-1298.
15. **Esrailian, E., Targownik, L. E., Spiegel, B. M. R. et al.:** Is wireless capsule endoscopy appropriate for the diagnosis and management of Crohn's disease? A survey of north american inflammatory bowel disease experts'. *Gastroenterology*, 2005, 128 (Suppl. 2) s. A-556.
16. **Cellier, C., Green, P. H. R., Collin, P., Murray, J.:** ICCE consensus for celiac disease. *Endoscopy* 2005, 37, s. 1055-1059.

Proč v České republice poprvé od listopadu 1989 klesla spotřeba alkoholu?

V roce 2003 činila spotřeba alkoholu na jednoho obyvatele za rok 10,2 litru (tj. nejvyšší v historii), v roce 2004 klesla na 9,8 litru. O příčinách lze spekulovat a uvažovat například o lepší informovanosti veřejnosti nebo kvalitnější výchově ke zdraví. Nabízí se však mnohem pravděpodobnější vysvětlení. Od ledna 2004 vstoupilo v platnost zvýšení spotřební daně z alkoholu v destilátech z 234 Kč/litr, 100% alkoholu na 265 Kč/litr. Bližší pohled ukazuje, že snížení spotřeby alkoholu jde právě především na úkor lihovin.

Pokles spotřeby alkoholu po té, co v lednu 2004 vstoupilo v platnost vyšší zdanění destilátů, je v souladu se zkušenostmi z jiných zemí. Pro zmiňovaný pokles spotřeby alkoholu v roce 2004 existuje také další vysvětlení. Chyťané vyšší zdanění alkoholu bylo známo dlouho předem a hodně se o něm hovořilo v médiích. Část

Rok	100% alkohol	pivo (100% alkohol)	destiláty (100% alkohol)	víno (100% alkohol)
2002	10,0	159,9 litru	8,3 litru	16,2 litru
2003	10,2	161,7 litru	8,4 litru	16,3 litru
2004	9,8	160,5 litru	7,6 litru	16,5 litru

Zdroj: Český statistický úřad

obyvательства se proto destiláty předzámobil koncem roku 2003 a v roce 2004 patrně ještě čerpana z těchto zásob. Pro toto vysvětlení svědčí skutečnost, že v roce 2003 proti roku 2002 mírně stoupla spotřeba destilátů. Pokles spotřeby destilátů v roce 2004 je ovšem vyšší než jeho vzestup v roce 2003, což spíše svědčí pro vliv ceny na nižší spotřebu.

V každém případě zůstává spotřeba alkoholu v České republice nadále vysoká. To zhoršuje zdravotní stav obyvatelstva i konkurence schopnost české pracovní síly v evropském a zejména

světovém kontextu. Žádoucí je vyšší zdanění alkoholu nejen v destilátech, ale také alkoholu v pivu a ve vínech. Vyšší spotřební daň na alkohol v pivu by patrně vedla výrobce ke snižování obsahu alkoholu v jejich produktech, což je žádoucí. Spotřeba piva by v tom případě nemusela klesat, klesala by však spotřeba alkoholu.

Tato práce vznikla v rámci Evropského akčního plánu o alkoholu a je možné ji šířit bez omezení.

K. Nešpor, L. Csémy

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Predikce a monitorace těžké akutní pankreatitidy

^{1,2}Gürlich R., ²Maruna P., ³Špičák J.¹Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha²Ústav patologické fyziologie I. LF UK, Praha³Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

SOUHRN

U 20–30 % nemocných s akutní pankreatitidou se vyvine těžká forma onemocnění (TAP) s vysokou mortalitou a morbiditou. Biochemické markery mohou časně diagnostikovat rozvoj TAP. Přehledový článek krátce komentuje klinickou využitelnost jednotlivých ukazatelů rozvoje TAP. Řada biochemických ukazatelů může předpovědět rozvoj TAP s různou specificitou a senzitivitou. Dle současných výsledků je přínosné při přijetí vyšetření sérového procalcitoninu a z moči stanovení trypsinogen aktivačního peptidu. Sérové hladiny interleukinu -6 a -8 během 24 hodin od přijetí a po 48 hodinách od přijetí stanovení C-reaktivního proteinu. Vhodné je denní stanovení sérové hladiny procalcitoninu.

Klíčová slova: těžká akutní pankreatitida, monitorace, diagnostika.

SUMMARY

Gürlich R., Maruna P., Špičák J.: Prediction and Monitoring of Severe Acute Pancreatitis

Twenty to thirty percent patients with acute pancreatitis develop severe acute pancreatitis with high mortality and morbidity rate. Markers of severity of acute pancreatitis are clinically important for the early diagnosis of complications. We reviewed the literature for markers of acute pancreatitis on their relevance for prediction of severe pancreatitis are given. Several markers can predict severe cases of acute pancreatitis with a different positive and negative predictive value. Useful predictors of severity may include serum procalcitonin and urinary trypsinogen activation peptide at the admission, serum interleukins-6 and -8 at 24 h, and serum C-reactive protein (CRP) in 48 hours interval. The valuable marker for daily monitoring appears to be serum procalcitonin.

Key words: severe acute pancreatitis, monitoring, diagnostic.

Gü.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 437–441.

Akutní pankreatitida (AP) byla mezinárodním konsenzem v Atlantě roku 1992 definována jako „akutní zánětlivý proces pankreatu, který může postihovat i okolní tkáň a tkáňové systémy“ (1). Klinicky je charakterizována jako bolest břicha, která je při přijetí k hospitalizaci spojena s více než trojnásobnou elevací amyláz (nebo lipáz) nad normální rozmezí (2).

AP postihuje obyvatele vyspělých zemí s incidencí okolo 40/100 tisíc. Její etiologie se přitom v jednotlivých částech Evropy značně liší. V Řecku a Itálii převažuje faktor biliární (cholelithiáza) nad alkoholem (60,3 % vs. 13,2 %), v Maďarsku je poměr opačný (24 % vs. 60,7 %), v Německu je výskyt lithiázy a alkoholu vyrovnaný (34,9 % vs. 37,9 %) (3). V celoevropském průměru platí, že cholelithiáza a alkohol jsou příčinou 80 % onemocnění AP (4). Ve většině případů probíhá jako lehké onemocnění, které má téměř nulovou mortalitu a dobrou prognózu. Pouze asi ve 20–30 % má nemoc charakter „těžké akutní pankreatitidy“ (TAP) s mortalitou 30–50 % (5). Řada autorů uvádí vztah mortality TAP k její etiologii (6). Frey uzavírá, že alkoholická pankreatitida je častěji středně závažná s dobrou prognózou a naopak biliární pankreatitida má častěji těžký průběh s vyšší mortalitou (7). Naproti tomu Gullo v evropské studii neprokázal vliv etiologie ani věku na mortalitu AP (3). Celková mortalita nemocných s nekrotickou pankreatitidou byla v Gullově studii 16,1 %, čímž byla výrazně nižší než mortalita 30–50 % uváděná v dřívějších studiích (6). V současné době je zřejmé, že závaž-

nost AP je dána neadekvátní obrannou mediátorovou reakcí organismu.

V počátku rozvoje AP stimulují aktivované trávicí enzymy uvolněné z poškozených acinárních buněk makrofágy k produkci prozánětlivých cytokinů, a tím startují mediátorovou odpověď organismu. Lokálně uvolněné cytokiny dále poškozují acinární buňky a vyplavují se do ascitické tekutiny. Cestou ductus thoracicus se tekutina dostává do systémové cirkulace. Původně lokální reakce tím přerůstá v odezvu systémovou – SIRS (systemic inflammatory response syndrome), případně až s rozvojem multiorganového selhání – MODS (multiorgan dysfunction syndrome). Sérová hladina hlavních prozánětlivých cytokinů koreluje se závažností onemocnění.

TAP pak probíhá ve dvou fázích. V první, ihned po vyvolávajícím inzultu AP, pokud je mediátorová reakce „přestřelená“, dochází k rozvoji časněho SIRS. SIRS tak tvoří hlavní obraz časně fáze TAP. Na jeho podkladě se může vyvinout MODS, které je hlavní příčinou úmrtí v prvním týdnu onemocnění. Druhá fáze se rozvíjí po druhém týdnu onemocnění na podkladě rozvoje lokálních komplikací AP (nekróza, infekce nekrózy pankreatu). Těto druhé fázi dominuje septický stav různé intenzity až do obrazu MODS. Někteří autoři dokládají, že mezi nemocnými s TAP, kteří nemoci podlehli, umírá 70–80 % právě ve druhé fázi (8–10). Lowham naopak uvádí, že více než 50 % z těchto nemocných zemře již v první fázi

Tab. 1. APACHE II

Autor	doba vyšetření	APACHE II	senzitivita (%)	specifická (%)
Wilson 1990 (16)	při přijetí	>7	68	67
Fan 1993 (35)	při přijetí	>7	71	48
Larvin, 1989 (36)	při přijetí	>9	63	81
Fan 1993 (35)	při přijetí	>9	52	66
Neoptolemos 2000 (33)	+24 h	>7	63	73

(11). Infekce pankreatické nekrózy je považována za významný faktor mortality (12). I když i zde se názory rozcházejí a někteří autoři uvádí, že není rozdíl v mortalitě mezi nemocnými se sterilní a infikovanou nekrózou (13).

Současně s vyplavením prozánětlivých působků jsou vyplavovány i protizánětlivé mediátory a udržují dynamickou rovnováhu obou procesů. Rozhodující pro další osud nemocného není úroveň koncentrace prozánětlivých mediátorů, ale především rovnováha mezi pro- a protizánětlivými faktory. V první fázi vývoje TAP, tak jako po každém intenzivním nociceptivním podnětu, jsou primárně vyplaveny prozánětlivé mediátory. Po několika hodinách až desítkách hodin se vychýlená rovnováha upravuje aktivací autoregulačních mechanismů a dochází k vyplavení protizánětlivých mediátorů. Vzájemný vztah mezi prozánětlivými a protizánětlivými cytokiny na lokální úrovni dosud není jednoznačně objasněn, ale pokud přetrvává nadměrná prozánětlivá odpověď, dochází k vývoji těžkého SIRS. Pokud se rovnováha převáží na stranu protizánětlivých mediátorů, mluvíme o tzv. syndromu CARS (compensatory antiinflammatory response syndrome). Důsledkem inhibice buněčné i humorální imunity je zvýšený sklon k invazi mikroorganismů. Lze tedy předpokládat, že právě vztah mezi prozánětlivými mediátory (zejména faktor nekrotizující tumory (TNF), interleukin-1 (IL-1) a IL-6 a protizánětlivými mediátory (např. IL-4, IL-10) určuje závažnost imunitní dysfunkce, a tím i rozvoj pozdních infekčních komplikací (14).

Vztah mezi mediátorovou reakcí organismu a klinickým stavem se v průběhu času mění. Ihned po vyvolávajícím inzultu je mediátorová reakce nastartována a udržována v regulovaném stavu. Nastupující klinické symptomy nemocného přivedou k lékaři. V této době, kdy klinik stanovuje první diagnózu, patrně již většina prvoslodových mediátorů kulminuje a jejich hladina se začíná navracet do fyziologických úrovní. U nemocných s rozvojem TAP dochází k deregulaci a přemrštěné reakci mediátorové kaskády a rozvoji těžkého SIRS. Proto by bylo pro klinika užitečné předpovědět rozvoj TAP, nebo alespoň stanovit „časnou“ diagnózu TAP, aby mohl zahájit intenzivní léčbu těchto nemocných. Nedílnou součástí je pak monitorování průběhu choroby s včasnou diagnózou případných komplikací TAP (nekróza, infekce nekrózy pankreatu). Ideální ukazatel by byl takový, který je rychlý, snadno vyšetřitelný, opakovatelný, levný, minimálně invazivní s vysokou senzitivitou a specifitou.

V našem přehledovém článku uvádíme současné názory na význam různých ukazatelů predikce TAP.

KLINICKÉ VYŠETŘENÍ

Zkušený klinik v době přijetí poměrně dobře diagnostikuje středně těžkou AP na základě pouhého klinického vyšetření (specifická 83–98 %). Nízká senzitivita klinického vyšetření (34–64 %) v době přijetí znamená, že u vysokého počtu nemocných klinik nepozná TAP a považuje ji za méně závažnou (15, 16).

SKÓROVACÍ SYSTÉMY

První skórovací systém pro predikci TAP vytvořil John Ranson. Tento systém jako první odráží klinický stav nemocného v závislosti na zánětlivé odpovědi organismu. Tvoří jej 11 prognostických ukazatelů vypočítaných na základě statistické analýzy 43 parametrů u 450 nemocných s TAP (17, 18). Pět těchto ukazatelů se měří v době přijetí, zbylých 6 po 48 h od přijetí. Je to první systém, který dokazuje, že predikce TAP je možná. De Bernardinis v metaanalýze 19 publikovaných studií nenalezl prediktivní význam Ransonova systému a jeho přesnost zhodnotil jako podobnou klinickému vyšetření (19). V období po Ransonovi byla vytvořena řada modifikací jeho skóre. Ujal se systém popisující vztah nespecifických fyziologických ukazatelů kritického stavu na vývoj onemocnění a prognózu. APACHE II skóre byl publikován v roce 1985 a zahrnuje nejrůznější faktory (měřené laboratorní hodnoty, věk, chronická onemocnění) a na jejich základu kalkuluje prognostické skóre kriticky nemocných (20). Výhodou tohoto systému je klasifikace kritického stavu, kterou je možné porovnávat v čase a hodnotit tak vývoj onemocnění. Výhodou proti Ransonovu schématu je možnost výpočtu již při přijetí, další zpřesnění pak za 24 h. Dle publikovaných prací je APACHE II přesnější v predikci TAP než systém Ransonův (tab. 1).

SPECIFICKÉ KLINICKÉ PŘÍZNAKY

K těmto znakům řadíme Gray-Turnerovo (podkožní hematomy boků) a Cullenovo znamení (periumbilikální hematom). Obě tato znamení ale nejsou časným ukazatelem rozvoje TAP. Vyskytují se pouze u 1–3 % nemocných, ale jejich přítomnost je spojena s 37% mortalitou (21).

RUTINNÍ LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

Některé studie ukazují, že sérový kreatinin při příjmu vyšší než 177,3 $\mu\text{mol/l}$ a glykémie vyšší než 13,9 mmol/l koreluje s mortalitou (22). Stejně tak hematokrit při příjmu vyšší než 47 % je považován za prognostický ukazatel rozvoje pankreatické nekrózy (23).

Význam měření těchto jednoduchých laboratorních ukazatelů pro predikci TAP je nyní zpochybňován. Přesto, že je v současnosti nemůžeme považovat za validní prognostická kritéria, mohou být jednoduchým varovným příjmovým kritériem. Klinik musí mít ale na paměti, že známky ledvinné insuficience mohou být počátečním příznakem i jiných akutních stavů.

UKAZATELE AKTIVITY ZÁNĚTU

C-reaktivní protein (CRP)

Protein akutní fáze II. typu produkovaný hepatocyty po stimulaci IL-6 (a v menší míře dalšími cytokiny). Maximálních hodnot

Tab. 2. C-reaktivní protein

Autor	doba vyšetření	hodnota (mg/l)	senzitivita (%)	specifická (%)
Lempinen 2001 (37)	+24 h	150	83	70
Neoptolemos 2000 (33)	+24 h	150	47	82
Chen 1999 (38)	+24 h	115	44	96
Chen 1999 (38)	+48 h	115	89	82
Neoptolemos 2000 (33)	+48 h	150	86	61
Heath 1993 (39)	+72 h	>150	90	79
Mantke 2002 (40)	+72 h	113	84	60

dosahuje za 48–72 h od nástupu obtíží. Proto nemůžeme tento ukazatel zařadit mezi časné předpovědní ukazatele. Při hodnocení 48 h od přijetí kolísá senzitivita v rozmezí 65–100 % a pozitivní prediktivní hodnota je v rozmezí 37–77% (tab. 2). Koncentrace 150 mg/l podle Dervenise odlišuje střední a těžkou AP (24).

Elastáza neutrofilů

Jedná se o hydrolytický enzym uvolňovaný z aktivovaných polymorfonukleárních granulocytů. Je senzitivním prognostickým ukazatelem u řady zánětlivých onemocnění. U TAP 12 h od začátku obtíží byla prokázána signifikantně vyšší sérová hladina než u středně závažného onemocnění (25). Čtyřadvacet hodin po přijetí odpovídá TAP hladina elastázy vyšší než 300 µg/l (senzitivita v rozmezí 81–98 %) (tab. 3).

Prokalcitonin (PCT)

V průběhu systémového bakteriálního zánětu je uvolňován vlivem cytokinů z hepatocytů a řady dalších tkání. Přínos v diagnostice AP je nejednoznačný. Pouze v jedné, malé studii má PCT při přijetí velmi nízkou senzitivitu (22 %) (26). Ostatní studie naopak vykazují již při přijetí senzitivitu v rozmezí 67–71 % a 24 hod po přijetí 92 % (tab. 4).

Interleukin-6

IL-6 je prozánětlivým cytokinem, který vedle dalších systémových efektů zodpovídá za syntézu většiny proteinů akutní fáze (tzv. proteiny akutní fáze II. typu, kam patří fibrinogen, CRP a další). Jeho zvýšení nespecificky reflektuje rozsah tkáňového poškození. Při vyšetření během počátečních 24 h od obtíží je senzitivita vyšetření 89–100 % (tab. 5), ale specifická zůstává nízká. Přesnost vyšetření klesá po prvním dnu. Nevýhodou je i nízká predikční hodnota mortality (27).

Interleukin-1

Prozánětlivý cytokin s podobnou senzitivitou jako IL-6. Jeho aktivita je určována rovnováhou IL-1 s jeho receptorovým antago-

Tab. 3. Elastáza neutrofilů

Autor	doba vyšetření	senzitivita (%)	specifická (%)
Berney 1999 (41)	přijetí	67	62
	+24 h	83	67
Dominquez- Munoz 1991 (25)	přijetí	93	94
	+24 h	93	99
Gross 1990 (42)	+24 až 48 h	85	76

Tab. 4. Prokalcitonin

Autor	doba vyšetření	senzitivita (%)	specifická (%)
Muller 2000 (30)	+72 h	92	65
Pezzilli 2000 (26)	přijetí	22	83
Kylanpaa 2001 (43)	přijetí	71	84
	+24 h	92	84
Ammori 2003 (44)	přijetí	67	89

nistou (IL-1ra) a solubilními receptory. Vyšetření IL-1ra v odstupu 48 h od obtíží predikuje podle Heresbacha rozvoj septických komplikací se 72% senzitivitou (28).

Interleukin-8

IL-8 je protizánětlivým cytokinem s chemotaktickou aktivitou vyplaveným v časně fázi tkáňové odezvy organismu. Jeho senzitivita je v časně fázi (24 h od přijetí) vývoje TAP vysoká, jak ukazuje tabulka 5.

Tab. 5. Cytokiny

Cytokin	autor	doba vyšetření	senzitivita (%)	specifická (%)
IL-6	Heath 1993 (39)	přijetí	70	79
	Pezzilli 1995 (26)	+24 h	100	86
IL-8	Stoelben 1996 (45)	přijetí	82	75
	Pezzilli 1995 (26)	+24 h	100	81
IL-10	Chen 1999 (38)	+24 h	67	94
		+48 h	100	100
IL-11	Chen 1999 (38)	+24 h	50	72
		+48 h	56	84

SPECIFICKÉ UKAZATELE

Amyláza a lipáza

Amyláza i lipáza se v současnosti standardně užívají pro diagnostiku AP. Jak bylo opakovaně prokázáno, pro predikci závažnosti AP vyšetření těchto enzymů význam nemá (26).

Pancreatic-associated protein (PAP)

Je ve fyziologickém stavu nezachytitelný v séru. Při tkáňovém poranění pankreatu je sérová hladina měřitelná. Úvodní studie zatím korelaci mezi hladinou PAP a závažností AP neprokázaly (29).

Prokarboxypeptidáza B (PCPB)

Jedná se o zymogen produkovaný pankreatem. Ani zde současné studie neprokázaly korelaci mezi hladinou PCPB a závažností AP (30).

Aktivační protein karboxypeptidázy B (CAPAP)

Je to stabilní protein zachytitelný v séru i v moči. Počáteční studie naznačují, že sérové hladiny CAPAP měřené během prvních 48 h predikují rozvoj pankreatické nekrózy s přesností 92 % (30).

Fosfolipáza A-2 (PLA-2)

Enzym produkovaný pankreatem při peroxidaci lipidů. PLA-2 tvoří dvě podskupiny. Některé studie prokázaly dobrou korelaci mezi PLA-2 II. typu a závažností AP a rozvojem plicních a renálních komplikací a infekcí pankreatické nekrózy (31, 32).

Trypsinogen aktivační peptid (TAprotein)

Vysoká koncentrace TAproteinu v moči koreluje se závažností AP (33). Močová koncentrace TAproteinu 24 h od začátku obtíží má senzitivitu 68 % a specifickou 74 % v rozlišení střední a TAP (33). Sérová hladina TAP také dobře koreluje se závažností TAP, ale význam ztrácí zejména pro velmi rychlou eliminaci z oběhu. Rutinní využití v diagnostice znesnadňují v současnosti i technické problémy stanovení.

GENETICKÉ PREDISPOZICE

Mediátorová odpověď organismu na tkáňové trauma je nespecifická a uniformní, pravděpodobně kódovaná v genech jedince. V jedné z prvních studií Papachristou prokázal, že nález polymorfismus nukleotidu MCP-1-2518 A/G předpovídá rozvoj TAP s vysokou letalitou. U 116 kontrol a 77 nemocných s AP byl genotyp A/A přítomen u 57 % kontrol, 55 % střední AP, ale jen u 13 % TAP, ale G/G genotyp byl přítomen u 8,5 % kontrol, 11 % střední AP a u 27 % TAP. Tato data ukazují, že G alela, která startuje expresi MCP-1, predisponuje k těžkému průběhu AP (34).

Tab. 6. Predikce TAP (46)

Čas od přijetí	ukazatel
při přijetí	APACHE II >7 IL-6 >400 pg/l
+24 h	elastáza neutrofilů >300 µg/l U-trypsinogen-2 >35 nmol/l aktivační peptid trypsinogenu >2000 µg/l
+48 h	Ranson/Glasgow skóre >2 CRP >150 mg/l

ZÁVĚR

AP je modelem lokálně-systémové zánětlivé obranné reakce organismu. Závažnost TAP je zpočátku určována produkcí prozánětlivých cytokinů, následně je ale rozhodující poměr prozánětlivých a protizánětlivých mediátorů (rovnováha mezi SIRS a CARS). Podmínkou úspěšného terapeutického zásahu je včasné odlišení lehké AP od rozvíjející se TAP. V současné době nemáme žádný laboratorní ukazatel, který by jednoznačně předpovídal riziko rozvoje TAP. Snadno dostupné vyšetření CRP má nejvyšší výpovědní hodnotu až 48 h od přijetí. Z experimentálních prací se ukazuje jako nejpřesnější prognostický ukazatel v prvních 24 hod APACHE II (skóre vyšší než 7), IL-6, močová TAprotein, močový trypsinogen-2 a sérová elastáza (tab. 6).

Zkratky

AP	– akutní pankreatitida
CAPAP	– aktivační protein karboxypeptidázy B
CARS	– compensatory antiinflammatory response syndrome
CRP	– C-reaktivní protein
IL-1	– interleukin-1
MODS	– multiorgan dysfunction syndrome
PAP	– pancreatic-associated protein
PCPB	– prokarboxypeptidáza B
PCT	– prokalcitonin
PLA-2	– fosfolipáza A-2
SIRS	– systemic inflammatory response syndrome
TAP	– těžká akutní pankreatitida
TNF	– faktor nekrotizující tumory

LITERATURA

- Bradley, E. L.: A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg., 1993, 128, s. 586-590.
- Lankisch, P. G., Burchard-Reckert, S., Lehnick, D.: Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. Gut., 1999, 44, s. 542-544.
- Gullo, L., Migliori, M., Olah, A. et al.: Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. Pancreas, 2002, 24, s. 223-227.
- Steinberg, W., Tenner, S.: Acute pancreatitis. N. Engl. J. Med., 1994, 330, s. 1198-1210.
- Neoptolemos, J. P., Raraty, M., Finch, M., Sutton, R.: Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. Gut., 1998, 42, s. 886-891.
- de Beaux, A. C., Palmer, K. R., Carter, D. C.: Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. Gut., 1995, 37, s. 121-126.
- Frey, C. F.: Gallstone pancreatitis. Surg. Clin. North. Am., 1981, 61, s. 923-938.
- Rau, B., Uhl, W., Buchler, M. W., Beger, H. G.: Surgical treatment of infected necrosis. World J. Surg., 1997, 21, s. 155-161.
- Gloor, B., Muller, C. A., Worni, M. et al.: Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. Br. J. Surg., 2001, 88, s. 975-979.
- Mutinga, M., Rosenbluth, A., Tenner, S. M. et al.: Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? Int. J. Pancreatol., 2000, 28, s. 91-95.
- Lowham, A., Lavelle, J., Leese, T.: Mortality from acute pancreatitis. Late septic deaths can be avoided but some early deaths still occur. Int. J. Pancreatol., 1999, 25, s. 103-106.
- Buchler, M. W., Gloor, B., Muller, C. A. et al.: Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. Ann. Surg., 2000, 232, s. 619-626.
- Ashley, S. W., Perez, A., Pierce, E. A. et al.: Necrotizing pancreatitis: contemporary analysis of 99 consecutive cases. Ann Surg., 2001, 234, s. 572-579.

14. **Gürlich, R., Špičák, J., Maruna, P.:** Klinický význam vztahu systémových a lokálních změn při vývoji těžké akutní pankreatitidy. Čes. a slov. Gastroenterol. a Hepatol., 2002, 56, s. 19-23.
15. **Corfield, A. P., Cooper, M. J., Williamson, R. C. et al.:** Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. Lancet., 1985, 24, s. 403-407.
16. **Wilson, C., Heath, D. I., Imrie, C. W.:** Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. Br. J. Surg., 1990, 77, s. 1260 až 1264.
17. **Ranson, J. H., Rifkind, K. M., Roses, D. F. et al.:** Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., 1974, 139, s. 69-81.
18. **Ranson, J. H., Pasternack, B. S.:** Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. J. Surg. Res., 1977, 22, s. 79-91.
19. **de Bernardinis, M., Violi, V., Roncoroni, L. et al.:** Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. Crit. Care Med., 1999, 27, s. 2272 až 2283.
20. **Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., Zimmerman, J. E.:** APACHE II: a severity of disease classification system. Crit. Care Med., 1985, 13, s. 818-829.
21. **Dickson, A. P., Imrie, C. W.:** The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., 1984, 159, s. 343-347.
22. **Lankisch, P. G., Mahlke, R., Blum, T. et al.:** Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. Am. J. Gastroenterol., 2001, 96, s. 2081-2085.
23. **Baillargeon, J. D., Orav, J., Ramagopal, V. et al.:** Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. Am. J. Gastroenterol., 1998, 93, s. 2130-2134.
24. **Dervenis, C., Johnson, C. D., Bassi, C. et al.:** Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. Int. J. Pancreatol., 1999, 25, s. 195-210.
25. **Dominguez-Munoz, J. E., Carballo, F., Garcia, M. J. et al.:** Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of a multicentre study. Br. J. Surg., 1991, 78, s. 1230-1234.
26. **Pezzilli, R., Billi, P., Miglioli, M., Gullo, L.:** Serum amylase and lipase concentrations and lipase/amylase ratio in assessment of etiology and severity of acute pancreatitis. Dig. Dis. Sci., 1993, 38, s. 1265 až 1269.
27. **Papachristou, G. I., Whitcomb, D. C.:** Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. Gastroenterol. Clin. North. Am., 2004, 33, s. 871-890.
28. **Heresbach, D., Letourneur, J. P., Bahun, I. et al.:** Value of early blood Th-1 cytokine determination in predicting severity of acute pancreatitis. Scand J. Gastroenterol., 1998, 33, s. 554-560.
29. **Kemppainen, E., Sand, J., Puolakkainen, P. et al.:** Pancreatitis associated protein as an early marker of acute pancreatitis. Gut., 1996, 39, s. 675-678.
30. **Muller, C. A., Appelros, S., Uhl, W. et al.:** Serum levels of procarboxypeptidase B and its activation peptide in patients with acute pancreatitis and non-pancreatic diseases. Gut., 2002, 51, s. 229-235.
31. **Buchler, M., Malferteiner, P., Schadlich, H. et al.:** Role of phospholipase A2 in human acute pancreatitis. Gastroenterology., 1989, 97, s. 1521-1526.
32. **Gronroos, J. M., Nevalainen, T. J.:** Increased concentrations of synovial-type phospholipase A2 in serum and pulmonary and renal complications in acute pancreatitis. Digestion., 1992, 52, s. 232-236.
33. **Neoptolemos, J. P., Kemppainen, E. A., Mayer, J. M. et al.:** Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. Lancet, 2000, 355, s. 1955-1960.
34. **Papachristou, G. I., Sass, D. A., Avula, H. et al.:** The MCP-1 - 2518 G Allele acts as a potent disease severity modifier in acute pancreatitis. Pankreas, 2004, 29, s. 331.
35. **Fan, S. T., Lai, E. C., Mok, F. P. et al.:** Prediction of the severity of acute pancreatitis. Am J Surg., 1993, 166, s. 262-268.
36. **Larvin, M., McMahon, M. J.:** APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. Lancet., 1989, 22, s. 201-205.
37. **Lempinen, M., Kylanpaa-Back, M. L., Stenman, U. H. et al.:** Predicting the severity of acute pancreatitis by rapid measurement of trypsinogen-2 in urine. Clin. Chem., 2001, 47, s. 2103-2107.
38. **Chen, C. C., Wang, S. S., Lee, F. Y. et al.:** Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. Am. J. Gastroenterol., 1999, 94, s. 213-218.
39. **Heath, D. I., Cruickshank, A., Gudgeon, M. et al.:** Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. Gut., 1993, 34, s. 41-45.
40. **Mantke, R., Pross, M., Kunz, D. et al.:** Soluble thrombomodulin plasma levels are an early indication of a lethal course in human acute pancreatitis. Surgery., 2002, 131, s. 424-432.
41. **Berney, T., Gasche, Y., Robert, J. et al.:** Serum profiles of interleukin-6, interleukin-8, and interleukin-10 in patients with severe and mild acute pancreatitis. Pankreas., 1999, 18, s. 371-377.
42. **Gross, V., Scholmerich, J., Leser, H. G. et al.:** Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with acute-phase proteins C-reactive protein, alpha 1-antitrypsin, and protease inhibitor alpha 2-macroglobulin. Dig. Dis. Sci., 1990, 35, s. 97-105.
43. **Kylanpaa-Back, M. L., Takala, A., Kemppainen, E. et al.:** Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. Br. J. Surg., 2001, 88, s. 222-227.
44. **Ammori, B. J., Becker, K. L., Kite, P. et al.:** Calcitonin precursors: early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. Pankreas, 2003, 27, s. 239-243.
45. **Stoelben, E., Nagel, M., Ockert, D. et al.:** Clinical significance of cytokines IL-6, IL-8 and C-reactive protein in serum of patients with acute pancreatitis Chirurg., 1996, 67, s. 1231-1236.
46. **Papachristou, G. I., Whitcomb, D. C.:** Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. Clin. Lab. Med., 2005, 25, s. 17-37.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ NR 8162-3.

Interleukin-10 downregulates anti-microbial peptide expression in atopic dermatitis

AD je spojena s kolonizací kůže stafylo aureus u 90 % atopiků. Jsou popisovány dvě skupiny: až 80 % se zvýšenou hladinou IgE a alergickou senzibilizací, oproti 20 % s normálním IgE a bez specifické alergizace – ti jsou označeni jako neatopický ekzém, non IgE – intrizický. Odpovídají kritériím Hanifina a Rajky.

V současnosti se ukazuje, že extrinzická dermatitida má Th2 s produkcí IL-4 a-13 a hlavně

s downregulací antimikrobiálních peptidů AMP a vyšším IgE, což ukazuje na recidivující infekce. IAD má evidentně nižší hladiny IL-4 a -13 jak v kůži, tak v periferní krvi, což vysvětluje nízké IgE. Není vysvětleno, že přitom oba typy trpí rekurentními infekcemi – čili musí tu být ještě jiný mechanismus nežli jen vyšší hladiny prozánětlivých IL.

Ve tkáních jsou dva hlavní obránci proti mikrobům: β-defenziny a katelicidiny. Tato práce ukazuje, že redukce těchto AMP je výsledkem vyšší exprese Th2 cytokinů. Zároveň se ukazuje, že defektní produkce AMP může být způsobena

zvýšenou expresí IL-10, který přímo v keratinocytech potlačuje prozánětlivé cytokiny, schopné indukovat produkci AMP také z mononukleárních buněk. Tak se ukazuje nová možnost terapeutická: neutralizace IL10, jehož inhibující mechanismus vůči makrofágům a NK není dosud objasněn.

Literatura:

Howell, M. D. et al.: J. invest. Dermatol., 2005, 125, s. 738-745.

P. Barták

KOMENTÁŘ

K článku autorů Gürlich R., Maruna P., Špičák J. „Predikce a monitorace těžké akutní pankreatitidy“

Článek zpracovává stále aktuální problematiku časné diagnostiky, resp. předpovědi závažného průběhu u akutní pankreatitidy. Autoři přináší široký přehled skórovacích systémů a laboratorních vyšetření, které byly testovány z hlediska schopnosti predikce těžké akutní pankreatitidy včetně jejich porovnání.

Diagnostika těžké akutní pankreatitidy a její odlišení od benigního průběhu je s ohledem na výrazně vyšší počet komplikací a úmrtnost u těžké formy velmi důležitá. U pacientů, u kterých předvídáme těžký průběh, můžeme včas indikovat překlad na monitorované lůžko intenzivní nebo intermediární péče. Přínos lepší monitorace a s ní spojené časné intervence při výskytu komplikací u této podskupiny jednoznačně převáží rizika vyplývající z pobytu v intenzivní péči. V opačném případě, pokud bychom postupovali neselektivně (až v 80 % se jedná o lehké formy onemocnění), pacienty neúměrně ohrožujeme nozokomiální infekcí a iatrogenními komplikacemi intenzivní péče.

Nejdůležitějším predikátorem závažného průběhu pankreatitidy je časný rozvoj orgánové dysfunkce. V této souvislosti mají uvedené skórovací systémy a laboratorní markery v praxi jen omezenou použitelnost a slouží spíše jako doplňující informace. Nejdůležitější je opakované klinické vyšetření a monitorace průběhu se zaměřením na odhad intravaskulární náplně a časnou detekci orgánové dysfunkce (příznaky dehydratace a hypoperfuze, oligurie a hypoxémie). Bez ohledu na indikátory závažnosti průběhu zásadním terapeutickým opatřením v časných fázích rozvoje onemocnění je tekutinová resuscitace. Právě v této fázi onemocnění, kdy je predikce dalšího vývoje složitá, má náhrada objemu tekutin pravděpodobně největší terapeutický potenciál. Proto je zpočátku třeba ke každému pacientovi s akutní pankreatitidou přistupovat jako k potenciálně ohroženému těžkým průběhem a neprodleně zahájit léčbu. Diagnostický a diferenciálně diagnostický proces by neměl zahájení léčby oddálit ani příliš narušit. S trochou nadsázky se zde nabízí paralela s akutním infarktem myokardu a časem od přijetí do nemocnice do zahájení potřebné intervence jako ukazatelem kvality zdravotní péče. Pokud je z důvodu nejasné diagnózy indikováno v časné fázi onemocnění CT s nitrožilním podáním kontrastní látky, je vhodné nejprve provést adekvátní tekutinou resuscitací i jako prevenci nežádoucích účinků kontrastního vyšetření. CT ke zjištění nekrózy a celkového rozsahu onemocnění se provádí až s odstupem (48–72 hod.).

V souvislosti s uvedeným článkem se nabízí jen několik doplnění nebo upřesnění. Vedle časných projevů orgánové dysfunkce a přítomnosti infekce v pankreatické nekróze se za nepříznivé prognostické faktory resp. predikátory nepříznivého průběhu považují podle některých prací i vysoký věk, obezita a přítomnost závažných komorbidit (1, 2).

Pro úplnost výčtu lze z orgánově nespecifických skórovacích systémů kromě APACHE II pravděpodobně použít v prvních 24–48 hod. i SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) se stejnou prediktivní hodnotou (3).

Závěrem bych chtěl zdůraznit, že monitorace a léčba pacientů s těžkou akutní pankreatitidou, kteří vyžadují intenzivní péči, by měla být pravděpodobně soustředěována, pokud je to možné, na pracoviště vyššího typu s trvalou přítomností intenzivisty (4) a dostupností následujícího komplementu péče: zkušeného endoskopisty s možností provedení ERCP do 24 hodin, erudovaného chirurgického týmu, intervenčního radiologa a odpovídající laboratorní diagnostiky. I v tomto kontextu však stále platí, že opakované klinické vyšetření a monitorace zůstávají přes pokrok v laboratorní a zobrazovací diagnostice stále nejdůležitějšími zdroji informací pro klinické rozhodování u akutní pankreatitidy (5).

LITERATURA

1. **McKay, C. J., Evans, S., Sinclair, M. et al.:** High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984–1995. *Br. J. Surg.*, 1999, 86, s. 1302–1305.
2. **Funnell, I. C., Bornman, P. C., Weakley, S. P. et al.:** Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.*, 1993, 80, s. 484–486.
3. **Matos, R., Moreno, R., Fevereiro, T.:** Severity evaluation in acute pancreatitis: The role of SOFA score and general severity scores. *Crit. Care Med.*, 2000, 4, s. S138–S139.
4. **Pronovost, P. J., Angus, D. C., Dorman, T. et al.:** Physician staffing patterns and clinical outcomes in critically ill patients: a systematic review. *JAMA*, 2002, 288, s. 2151–2162.
5. **Nathens, A. B., Curtis, J. R., Beale, R. J. et al.:** Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, s. 2524–2536.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Nemoc tučných jater a statiny – kterému oboru patří tento problém?

Šochman J.

Klinika kardiologie IKEM, Praha

SOUHRN

Nemoc tučných jater je sice dříve poznána kategorie, ale dnes se objevuje ve zcela novém světle. Jde jednoznačně o mezioborový problém. Množství nemocných s nemocí tučných jater nebude zanedbatelné. Na problematiku nemoci tučných jater se nezdá upozorňovat v souvislosti s léčbou statiny v rámci metabolického syndromu a preventivním omezením kardiovaskulárních rizik. Zcela neúměrná pozornost je pak upřena na zvyšování hladiny alanin aminotransferázy v průběhu této léčby. V práci je proveden přehled uvedené problematiky, ze které vyplývá, že indukovaný vzestup alanin aminotransferázy je pouhý průvodní jev, většinou bez jakékoli klinické významnosti. Příjatelny vzestup alanin aminotransferázy by neměl představovat důvod k vysazení statinů z obvyklého spektra nemocných s metabolickým syndromem a nemocí tučných jater. Výhodnou se zde jeví spolupráce zejména mezi hepatologem, kardiologem a diabetologem.

Klíčová slova: nemoc tučných jater, statiny, alanin aminotransferáza, kardiovaskulární nemoci.

SUMMARY

Šochman J.: Fatty Liver Disease and Statins – Which Discipline the Problem Belongs To?

While fatty liver disease is a well-characterized entity, it is currently getting a completely new image. Its treatment is clearly an interdisciplinary challenge. The number of patients with fatty liver disease will be by no means negligible. The issue of fatty liver disease is not infrequently referred to in association with statin therapy instituted in an effort to treat metabolic syndrome and to reduce cardiovascular risks as part of preventive therapy. The attention focused on the increase in alanin aminotransferase levels during statin therapy is absolutely inadequate. The study includes an overview of the topic showing the induced rise in alanin aminotransferase is merely an accompanying phenomenon, mostly of no clinical relevance. An acceptable increase in alanin aminotransferase should not provide a reason for statin withdrawal in the usual spectrum of patients with metabolic syndrome and fatty liver disease. A distinct advantage is cooperation among a hepatologist, a cardiologist, and a diabetes expert.

Key words: fatty liver disease, statin, alanin aminotransferase, cardiovascular disease.

Šo.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 443–446.

METABOLICKÝ SYNDROM A JEHO MEZIOBOROVÉ POSTAVENÍ

Steatóza jater bez indukčního vlivu alkoholu se stává stále častějším nálezem v oboru vnitřních nemocí. Dle pojmenování by měla patřit do sféry hepatologie, avšak důsledkem toho, že je téměř pravidelně součástí metabolického syndromu, patří i do oblasti zájmu diabetologie. Pochopitelně stranou nestojí ani kardiologie s ohledem na to, že nemocní s metabolickým syndromem mají přinejmenším jasný rizikový faktor pro vznik a rozvoj kardiovaskulárních chorob. Zpravidla tyto nemocní nemají v pořádku ani lipidové spektrum. Není vzácností, že mohou odlišně reagovat na různé medikamentózní postupy (zejména hypolipidemika). Klíčovou úlohu zde má hladina alanin aminotransferázy (ALT). Tato stručně uvedená problematika se může různým způsobem kombinovat. Ve vztahu ke stupni postižení jater, kde je určující mimo jiné doba trvání onemocnění a možnost jeho progresu, není vyloučen ani přechod do stadia steatofibrózy. Ta již může být přímo určující pro další průběh celého komplexu dějů, které začínají jako prostý metabolický syndrom.

NEMOC TUČNÝCH JATER

Klasicky vytvořený metabolický syndrom mívá zpravidla zastoupenou hypertenzi, obezitu typu jablko (zejména u mužů), může již být přítomen diabetes mellitus a je vyjádřen určitý stupeň dyslipidémie (většinou je zvýšená hladina triglyceridů a určitý stupeň změny cholesterolového spektra). Není vyloučeno, že nositel tohoto syndromu již překonal nějakou příhodu z oblasti kardiovaskulárních nemocí; pokud ještě ne, tak ji bez léčby může s velkou pravěpodobností očekávat. Nemoc tučných jater (dále NTJ) je v populaci zastoupena poměrně ve značném procentu. Odhady kolísají mezi 16–23 % (1). NTJ není kvalitativně ani kvantitativně vymezena a může na jednom pólu mít pouze větší strádání tuku v hepatocytech (steatóza v užším slova smyslu), nebo již může být vyjádřeno i poškození jaterních buněk (pak lze hovořit o steatohepatitidě). Definičně a taxativně je důležité, aby zde byl vyloučen vliv alkoholu. I tento stav může vyústit do přestavby jaterního parenchymu s tvorbou uzlů a jizvením (jako předpoklad pro definici jaterní cirhózy). Pochopitelně zde již má roli urychlovače právě konzumace většího množství alkoholu, avšak je možno vysledovat, že příjem

alkoholu předcházela právě NTJ a nejde tedy primárně o alkoholicky mediované děje. Indukční vliv na přechod NTJ – cirhóza může mít rovněž toxický vliv různých léků a virové infekce postihující jaterní parenchym. Z léků je dnes právem upřena pozornost na skupinu statinů, které se běžně indikují u vyzrálého metabolického syndromu, na druhou stranu mohou vést ke vzestupu hladiny jaterních transamináz. Někdy vzniká obava, aby právě statiny nepřispěly k nepříznivému posunu v kategorii NTJ. Odhaduje se, že ze skupiny metabolického syndromu s diabetes mellitus bude mít NTJ až polovina nemocných. Tam, kde bude zvláště vyjádřená obezita až morbidního typu, lze očekávat, že téměř všichni nemocní budou nositeli NTJ a tzv. steatohepatitidu může mít asi 5 % nemocných (to však bude záviset na použité metodě diagnostiky) (2).

ELEMENTÁRNÍ TUKOVÁ BIOCHEMIE HEPATOCYTU

Pro korespondující biochemii hepatocytu bude rozhodující stav triglyceridů. Na vstupu, který lze označit znaménkem plus, stojí syntéza mastných kyselin a jejich esterifikace spolu se zvyšováním množství triglyceridů. Na výstupu, se znaménkem minus, dochází k dějům, které triglyceridy snižují: Je to odsun prostřednictvím LDL nebo oxidace mastných kyselin. NTJ vzniká tehdy, pokud aktivita dějů na vstupu převládne nad ději na výstupu. Detailní děje a především úloha modulujících prvků zde budou pro zjednodušení vyloučeny. V každém případě déletrvající nerovnováha těchto pochodů a vyčerpání pohotovosti komplexu enzymatických dějů v jaterní buňce mohou vést ke zvýšení jaterních transamináz (AST, a hlavně ALT). A to je moment, který je třeba pečlivě hodnotit při volbě dalšího zatěžování hepatocytu pomocí různých léků, statiny nevýjimaje. Alanin aminotransferáza je cytoplazmatický enzym, který přenáší aminovou skupinu z glukoneogenní aminokyseliny (ALA) na alfa-ketoglutarát za vzniku kyseliny glutamové a pyruvátu. Je nutno vědět, že aktivita ALT je v hepatocytu zhruba 7000x vyšší, než je tomu v séru, a dále, že tato aktivita je asi 10x vyšší v hepatocytu než v kardiomyocytu (3). ALT patří mezi zaběhnuté ukazatele jaterního poškození a je součástí spektra tzv. základních biochemických vyšetření. Začíná být zřejmé, že hladina ALT bude mít vztah k body mass indexu: U skupiny obézních mužů je zvýšení ALT pozorováno více jak osminásobně častěji, než je tomu u mužů s normální hmotností (4). Naprostá většina osob s jinak nevysvětlitelným nadlimitním vzestupem ALT má nějakou formu NTJ (za předpokladu, že jsou vyloučeny známé příčiny jako virové záněty jater, zvýšený přísun alkoholu a toxické vlivy). Z kategorie metabolického syndromu sem patří zejména osoby s větším obvodem kolem pasu, nižším cholesterolem v HDL frakci a nemocní, kteří spějí do II. stupně diabetes mellitus. Studie WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) to vcelku přesvědčivě prokazuje (5). Jinými slovy dnes můžeme do metabolického syndromu bez obav zahrnout i NTJ. Je nutno si uvědomit, že toto tvrzení platí výhradně pro ALT a netýká se aspartátaminotransferázy, která je někdy s oblibou brána jako doplněk ALT. Jako tento doplněk lze spíše považovat sérovou gamaglutamyltransferázu (6–8). Problematiké je, že ze skupiny WOSCOPS pochází spojování zvýšených transamináz s podáváním statinů (pravastatin) (5). Je však nejasné, zda je to pouze variace v rámci opakovaných měření, vliv statinu na měření ALT nebo přímá hepatotoxicita. Proto je navržena nárazníková zóna trojnásobku normálních hodnot ALT: Zde nemusí být podniknuto žádné opatření. Naproti tomu lze jako benefit uvést právě jiný údaj ze studie WOSCOPS, kdy u nemocných léčených statinem došlo k téměř třetinovému omezení rozvoje diabetes mellitus (9). Někteří nemocní mívají rovněž zvýšenou hladinu celkového bilirubinu. Vztahovat však tuto okolnost čistě do problematiky NTJ je nejasné, protože na žlučovém pólu hepatocytu

probíhá mnohem více dějů než na krevním pólu. Pro účely objasnění by se pochopitelně opět muselo rozšířit spektrum biochemických ukazatelů (přínejmenším o alkalickou fosfatázu), ale také o poznání morfologie NTJ: O dalším vedení léčby by to však zřejmě nerozhodlo. Farmakologické intervence zcela nepochybně vedou k další zátěži hepatocytu, mohou zde nastat různé lékové interakce s dopadem na funkci (později i strukturu) různých tkání. Tato problematika není vzdálená statiny indukované myopatii, případně rabdomyolýze (10). Zde již je nutno sledovat pravidelně tytéž laboratorní ukazatele v časové ose, ujasnit si možné interakce a případně regulovat dávku léčiva. Při nejasnostech nelze vyloučit provedení jaterní biopsie.

PŘISPÍVAJÍCÍ PRVKY

Existují rody, kde většina familiárních předchůdců vypadá fenotypicky stejně jako dnes rozpoznávaný reprezentant metabolického syndromu včetně NTJ. Ve většině případů je však NTJ získána životním způsobem. Velmi zhruba se dá určit, že většina lépe situovaných osob bude mít NTJ při primárně menším přívodu alkoholu (ten zde bude mít jen modulující vliv). Protipól tvořící osoby budou mít primárně horší stav výživy a budou mít více zastoupenou konzumaci alkoholu, nebo přímo již alkoholismus (zde bude zřejmě větší podíl výsledné cirhózy). U osob, které konzumují nadbytečné kalorie, půjde spíše o psychický a nevědomý děj: Půjde zde o periodicky opakované děje vedoucí ke zvyku, případně závislosti; pocit jasně hladu bude chybět. U některých osob může hrát roli psychická tenze a spěch (stravování ve stresu, jak je tomu v USA systémem fast food spojené dříve s konzumací velkého množství nedietních satureovaných nápojů). U asiátů je však podobný problém (7). Postupně se objevuje dilatace žaludku. I u nás lze nalézt ekvivalentní fenomén povinných periodických rautů, které se často neobejdou bez nadbytečného a bezmyšlenkovitého příjmu kalorií. Úroveň celkové fyzické aktivity klesá, přičemž někdy uváděný „polehčující“ moment této vrstvy nemocných, že navštěvují posilovnu, saunu a chodí na golf, je spíše dobou žádaná aktivita než skutečně potřebné penzum pohybu. Do možnosti ovlivnění by tedy měla patřit i psychologická složka a uvědomělá změna jídelníčku a stravovacích návyků dříve, než se začne uvažovat o chirurgických/endoskopických výkonech typu žaludeční redukce.

KDO JE VINÍK: STATIN NEBO TUČNÁ JÁTRA?

V zásadě panuje shoda, že u vyzrálého metabolického syndromu s NTJ je nutno použít určitý arzenál léků, v němž lze obecně nalézt kyselinu acetylosalicylovou, statiny, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, případně sartany a s velkou pravděpodobností i perorální antidiabetika (11). Pokud se zaměříme na sledování ALT, dojde zde k řadě oscilací a na případné zvýšení ALT může být nahlíženo buď jako na poškození biochemicko-metabolických aktivit hepatocytu v rámci přirozené progresy u NTJ, nebo jako na hepatotoxický vliv statinů. Jeden z prvních souhrnných rozborů z roku 2004 však naznačil, že užití inhibitorů 3-hydroxy-3methylglutaryl koenzymu A nevede vůči placebo skupině ke statisticky významnému zvýšení jaterních funkcí v biochemickém pojetí. Jednalo se o shluk více jak 49 000 nemocných a byly použity statiny typu lovastatin, pravastatin a simvastatin v nízkém až středním dávkování (12). Čili je nutno na jednu miskou vah stavět prospěšné účinky statinů a na druhou prokázané škodlivé efekty a ne obavy, natož šíření poplašných zpráv. Statiny jednoznačně snižují mortalitu spojenou s postižením koronárních cév a snižují incidenci infarktu myokardu, cévních mozkových příhod i nemocí periferních tepen, stejně jako příznivě snižují nutnost revaskularizačních výkonů (13).

Dnešní odhady jsou takové, že jen v USA se vydá ročně více jak 10 milionů receptů na nějaký ze šesti zde dostupných statinů. Symptomatické zvýšení ALT je tedy považováno za obvyklý průvodní jev a problematika se přesunuje do rozpoznání skutečně závažného jaterního poškození, kde za viníka lze bez rozpaků označit statin. Zatím se zdá, že tato situace skutečně existuje, ale je vyloženě nesmírně vzácná. Samozřejmě námitkou může být, že toto je tvrzení statistické a že jednotlivce předem nerozpoznáme. To je však obvyklý problém nastavení jakékoli léčby u jakéhokoli zdravotního problému. Opět se však zde spojují poznatky z různými aférami kolem statiny navozené rابدomyolýzy, což není plně odpovídající. Hepatální problematika je poněkud odlišná, což je dáno i jiným klíčovým orgánem a jinak zaměřenými biochemickými testy a také tím, že u většiny osob není vyjádřena nějaká „preexistující svalová nemoc“ v analogii NTJ. Možné je, že část obav zde vznikla na podkladě několika experimentálních prací v minulosti; u člověka však hepatocelulární nekróza u statinu pozorována nebyla. To činí problematiku odlišnou od uvedené statinové rابدomyolýzy, kde většinou lze nalézt dnes již definovanou interakci s jinými „nevhodnými“ farmaky probíhající na konkrétním cytochromu. Navíc problematický a z trhu vyřazený cerivastatin dnes již v přehledech nefiguruje. Dnešní pohled na elevaci ALT u statinů by měl být brán s určitou nadsázkou jako pouhý průvodní jev (14–16). Doposud však není vyřešen problém jak vztahovat docílenou elevaci ALT k iniciální hladině tohoto ukazatele ještě před zahájením aplikace statinů. Pochopitelně vstupní hladina ALT by měla být vždy známá. Odhaduje se, že po zahájení podávání statinů se může ALT dostat přes trojnásobek normální hodnoty u cca 3 % nemocných, a u méně než 1 % léčených nemocných se dostane na hodnotu vyšší, než je pětinašobek normy. K desetinásobku normy se dostanou pouze jen 2 promile nemocných (17). U těchto nemocných není referováno, že by docházelo k organickému poškození jater, není však zmínka o jakési pomyslné „kalibraci“ ve vztahu ke stupni výchozí NTJ. Podobně, jako jsou navrženy jakési žebříčky bezpečnosti statinů ve vztahu k indukci myopatií (10), je možno vysledovat, že ve vztahu k indukci více jak trojnásobné elevace ALT vůči laboratorní normě (ne tedy vůči iniciální hodnotě) lze vytvořit pořadí, kde nejlepším by se jevil rosuvastatin následovaný atorvastatinem. Mezi atorvastatinem, simvastatinem, pravastatinem a fluvastatinem lze jen těžko rozhodnout o dalších pozicích, protože se uplatňuje kolísavý vliv dávky (ta obzvláště osciluje u dávek 40 a 80 mg) (15). Souhrnně však žádné, skutečně zásadní rozdíly u všech statinů nalézt nelze. Stejně tak není nic známo o tom, jak se chová profil elevované ALT v delším čase, pokud se dávka statinu nezmění: Většinou totiž indukující lékař po zjištění zvyšování ALT ve 2 po sobě následujících odběrech dávky statinu sníží! Není tedy nic známo o adaptaci buňky nebo případně o jevu, který by mohl vzdáleně připomínat paralelu s ischemickým preconditioningem, pokud i zde existuje. Naproti tomu existuje spekulace o možném imunoalergickém vlivu při znovunasazení statinu. Tímto mechanismem je vysvětlována jedna kazuistika o atorvastatinu končící cholestatickým zánětem jater (18). Zcela v extrémní poloze je popis případu o jaterním selhání na podkladě preventivního podání atorvastatinu po endarterektomii krční tepny (19). V tomto případě však šlo o nemocného v pokročilém věku s řadou přidružených chorob, kde se mimo jiné vyskytovalo i selhání ledvin. Podle jedné z teorií tak statiny nemusejí vést přímo k poškození jater, ale mohou buď indukovat autoimunní procesy, nebo je odhalit, protože v období před jejich nasazením byly zcela latentní a běžné biochemické testy by je nebyly schopny určit (20). Z kardiologického pohledu je známá zkušenost o nejdéle používaném lovastatinu, kde lze uzavřít, že fulminantní jaterní selhání vlivem tohoto statinu nastává u jednoho nemocného z milionu osob užívajících lovastatin po dobu 1 roku (21). Velmi zajímavý údaj lze nalézt v americkém registru transplantací jater. Za období 12 let bylo provedeno cca 7700 těchto výkonů z důvodu polékové

selhání jater. Z tohoto počtu se u 49 % objevila vazba na acetaminofen, u 17 % byl viníkem izonikotylhydrazid, u 10 % propylthiouracil a po 7 % fenytoin a kyselina valproová. Ze zbylých raritních agens šlo pouze ve 3 případech o statiny (1 simvastatin a 2x vyřazený cerivastatin, jak bylo již výše uvedeno) (22). Z tohoto kontextu se zdá, že s určitou mírou nadsázky statin není viníkem, ale je buď nechtěným svědkem činu a za zvláště nepříznivých okolností a navíc velmi vzácně může být spolupachatelem jaterního poškození. Lze tedy dále spekulovat, že základní problém spočívá v primární lézi jater, která může být ve fázi před nasazením statinů zcela latentní, nebo klinicky nevýznamná.

ZVLÁŠTNÍ SKUPINA NEMOCNÝCH

Zcela zvláštní skupinu nemocných budou tvořit nemocní, kteří stejně jako ti předešlí nemají v anamnéze kauzální vliv alkoholu, ale kteří mají specifický druh metabolického syndromu a NTJ. Jde o nemocné s lipodystrofií infikovanou HIV, kteří podstupují vysokou účinnou antiretrovirovou léčbu (VAL). Nemocní mívají centrální typ obezity s nápadně vychudlým tukovou vrstvou na končetinách a obličejí a rychle se rozvíjejícími laboratorními změnami po nasazení VAL (zvyšování hladin cholesterolu, triglyceridů a glykémie, případně zvýšení hladin laktátu v terminálních fázích). Tito nemocní by stran jejich vymezení neměli být pod vlivem kortikoidů a imunomodulujících látek a neměli být v období uplynulých 3 měsíců jakékoli závažné onemocnění včetně chorob obvykle patřících do kategorie AIDS. Statisticky přinesly poznatek, že u nemocných s VAL je asi o 25 % zvýšeno riziko rozvoje koronární aterosklerózy již v prvních 4 letech (23). Větší polovina z těchto nemocných jinak nemá žádný rizikový faktor, a proto lze s jistotou tvrdit, že za daný průběh je odpovědná právě VAL. Existují i jiné doklady, opírající se o přímé měření tloušťky intimy a médiu v krčních tepnách. U nemocných s pozitivním HIV bylo roční ztlušťování této vrstvy desetkrát rychlejší než u nemocných bez HIV (24). Rozvoj metabolického syndromu a NTJ u VAL je naprosto specifický, je odlišný od „klasického“ typu a doposud není plně pochopen. U nemocných s VAL se postupem doby objevuje lipotoxicita, která může obvyklé vzezření nemocných měnit. Poznání a složení léčby základního onemocnění může v brzké době značně změnit tuto problematiku, např. různé riziko indukce dyslipidémie přináší podávání ritonaviru, nelfinaviru nebo indinaviru. Tento problém ustupuje při převodu léčby na abacavir, efavirenz nebo nevirapin. Pro indukci lipodystrofického obrazu je zodpovědný především stavudin v samostatné aplikaci a při kombinaci s didanosinem se tento účinek zvyšuje. Pokud je do této léčby přidán statin, mohou nastat jaterní problémy, kde obvyklou klíčovou roli bude hrát cytochrom P450 3A4. Proto by měly být podávány statiny, které mají odlišný metabolismus. Na místě je volba mezi pravastatinem, fluvastatinem nebo rosuvastatinem. Velmi dobrou službu prokáží co nejnižší dávky (tj. kolem 10 mg/den). V zásadě je shoda, že u takovýchto nemocných by neměla být navrhována kombinace s fibráty.

SOUHRNNÝ POHLED

Jak je zřejmé, NTJ je mezioborový problém. Může vést k předčasné ateroskleróze pro život klíčových úseků tepenného řečiště, může přispívat ke vzniku a rozvoji diabetes mellitus II. typu a může dospět do progredující jaterní léze. Zcela specifický význam bude mít při vzrůstajícím počtu nemocných s léčenou HIV. Zcela nepochybně do spektra léčby uvedených nemocných budou nadále patřit statiny. K jejich použití doposud byly ojediněle vznášeny výhrady v jejich možném spojení se zhoršením jaterních funkcí a případně s indukci jaterního selhání. Pro běžnou populaci nemocných, kde

nečekáme extrémní shluk přidružených chorob zásadního významu, známé jaterní onemocnění na počátku léčby a pokročilý věk, je riziko aplikace statinů naprosto přijatelné. Je nutno se smířit s tím, že u velké většiny nemocných může být léčba statiny provázána vzestupem laboratorních ukazatelů (především ALT). Toto ještě nemusí nic znamenat. Je nutno uvážit, že pod vlivem touhy mít nemocného s normálními nebo hraničními hodnotami ALT můžeme tomuto nemocnému uškodit tím, že mu zvýšíme riziko kardiovaskulárních příhod zbytečně omezenou léčbou. Pokud nalezneme vazbu mezi dávkou statinu a ALT, není třeba zvyšovat daný statin až do okamžiku, kdy sice ovlivníme LDL frakci cholesterolu, ale hodnoty jaterních testů jsou již neúměrně vysoké. Daný problém lze řešit buď spoluprací s hepatologem (za využití metod počínajícími sonografií jater a jaterní biopsií konče), nebo lze zvolit kombinovaný postup léčby, kdy statin není třeba zvyšovat a pouze monitorovat jak spektrum cholesterolu, tak ALT a přidat jiný preparát. Jako velmi nadějný se v daných souvislostech jeví ezetimib (25).

Uvedené skutečnosti by měly proniknout nejen do kardiologických ordinací, ale i do ordinací praktických lékařů, aby se zamýšlený efekt léčby neznehodnotil jen díky některým pověrám, zcela vzácným kazuistikám a z kontextu vytrženému významu ALT. Stejně tak nelze jednoznačně vést rovnítko mezi statiny indukovanou myopatií/rabdomyolýzou a stavem jaterního parenchymu. Prostřednictvím statinů lze léčit nejen konkrétní dyslipidémii, ale také NTJ. Nedílnou součástí léčby je pochopitelně poučení nemocného s cílem, aby v daném období nemoci pokud možno více kalorií vydal, než přijal a dále se snažil o rovnováhu těchto hrubých energetických pojmů. S ohledem na možné lékové interakce je nutno racionálně vést individuální farmakoterapii i jiných, souběžně se vyskytujících zdravotních problémů. Na tomto poli existuje řada dobře poznáných a nevhodných kombinací statinů a jiných léčiv (historicky pochopitelně dříve ve vztahu k uváděným myopatiím) (26, 27) a některými potravními doplňky (grepová šťáva). To, že jde o víceoborovou problematiku může být nakonec výhodné i pro praktického lékaře, protože může v případě nejistoty počítat přinejmenším s konziliárním posouzením nemocného mezi hepatologem, kardiologem a diabetologem.

Zkratky

AIDS	– syndrom získané imunodeficiency
ALA	– alanin
ALT	– alanin aminotransferáza
AST	– aspartát aminotransferáza
HDL	– lipoproteiny o vysoké hustotě
HIV	– virus lidské imunodeficiency
LDL	– lipoproteiny o nízké hustotě
NTJ	– nemoc tučných jater
VAL	– vysokoučinná antiretrovirová léčba
WOSCOPS	– West of Scotland Coronary Prevention Study

LITERATURA

1. **Collantes, R., Ong, J. P., Younossi, Z. M.:** Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. *Cleveland Clin. J. Med.*, 2004, 71, s. 657-664.
2. **Mokdad, A. H., Bowman, B. A., Ford, E. S. et al.:** The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA*, 2001, 286, s. 1195-1200.
3. **Neely, D.:** Liver enzymes, fatty liver and type 2 diabetes. *Ann. Clin. Biochem.*, 2005, 42, s. 167-169.
4. **Robinson, D., Whitehead, T. P.:** Effect of body mass and other factors on serum liver enzyme levels in man attending for well population screening. *Ann. Clin. Biochem.*, 1989, 5, s. 393-400.
5. **Sattar, N., Scherbakova, O., Ford, I. et al.:** Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classic risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*, 2004, 53, s. 2855-2860.
6. **Whitfield, J. B., Zhu, G., Nestler, J. E. et al.:** Genetic covariation between serum gamma-glutamyltransferase activity and cardiovascular risk factors. *Clin. Chem.*, 2002, 48, s. 1426-1431.
7. **Nakanishi, N., Suzuki, K., Tatara, K.:** Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type-2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care*, 2004, 27, s. 1427-1432.
8. **Lee, D. H., Silventoinen, K., Jacobs, Jr. D. et al.:** γ -Glutamyltransferase, obesity, and the risk of type 2 diabetes: observational cohort study among 20,158 middle-aged men and women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, s. 5410-5414.
9. **Freeman, D. J., Norrie, J., Sattar, N. et al.:** Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2001, 103, s. 357-362.
10. **Šochman, J., Podzimeková, M.:** Not all statins are alike: induced rhabdomyolysis on changing from one statin to another one. *Int. J. Cardiol.*, 2005, 99, s. 145-146.
11. **Loria, P., Lonardo, A., Carulli, L. et al.:** Review article: the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2005 (Suppl. 2), s. 31-36.
12. **deDenus, S., Spinler, S. A., Miller, K., Peterson, A. M.:** Statins and liver toxicity: a meta analysis. *Pharmacotherapy*, 2004, 24, s. 584-591.
13. **Pasternak, R. C., Smith, S. C., BairezMerz, C. et al.:** ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation*, 2002, 106, s. 1024-1028.
14. **Chitturi, S., George, J.:** Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid lowering agents, psychotropic drugs. *Seminars in Liver Disease*, 2002, 22, s. 169-183.
15. **Farmer, J. A., Torre-Amione, G.:** Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Safety*, 2000, 23, s. 197-213.
16. **Parra, J. L., Reddy, K. R.:** Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs. *Clin. Liver Dis.*, 2003, 7, s. 415-433.
17. **Pfeffer, M. A., Keech, A., Sacks, F. M. et al.:** Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials. Prospective pravastatin looping (PPP) project. *Circulation*, 2002, 105, s. 2341-2346.
18. **Ridruejo, E., Mando, O. G.:** Acute cholestatic hepatitis after reinitiating treatment with atorvastatin. *J. Hepatol.*, 2002, 37, s. 165-166.
19. **Berger, L., Kohler, M., Fattinger, K. et al.:** Fatal liver failure with atorvastatin. *J. Hepatol.*, 2003, 39, s. 1095-1097.
20. **Pelli, N., Setti, M., Cella, P. et al.:** Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin. *Eur. J. Gastro Hepatol. Gastroenterology*, 2003, 15, s. 921-924.
21. **Tolman, K. G.:** The liver and lovastatin. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 89, s. 1374-1380.
22. **Russo, M. W., Galanko, J. A., Shrestha, R. et al.:** Liver transplantation from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl.*, 2004, 10, s. 1018-1023.
23. **Grinspoon, S., Carr, A.:** Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, s. 48-62.
24. **Hsue, P. Y., Lo, J. C., Franklin, A. et al.:** Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*, 2004, 109, s. 1603-1608.
25. **Yamagishi, S., Nakamura, K., Matsui, T. et al.:** Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe is a novel therapeutic target for fatty liver. *Med. Hypotheses*, 2005, 66, s. 844-846.
26. **Hamilton-Craig, I.:** Statin-associated myopathy. *Med. J. Aust.*, 2001, 175, s. 486-489.
27. **Omar, M. A., Wilson, J. P.:** FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann. Pharmacother.*, 2002, 36, s. 288-295.

KOMENTÁŘ

K článku J. Šochmana „Nealkoholická steatóza jater a léčba statiny“

Nemoc tučných jater a statiny – kterému oboru patří tento problém?

Nealkoholická steatóza jater (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) je velmi časté onemocnění s odhadovanou 20% prevalencí v rozvinutých zemích (1). Ačkoli toto onemocnění začíná nejprve jako prostá steatóza, může u velkého procenta pacientů přecházet do stadia steatohepatitidy (non-alcoholic steatohepatitis – NASH), až u 50 % může dojít k rozvoji fibrotizující steatohepatitidy, až u 15 % se vyvíjí jaterní cirhóza, a u 3 % dokonce i jaterní selhání vyžadující jaterní transplantaci (2, 3). Studie z poslední doby ukazují, že příčinou velké části případů kryptogenní cirhózy jater, která představuje zhruba 5 % všech případů jaterní cirhózy, je NAFLD (4, 5). NAFLD je dokonce nejčastější příčinou chronické elevace jaterních testů a pravděpodobně nejčastějším jaterním onemocněním (6). Vzhledem k tomu, že existuje přímý vztah mezi nadváhou, jejíž prevalence celosvětově rapidně stoupá, a NAFLD, je odhadováno, že v roce 2025 bude více než 25 milionů obyvatel USA postiženo tímto onemocněním jater, což je více než desetnásobek současné prevalence infekce virem hepatitidy C (2). Tato fakta mají dalekosáhlé důsledky. Pacienti s cirhózou jater na podkladě NAFLD/NASH, kteří podstoupí transplantaci jater, mají podstatně horší prognózu ve srovnání s jinými indikacemi pro jaterní transplantaci (2) s vysokým rizikem rekurence NASH a vazivové přestavby jaterní tkáně (7).

Přímý etiopatogenetický vztah k NAFLD byl prokázán nejen pro obezitu, ale i pro další složky metabolického syndromu, jako jsou inzulínová rezistence, hyperinzulinémie, hypertriglyceridémie a systémová hypertenze (8). Inhibitory HMG-CoA reduktázy, statiny, patří do farmakoterapeutického arzenálu používaného k léčbě metabolického syndromu (9). Z těchto důvodů se zdá být logické i jejich použití v léčbě NAFLD/NASH. Ve shodě s názorem dr. Šochmana prezentovaném v jeho přehledovém článku lze statiny z pohledu možné hepatotoxicity považovat za léky velmi bezpečné, jak bylo mimo jiné velmi komplexně shrnuto v recentním článku Chalasaniho (10). Tento fakt je také podpořen výsledky několika studií z poslední doby, ve kterých byly statiny i přes určité riziko hepatotoxicity v několika studiích úspěšně použity k léčbě NAFLD. Ve studii tureckých autorů (11) bylo 27 pacientů s NAFLD léčeno atorvastatinem po dobu 6 měsíců. Po této léčbě došlo u léčených pacientů k normalizaci transamináz i zlepšení jaterní steatózy. Zlepšení sonografického obrazu jater došlo i po léčbě atorvastatinem po dobu 24 týdnů u malé skupiny pacientů s NAFLD řeckých autorů (12), stejně tak jako ve studii Horlandera a Kwo (13). Normalizace jaterních testů a zlepšení histologického obrazu NASH byly popsány i u 5 pacientů léčených pravastatinem po dobu 6 měsíců v jiné studii (14). V této souvislosti je vhodné dodat, že podle posledních studií i tak nízké riziko statiny indukované hepatotoxicity není u pacientů s elevací jaterních testů zvýšeno (15) a podávání statinů u nemocných s NAFLD není považováno za kontraindikované (16), ale na základě výše uvedených faktů za pravděpodobně prospěšné. Tuto otázku však dokáží definitivně zodpovědět až rozsáhlejší kontrolované studie, jejichž provedení lze v nejbližší době očekávat.

LITERATURA

1. Chitturi, S., Farrell, G. C., George, J.: Non-alcoholic steatohepatitis in the Asia-Pacific region: future shock? *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, 19, s. 368-374.
2. Burke, A., Lucey, M. R.: Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2004, 4, s. 686-693.
3. Sheth, S. G., Gordon, F. D., Chopra, S.: Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137-145.
4. Ayata, G., Gordon, F. D., Lewis, W. D. et al.: Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Hum. Pathol.*, 2002, 33, s. 1098-1104.
5. Poonawala, A., Nair, S. P., Thulvath, P. J.: Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case control study. *Hepatology*, 2000, 32, s. 689-692.
6. Clark, J., Brancati, F. L., Diehl, A. M.: The prevalence nad etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98, s. 960-967.
7. Contos, M. J., Cales, W., Sterling, R. K. et al.: Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver. Transpl.*, 2001, 7, s. 363-373.
8. Gill, H. K., Wu, G. Y.: Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: Effects of weight loss and a review of popular diets. Are low carbohydrate diets the answer? *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, s. 345-353.
9. Loria, P., Lonardo, A., Carulli, L. et al.: Review article: the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2005, 22, s. 31-36.
10. Chalasani, N.: Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology*, 2005, 41, s. 690-695.
11. Kiyici, M., Gulten, M., Gurel, S. et al.: Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can. J. Gastroenterol.*, 2003, 17, s. 713-718.
12. Hatzitolios, A., Savopoulos, C., Lazaraki, G. et al.: Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. *Indian J. Gastroenterol.*, 2004, 23, s. 131-134.
13. Horlander, J., Kwo, P.: Atorvastatin for the treatment of NASH. *Gastroenterology*, 2001, 120, s. A544.

doc. MUDr. Libor Vitek, Ph.D., MBA
IV. interní klinika a Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
fax: +420 224 962 524, e-mail: vitek@cesnet.cz

14. **Rallidis, L. S., Drakoulis, C. K., Parasi, A. S.:** Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis*, 2004, 174, s. 193-196.
15. **Vuppalachchi, R., Teal, E., Chalasani, N.:** Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am. J. Med. Sci.*, 2005, 329, s. 62-65.
16. **Chalasani, N., Aljadhey, H., Kesterson, J. et al.:** Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*, 2004, 126, s. 1287-1292.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR č. NR/8132-3.

Statiny proti ateroskleróze – jsou skutečně tak dobré?

Pokud někdy existoval dokonalý svazek mezi chorobou a lékem, může to být vztah mezi aterosklerózou a statiny.

Účinek statinů je mnohem komplexnější, než se usuzovalo, a recentní studie odhalují jejich četné imunologické efekty. Statiny například inhibují růst buněčných povrchových proteinů hlavního histokompatibilního komplexu II. třídy, indukovaný interferonem gama. Takové proteiny jsou důležité v prezentaci antigenu a aktivaci T buněk a jejich exprese je často zvýšena u zánětu. Zvýšená produkce interferonu gama aktivovaného T buňkami je charakteristická pro řadu autoimunitních procesů. U statinů byl v experimentu prokázán například efekt u myšího lupusu. Interferon gama je nyní uznáván za přímého promotora aterosklerózy a například jeho zvýšená produkce u aktivního lupusu erytematodes může

akcelerovat formaci ateromu. Naopak v experimentu je prokázáno, že zvýšená hladina cholesterolu vede k exacerbaci systémového lupusu erytematodes (SLE). V určitém slova smyslu lze mluvit o propojení mezi statiny, ateromy a autoimunitním onemocněním. Snížení hladiny cholesterolu brzdí procesy aterosklerózy a může zmírnit projevy SLE. Cholesterol je klíčovou složkou struktury a funkce buněčných membrán. Reponse lymfocytů na exogenní signály, např. antigeny, je formována množstvím molekul, které se hromadí v oblastech buněčných membrán bohatých na cholesterol (tzv. lipid rafts). Tyto oblasti fungují jako platformy, na nichž se hromadí molekuly nezbytné pro aktivaci imunitně aktivních buněk, ale též se zde separují molekuly, které nejsou pro tuto aktivaci potřebné či vhodné.

Pokud jde o kardiovaskulární onemocnění, různí autoři potvrzují, že redukce zánětlivé komponenty kardiovaskulárního onemocnění statiny zlepšuje klinické výsledky nezávisle na redukcii

hladiny cholesterolu. Snížení C-reaktivního proteinu, zánětlivého markeru, je jen ve slabé korelaci se změnami v sérových lipidech.

Pacienti s revmatoidní artritidou a SLE mají signifikantně vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění, a proto mohou profitovat z léčby statiny. Navíc, jak bylo zmíněno, protizánětlivé účinky statinů mohou přispět ke zmírnění autoimunitního procesu.

Lze třeba říci, že s pokračujícím výzkumem v této oblasti se vynořují nové a nové otázky a skutečnou úlohu statinů je zde třeba podrobit dalšímu detailnímu zkoumání.

Literatura:

Ehrenstein, M. R., Jury, E. C., Mauri, C.: Statins for Atherosclerosis – As Good as It Gets? *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, s. 73-75.

O. Louthan

MALÁ CHIRURGIE

Ošetřování poranění v ordinaci praktického lékaře

Supplementum 2 časopisu Praktický lékař

Supplementum má pomoci praktickému lékaři lépe se orientovat v oblasti léčby poranění a přispět ke zlepšení komunikace s poraněným pacientem a jeho blízkými. Tématem jsou poranění, oděrky, rány, popáleniny, pohmožděniny, poranění kloubů, ale i zlomeniny, jak ošetřovat oběti násilí a odhalit vnitřní zranění apod.

Některé části jsou koncipovány tak, aby se mohly stát písemným návodem i pro pacienty.

Supplementum je sestavené z nově upravených článků uveřejňovaných před třemi lety v Praktickém lékaři. Jejich autor, chirurg František Krtička, získal za tento seriál Cenu Chirurgické společnosti ČLS JEP.

Rok vydání 2005. Pro předplatitele Praktického lékaře je supplementum zdarma. Ostatní zájemci si jej mohou objednat za cenu běžného čísla, tj. 62 Kč (86 Sk) na adrese:

Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Hyperamylazémie, laboratorní a klinické aspekty

Kocna P., Zima T.

Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Laboratorní stanovení celkové aktivity α -amylázy představuje téměř 2 miliony vyšetření ročně v České republice. Stanovení celkové α -amylázy pro diagnostiku onemocnění pankreatu má velmi nízkou specifitu a doporučováno je proto stanovení specifických pankreatických enzymů pankreatického izoenzymu α -amylázy a pankreatické lipázy. Sdělení sumarizuje laboratorní a klinické aspekty zaměřené především na hyperamylazémii.

Klíčová slova: α -amyláza, pankreatický izoenzym, slinný izoenzym, makroamyláza, hyperamylazémie.

SUMMARY

Kocna P., Zima T.: Hyperamylasemia, Laboratory and Clinical Aspects

Biochemical estimation of the total α -amylase represents in the Czech Republic almost two millions of assessments per year. Estimation of the total α -amylase for the diagnostics of pancreatic diseases has a very low specificity and it is therefore recommended to analyze specific pancreatic enzymes – pancreatic isoenzyme α -amylase and pancreatic lipase. Paper summarizes laboratory and clinical aspects aimed namely on hyperamylasemia.

Key words: α -amylase, pancreatic isoenzyme, salivary isoenzyme, macroamylase, hyperamylasemia. Po.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 449–452.

 α -AMYLÁZA

α -amyláza (α -1,4-glukan-4-glukan-hydroláza, EC 3.2.1.1) hydrolyzuje α -1-4 glykosidovou vazbu; pH optimum α -amylázy je mezi 7,0–7,2. V organismu se vyskytuje ve dvou formách – slinný (S-typ, S-AMS) a pankreatický (P-typ, P-AMS) izoenzym, podle jejich orgánového původu. Pankreatická α -amyláza je tvořena v acinárních buňkách pankreatu a hromadí se v zymogenních granulích. Do střevního lumen se dostává ve formě pankreatického sekretu (pankreatické šťávy) spolu s dalšími trávicími enzymy (1). Za fyziologických podmínek není molekula enzymu absorbována střevním povrchem a sérová hladina je nízká, odpovídající aktivitě enzymu uvolněného do cirkulace přímo ze žlázových buněk, resp. lymfatickou drenáží. Pankreas secernuje jednu izoamylázu o izoelektrickém bodu kolem 7,0, zatímco ve slinné žláze se tvoří několik izoamyláz o izoelektrických bodech 6,4 a 6,0. Kromě slinných žláz se slinná izoamyláza tvoří ve vejcovodech, slzách, mléku a potu. Molekulová hmotnost α -amylázy je 55,000. Z cirkulace je α -amyláza eliminována v ledvinách glomerulární filtrací, nefrektomie a renální insuficience zvyšuje hladinu amylázy zhruba o 50 % (2). Kompletní metabolismus amylázy není zcela objasněn, především role jaterních funkcí, při nekróze a cirhóze jater je amyláza rovněž zvýšena (3). Makroforma enzymu – makroamyláza vzniká v důsledku změny procesu v Golgiho systému vazbou enzymu na některé bílkoviny krevního séra, především imunoglobuliny, cirkulující imunokomplexy nebo jiné glykoproteiny. Makroforma enzymu má podstatně vyšší molekulovou hmotnost (od 150 000 do 2 000 000) a není proto eliminována glomerulární filtrací.

LABORATORNÍ STANOVENÍ α -AMYLÁZY

Laboratorně lze stanovovat koncentraci proteinu imunochemickými technikami nebo enzymovou, katalytickou aktivitu pomocí specifických substrátů (1). Při stanovení jak hmotnostní koncentrace, tak katalytické aktivity enzymu je nutno zvažovat přítomnost inhibitorů v séru a vznik makroform enzymů. Běžně používané stanovení aktivity α -amylázy je založeno na štěpení chromogenního substrátu. Starší postupy, které používaly deriváty přirozeného substrátu-škrobu, byly obtížně standardizovatelné a již se nepoužívají. Současné syntetické substráty jsou odvozeny od maltózy, jako chromogen je nejčastěji používán 4-nitrofenylfosfát. Stanovení izoenzymů α -amylázy je umožněno inhibicí jednoho z obou izoenzymů specifickou monoklonální protilátkou. Specifické metody existují i pro stanovení slinné α -amylázy, např. ELISA s monoklonální protilátkou (4). Pro klinickou diagnostiku se stanovuje hladina α -amylázy v séru, v moči a vypočítává se index clearance amylázy/kreatininu. Relativně málo používaným testem je stanovení α -amylázy ve stolici imunochemickým průkazem s protilátkou k lidské pankreatické amyláze. Test je založen na ILMA (ImmunoLuminoMetric Assay) principu s luminiscenčním měřením, markerem je akridinium ester.

MAKROFORMA α -AMYLÁZY

Makroformu α -amylázy lze stanovit gelovou filtrací (1), elektroforeticky, precipitací s PEG (5, 6) nebo ELISA technikou.

Tab. 1. Přehled příčin hyperamylazémie

Onemocnění GIT – pankreatu	akutní pankreatitida akutní exacerbace chronické pankreatitidy nádor pankreatu střevní obstrukce makroamylazémie biliární nebo pankreatická obstrukce a lithiáza traumatické poškození pankreatu ERCP
onemocnění GIT – jiná	cholecystitida střevní obstrukce perforovaný peptický vřed traumatické poškození břicha střevní záněty – 30 % případů akutní apendicitidy
onemocnění slinných žláz	infekční onemocnění slinných žláz – příušnice obstrukce slinných žláz traumatické poškození
gynekologická onemocnění	nádory ovarií, plíc ektopické nebo prasklé mimoděložní těhotenství salpingitida falopiánské nebo ovariální cysty endometrióza
ostatní příčiny	diabetická ketoacidóza nádor plíc pneumonie trombóza popáleniny bulimie – zvýšení S-AMS renální insuficience a selhání – změna clearance cirhoza jater a hepatitida – snížení clearance metastatický tumor s ektopickou produkcí mírná elevace – těhotenství

S-AMS – slinný izoenzym α -amylázy

Tab. 2. Statistika stanovení amylázy a lipázy v České republice a ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze

	2001	2002	2003	2004
Česká republika				
α -amyláza	1 609 667	1 548 515	1 622 520	1 673 521
α -amyláza pankreatická	105 168	105 868	124 629	141 237
lipáza	52 611	49 978	54 195	55 402
ÚKBLED Všeobecné fakultní nemocnice a 1.LF UK v Praze				
α -amyláza	7 704	5 557	5 595	5 807
α -amyláza pankreatická	32 990	32 015	30 866	33 666
lipáza	997	1 256	1 557	1 946

Kvantitativní stanovení poměru makroformy enzymu je nepřesnější s použitím gelové chromatografie na Sephadexu G-100 a stanovením aktivity α -amylázy v jednotlivých frakcích enzymaticky standardním postupem s pNP blokovaným maltoheptaosidem. Důležitým aspektem pro průkaz makroamylázového komplexu je nestabilita komplexu s imunoglobuliny. Při zmražení a rozmražení séra dochází k disociaci komplexů, makroamylázu je proto nutné prokazovat v čerstvě odebraném vzorku séra.

HYPERAMYLAZÉMIE – INDIKACE VYŠETŘENÍ

Zvýšená hladina celkové aktivity α -amylázy – hyperamylazémie – je prokazatelná u celé řady onemocnění. Nejčastější klinickou indikací je diagnostika akutní pankreatitidy (2). Použit lze stanovení i dalších pankreatických enzymů, stanovení pankreatické izoamylázy a lipázy je nejpoužívanější jako jednoduché, rychlé, nenáročné a všeobecně dostupné metody stanovení. Hladina celkové α -amylázy je spolehlivě

zvýšena ve 100 % onemocnění akutní pankreatitidou, zvýšena je však i v 80 % všech případů akutních bolestí břicha (7–9). Podstatně větší diagnostický přínos má stanovení pankreatického izoenzymu (P-typu, P-AMS), jehož hladina je rovněž zvýšena ve 100% případů akutní pankreatitidy, u akutních bolestí břicha je zvýšena jen v 10 % (10). V běžné klinické praxi se používá kritéria 5násobného zvýšení celkové amylázy, které je diagnostickým indikátorem akutní pankreatitidy.

Hyperamylazémie může mít čtyři formy, z pohledu laboratorní enzymologie (11). Zvýšení koncentrace **slinné amylázy, pankreatické amylázy, obou dvou izoformami enzymu**, nebo přítomnosti **makroformy amylázy**. Z metabolicko-klinického pohledu může být zvýšení koncentrace enzymu způsobeno **zvýšenou sekrecí enzymu a jeho uvolňováním** do séra, nebo **sníženou renální exkrecí** enzymu. Zcela ojedinělé jsou i případy familiární hyperamylazémie (11, 12).

Zvýšení slinné izoenzymy se vedle onemocnění slinných žláz objevuje při laktátové acidóze, ruptuře mimoděložního těhotenství, salpingitidě, ovariálním cystoidu, karcinomu plic, karcinomu tlustého střeva, feochromocytomu, thymomu a myelomu. Slinná hyperamylazémie je dále běžná u mentální anorexie snad v důsledku poranění či stimulace slinných žláz při úporném zvracení. Slinná izoenzymy je zvýšena u 10 % alkoholických intoxikací.

Pankreatická α -amyláza je samozřejmě zvýšena při akutní pankreatitidě, hyperamylazémie je samozřejmě prokazatelná u akutních i chronických onemocnění ledvin, u střevních zánětů ve 30 % případů akutní apendicitidy. Zvýšení hladiny α -amylázy v moči u akutní pankreatitidy přetrvává déle a nastupuje později než zvýšení hladiny v séru. Normální hodnoty poměru clearance amylázy a kreatininu jsou mezi 2–4 %, při pankreatitidě stoupá index na 10 %. Zvýšený index clearance amylázy-kreatininu byl prokázán například u diabetické ketoacidózy (13), popáleninách, myelomu a u ledvinných poruch. Snížení indexu clearance je diagnosticky významné pro makroamylazémii. Amyláza je eliminována z plazmy rychleji než trypsin a lipáza a ty zase rychleji než elastáza. S odstupem několika dnů od počátku obtíží tedy může diagnózu potvrdit nejspíše elastáza (2). Pankreatická izoenzymy bývá vedle pankreatitidy zvýšená po ERCP, karcinomu pankreatu i při prosté pasáži konkrémentů Vaterskou papilou do duodena. Při perforaci a infarktu střeva se amyláza dostává do oběhu patologickou reabsorpcí ze střevního lumen. Z malignit je jediným možným zdrojem pankreatické izoenzymy generalizovaný karcinom prsu.

Makroamyláza je příčinou 5–8 % případů hyperamylazémie (zvýšené hodnoty celkové sérové hladiny α -amylázy) a velmi často se vyskytuje spolu s makrolipázou (14–16). Příčinou vazby α -amylázy na makrokomplexy imunoglobulinů je velmi často autoimunitní onemocnění, makroamyláza je popsána například u celiakie (17, 18) a pokles hyperamylazémie při dodržování bezlepkové diety (19).

Hyperamylazémie může mít celou řadu klinických i laboratorních příčin (3, 8, 9, 13, 20, 21). Preanalytika stanovení α -amylázy zdůrazňuje především falešné snížení aktivity vlivem inhibitorů aktivity v lipemickém séru – hypertriglyceridémie, volbou nevhodného odběrového systému (oxalátová, nebo citrátová plazma), stabilita vzorku séra je udávána na 1 týden při pokojové teplotě. Klinické faktory vedoucí k hyperamylazémii (20) jsou uvedeny v tabulce 1.

Hladinu α -amylázy může zvýšit podávání některých léčiv: léky vedoucí ke spazmu sfinkteru Oddi např. morfin, fentanyl, kodein; léky s možným vyvoláním pankreatitidy jako vedlejším nežádoucím účinkem – acetaminofen, aminosalicilová kyselina, azathioprin, chlorothiazid nebo steroidy. Laboratorní stanovení α -amylázy může být ovlivněno i na analytické rovině přítomností některých léčiv a jejich metabolitů v plazmě, např. paracetamolem.

Stanovení α -amylázy pro diagnostiku onemocnění pankreatu má velmi nízkou specificitu, hladina α -amylázy dokonce může být zcela normální i při rozsáhlé nekroze pankreatu. V diferenciální diagnostice onemocnění slinivky břišní je doporučováno především

stanovení pankreatického izoenzymu α -amylázy (P-AMS) (11) a pankreatické lipázy (22), proti běžně užívanému stanovení celkové hladiny α -amylázy. Toto doporučení je preferováno ve Všeobecné fakultní nemocnici a stanovení P-AMS v laboratořích Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK představuje 81–85 % stanovení α -amylázy v letech 2001–2004. Statistické údaje o provedených vyšetřeních v České republice v letech 2001–2004 (tab. 2) vykazují velmi nízké procento stanovení P-AMS (6–8 %), stanovení aktivity lipázy je využíváno minimálně a trend statistických údajů během uplynulých 5 let nevykazuje žádné pozitivní změny. Trend výkonů v laboratořích Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK naopak uvedená doporučení reflektuje a stanovení lipázy se v minulých 5 letech výrazně zvýšilo na 195 % hodnoty z roku 2001.

Zkratky

ELISA	– Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ERCP	– endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie
ILMA	– ImmunoLuminoMetric Assay
pNP	– 4-nitrofenylfosfát
P-AMS	– pankreatický izoenzym α -amylázy
S-AMS	– slinný izoenzym α -amylázy

LITERATURA

1. **Kocna, P.:** Biochemická diagnostika v gastroenterologii. In: Kapitoly z klinické biochemie, 2. doplněné vydání, ed. Schneiderka P. a kol. Praha, Karolinum, 2004, s. 131-157.
2. **Špičák, J., Martínek, J., Kocna, P.:** Laboratorní diagnostika v gastroenterologii. In: Laboratorní diagnostika, ed. Zima, T. Praha, Galén, 2002, s. 59-79.
3. **Hashimoto, N., Haji, S., Nomura, H., Ohyanagi, H.:** Hyperamylasemia after hepatic resection. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50, s. 1472 až 1473.
4. **Quarino, L., Dang, Q., Hartmann, J., Moynihan, N.:** An ELISA method for the identification of salivary amylase. *J. Forensic. Sci.*, 2005, 50, s. 873-876.
5. **Ventrucci, M., Cipolla, A., Middono, M. et al.:** Macroamylase detection in serum using selective precipitation: a rapid and reliable assay. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1999, 31, s. 846-849.
6. **Lawson, G. J.:** Prevalence of macroamylasaemia using polyethylene glycol precipitation as a screening method. *Ann. Clin. Biochem.*, 2001, 38, Pt 1, s. 37-45.
7. **Ben-Horin, S., Farfel, Z., Mouallem, M.:** Gastroenteritis-associated hyperamylasemia: prevalence and clinical significance. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 6, s. 689-692.
8. **Gullo, L.:** Chronic nonpathological hyperamylasemia of pancreatic origin. *Gastroenterology*, 1996, 110, s. 1905-1908.
9. **Tositti, G., Fabris, P., Barnes, E. et al.:** Pancreatic hyperamylasemia during acute gastroenteritis: incidence and clinical relevance. *BMC Infect. Dis.*, 2001, 1, s. 18.
10. **Panteghini, M., Ceriotti, F., Pagani, F. et al.:** Recommendations for the routine use of pancreatic amylase measurement instead of total amylase for the diagnosis and monitoring of pancreatic pathology. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2002, 40, s. 97-100.
11. **Koda, Y. K., Vidolin, E.:** Familial hyperamylasemia. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo*, 2002, 57, s. 77-82.
12. **Cuckow, P. M., Foo, A. Y., Jamal, A., Stringer, M. D.:** Familial hyperamylasaemia. *Gut*, 1997, 40, s. 689-690.
13. **Yadav, D., Nair, S., Norkus, E. P., Pitchumoni, C. S.:** Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. *Am. J. Gastroenterol.*, 2000, 95, s. 3123-3128.
14. **Mortele, K. J., Wiesner, W., Zou, K. H. et al.:** Asymptomatic nonspecific serum hyperamylasemia and hyperlipasemia: spectrum of MRCP findings and clinical implications. *Abdom. Imaging.*, 2004, 29, s. 109-114.

15. **Goto, H., Wakui, H., Komatsuda, A. et al.:** Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia in a patient with systemic lupus erythematosus in remission. *Intern. Med.*, 2000, 39, s. 1115-1118.
16. **Yamashiro, A., Oita, T., Sakizono, K. et al.:** Simultaneous presence of macroamylase and macrolipase in a patient. *Rinsho Byori*. 1997, 45, s. 391-394.
17. **Bermejo, J. F., Carbone, J., Rodriguez, J. J. et al.:** Macroamylasemia, IgA hypergammaglobulinaemia and autoimmunity in a patient with Down syndrome and coeliac disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2003, 38, 4, s. 445-447.
18. **Rabsztyan, A., Green, P. H., Berti, I. et al.:** Macroamylasemia in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol.*, 2001, 96, 4, s. 1096-1100.
19. **Deprettere, A. J., Eykens, A., Van Hoof, V.:** Disappearance of macroamylasemia in a celiac patient after treatment with a gluten-free diet. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2001, 33, s. 346-348.
20. **Frulloni, L., Patrizi, F., Bernardoni, L., Cavallini, G.:** Pancreatic Hyperenzymemia: Clinical Significance and Diagnostic Approach. *JOP. J. Pancreas*, 2005, 6, s. 536-551
21. **Wan, S., Arifi, A. A., Chan, C. S. et al.:** Is hyperamylasemia after cardiac surgery due to cardiopulmonary bypass? *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.*, 2002, 10, s. 115-118.
22. **Smith, R. C., Southwell-Keely, J., Chesher, D.:** Should serum pancreatic lipase replace serum amylase as a biomarker of acute pancreatitis? *ANZ J. Surg.*, 2005, 75, s. 399-404.

Hyponatrémie u běžců Bostonského maratónu

Hyponatrémie je významná příčina úmrtí či život ohrožujících stavů u maratónských běžců. Studie z Harvard Medical School, USA realizovala studii zahrnující 766 běžců. Z toho 64 % (488 běžců) poskytlo krevní vzorky po dokončení závodu. U 13 % běžců se rozvinula hyponatrémie (sérová koncentrace natria ≤ 135 mmol/l), 0,6 % měla dokonce kritickou hyponatrémii (koncentrace natria ≤ 120 mmol/l). Podle jedno- a dvozměrných analýz byla hyponatrémie spojena s podstatným vzrůstem hmotnosti, spotřebou více než 3 litrů tekutin během závodu, spotřebou tekutin pro každou míli závodu, dobou účasti v závodu ≥ 4 hodiny, mužským pohlavím a nízkým body mass indexem. Podle mnohoznamenné

analýzy byla hyponatrémie spojena s přírůstkem na tělesné hmotnosti (odds ratio 4,2 na 95% intervalu spolehlivosti 2,2-8,2), dobou závodu >4 hodiny a extrémní v body mass indexu.

Nejsilnějším prediktorem hyponatrémie byl významný přírůstek v tělesné hmotnosti během závodu, což bylo podmíněno excesivním příjmem tekutin. Je zajímavé, že složení přijímané tekutiny nemělo na hyponatrémii významný vliv.

Uvedená pozorování znamenají, že hyponatrémie a zejména závažná hyponatrémie mohou být závažnějším problémem, než by se zdálo. Například bostonského maratónu se zúčastnilo 15 000 závodníků. Lze odhadovat, že asi u 1900 závodníků se objevila hyponatrémie a u 90 závodníků se vyvinula těžká hyponatrémie. Je zajímavé, že nejtěžší stupně hyponatrémie byly

pozorovány u maratónců pocházejících ze Spojených států amerických, zejména u těch běžců, kteří nepatřili k elitním sportovcům. U nich byl také zaznamenán největší váhový přírůstek. Není jasné, proč k hyponatrémii inklinují osoby s nízkými a naopak vysokými hodnotami body mass indexu. Jedním ze způsobů, jak snížit riziko hyponatrémie, je vážení běžců před začátkem tréninku a po tréninkové dávce s cílem optimalizovat strategii hydratace.

Literatura:

Almond, C. S. D., Shin, A. Y., Fortescue, E. B., Mannix, R. C.: Hyponatremia among Runners in the Boston Marathon. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, s. 1550-1556.

O. Louthan

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Rôzne pohľady na vzťah kanabinoidov a rakoviny

Vidinský B., Gál P., Mojžiš J.

Ústav farmakológie LF Univerzity Pavla Jozefa Šafárika, Košice

SÚHRN

Kanabinoidy, hlavné účinné látky najčastejšie používanej ilegálnej drogy marihuany, majú dlhú históriu medicínskeho použitia, ale ich využitie v onkologickej praxi stále ostáva kontroverzná téma. Nachádzajú v rôznych orgánoch ľudského tela a sú súčasťou novo skúmaného endokanabinoidového systému, ktorý je zahrnutý v regulácii mnohých funkcií. Dôležité funkcie vo vzťahu k rakovine sú regulácia bunkového cyklu a prežívania buniek. Prehľadový článok ponúka tri rôzne pohľady na vzťah rakoviny a kanabinoidov. Prvým z nich je využitie kanabinoidov na symptomatickú terapiu príznakov vznikajúcich počas onkologickej liečby. Jedná sa najmä o inhibíciu nauzey a vracania, stimuláciu apetítu, tlmenie bolesti, ovplyvňovanie nálady a uvoľnenie svalovej stuhnutosť. Koncom 90-tych rokov minulého storočia boli sformulované tri možné mechanizmy protinádorového pôsobenia kanabinoidov, a to indukcia apoptózy, priame zastavenie bunkového rastu a inhibícia angiogenézy a metastázovania (2. pohľad). V Španielsku prebieha I/II štádium klinických skúšok lokálnej aplikácie tetrahydrokanabinolu na rast glioblastoma multiforme. Výsledkom najnovšej štúdie vplyvu užívania kanabinoidov na vznik rakoviny bolo, že fajčenie marihuany nebolo asociované so zvýšeným výskytom rakoviny a nezáviselo to od množstva užitého kanabisu (3. pohľad). Zistenie vzťahu medzi užívaním marihuany a rizikom rakoviny je dôležité na zváženie výhod a rizík medicínskeho užívania kanabinoidov a na objasnenie dopadu užívania marihuany na verejné zdravie.

Kľúčové slová: kanabinoidy, endokanabinoidový systém, paliatívna terapia, regulácia rastu nádorov, riziko rakoviny.

SUMMARY

Vidinský B., Gál P., Mojžiš J.: Different Views on the Association between Cannabinoids and Cancer

Cannabinoids are the major active components of the most widely used illegal drug – marijuana. They have a long history of the medicinal use. However, they are still a controversial topic in oncological praxis. Cannabinoids play a role in different organs of human body and they are an integral part of the newly described endocannabinoid system, which regulates several body functions. The important function of endocannabinoids which is related to cancer, is the regulation of cell cycle and cell survival pathways. Presented review gives three different views on the association between cannabinoids and cancer. First, the treatment of adverse symptoms of oncological therapy – nausea and vomiting inhibition, appetite stimulation, pain relieving, mood modulation and muscle stiffness relieving. Second, in the late 1990s, three possible mechanisms of antitumor action were identified – apoptosis induction, direct cell cycle arrest and angiogenesis and metastasis inhibition. The phase I/II of clinical trials are carrying out in Spain. They study effects of local administration of tetrahydrocannabinol on the growth of glioblastoma multiforme. Third, the results of the newest study focused on the association between cannabinoids use and cancer risk showed no significant association between increased cancer incidence and cannabinoids use and it does not depend on the amount of used cannabis. It is important to establish the association between marijuana use and cancer risk regarding the consideration of advantages and risks of medicinal cannabinoids use and the impact on public health.

Key words: cannabinoids, endocannabinoid system, palliative therapy, tumor growth regulation, cancer risk. Vi.

Čas. Lék. čes., 2006, 145. pp. 453–457.

Kanabinoidy sú látky známe pre ich medicínsky význam už 4000 tisíc rokov, ale ich miesto v modernej medicíne je stále kontroverzná téma (1). Delia sa na exogénne – obsiahnuté najmä v rastline cannabis sativa (z nej vyrábaná obľúbená „rekreačná droga“ marihuana) a na endogénne, ktoré sú zastúpené v tkanivách väčšiny stavovcov v rámci endokanabinoidového systému (ECS) (2). Odhaduje sa, že celosvetovo okolo 3,5 % populácie staršej ako 15 rokov užíva mariuanu z nemedicínskych účelov (3). Počet publikácií na tému kanabinoidy (CB) v databáze <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> bol v roku 1989 okolo 250 nových príspevkov ročne, kým v priebehu roku 2004 pribudlo asi 1100 nových prác. To svedčí o obrovskom záujme odbornej verejnosti o túto problematiku. Zlomovým rokom pre celý vývoj výskumu CB bol rok 1990, keď bol popísaný prvý špecifický receptor pre

CB – kanabinoidový receptor 1 (CB1R) (4). V poslednom období získava vedecká ale aj laická komunita stále viac informácií o vzťahu rakoviny a CB. Existujú tri možné vzťahy medzi rakovinou a CB. Za prvé to je využívanie CB v paliatívnej liečbe rakoviny. Od septembra roku 2003 sa stali odporúčané v onkologickej praxi na liečbu symptómov pri rádio- a chemoterapeutickej liečbe rakoviny. Jedná sa hlavne o využitie ich antiemetických účinkov, stimuláciu apetítu a analgéziu. Dnes je legalizované medicínske užívanie CB v Holandsku a Kanade (3). Druhý možný vzťah CB a rakoviny je priama protinádorová terapia, ktorá je zatiaľ v štádiu predklinického výskumu. Na svete sa touto problematikou zaoberajú najviac vedecké tímy okolo profesora Manuela Guzmana v Madride a skupina okolo profesora Vincenza Di Marza v Neapole v rámci výskumnej skupiny Endocannabinoid Research Group. Raritné

postavenie na svete má skupina okolo profesora Guzmána, ktorá v spolupráci s univerzitnou nemocnicou v Tenerife vykonáva I/II štádium klinických skúšok vplyvu lokálnej aplikácie delta-9-tetrahydrokanabinolu (THC – hlavná účinná látka marihuany) na rast rekurentného glioblastoma multiforme. Táto klinická štúdia bola schválená španielskym ministerstvom zdravotníctva v roku 2003 (5). Tretí diskutovaný vzťah je možný vplyv CB na vznik a rozvoj rakoviny.

V našej prehľadnej práci sa budeme venovať symptomatickej liečbe príznakov pri terapii rakoviny, molekulárnej fyziológii ECS s dôrazom na mechanizmy regulujúce bunkový cyklus a rozoberie- me pro- a antitumorózne účinky CB.

ENDOKANABINOIDOVÝ SYSTÉM

Rastlinné CB ako napríklad THC ako aj ich syntetické analógy účinkujú v organizme prostredníctvom špecifických bunkových povrchových receptorov, ktoré sú normálne obsadzované endogénnymi ligandami – endokanabinoidmi (ECB). Tie spolu s receptor- mi, špecifickými proteínmi ich syntézy a degradácie, ako aj systé- mom spätného vychytávania tvoria ECS (6). Tento pomerne novoobjavený systém sa začal skúmať od roku 1990, keď bol prvý krát identifikovaný CB₁R v mozgovej kôre potkanov (4). V roku 1993 bol popísaný kanabinoidový receptor 2 (CB₂R) v ľudských promyelocytových leukemických bunkách (HL-60) (7). Dnes sa diskutuje aj o iných receptoroch, tzv. non-CB₁, non-CB₂ receptory. CB₁R sú prevažne lokalizované v CNS na presynaptickom neuróne ako aj v bunkách imunitného a reprodukčného systému, zažívacieho traktu, pľúc, oka a ciev. CB₂R sú prevažne asociované s bunkami imunitného systému – tonzily, slezina, makrofágy a lymfocyty (B lymfocyty, Nk-bunky). Kanabinoidové receptory (CBR) patria medzi transmembránové proteíny spriahnuté s G-proteínmi najmä typu G_{i/o}. K najpreskúmanejším ECB patria amid kyseliny arachi- dónovej a etanolamínu – anandamid (AEA) a ester kyseliny arachi- dónovej a glycerolu – 2-arachidonoyl glycerol (2-AG). K najnovšie popísaným ECB patrí aj N-arachidonoyl dopamín, ktorý je aj poten- cionálny agonista vanilloidových receptorov (TRPVI – transient receptor potential vanilloid type 1), ktoré sú funkčne asociované s ECS (6). Cyklus ECB je najlepšie preštudovaný v CNS (obr. 1). V súčasnej vedeckej literatúre je popísaných mnoho funkcií ECS v regulácii rôznych systémov organizmu (2, 8, 9), ale v predloženej práci sa zameriame na funkciu regulácie bunkového cyklu a preží- vania buniek a úlohu v procese karcinogenézy.

SYMPTOMATICKÁ TERAPIA PRI LIEČBE RAKOVINY

CB sú známe pre ich paliatívny efekt v onkológii už od roku 1970, ale aj napriek tomu sú v klinike využívané len obmedzene. Je zná- mych niekoľko možných využití CB, napríklad inhibícia nauzey a vracania, stimulácia apetítu, tlmenie bolesti, ovplyvňovanie nálady, inhibícia svalovej slabosti a uvoľňovanie svalovej stuhnutosti (10). Antiemetický efekt je sprostredkovaný cez CB₁R umiestnenými v myenterickom a submukóznom plexe žalúdka, duodena a hrubého črevo. Agonisty CB₁R (napr. syntetický analóg THC Nabilon a Dro- nabilon) spôsobujú blokádu uvoľňovania acetylcholínu a tým inhibí- ciu motility zažívacieho traktu. CB₁R sú taktiež prítomné v dorzálnom vagálnom komplexe mozgového kmeňa, kde sa nachádza centrum vracania (11). Antiemetický účinok je zatiaľ najviac využí- vaná indikácia v onkologickej praxi. V randomizovaných klinických štúdiách sa ukázal v kombinácii s prochlórperazínom signifikantne aditívny alebo synergický efekt (12). Častým javom u onkologických pacientov je strata váhy a anorexia, čo môže viesť až ku kachexii.

Výsledky III. fázy klinických skúšok preukázali stimuláciu apetítu po perorálnej aplikácii syntetického THC v dennej dávke 5,0 mg u pa- cientov s pokročilou formou rakoviny (10). Dvojité slepé, placebo- m kontrolované klinické štúdie ukázali analgetický efekt CB u pacien- tov s ťažkou formou bolesti pri rakovine, ktorá bola rezistentná na klasické analgetiká a taktiež zlepšili aj chuť do jedla a náladu (3). Ovpľyňovanie nálady zatiaľ nie je dôkladne podložené klinickými štúdiami. Zistilo sa, že Nabilon môže viesť k redukcii depresie a an- xiety (10). Od septembra roku 2003 sa oficiálne využívajú CB v Holandsku na medicínske účely a za tento krátky čas bolo preuká- zané, že najčastejšou indikáciou predpisovania je chronická bolesť, svalová stuhlosť a kŕče, ale len 8 % zo všetkých pacientov liečených CB boli onkologickí pacienti (12). V priebehu posledných rokov sa začali vedci zaujímať aj otázkou priameho účinku CB na nádory a to na inhibíciu (5), alebo stimuláciu ich rastu ako nežiaduci účinok pri medicínskom, alebo častejšie nemedicínskom užívaní CB (13).

ANTITUMORÓZNE ÚČINKY KANABINOIDOV

Prvý krát boli antitumorózne účinky CB preukázané v roku 1975. U myši s implantovaným pľúcny adenokarcinómom bolo dokázané dávko-vo-závislé spomalenie rastu nádoru po aplikácii Dronabinolu (14). Odvtedy sa týmto problémom nikto nezaoberal až do konca 90-tych rokov minulého storočia, kedy sa temer naraz začali zaujímať a úspešne skúmať túto oblasť dve veľké skupiny vedcov okolo profesora Guzmána a profesora Di Marza. Antitumo- rózne účinky sú prevažne sprostredkované cez CB₁R a CB₂R sig- nálnu transdukciu. Z non-CBR signálnych ciest je pre reguláciu ras- tu tumorov najvýznamnejší TRPVI receptor. Bunkovú signálnu transdukciu CB môžeme pre lepší prehľad rozdeliť do šiestich sku- pín (15, 16) (obr. 2):

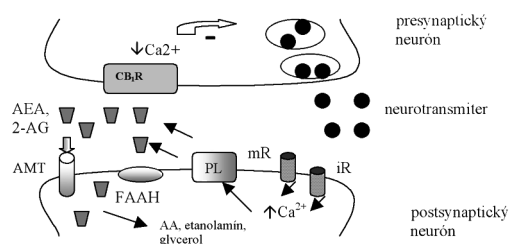
1. regulácia adenylylcyklázy;
2. regulácia iónových kanálov (CB₁R dependenté a non-depen- dentné mechanizmy):
 - a) modulácia iónových kanálov pomocou proteínkinázy A (PKA),
 - b) aktivácia draslíkových kanálov,
 - c) inhibícia napätovo riadených L, N a P/Q vápnikových kaná- lov;
3. regulácia intracelulárneho vápnika – nárast po aktivácii proteín- kinázy C (PKC) uvoľnením z intracelulárnych zásob;
4. regulácia mitogénom aktivovaných proteín kináz (MAPK) – tieto kinázy patria ku kľúčovým mechanizmom, ktoré regulujú bunkový rast, transformáciu a apoptózu. Normálne je ich akti- vácia spojená s tyrozínkinázovými receptormi, avšak pri CB sa predpokladajú iné, zatiaľ nie celkom preskúmané cesty aktivácie.
5. bezprostredné ovplyvnenie génov skorej odpovede, regulácia syntézy proteínov;
6. regulácia metabolizmu NO – zvýšenie aktivity NO syntázy.

CB₁R a CB₂R majú 44% celkovú homológiu a 68% homológiu v transmembránovej časti (7). U CB₂R nebol zatiaľ dokázaný úči- nok cez reguláciu iónových kanálov. Dnes sú známe najmä tri mož- né mechanizmy protinádorového účinku CB (tab. 1):

1. indukcia apoptózy (17, 18),
2. priame zastavenie bunkového rastu (19, 20),
3. inhibícia angiogenézy a metastázovania (21–23).

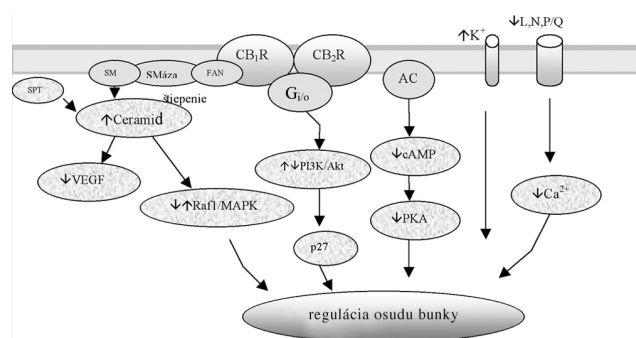
INDUKCIA APOPTÓZY

Apoptóza môže v zásade prebiehať dvoma cestami: vonkajšia – naviazaním ligandu na Fas receptor alebo TNFR (tumor necrosis factor receptor) a následne spustenie kaspázovej kaskády alebo



Obr. 1. Zjednodušený náčrt fungovanie endokanabinooidového systému v CNS

Biosyntéza ECB prebieha podľa potreby „on demand“ v postsynaptickom neuróne, teda nedochádza k skladovaniu v žiadnych zásobných vezikulách. Stimuly na syntézu sú z väčšej časti neznáme, známe je to, že dochádza k zvýšeniu hladiny cytosolového vápnika (po stimulácii ionotropných receptorov (iR) a metabotropných receptorov (mR)), ktorý katalyzuje enzymatické procesy štiepenia fosfolipidov (PL) bunkových membrán, následkom čoho dochádza k syntéze ECB – AEA, 2-AG, ktoré sa následne viažu k cieľovým molekulám – prevažne CB1R, kde sa viažu extracelulárne na presynaptický neurón. Modulujú tu uvoľňovanie neurotransmiterov a pôsobia teda ako retrográdny messenger. Po sprostredkovaní účinku sú ECB inaktovované intracelulárne, kde sa ako lipofilné látky dostanú čiastočne difúziou a čiastočne cez selektívny anandamidový membránový transportér (AMT). Intracelulárne prebieha degradácia prevažne prostredníctvom integrálneho membránového proteínu – hydroláza mastných kyselín (FAAH) na kyselinu arachidónovú (AA), glycerol a etanolamín (6, 10).



Obr. 2. Signálna transdukcia v bunke podieľajúca sa na regulácii osudu bunky po stimulácii CB

Po naviazaní agonistu CBR dochádza k aktivácii prevažne Gi/o proteínov (aj keď sa už ukázal efekt aj na Gs proteíny) a k inhibícii enzýmu adenylcyklázy (AC). Zníži sa hladina intracelulárneho cAMP následne aj aktivita PKA z čoho rezultujú hlavné zmeny bunkovej aktivity. Takisto dochádza k inhibícii napäťovo riadených vápnikových kanálov. Cesta aktivácie Raf1/MAPK kaskády je sprostredkovaná cez zvýšenie hladiny sekundárneho lipidového posla ceramidu. Ďalšou dôležitou cestou, ktorá reguluje bunkový cyklus je fosfatidylinozitol-3-kinázová (PI3K)/Akt prežívacia cesta, ktorej aktivácia vedie v gliových bunkách k prežívaniu buniek a v gliómových k apoptóze.

Obe cesty sú asociované s CBR (25).

Ďalší popis vid' text.

Tab. 1. Nádory senzitivne na kanabinoidmi indukovanú inhibíciu rastu

Typ nádoru	typ experimentu	efekt	mechanizmus účinku	literatúra
gliómy	<i>in vivo, in vitro</i>	A, C, Z,	CB ₁ R, CB ₂ R	18, 23, 26
Ca prsnej žľazy	<i>in vitro</i>	BC v S fáze, G ₁ /S	CB ₁ R	19, 20
Ca prostaty	<i>in vitro</i>	A, BC, C	CB ₁ R, CB ₂ R	20, 32
Ca cervixu uteru	<i>in vitro</i>	A	VR ₁	33
leukémia/lymfómy	<i>in vivo, in vitro</i>	A, Z	CB ₂ R,	24, 34, 35
Ca kože	<i>in vivo, in vitro</i>	A, C, Z	CB ₁ R, CB ₂ R	21
Ca štítnej žľazy	<i>in vivo, in vitro</i>	BC v G ₁ /S, Z, C, M	CB ₁ R	28,29
Ca hrubého čreva	<i>in vitro</i>	I	COX-2	36

A – apoptóza, Z – zmenšenie veľkosti nádoru, C – inhibícia angiogenézy, BC – zastavenie bunkového cyklu, M – inhibícia metastáz, I – indukcia bunkovej smrti, ale ani apoptóza a ani nekróza

vnútorná – po odpojení Bcl-2 proteínu od Apaf-1 (apoptosis protease factor-1) na vonkajšej strane mitochondriálnej membrány dôjde k uvoľneniu cytochrómu c z mitochondrií a následné spustenie kaspázovej kaskády (24).

Velasco a spolupracovníci (25) predpokladajú hlavnú úlohu v antitumoróznej aktivite CB cez zvýšenie hladiny ceramidu dvoma spôsobmi. Prvým je zvýšenie ceramidu aktiváciou sfingomyelinázy (SMáza), ktorá je cez FAN proteín (faktor asociovaný s aktiváciou neutrálnej sfingomyelinázy) asociovaná s TNFR a dochádza k štiepeniu sfingomyelínu (SM – short term generation) a druhým je syntéza *de novo* indukciou serínpalmitoyltransferázy (SPT – long term generation). Ceramid následne aktivuje Raf1/MAP kinázovú kaskádu, ktorej zvýšená aktivácia sa všeobecne považuje za stimul proliferácie (obr. 2), avšak jej dlhodobá aktivácia vedie k zastaveniu bunkového cyklu a k apoptóze (17). Tento mechanizmus bol úspešne potvrdený v pokusoch *in vivo* aj *in vitro* pri terapii glioblastoma multiforme. Ukazuje sa však duálny efekt CB na gliové bunky a gliové nádory, ktoré je podmienený odlišnou schopnosťou týchto buniek syntetizovať ceramid – na gliové bunky pôsobia CB antiapoptoticky a na gliómové bunky pôsobia proapoptoticky (5).

Ellert-Miklaszewska a spolupracovníci (26) vo svojej štúdií zistili, že po aktivácii CB₁R dochádza k inhibícii Raf1/MAP kinázovej kaskády a serín/treonínproteínovej kinázovej kaskády PI3K/Akt, ktoré sa funkčne spájajú pomocou proapoptického proteínu Bcl-2 rodiny (Bad proteín), ktorý je hlavným proteínom zodpovedným za spustenie apoptózy po aktivácii CB₁R. Tento efekt ukázali *in vitro* na gliómových bunkách C6.

Vonkajšia a vnútorná cesta apoptózy sa rôznou mierou podieľajú na indukciu apoptózy po stimulácii CBR. U leukemických buniek Jurkat sa viac uplatňuje vnútorná cesta, zatiaľ čo vonkajšia cesta môže uľahčiť apoptózu aktiváciou vnútornej cesty (24).

ZASTAVENIE BUNKOVÉHO CYKLU

CB₁R boli identifikované na multipotentných neurálnych progenitorových bunkách v mozgu dospelého človeka, čo podporuje teórie o zapojení ECS v regulácii neurálnej bunkovej smrti a prežívania. Aktivácia CB₁R urýchľuje bunkovú proliferáciu a tvorbu neurosfér (27), avšak efekt CB na nádorové bunky a bunkový cyklus sa ukazuje presne opačný, čo je základom dnešnej teórie o duálnom efek-

te CB (5). Aktivácia CB₁R blokuje bunkový cyklus na prechode G1 a S fázy, čo bolo ukázané na bunkách mliečnej žľazy (19). Presný mechanizmus nie je celkom objasnený, predpokladá sa zapojenie PKA (inhibícia), a tým aktivácia Raf1/MAPK kaskády a následná redukcia dvoch špecifických receptorov pre rastové faktory – prolaktínu a neutrofinu. Táto skutočnosť bola takisto preukázaná na nádorových bunkách mliečnej žľazy a tiež aj prostaty po aplikácii mikromolárnych koncentrácií AEA a 2-AG, u ktorých došlo k zastaveniu bunkového cyklu v S fáze (20). Zastavenie bunkového cyklu na prechode G1/S bolo dokumentované aj na tyroidálnych bunkách (28).

INHIBÍCIA ANGIOGENÉZY A METASTAZOVANIA

Základnou podmienkou pre rast a metastázovanie nádorov je tvorba nových ciev. Inhibícia ich tvorby môže viesť k spomaleniu týchto procesov. Funkčná analýza gliómov (22) a kožných karcinómov (21) u myši ukázala, že po aplikácii kanabinooidov došlo k zmene ciev na malé a nefunkčné. Tieto zmeny boli asociované s redukciami proangiogénnych faktorov (VEGF – vascular endothelial growth factor). Navyše cez CB₁R, ktoré boli exprimované na endoteli ciev došlo k zníženiu migrácie a prežívania endotelových buniek (22). Taktiež došlo k inhibícii matrixovej metaloproteinázy-2, ktorá je zodpovedná za prestavbu extracelulárnej hmoty, rast nových ciev a metastazovanie. Tieto výsledky sčasti vysvetľujú, prečo došlo k zníženiu metastáz rakoviny pľúc u myši po podávaní CB (29).

PROKARCINOGENNÉ ÚČINKY

Klinické štúdie skúmajúce súvislosť medzi užívaním marihuany a výskytom rakoviny majú len obmedzenú hodnovernosť, lebo marihuana sa väčšinou užíva fajčením, pričom sú vdychované mnohé podobné karcinogény ako pri fajčení tabaku a zároveň väčšina užívateľov CB súčasne užíva aj tabakové cigarety. Výsledky najnovšej klinickej štúdie boli prezentované 26. júna 2005 na kongrese Medzinárodnej spoločnosti pre výskum kanabinooidov vo Floride a zároveň publikované v časopise Alcohol. Skupina okolo profesora Donalda Tashkina, ktorá sa dlhé roky zaoberá možnými karcinogénnymi účinkami užívania marihuany, analyzovala 1209 prípadov rakoviny (611 pľúca, 403 ústa, farynx, 90 larynx, 108 pažerák). Kontrolná skupina bola podobnej socio-demografickej štruktúry. Pri hodnotení štúdie sa bral ohľad aj na rodinnú anamnézu, konzumáciu alkoholu a tabaku, stravovacie návyky, faktory prostredia a rôzne iné socio-demografické vplyvy a výsledkom bolo, že fajčenie marihuany nebolo asociované so zvýšeným výskytom rakoviny a nezáviselo to od množstva užitého kanabisu. Taktiež bol dokázaný zvýšený výskyt rakoviny pri fajčení tabaku, ktorý závisel od dávky. Tashkin ale upozorňuje, že sú potrebné väčšie klinické štúdie, meta-analýzy a väčšie súbory pacientov na maximalizovanie štatistickej precíznosti a zisťovania príčin rôznych výsledkov (30). Zistenie asociácie medzi užívaním marihuany a rizikom rakoviny je dôležité na zváženie výhod a rizík medicínskeho užívania CB a na objasnenie dopadu užívania marihuany na verejné zdravie.

Riziko vzniku rakoviny po expozícii CB môžu presnejšie objasniť experimentálne štúdie, lebo tie vylučujú iné faktory. Dnes sú diskutované dva mechanizmy, ktoré sa môžu podieľať na indukcii rastu nádorov: priame pôsobenie na bunkové prežívanie (13) a imunosupresia protinádorovej imunity (31).

Hart a spolupracovníci (13) dokázali, že po expozícii rôznymi syntetickými a prírodnými agonistami CBR došlo k transaktivácii receptora pre epidermálny rastový faktor (EGFR) (sprostredkované

cez tumor nekrotizujúci faktor alfa konvertujúci enzým) a následne došlo k zvýšeniu aktivácie dvoch signálnych ciest rozhodujúcich pre prežívanie bunky – Raf1/MAPK a PI3K/Akt kaskáda. Výsledkom bola zvýšená proliferácia glioblastómových a pľúcnych nádorových bunkových línií po aplikácii 100–300 nmol.l⁻¹ THC. Naopak po aplikovaní mikromolárnych koncentrácií sa ukázal proapoptotický účinok. Z tohto vyplýva, že CB majú pravdepodobne duálny efekt na proliferáciu buniek, ktorý závisí od dávky. Pre využitie antiproliferatívnych účinkov CB je pravdepodobne nutná lokálna aplikácia ako bolo dokumentované v klinickej štúdiu na glioblastómoch (5). Na aplikácii týchto poznatkov do klinickej praxe sú však nutné ďalšie pokusy a to hlavne *in vivo*.

McKallip a spolupracovníci (31) dokázali, že bunky mliečnej žľazy, u ktorých verifikovali len malé množstvo CBR, boli rezistentné na aplikáciu CB. Navyše po aplikovaní týchto buniek do tela myši sa ukázal ich zvýšený rast a zvýšená tvorba metastáz do pľúc po liečení CB. Tento efekt čiastočne vysvetľujú potlačením protinádorovej imunitnej odpovede sprostredkovejanej cez CB₂R. Tento efekt bol plne antagonizovaný podaním CB₂R antagonistu. Pri liečení nižšími dávkami CB (25 mg.kg⁻¹) došlo k zvýšeniu hladiny Th₂ cytokínov – interleukínu-4 a interleukínu-10 a taktiež k zvýšeniu hladiny interferónu gama. Posunula sa rovnováha medzi prozápalovými Th₁ a Th₂ cytokínmi v prospech Th₂ cytokínov. Tento efekt je žiaduci pri chronických zápalových procesoch, ale nie pri nádorových procesoch. Pri liečení dávkami CB (50 mg.kg⁻¹) došlo k zníženiu hladín týchto prozápalových cytokínov. Tu autori vysvetľujú imunosupresívny efekt cez priamu indukciu apoptózy imunitných buniek.

ZÁVER A KLINICKÁ APLIKÁCIA

CB sa vyznačujú relatívne nízkou toxicitou. U viacerých druhov zvierat bola LD₅₀ až niekoľko 100 mg.kg⁻¹. U človeka nebolo dokázané priame úmrtie na predávkovanie CB. Možné je však navodenie infarktu myokardu cez ovplyvnenie ciev, na ktorých sú CBR, avšak iba na chorobne zmenenom srdci (1). Medicínske využitie CB v onkológii, či už na liečbu symptómov pri chemo- a rádioterapii alebo na priamo indukciu smrti nádorov je značne limitované ich psychoaktívnymi účinkami. Tie sú sprostredkované cez CB₁R a preto je možná budúcnosť v použití selektívnych CB₂ agonistov. Bola už dokázaná inhibícia rastu gliómov (18) a karcinómov kože (21) použitím selektívnych agonistov CB₂R *in vitro* a *in vivo*. Možné je aj využitie non-psychoaktívnych CB, ktoré nepôsobia prevažne cez CBR, napríklad kyselina ajulemová. Ďalšou alternatívou môže byť lokálne zvýšenie hladiny CB v mieste nádoru selektívnou blokádou ich degradácie, čo bolo úspešne dokázané v animálnych modeloch (10). Najvýhodnejšou sa zdá byť lokálna aplikácia CB do nádoru, čo je teraz v I/II štádiu klinického výskumu v Španielsku.

CB sa môžu v budúcnosti stať účinnými liekmi rakoviny pre ich priame účinky na rast nádorov, ale aj pre ich paliatívny efekt na liečbu symptómov onkologickej terapie.

Skratky

AA	– kyselina arachidónová
AC	– adenylylcykláza
AEA	– arachidonyl etanol amín - anandamid
2-AG	– 2-arachidonoyl glycerol
Apaf-1	– apoptosis protease factor-1
cAMP	– cyklický adenozin monofosfát
CB ₁ R	– kanabinooidový receptor 1
CB ₂ R	– kanabinooidový receptor 2
CBR	– kanabinooidový receptor
CNS	– centrálny nervový systém
ECS	– endokanabinooidový systém
ECB	– endokanabinoidy

EGFR	– receptor pre epidermálny rastový faktor
FAN	– faktor asociovaný s aktiváciou neutrálnej sfingomyelinázy
iR	– ionotropný receptor
MAPK	– mitogén aktivované protein kinázy
mR	– metabotropný receptor
PL	– fosfolipidy
SMáza	– sfingomyelináza
SM	– sfingomyelín
SPT	– serínpalmitoyltransferáza
PKA	– proteínkináza A
PKC	– proteínkináza C
VEGF	– vascular endothelial growth factor
THC	– delta-9-tetrahydrokanabinol
TNFR	– tumor necrosis factor receptor
TRPV1	– transient receptor potential vanilloid type 1 – vanilloidový receptor

LITERATÚRA

- Grotenhermen, F.: Cannabinoids. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.*, 2005, 4, s. 507-530.
- Vidínský, B., Gál, P., Toporcer, T., Mojžiš, J.: Kanabinoidy a ľudský organizmus – čo je nové? *Lek. Obz.*, 2005, 54, s. 382-385.
- Hall, W., Christie, M., Currow, D.: Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *Lancet Oncol.*, 2005, 6, s. 35-42.
- Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J. et al.: Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 1990, 346(6284), s. 561-564.
- Velasco, G., Galve-Roperh, I., Sanchez, C. et al.: Hypothesis: cannabinoid therapy for the treatment of gliomas? *Neuropharmacology*, 2004, 47, s. 315-323.
- Bisogno, T., Ligresti, A., Di Marzo, V.: The endocannabinoid signalling system: biochemical aspects. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2005, 81, s. 224-238.
- Munro, S., Thomas, K. L., Abu-Shaar, M.: Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.*, 1993, 365(6441), s. 61-65.
- Kvasnička, T.: Endokanabinoidy – nová možnosť v liečbe metabolického syndromu a odvykání kouření. *Čas. Lék. čes.*, 2005, 144, s. 81-84.
- Rodriguez de Fonseca, F., Del Arco, I., Bermudez-Silva, F. J. et al.: The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol.*, 2005, 40, s. 2-14.
- Guzman, M.: Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat. Rev. Cancer*, 2003, 3, s. 745-755.
- Di Carlo, G., Izzo, A. A.: Cannabinoids for gastrointestinal diseases: potential therapeutic applications. *Expert. Opin. Investic. Drugs.*, 2003, 12, s. 39-49.
- De Jong, F. A., Engels, F. K., Mathijssen, R. H. et al.: Medicinal cannabis in oncology practice: still a bridge too far? *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, s. 2886-2891.
- Hart, S., Fischer, O. M., Ullrich, A.: Cannabinoids induce cancer cell proliferation via tumor necrosis factor alpha-converting enzyme (TACE/ADAM17) – mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res.*, 2004, 64, s. 1943-1950.
- Munson, A. E., Hartus, L. S., Friedman, M. A. et al.: Antineoplastic activity of cannabinoids. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1975, 55, s. 597-602.
- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I. et al.: International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol. Rev.*, 2002, 54, s. 161-202.
- Demuth, D. G., Molleman, A.: Cannabinoid signalling. *Life Sci.*, 2005, 16 (v tlači).
- Galve-Roperh, I., Sanchez, C., Cortes, M. L. et al.: Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat. Med.*, 2000, 6, s. 313-319.
- Sanchez, C., de Ceballos, M. L., del Pulgar, T. G. et al.: Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB(2) cannabinoid receptor. *Cancer Res.*, 2001, 61, s. 5784-5789.
- De Petrocellis, L., Melck, D., Palmisano, A. et al.: The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 1998, 95, s. 8375-8380.
- Melck, D., De Petrocellis, L., Orgando, P. et al.: Suppression of nerve growth factor Trk receptors and prolactin receptors by endocannabinoids leads to inhibition of human breast and prostate cancer cell proliferation. *Endocrinology*, 2000, 141, s. 118-126.
- Casanova, M. L., Blazquez, C., Martinez-Palacio, J. et al.: Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *J. Clin. Invest.*, 2003, 111, s. 43-50.
- Blazquez, C., Casanova, M. L., Planas, A. et al.: Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J.*, 2003, 17, s. 529-531.
- Blazquez, C., Gonzalez-Feria, L., Alvarez, L. et al.: Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas. *Cancer Res.*, 2004, 64, s. 5617-5623.
- Lombard, C., Nagarkatti, M., Nagarkatti, P. S.: Targeting cannabinoid receptors to treat leukemia: role of cross-talk between extrinsic and intrinsic pathways in Delta9-tetrahydrocannabinol (THC)-induced apoptosis of Jurkat cells. *Leuk. Res.*, 2005, 29, s. 915-922.
- Velasco, G., Galve-Roperh, I., Sanchez, C. et al.: Cannabinoids and ceramide: two lipids acting hand-by-hand. *Life Sci.*, 2005, 77, s. 1723 až 1731.
- Ellert-Miklaszewska, A., Kaminska, B., Konarska, L.: Cannabinoids down-regulate PI3K/Akt and Erk signalling pathways and activate proapoptotic function of Bad protein. *Cell Signal.*, 2005, 17, s. 25-37.
- Aguado, T., Monory, K., Palazuelos, J. et al.: The endocannabinoid system drives neural progenitor proliferation. *FASEB J.*, 2005, 19, s. 1704-1706.
- Bifulco, M., Laezza, C., Portella, G. et al.: Control by the endogenous cannabinoid system of ras oncogene-dependent tumor growth. *FASEB J.*, 2001, 15, s. 2745-2747.
- Portella, G., Laezza, C., Laccetti, P. et al.: Inhibitory effects of cannabinoid CB1 receptor stimulation on tumor growth and metastatic spreading: actions on signals involved in angiogenesis and metastasis. *FASEB J.*, 2003, 17, s. 1771-1773.
- Hashibe, M., Straif, K., Tashkin, D. P. et al.: Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol*, 2005, 35, s. 265-275.
- McKallip, R. J., Nagarkatti, M., Nagarkatti, P. S.: Delta-9-tetrahydrocannabinol enhances breast cancer growth and metastasis by suppression of the antitumor immune response. *J Immunol.*, 2005, 174, s. 3281-3289.
- Sarfraz, S., Afaq, F., Adhami, V. M., Mukhtar, H.: Cannabinoid receptor as a novel target for the treatment of prostate cancer. *Cancer Res.*, 2005, 65, s. 1635-1641.
- Contassot, E., Tenan, M., Schnuriger, V. et al.: Arachidonyl ethanolamide induces apoptosis of uterine cervix cancer cells via aberrantly expressed vanilloid receptor-1. *Gynecol. Oncol.*, 2004, 93, s. 182 až 188.
- Herrera, B., Carracedo, A., Diez-Zaera, M. et al.: p38 MAPK is involved in CB2 receptor-induced apoptosis of human leukaemia cells. *FEBS Lett.*, 2005, 579, s. 5084-5088.
- McKallip, R. J., Lombard, C., Fisher, M. et al.: Targeting CB2 cannabinoid receptors as a novel therapy to treat malignant lymphoblastic disease. *Blood*, 2002, 100, s. 627-634.
- Patsos, H. A., Hicks, D. J., Dobson, R. R. et al.: The endogenous cannabinoid, anandamide, induces cell death in colorectal carcinoma cells: a possible role for cyclooxygenase-2. *Gut*, 2005, 54, s. 1741 až 1750.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Vidinského B., Gála P. a Mojžiše J. „Rôzne pohľady na vzťah kanabinoïdov a rakoviny“

Článek otevírá velmi aktuální a současně citlivé téma. Autorům se podařilo sestavit velmi pěkný přehled všech základních medicínských aspektů souvisejících s tématem a současně se dle mého názoru vhodným způsobem vyhnout aspektům nemedicínským. V komentáři však považuji za nutné nastínit alespoň některé z nich a současně připomenout, že naše země má v této oblasti výzkumu bohatou tradici i současnost.

Hned v úvodu článku autoři ve vztahu k citaci práce Grotenhermena et al. (1) poznamenávají, že téma jejich článku je v moderní medicíně kontroverzní. Myslím, že tak tomu úplně není. Toto téma z medicínského hlediska naopak mnoho kontroverzí nevzbuzuje a výsledky současného výzkumu i historická zkušenost to jasně dokládají. Kontroverzní je toto téma pouze díky nemedicínským vlivům z politické, právní, kriminologické, ekonomické a dalších úrovní. Pouze díky těmto vlivům téma začalo být některými vnímáno jako citlivé i v medicíně, což je současně přesně také učebnicová ukázka, jak může být v praxi tzv. „evidence-based“ přístup vytlačován a nahrazován přístupy jinými. Mimochodem z historického hlediska je zajímavé, že doba, v níž se konopné drogy staly nelegální, je z adiktologického hlediska označována za dobu, v níž výrazně převládal tzv. moralistický přístup či model. Medicína si víceméně tuto domnělou „kontroverzi“ nechala vnutit a připravila se tak na dlouhá desetiletí o nesmírně perspektivní léčebné látky a dnes tento nešťastný krok obtížně vyrovnává. Autoři v článku upozorňují například na to, že tomu není tak dávno, co bylo medicínské využití CB povoleno v Kanadě a Holandsku, a je důležité dodat, že zejména kanadská politická reprezentace prošla velmi obtížným diplomatickým a mediálním nátlakem ze strany Spojených států amerických a že mezi oběma státy proběhly zcela neuvěřitelné situace, které byly o všem možném, je ne o odborném přístupu. Kanada si své rozhodnutí nakonec prosadila a medicínský výzkum zde našťáhl dostal zelenou. Jistě není bez zajímavosti, že ani Evropská unie se nátlaku USA nevyhnula a čelila a čelí četným (povětšinou odborně snadno zpochybnitelným a víceméně ideologickým) kritikám právě za benevolenci v oblasti medicínského výzkumu i výzkumu v související oblasti drogové politiky.

Ve vztahu k nemedicínskému užívání konopí, jehož se autoři v článku několikrát dotkli, je důležité dodat, že jen v České republice má zkušenost s konopím přes 1,7 milionů osob a odhad počtu pravidelných uživatelů se pohybuje okolo 300–400 tisíc (podrobněji viz 2, 3). V tomto kontextu jsou však zásadním tématem vzorce užívání. Právě ty jsou z výzkumného hlediska klíčové ve vztahu k asociaci s různou úrovní rizik vzniku a rozvoje nádorového onemocnění. Přestože je totiž hlavní pozornost věnována kouření (ať již marihuany nové cigarety, jointu, klasické či vodní dýmky atd.), nezanedbatelná skupina uživatelů kombinuje či dokonce dává přednost per orálnímu užití a přidává produkty z konopí do pokrmů či nápojů. V posledních letech na trh vstoupily (jsou prodávány legálně v maloobchodní síti) také tzv. vaporizéry umožňující inhalaci psychoaktivních látek, aniž by přitom došlo k procesu hoření sušiny. O tomto posledním vzorci užívání však bohužel nemáme k dispozici prakticky žádné výsledky výzkumu právě ve vztahu k rizikům spojeným s rakovinou – z čistě teoretického hlediska lze například předpokládat, že tento vzorec užívání nemůže být spojen s významným rizikem vzniku rakoviny. O možných dopadech na veřejné zdraví, při stále rostoucí oblíbenosti konopných drog, zejména mezi mladými lidmi napříč celou EU (4), se dlouhodobě vedou bouřlivé diskuze. Různé země EU se pokoušejí o různé inovace v přístupu k této skupině návykových látek (5, 6). Zatím je však zřejmý pouze jeden fakt – současně nástroje drogové politiky se nejeví nikde na světě jako efektivní v ovlivnění tohoto trendu (viz také 7).

Historii a současnosti výzkumu CB bylo v roce 2004 věnováno monotematické číslo časopisu Adiktologie (8). Naše země má v oblasti výzkumu konopí dlouhou tradici, jejíž základy v moderní historii položili prof. Jan Kabelík výzkumem antibakteriálních účinků extraktů z konopí, na stejném tématu pracující prof. Zdeněk Krejčí a samozřejmě také prof. František Šantavý. Dva posledně jmenovaní se mj. zasloužili o izolaci a identifikaci látky zodpovědné právě za antibakteriální účinky a nazvali ji kanabidiolová kyselina (9). K jejich odkazu se pak hlásí jeden z našich nejvýznamnějších současných vědců v této oblasti, doc. Lumír Hanuš, podílející se v roce 1992 na objevu anandamidu – látky, která se váže na kanabinoïdní receptory (objev byl ještě v témže roce publikován v časopise Science). Výborných výsledků v preklinickém výzkumu dosahuje v Brně na LF MU také tým vedený prof. Alexandrou Šulcovou. Výzkumu psychosociálních souvislostí nemedicínského užívání konopných drog se v Praze věnuje tým vedený doc. Michalem Miovským.

Jsem velmi rád, že Časopis lékařů českých otiskuje článek, který přispívá k akceleraci diskuzí okolo tak náročného tématu, jakým je využití látek obsažených v konopí. Lze si jen přát, aby další základní i aplikovaný medicínský výzkum v této oblasti šel co nejrychleji kupředu a možná, že se v blízké budoucnosti dočkáme též zajímavých překvapení v oblasti výzkumu hospodářského využití konopí, a to například z hlediska alternativních zdrojů energie, krmiva pro hospodářská zvířata atd.

LITERATURA

1. **Grotenhermen, F.:** Cannabinoids. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.*, 2005, 4, s. 507-530.
2. **Miovský, M., Štastná, L., Řehan, V.:** Aktuální přehled stavu užívání konopných drog v České republice z perspektivy školních a celopopulačních studií. *Psychiatrie*, 2004a, 3, s. 194-199.

doc. PhDr. Michal Miovský, Ph.D.
Centrum adiktologie – Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
120 00 Praha 2, Ke Karlovu 11
fax: +420 224 965 035, e-mail: miovsky@cmail.cz

3. **Miovský, M., Štastná, L., Řehan, V.:** Indikátory rizikového chování v kontextu užívání konopných drog. *Psychiatrie*, 2004b, 4, s. 280-285.
4. EMCDDA: Extended annual report on the state of the drugs problems in the European Union. Lisboa, EMCDDA, 2000–2004.
5. EMCDDA: Illicit drug use in the EU: legislative approaches. Lisboa, EMCDDA, 2005.
6. **Loo, M. et al.:** Cannabis Policy, Implementation and Outcomes. Santa Monica/ Arlington/ Pittsburgh, Rand Europe, 2003.
7. **Radimecký, J.:** Marihuana a zákon „Zákonný status cannabis“. Přednáška pro členy Parlamentu ČR. (Zdroj: www.adiktologie.cz, 24. 5. 2003, 23:32).
8. Adiktologie. Monotematické číslo věnované konopným drogám, 2004 (viz také abstrakta na www.drogy-info.cz).
9. **Hanuš, L.:** Editorial. *Adiktologie*, 2004, 2, s. 457-460.

K článku autorů Vidinského B., Gála P. a Mojžiše J. „Rôzne pohľady na vzťah kanabinoïdov a rakoviny“

Přehledný článek slovenských farmakologů shrnuje současné poznatky o mechanismech protinádorového působení kanabinoidů a o jejich klinickém použití v léčbě zvracení a bolesti u nemocných s nádorovým onemocněním. Z údajů je zřejmý určitý protiklad mezi velkým množstvím teoretických poznatků o kanabinoidech a jejich relativně omezeným klinickým používáním v léčbě onkologických nemocných. Obdobná situace je i v jiných oblastech možného terapeutického využití kanabinoidů, při ovlivnění dalších regulačních funkcí organismu, například bolesti, zánětu, chuti k jídlu, imunitního systému a svalové funkce. Souvisí to nepochybně s psychotropními účinky alkaloidů marihuany, které vedou k jejímu zneužívání, provázeném řadou škodlivých účinků (1, 2). Z těchto důvodů vznikla řada legislativních opatření, ovlivňující klinický i preklinický výzkum těchto látek, jejich výrobu, distribuci, klinické hodnocení a preskripci. Postupy národních regulačních autorit nejsou jednotné, ale většinou se shodují v tom, že klinické hodnocení těchto látek je možné zejména při léčbě závažných chronických onemocnění (např. syndrom získané imunodeficiency a zhoubné nádory) při absenci příslušné alternativní léčby.

V současnosti je delta-9-tetrahydrocannabinol, označovaný též jako THC nebo dronabinol, vyráběn jako léčivo v Kanadě a v USA. Synteticky připravovaný nabilon je kromě těchto zemí připravován též ve Velké Británii. Pouze některé národní regulační autority povolily jejich používání, zpravidla jsou zařazeny do specifických léčebných programů („orphan drugs“). Jsou obvykle indikovány v léčbě nechutenství a při hubnutí nemocných se syndromem získané imunodeficiency. Dále se používají ke snížení nauzey a zvracení vyvolaných emetogenními cytostatiky, které nelze zvládnout běžně používanými léčivy.

Hlavní nevýhodou současného terapeutického používání kanabinoidů jsou psychotropní účinky, např. závratě, euforie, spavost, úzkost, zhoršení pozornosti, zvýšené riziko psychotických stavů. Závažně mohou být i nežádoucí účinky kardiovaskulární (poruchy srdečního rytmu, hypotenze nebo hypertenze), časté jsou též projevy gastrointestinální (nauzea, zvracení, bolesti v břiše). Léčení kanabinoidy je nemocnými někdy velmi důrazně vyžadováno, což může být i předmětem soudního jednání (3).

Ve snaze vyhnout se škodlivým důsledkům kouření marihuany na respirační systém probíhá vývoj nových derivátů a lékových forem určených pro perorální použití nebo jako ústní sprej. Byly připraveny kanabinoidy s omezenou psychotropní aktivitou (kanabidiol, kanabinol). Na evropské půdě se klinické hodnocení kanabinoidů dosud uskutečnilo v Německu, Nizozemí, Finsku, Velké Británii, Belgii, Francii a ve Španělsku. V současnosti je v sekci klinického hodnocení databáze Pub Med (šest klinických studií). Jsou zaměřeny na ovlivnění spasticity u roztroušené sklerózy mozkomíšní, na chronické bolestivé stavy při nádorech a u fibromyalgie. Dosavadní preklinické výzkumy naznačují i možnost dalšího terapeutického využití, zejména při léčení neurodegenerativních stavů, například Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy nemoci a Huntingtonovy nemoci, případně i deprese, osteoporózy, obezity, glaukomu a revmatoidní artritidy.

Je zřejmé, že lékařské využití kanabinoidů v onkologii, ale též v dalších oblastech terapeutického působení není dosud jednoznačně uzavřeno. Přínos teoretického výzkumu kanabinoidů a jejich receptorů je nesporný. Potenciální terapeutické používání je však nutné interpretovat s velkou opatrností, vždy při současném zhodnocení jejich příznivých účinků, ale i možného negativního působení, a to vždy ve vztahu k současným léčebným možnostem základního onemocnění.

LITERATURA

1. **Nešpor, K., Csémy, L., Zima, T.:** Škodlivé účinky marihuany s odstupem několika let. *Čas. Lék. čes.*, 2004, 143, s. 490-491.
2. Thomson MICROMEDEX® Healthcare series. 127, 2006.
3. **Okie, S.:** Medical marijuana and the supreme court. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, s. 648-651.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Poranění skafolunárního vazů – skafolunární disociace

Ira D., Čižmář I., Mašek M., ¹Bučil J., ²Šprláková A.

Klinika úrazové chirurgie FN, Brno

¹Radiologická klinika FN, Olomouc²Radiologická klinika FN, Brno

SOUHRN

Poranění skafolunárního vazů, které se klinicky projevuje jako bolest, přeskokování, slabost či omezená hybnost v zápěstí, je pravděpodobně nejčastější příčinou karpální nestability. Důsledkem insuficientního poraněného vazů je patologické postavení os lunatum i os scaphoideum. Tím se změni celá kinematika zápěstí, která postupně způsobuje nevratné degenerativní arrotické změny. Včasná diagnostika s adekvátním ošetřením je základem úspěšné terapie a prevence kolapsu zápěstí.

Klíčová slova: skafolunární disociace, nestabilita zápěstí, kolaps zápěstí, zlomeniny distálního rádia, artróza zápěstí.

SUMMARY

Ira D., Čižmář I., Mašek M. et al.: Injury of the Scapholunate Interosseal Ligament – Scapholunate Dissociation
Scapholunate interosseal ligament tears manifested with pain, a popping, weakness of the wrist, or limited wrist motion, are probably the most frequent cause of carpal instability. Insufficiency of the injured scapholunate ligament results in pathologic scaphoid and lunate position with wrist kinematics changes that cause irreversible degenerative arrotic changes. The timely diagnosis combined with proper treatment is required for successful therapy and carpal collapse prevention.

Key words: scapholunate dissociation, carpal instability, carpal collapse, distal radius fractures, carpal arthrosis.

Ir.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 460–463.

Poranění zápěstí po pádu patří k jednomu z nejčastějších důvodů, kdy pacient vyhledává traumatologickou ambulanci. Sport spolu s dopravními nehodami jsou nejfrekventovanějšími příčinami úrazu zápěstí. Pacienti přicházející do ambulance s úrazem zápěstí jsou ošetřeni často s diagnózou distorze zápěstí, nebo je jen ošetřena fraktura distálního rádia, která je nejmarkantnějším nálezem na rentgenovém (RTG) snímku. Energie vstřebená zápěstím je mnohdy zrádně ukrytá v poranění interoseálních karpálních vazů, kloubního pouzdra a vazů zápěstí. Značná část neléčených poranění měkkých tkání zápěstí, fraktur distálního rádia zhojených v malpozici nebo pakloubů skafoidea způsobuje patologii v pohyblivosti zápěstí s nerovnoměrným rozložením tlaku na kloubní plochy. Tento stav nazýváme nestabilitou karpu. Důsledkem progresu nestability karpu jsou rozvíjející se arrotické změny – stav, který je označován jako kolaps karpu (1).

KINEMATIKA

Na artikulaci v radiokarpálním kloubu jako i mediokarpálním kloubu se podílí více kostí. Flexe, extenze a dukční pohyby zápěstí jsou rotačními pohyby, kde participují radius s triangulárním fibro-kartilaginózním komplexem (TFCC) jako proximální stabilní část zápěstí, dále distální řada karpálních kůstek pevně spojená s metakarpálními kostmi jako distální stabilní část a mezi nimi vymezená proximální karpální řada. Radius spolu s TFCC, proximální karpál-

ní řada a distální karpální řada s metakarpálními kostmi tvoří 3 oblouky, mezi kterými se uskutečňují rotační pohyby. Při pohybu flekčně-extenzním i při dukcích se mění nejen postavení řad mezi sebou, ale i postavení některých kostí v jednotlivých řadách (2).

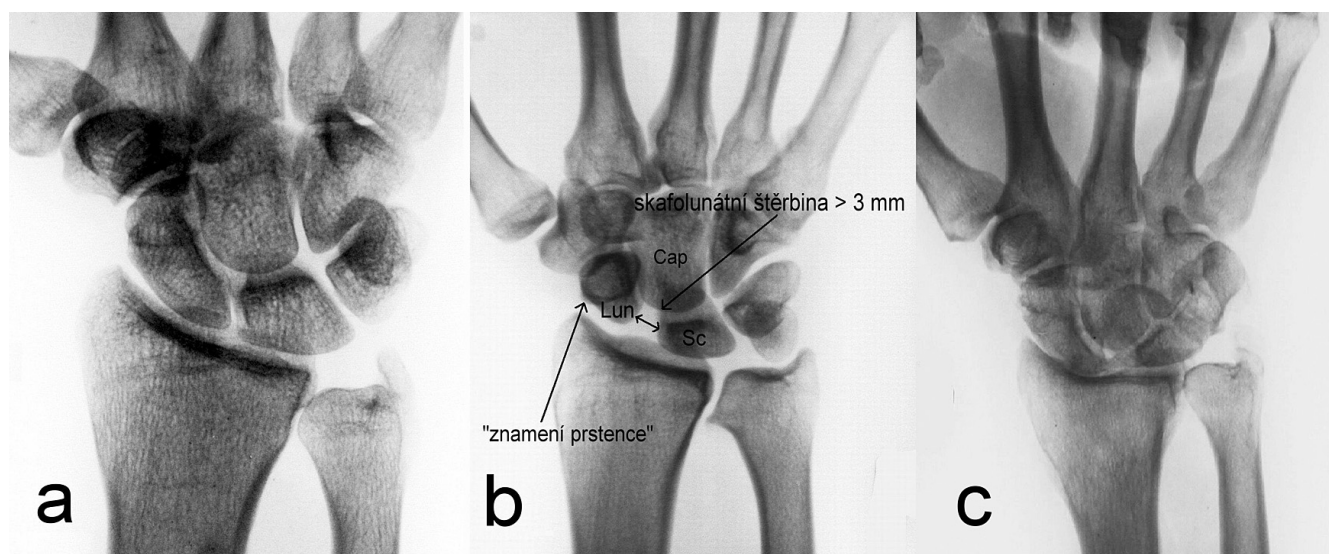
Mezi nejčastější a prognosticky nejzávažnější vazivové poranění v oblasti zápěstí patří poranění skafolunárního vazů způsobující skafolunární nestabilitu, která je nejčastější formou karpálních nestabilit (3, 4).

MECHANIZMUS ÚRAZU

K poranění zápěstí dochází většinou při pádu přes extendovanou horní končetinu v lokti a v zápěstí. Právě při extenzi v radiokarpálním kloubu, při ulnární dukci, pronaci a interkarpální supinaci dochází nejčastěji k poranění skafolunárního vazů. Mechanismus tohoto poranění se zápěstím v radiální dukci nebo ve středním postavení je méně častý.

ROZDĚLENÍ PORANĚNÍ SKAFOLUNÁRNÍHO VAZU

Z časového hlediska rozdělujeme skafolunární disociaci na akutní a chronickou. O akutní skafolunární disociaci mluvíme, když je poranění diagnostikováno do 6 týdnů od úrazu. V případě, že úraz



Obr. 1. Negativ rentgenového snímku v předozadní projekci

- a) zdravé zápěstí
 b) zápěstí se statickou formou skafolunární disociace, označeno rozšíření skafolunární štěrbiny a „znamení kortikálního prstence“
 c) pokročilé artrotické změny (SLAC – scapholunate advanced collapse)
 Lun – os lunatum, Cap – os capitatum, Sc – os scaphoideum

nastal před více než 6 týdny, jde o chronickou skafolunární disociaci (3). Poranění skafolunárního vazy je dále možno rozdělit na dynamickou a statickou formu podle toho, zda se nestabilita projevuje pouze při zátěži či v klidovém stavu. Při patologické biomechanice v důsledku poranění skafolunárního vazy dochází časem k typickým artrotickým změnám hlavně v oblasti radiokarpálního kloubu (obr. 1c), které jsou označovány jako kolaps zápěstí – SLAC (scapholunate advanced collapse).

ANAMNÉZA

V anamnéze u pacienta nacházíme údaj o úrazu a zjišťujeme úrazový mechanismus svědčící pro dané poranění. Pacienti často popisují pocit prasknutí při úrazu a poté níže zmíněné potíže.

KLINICKÉ PŘÍZNAKY

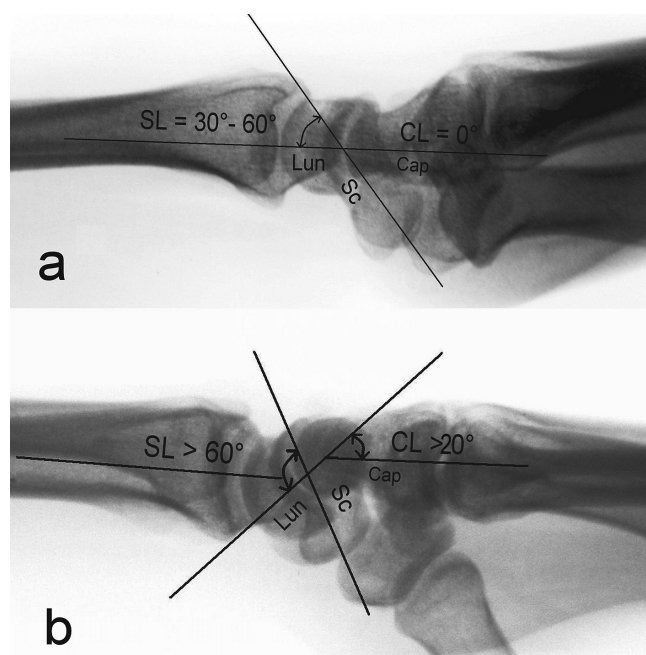
Mezi základní nespecifické příznaky patří omezená hybnost v zápěstí, omezení svalové síly při stisku, pocit přeskakování v oblasti zápěstí při pohybu (čištění zubů, otevírání dveří klíčem, sprchování, nalévání čaje z čajníku a jiné běžné úkony).

Mezi specifičtější projevy patří přesně definovaná bolestivost nad skafolunárním kloubem z dorzá zápěstí a pozitivní klinické testy, jejichž klinická odezva ve formě bolesti vzniká při vzájemném pohybu mezi os lunatum a os scaphoideum.

DIAGNOSTIKA

Základní zobrazovací metodou při diagnostice skafolunární disociace (SLD) je RTG snímek. Typickým nálezem pro statickou SLD je patologické osové postavení os lunatum a os scaphoideum, které se projevují v následujících bodech (5):

1. Patologické postavení os lunatum v boční projekci nazýváme dorsal intercalated segmental instability (DISI), nebo volar intercalated segmental instability (VISI) podle toho, kam se lunátum otáčí svojí lunokapitální facetou (obr. 2b).



Obr. 2. Negativ rentgenového snímku v bočné projekci

- a) zdravé zápěstí – dlouhá os radia a osi os lunatum a os scaphoideum jsou paralelní, v jedné linii, úhel mezi osou os lunatum a dlouhou osou os scaphoideum je 30–60°
 b) zápěstí se statickou formou skafolunární disociace – dlouhá os radia a os capitatum jsou paralelní, úhel mezi osou os lunatum a osou os scaphoideum se zvětšuje nad 20°, úhel mezi osou os lunatum a dlouhou osou os scaphoideum je větší než 60° (DISI nestabilita)
 SL – skafolunární úhel, CL – kapitulunární úhel, Lun – os lunatum, Cap – os capitatum, Sc – os scaphoideum

2. Další RTG známkou skafolunární disociace je rozšíření skafolunární štěrbiny – tj. šířka prostoru mezi os scaphoideum a os lunatum. Rozšíření prostoru nad 3 mm považujeme za znak skafolunární nestability (obr. 1b).

3. „Scaphoid ring sign“ (znamení kortikálního prstence navikulární kosti) se na RTG snímku v předozadní projekci znázorňuje

jako zahuštění kosti ve tvaru prstence při sumaci kortiky v důsledku flexe os scaphoideum (obr. 1b).

V případě negativního nálezu na standardním RTG snímku (obr. 1a, obr. 2a) provádíme zátěžový snímek se zatnutou pěstí. Nacházíme-li RTG známky SLD jen na stresovém snímku, mluvíme o dynamické formě SLD.

Arthrografie

Jde o metodu, kdy instilujeme kontrastní látku do kloubních dutin zápěstí a následně sledujeme na RTG snímku průnik látky mezi dutinami. V případě poranění skafolunárního vazy proniká kontrastní látka do mediokarpálního kloubu po instilaci do radiokarpálního kloubu přes destruovaný skafolunární vaz (2).

Nukleární magnetická rezonance (NMR)

Kombinací NMR s instilací kontrastní látky do radiokarpálního nebo mediokarpálního kloubu získáme metodu, která je specifitější a senzitivnější než obsolentní RTG arthrografie a která odhaluje nové možnosti diagnostiky. Interpretace nálezu je obdobná, přičemž NMR nám umožňuje i zobrazení vazivových struktur.

Arroskopické vyšetření

Arroskopické hodnocení poranění zahrnuje vyšetření obou kloubů – radiokarpálního i mediokarpálního. V případě poranění skafolunárního vazy nám arroskopie jako jediná metoda poskytuje přesné a spolehlivé informace o charakteru instability s přímou vizualizací vazy a jeho poškození (6, 7).

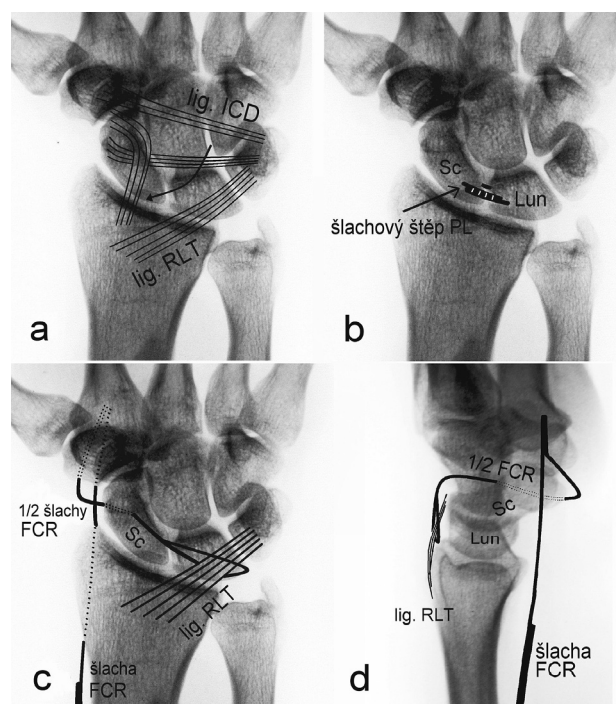
DYNAMICKÁ SKAFOLUNÁTNÍ DISOCIACE

Tato diagnostická jednotka byla poprvé popsána Taleisnikem v roce 1980, který udává, že dynamická nestabilita je nejčastější příčinou obtíží u adolescentních a mladých pacientů (8). Anatomickým podkladem je pravděpodobně oslabení skafolunárního ligamenta na základě parciální ruptury nebo vrozené kloubní hypermobility. RTG nálezy ve standardních projekcích je bez známek SLD. Operační výkony, které se mohou použít, sice řeší problémy vznikající z nestability, ale za cenu omezení hybnosti v zápěstí, a proto je správné přistupovat k operační léčbě velmi uvážlivě. Předpokládáme-li, že jde o dynamickou skafolunární instabilitu, doporučujeme pacientovi sádrovou fixaci na 3–4 týdny, užívání nesteroidních antiflogistik a po sejmutí fixace omezit aktivity, které bolest vyvolávaly. V případě, že bolesti přetrvávají, je indikováno arroskopické vyšetření a dle nálezu dále pokračujeme konzervativně nebo volíme operační řešení kapsuloplastikou nebo méně často kapsulodézou. Principem operací je zřasení dorzálního pouzdra (kapsuloplastika), refixace části dorzálního radiokarpálního vazy do distální části os scaphoideum (kapsulodéza) nebo refixace části dorzálního interkarpálního vazy do radia (kapsulodéza) (obr. 3a) (1).

STATICKÁ SKAFOLUNÁTNÍ DISOCIACE

Přítomnost RTG znaků SLD na standardních snímcích zápěstí definuje statickou skafolunární nestabilitu. Metodou volby při ošetření akutní léze je otevřená rekonstrukce vazy suturou nebo jeho fixace ke kosti oseálním stehem, eventuálně kotvíčkami při avulzním poranění, s následnou fixací os scaphoideum, os lunatum a os capitatum Kirschnerovými dráty (6 týdnů) a sádrovou fixací (8 týdnů) (9).

Možnosti ošetření chronické skafolunární instability bez arrotických změn jsou velmi široké. Cílem zůstává obnovení korektního postavení os scaphoideum a os lunatum, tj. obnovení integrity proximální karpální řady buď pomocí šlachového štěpu (obr. 3b), ope-



Obr. 3. Schématické znázornění operací

- a) kapsulodéza – fixace os scaphoideum reinzerčí pruhu ligamentum intercarpale dorsale do radia
 b) náhrada skafolunárního vazy štěpem šlachy musculus palmaris longus
 c, d) operace Brunelli IV – fixace os scaphoideum polovinou šlachy musculus flexor carpi radialis
 lig. ICD – ligamentum intercarpale dorsale, lig. RLT – ligamentum radiolunotriquetrale, Sc – os scaphoideum, Lun – os lunatum, PL – musculus palmaris longus, FCR – musculus flexor carpi radialis

race dle Brunelliho (obr. 3c, obr. 3d), náhrady vazy, nebo kapsulodézy, či skafolunární dézy (3, 10–13). Arroskopické zhodnocení nálezu před výběrem relevantní terapeutické metody je přínosné (6, 7). Ve všech případech kosti dočasně fixujeme pomocí Kirschnerových drátů (6 týdnů) a imobilizujeme končetinu v sádrové fixaci (8 týdnů).

SLAC

Nejčastější formou artrózy zápěstí je SLAC. V důsledku patologické kinetiky zápěstí při malpozici os scaphoideum a os lunatum po poranění skafolunárního vazy dochází k degenerativním arrotickým změnám nejprve v oblasti mezi distálním radiem a os scaphoideum a postupně i v skafotrapezotrapezoidním a v skafokapitátním kloubu.

Stupeň arrotického postižení detekujeme na RTG snímku, ale mnohem výstižnější pro zhodnocení rozsahu degenerativního postižení je arroskopie zápěstí. Arroskopická diagnostika rozsahu a stupně arrotických lézí by měla předcházet každému terapeutickému zásahu při léčbě SLAC.

Při léčbě SLAC je cílem především zmírnit bolesti a zastavit postup degenerativních změn s eventuálním zlepšením rozsahu hybnosti v postiženém kloubu. Nejčastějším principem operací řešících SLAC je déza (vytvoření kostního spojení místo kloubu po odstranění kloubních chrupavek pomocí spongioplastiky a osteosyntézy) nebo resekce kostí, respektive části kosti, která v arrotickém kloubu artikuluje. V závislosti na stupni postižení jsou indikovány následující výkony: skafotrapezotrapezoidní déza nebo skafokapitátní déza s parciální styloidektomií radia, excize skafoida + čtyřštetná fúze (vytvoření artrodézy mezi os lunatum, os

capitatum, os hamatum a os triquetrum), proximální karpektomie (odstranění proximální karpální řady, přičemž kapitatum nově artikuluje s radiem ve fossa lunati radii) nebo artrodéza zápěstí jako konečné řešení (14, 15). Všechny tyto výkony ovlivňují biomechaniku a omezují hybnost v zápěstí.

SLD A ZLOMENINY DISTÁLNÍHO RADIA

Vzhledem k vizuální dominanci kostního poranění na standardních RTG projekcích zápěstí, ligamentózní poranění nejsou tak markantní a jsou často opomíjena, přestože mnohé studie udávají vysoký počet poranění měkkých tkání (především TFCC a skafolunárního vazy) při intraartikulárních frakturách distálního radia (16–18).

Primární ošetření nebo ošetření do šesti týdnů od úrazu při akutní statické SLD má mnohem slibnější výsledky než ošetření chronických instabilit nebo SLAC.

Diagnostikujeme-li na standardních snímcích zápěstí statickou skafolunární disociaci, je vhodné provést primární ošetření vazy spolu s relevantním ošetřením zlomeniny radia. V případě hraničního RTG nálezu a pozitivní klinické symptomatologie je u mladších pacientů vhodné provést diagnostickou artroskopii a dle nálezu eventuálně primárně řešit vazivovou lézi, pokud stav měkkých tkání a typ zlomeniny radia tento postup nevylučuje (19).

GANGLIOMY DORZA ZÁPĚSTÍ A DYNAMICKÁ SKAFOLUNÁRNÍ INSTABILITA

U mladších pacientů často nacházíme problém s recidivujícím gangliomem v oblasti dorza zápěstí, někdy s anamnézou bezvýznamného úrazu zápěstí v minulosti. Tento typ gangliomu většinou po punkci, instilaci kortikoidu nebo i po excizi recidivuje. Podle některých lékařů je původem recidivujícího gangliomu insuficientní skafolunární vaz a nikoliv šlachové obaly, jak se obvykle domníváme. V důsledku karpální instability na základě insuficience skafolunárního ligamenta dochází k opakovanému vzniku gangliomů a klinicky nacházíme významnou koincidenci se symptomy dynamické skafolunární instability (15).

Suficientním ošetřením pro definitivní odstranění ganglia i dynamické instability je důsledná excize gangliomu až ke krčku, co nejbliž k skafolunárnímu vazy s kapsuloplastikou dorzální části kloubního pouzdra a s fixací na dlaze, aby došlo k zajizvení dorzální části skafolunárního vazy a kloubního pouzdra.

ZÁVĚR

Jestliže instability zápěstí vzniklé na základě poranění vazivových struktur zápěstí zůstávají nediodagnostikovány a neléčeny, způsobují ireverzibilní degenerativní změny. Pozdní terapie vyžaduje náročnější výkony, které pooperačně omezují rozsah pohybu v zápěstí. Podobně jako i v jiných oblastech chirurgie ruky i při léčbě SLD a SLAC je trendem vyhýbat se primárně radikálním výkonům. Místo toho, dle rozsahu postižení, je obvyklé indikovat nejdříve menší korekční operace, na které mohou eventuálně navazovat radikálnější operační výkony při progresi nálezu (20). Tím, že širší lékařská veřejnost bude mít znalosti týkající se problematiky skafolunární disociace, lze zabránit nárůstu mnohých „bolestivých a nefunkčních zápěstí“.

Zkratky

- DISI – dorsal intercalated segmental instability
- RTG – rentgenový, rentgenové
- SLAC – scapholunate advanced collapse
- SLD – skafolunární disociace
- TFCC – triangulární fibrokartilaginózní komplex
- VISI – volar intercalated segmental instability

LITERATURA

1. **Beyermann, K., Schoonhoven, J., Krimmer, H., Lanz, U.:** Frische Verletzungen der Handwurzel. II. Ligamentäre Verletzungen. Akt. Traumatol., 2000, 30, s. 136-144.
2. **Bartoniček, J., Heřt, J.:** Základy klinické anatomie pohybového aparátu. Praha, Maxdorf, 2004, s.121-143.
3. **Deshmukh, S. C., Givissis, P., Belloso, D. et al.:** Blatt's Capsulodesis for Chronic Scapholunate Dissociation. The Journal of Hand Surgery (British and European Volume), 1999, 24, s. 215-220.
4. **S. van den Abbeele, K. L., Loh, Y. C., Stanley, J. K., Trail, I. A.:** Early Results of Modified Brunelli Procedure for Scapholunate Instability. Journal of Hand Surgery (British and European Volume), 1998, 23, s. 258-261.
5. **Dungl, P.:** Ortopedie. Praha, Grada Publishing, 2005, s. 760-774.
6. **Pilný, J.:** Přínos artroskopie k diagnostice a terapii obtíží v oblasti zápěstí. Acta chirurgie orthopaedicae et traumatologie Česosl., 2004, 2, s. 106-109.
7. **Pilný, J., Kubeš, J., Čížmář, I., Višňa, P.:** Naše zkušenosti s reinzerací skafolunárního vazy použitím kostních kotviček MITEK. Acta chirurgie orthopaedicae et traumatologie Česosl., 2005, 5, s. 55-58.
8. **Taleisnik, J.:** Post-traumatic carpal instability. Clin. Orthop., 1980, 149, s. 73-82.
9. **Bickert, B., Sauerbier, M., Hermann, G.:** Scapholunate Ligament Repair using the Mitek bone anchor. The Journal of Hand Surgery (British and European Volume), 2000, 25, s. 188-192.
10. **Pechlaner, S., Hussl, H., Kerschbaumer, F.:** Atlas of Hand Surgery. Stuttgart – New York, Thieme, 2000, s. 397-401.
11. **Harvey, E., Hanel, P.:** Bone-Ligament-Bone Reconstruction for Scapholunate Disruption. Techniques in hand and upper extremity surgery, 2002, 6, s. 2-5.
12. **Zubairy, A. I., Jones, W. A.:** Scapholunate Fusion in Chronic Symptomatic Scapholunate Instability. The Journal of Hand Surgery (British and European Volume), 2003, 28, s. 311-314.
13. **Cohen, M. S., Taleisnik, J.:** Direct Ligamentous Repair of Scapholunate Dissociation with Capsulodesis Augmentation. Techniques in Hand and Upper Extremity Surgery, 1998, 2, s. 18-24.
14. **Toshiyasu, N., Cooney, W., Lui, W. et al.:** Radial styloidectomy: A Biomechanical Study on Stability of the Wrist Joint. The Journal of Hand Surgery, 2001, 26, s. 85-93.
15. **Gelberman, R., Cooney, W., Szabo, R.:** Carpal instability. The Journal of Bone and Joint Surgery, 2000, 82, s. 578-592.
16. **Trumble, E. T., Culp, R., Hanel, D. P. et al.:** Intraarticular Fractures of Distal Aspect of the Radius. The Journal of Bone and Joint Surgery (American Volume), 1998, 80, s. 582-600.
17. **Richard, R. S., Bennet, J. D., Roth, J. H., Milne, K.:** Arthroscopic Diagnosis of Intra-articular Soft Tissue Injuries Associated with Distal Radius Fractures. Journal of Hand Surgery, 1997, 22, s. 772-776.
18. **Kitzinger, H. B., Prommersberger, K. J., Lanz, U. B.:** Management of Scapholunate Ligament Tears Associated with Fractures of Distal Radius. Osteo Trauma Care, 2002, 10, s. 122-129.
19. **Peicha, G., Fellingner, M., Seifert, F. J. et al.:** Skapholunäre Bänderverletzungen beim akutem Handgelenktrauma. Artroskopische Diagnose und minimal-invasive Therapie. Unfallchirurg, 1997, 6, s. 430-437.
20. **Hartl, R., Šiška, V., Kučera, B., Štipšák, V.:** Dlouhodobé výsledky parciálních fasciektomií v léčbě Dupuytrenovy kontraktury. Miniinvasivna chirurgia a endoskopia, 2005, 5, s. 21-23.

PŮVODNÍ PRÁCE

Změny složení mastných kyselin v séru a tukové tkáni v závislosti na obsahu tuků v nízkenergetické dietě

Vecka M., ¹Richterová B., Žák A., Tvrzická E., ¹Šrámková P., Staňková B.,
¹Klimčáková E., ¹Štich V.

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

¹Oddělení tělovýchovného lékařství 3. LF UK, Praha

ABSTRAKT

Východisko. V poslední době je opět věnována pozornost možnému příznivému účinku diet s vysokým podílem tuku na redukci tělesné hmotnosti a metabolický profil obézních jedinců. Cílem práce bylo srovnat účinky dvou diet s rozdílným podílem tuku na složení mastných kyselin v krvi a tukové tkáni.

Metody a výsledky. Čtyřiačtyřicet obézních jedinců dodržovalo po dobu 10 týdnů nízkenergetickou dietu. Účastníci byli randomizováni do 1. skupiny s nízkým podílem tuku v dietě (LFD) (20–25 % energetické hodnoty) a 2. skupiny s vysokým podílem tuku (HFD) (40–45 % energetické hodnoty). Před počátkem a na konci intervence byly odebrány vzorky krve a podkožní tukové tkáně pro následnou analýzu složení mastných kyselin. Dietou navozený úbytek váhy a tuku nebyl mezi oběma dietami rozdílný. Plazmatické triacylglyceroly byly sníženy pouze při HFD. Obě diety vedly ke snížení zastoupení n-3 vícenenasycených mastných kyselin v tukové tkáni a zvýšení podílu nasycených mastných kyselin v triacylglycerolech v krvi. Mezi dietami nebyl v těchto změnách rozdíl, pouze HFD vedla ke zvýšení mononenasycených mastných kyselin v triacylglycerolech v krvi. Diety nevedly k dalším změnám v zastoupení hlavních tříd mastných kyselin. V zastoupení jednotlivých mastných kyselin byla pozorována řada dietou vyvolaných změn, bez rozdílu mezi oběma dietami.

Závěry. Nízkenergetické diety vyvolávají řadu změn v zastoupení jednotlivých mastných kyselin v krvi a tukové tkáni. Většina těchto změn není odlišná u diet s rozdílným podílem tuku. Výsledky nasvědčují tomu, že změny v profilu mastných kyselin v krvi a tukové tkáni vyvolané dietou jsou regulovány kalorickým deficitem v dietním příjmu a zastoupení tuků v dietě má menší význam.

Klíčová slova: obezita, nízkenergetická dieta, energetický obsah, mastné kyseliny, tuková tkáň.

ABSTRACT

Vecka M., Richterová B., Žák A. et al.: Changes in Serum and Adipose Tissue Fatty Acid Composition after Low Calorie Diet with Respect to Dietary Fat Content in Obese

Background. Recently, a new attention has been paid to beneficial effects of high-fat diet on the body weight reduction and metabolic profile in obese subjects. In this study we compared the effects of two hypocaloric diets with different proportion of fat on fatty acid composition (FA) in blood and adipose tissue (AT).

Methods and Results. Forty-four obese subjects were submitted to 10 weeks' low-calorie diet. Subjects were randomized into low-fat diet (LFD) (20–25 % of energy content) and high-fat diet groups (HFD) (40–45 %). Before and at the end of the intervention, samples of blood and subcutaneous AT were taken for the analysis of fatty acid composition. The diet-induced body weight and fat mass reduction were not different between the two diets. Plasma triacylglycerols (TAG) were reduced during HFD only. Both diets reduced proportion of n-3 polyunsaturated fatty acids in AT and of saturated fatty acid in blood TAG, with no difference between the diets. HFD induced a higher increase of monounsaturated fatty acids in blood TAG. No other diet-induced changes were found in proportion of major classes of fatty acids. In respect to individual fatty acids, the diets induced a number of changes in AT and blood, the changes, however, not being different between the diets.

Conclusion. Hypocaloric diets induce a number of changes in fatty acid composition in blood and adipose tissue, with little differences in respect to the proportion of fat in the diet. The results suggest the diet-induced changes in fatty acid composition are controlled by the calorie deficit of the diet and the proportion of dietary fat plays a minor role.

Key words: obesity, hypocaloric diet, serum lipids, fatty acids, adipose tissue.

Ve.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 464–469.

V poslední době je opět věnována zvýšená pozornost možnému příznivému vlivu diet s vysokým podílem tuku na redukci váhy a metabolický profil jedince. Diety s vysokým podílem tuků působí ve srovnání s dietou s nízkým podílem tuků zvýšený úbytek hmotnosti (1) a snížení hladiny triacylglycerolů

(TAG) (1). Jedním z mechanismů, jimiž míra zastoupení tuků v přijímané dietě působí na metabolické charakteristiky, může být vliv na složení mastných kyselin v tukové tkáni a krvi. Složení mastných kyselin v TAG tukové tkáně odráží složení mastných kyselin (MK) přijímaných ve stravě v delším časovém

období, zatímco složení mastných kyselin v lipidech krve, a to zejména v TAG a cholesteryl esterech (CE), odpovídá více aktuálnímu složení diety. Zastoupení jednotlivých mastných kyselin ve tkáních má vliv na expresi řady genů podílejících se na regulaci metabolismu či vývoji metabolických komplikací (2–4). Víceenasycené mastné kyseliny (PUFA) měly diferencovaný účinek na expresi PPAR γ v izolovaných lidských adipocytech (5): zatímco eikosapentaenová kyselina (EPA, 20:5n-3) zvyšovala hladiny mRNA PPAR γ 1, kyselina α -linolenová (ALA, 18:3n-3), dokosahexaenová (DHA, 22:6n-3) a n-6 PUFA neměly na expresi žádný vliv. V mozku krysy byla zjištěna změna exprese 23 genů (např. interleukinu IL-1 a NO syntázy) daná příjmem rybího oleje (6).

U obézních osob jsou známy odchylky v zastoupení MK v lipidech plazmy i tukové tkáni ve srovnání s kontrolami. U obézních osob bylo nalezeno snížené zastoupení PUFA řady n-6 i n-3, bylo zjištěno významně nižší zastoupení kyseliny linolové (LA, 18:2n-6) v sérových lipidech, a to ve fosfolipidech (PL), CE a TAG. Zastoupení ALA je sníženo v sérových PL a TAG. Naopak zastoupení kyseliny palmitové (PA, 16:0) a palmitolejové (POA, 16:1n-7) v TAG a PL v séru bylo vyšší. V TAG tukové tkáni obézních osob bylo zjištěno mírně zvýšené zastoupení POA (7).

Cílem této práce bylo sledovat, zdali se rozdílný obsah tuků v přijímané dietě odrazí v rozdílných změnách ve složení MK v lipidech séra (CE, TAG a PL) a v TAG tukové tkáni u obézních osob. Obézním jedincům byla doporučena 10týdenní nízkooenergetická redukční dieta a při zahájení diety byli randomizováni do skupiny s nízkým a vysokým zastoupením tuků.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Vyšetřovaný soubor

Vyšetřovaný soubor byl tvořen 44 obézními osobami, účastníky projektu 5. rámcového programu EU NUGENOB (Nutrient Gene Interaction on Human Obesity v letech 2001–2004), (věk 39,2 \pm 4,7 let, hmotnost 104,9 \pm 5,1 kg, BMI 34,6 \pm 4,8 kg/m²), bez dalších metabolických komplikací obezity a medikace. Soubor byl randomizován do 2 skupin: 1. skupina s dietou s nízkým zastoupením tuků (LFD), 2. skupina s vysokým zastoupením tuků (HFD). Studie byla schválena Etickou komisí 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Všichni účastníci obdrželi poučení o protokolu studie a podepsali před zahájením studie informovaný souhlas.

Protokol studie

Obézní osoby dodržovaly po dobu 10 týdnů nízkooenergetický redukční režim o různém obsahu tuků bez současného ovlivnění energetického výdeje zvýšenou pohybovou aktivitou. Obě diety byly navrženy tak, aby poskytovaly o 600 kcal/den méně než odhadovaný celodenní energetický výdej. Tento byl odhadnut dle vzorce: klidový energetický výdej (hodnocen nepřímou kalorimetrií, viz dále) \times koeficient 1,3 (8). Koeficientem 1,3 je do celkového výdeje zahrnuta předpokládaná energetická spotřeba související s denní pohybovou aktivitou. Dieta LFD obsahovala 20–25 % energetického obsahu tuku, dieta HFD 40–45 % energetického obsahu.

Hodnocení zastoupení mastných kyselin v přijímané dietě

Zastoupení hlavních tříd mastných kyselin v přijímané dietě bylo provedeno hodnocením 3denního jídelníčku účastníků před zahájením intervence a v 5., 7., a 10. týdnu dietní intervence pomocí programu NutriDan (Müllarová, Plzeň, ČR).

Protokol provedených vyšetření

Pacienti byli vyšetřeni nalačno před počátkem a na konci dietní intervence mezi 7 a 8 hodinou ránní. Byly změřeny antropometrické ukazatele, složení těla bioimpedancí (Quadscan 4000, Bodystat Ltd., Douglas, Velká Británie) a odebrána krev ke stanovení složení MK v lipidech séra. Byl změněn klidový energetický výdej nepřímou kalorimetrií (Vmax, Sensor, Medics, CA, USA). Poté byla odebrána podkožní tuková tkáň z břicha 5–10 cm vpravo od pupku jehlovou biopsií po předchozí anestezii 2% roztokem mezokainu dříve popsaným způsobem (9). Vzorky krevního séra a tukové tkáni byly do dalšího zpracování skladovány při -80 °C.

Analytické metody

Stanovení lipidů plazmy

V plazmě byly stanoveny koncentrace celkového cholesterolu a TAG pomocí enzymaticko-kolorimetrických metod (CHOD/PAP, GPO/PAP, Test Combination PL, Boehringer Mannheim, SRN). Koncentrace HDL-cholesterolu byla stanovena po precipitaci lipoproteinů B (VLDL a LDL) kyselinou fosfowolframovou a Mg²⁺ (PTA/Mg²⁺). Obsah cholesterolu v částicích VLDL a LDL byl stanoven po preparativní ultracentrifugaci VLDL a LDL.

Stanovení složení mastných kyselin

Vzorky krevního séra byly extrahovány metodou dle Folche (10) směsí dichlormetan-methanol 2:1 (11). Jednotlivé lipidové třídy – CE, TAG a PL byly separovány preparativní tenkovrstevnou chromatografií a poté analyzovány pomocí kapilární plynové chromatografie (12). Vzorky tukové tkáni byly zpracovány stejně jako separované TAG. Stanovení zastoupení MK v neesterifikovaných MK bylo provedeno po extrakci lipidů metodou přímé derivatizace pomocí monochlorformiátu za katalýzy dimetylaminopyridinem v prostředí acetonitrilu a směsi metanolu s dichlormetanem (13).

Tab. 1. Vliv diety s vysokým a nízkým podílem tuku na antropometrické a vybrané biochemické ukazatele

	HFD (n=25)		Wilcoxon p	LFD (n=19)		Wilcoxon p
	před	po		před	po	
energie (kcal/day)	1793 \pm 75			1779 \pm 64		
váha (kg)	104,8 \pm 3,7	97,6 \pm 3,5	0,0000	105,2 \pm 4,1	97,7 \pm 4,2	0,0001
pas (cm)	105,2 \pm 2,7	100,9 \pm 2,7	0,0020	106,5 \pm 2,6	100,0 \pm 2,7	0,0001
WHR	0,868 \pm 0,019	0,866 \pm 0,018	0,8373	0,874 \pm 0,029	0,859 \pm 0,021	0,0552
FFM (kg)	62,8 \pm 2,4	62,0 \pm 2,4	0,0030	62,3 \pm 2,7	60,1 \pm 2,6	0,0004
FM (kg)	42,0 \pm 2,2	36,9 \pm 2,6	0,0005	43,0 \pm 2,8	37,6 \pm 2,7	0,0001
FM (% váhy)	39,9 \pm 1,3	37,6 \pm 1,3	0,0002	40,6 \pm 1,7	38,2 \pm 1,6	0,0015
TC (mmol/l)	5,31 \pm 0,25	5,00 \pm 0,23	0,0128	5,17 \pm 0,18	4,71 \pm 0,16	0,0112
HDL-C (mmol/l)	1,19 \pm 0,08	1,17 \pm 0,07	0,7570	1,16 \pm 0,06	1,08 \pm 0,06	0,1031
VLDL-C (mmol/l)	0,47 \pm 0,07	0,35 \pm 0,03	0,0017	0,35 \pm 0,03	0,33 \pm 0,03	0,5732
LDL-C (mmol/l)	3,40 \pm 0,20	3,31 \pm 0,18	0,1985	3,49 \pm 0,17	3,08 \pm 0,13	0,0055
TAG (mmol/l)	1,61 \pm 0,23	1,28 \pm 0,14	0,0087	1,27 \pm 0,13	1,32 \pm 0,09	0,4939

Data jsou ve formátu průměr \pm SEM.

WHR (waist:hip ratio) – poměr pas/boky, FFM (fat free mass) – tukuprostá hmotnost, FM (fat mass) – hmotnost tuku, TC – celkový cholesterol, HDL-C – cholesterol v lipoproteinových částicích o vysoké hustotě, VLDL-C – cholesterol v lipoproteinových částicích o velmi nízké hustotě, LDL-C – cholesterol v lipoproteinových částicích o nízké hustotě, TAG – triacylglycerol

Chromatografické analýzy jsme prováděli na kapilárním plynovém chromatografu GC-17A (Shimadzu, Kjótó, Japonsko) vybaveném injektorem typu split/splitless a plamenionizačním detektorem. Pro sběr a vyhodnocování dat jsme použili software Clarity (DataApex, Praha).

Statistické zpracování dat bylo provedeno neparametrickými testy: nepárová srovnání Mannovým-Whitneovým testem a párová Wilcoxonovým znaménkovým testem.

VÝSLEDKY

Hodnocení zastoupení mastných kyselin v dietě

Hodnocením jídelníčku bylo zjištěno, že před zahájením diety nebyly mezi oběma skupinami rozdíly v obsahu tuků a zastoupením hlavních tříd MK ve stravě. Během dietní intervence byl u skupiny HFD zjištěn vyšší obsah celkového tuku ($36,2 \pm 5,99$

en% vs. $41,7 \pm 6,31$ en%, $p < 0,005$), u skupiny LFD došlo ke snížení ($39,1 \pm 9,64$ en% vs. $24,8 \pm 5,97$ en%, $p < 0,001$). Během dietní intervence bylo u skupiny HFD zjištěno vyšší zastoupení mononenasycených MK (HFD: $36,2 \pm 6,22$ en% tuku, LFD: $31,4 \pm 7,1$ en% tuku, $p < 0,05$). Mezi oběma skupinami nebyly rozdíly v procentuálním zastoupení ostatních tříd MK v přijímané dietě.

Vliv diet na antropometrické a metabolické charakteristiky

Vliv obou typů nízkenergetických diet na hmotnostní parametry, hladiny krevních lipidů a lipoproteinů ukazuje tabulka 1. Mezi oběma skupinami nebyly rozdíly v úbytku celkové tělesné hmotnosti a množství tukové tkáně. Nebyly rozdíly v poklesu hladiny celkového cholesterolu: u skupiny HFD byl způsoben snížením hladiny VLDL-C, zatímco u skupiny LFD především snížením obsahu cholesterolu v částicích LDL.

Tab. 2. Vliv diety s vysokým a nízkým podílem tuku na složení mastných kyselin triacylglycerolů tukové tkáně

Mastná kyselina	HFD (n=25)		Wilcoxon p	LFD (n=19)		Wilcoxon p
	před	po		před	po	
14:0	2,02±0,08	1,96±0,08	0,0049	2,17±0,08	2,11±0,09	0,0062
16:0	22,00±0,35	21,85±0,38	0,0653	22,28±0,36	22,05±0,40	0,0158
16:1n-9c	0,57±0,01	0,59±0,01	0,0173	0,54±0,01	0,56±0,01	0,0011
16:1n-7c	4,47±0,24	4,30±0,27	0,0303	4,03±0,21	3,83±0,21	0,0001
18:1n-9c	49,13±0,34	49,47±0,39	0,0054	49,09±0,39	49,57±0,47	0,0015
18:3n-3c	0,89±0,04	0,84±0,03	0,0003	0,92±0,04	0,87±0,04	0,0008
20:1n-9c	0,62±0,02	0,65±0,02	0,0074	0,66±0,02	0,69±0,02	0,0011
20:4n-6c	0,33±0,02	0,36±0,02	0,0032	0,32±0,02	0,34±0,02	0,0401
20:5n-3c	0,05±0,00	0,05±0,00	0,5629	0,05±0,00	0,05±0,01	0,4688
22:6n-3c	0,09±0,00	0,10±0,01	0,0119	0,11±0,01	0,12±0,01	0,0990
Σsatur	27,17±0,50	26,97±0,54	0,0926	27,97±0,49	27,73±0,58	0,1262
Σmono	57,56±0,53	57,78±0,59	0,1155	57,09±0,51	57,41±0,60	0,0642
Σn-6	14,09±0,34	14,10±0,33	0,7570	13,71±0,33	13,66±0,36	0,5732
Σn-3	1,18±0,04	1,15±0,03	0,0347	1,24±0,04	1,20±0,05	0,0112

Data jsou ve formátu průměr ± SEM. Jsou uvedeny pouze hlavní třídy mastných kyselin (MK) a z jednotlivých MK pouze ty, u nichž byla pozorována změna.

Σsatur – suma satureovaných MK, Σmono – suma mononenasycených MK

Tab. 3. Vliv diety s vysokým a nízkým podílem tuku na složení mastných kyselin cholesteryl esterů plazmy

Mastná kyselina	HFD (n=25)		Wilcoxon p	LFD (n=19)		Wilcoxon p
	před	po		před	po	
14:0	0,76±0,06	0,61±0,05	0,0005	0,80±0,07	0,76±0,09	0,3259
16:1n-9c	0,45±0,02	0,43±0,03	0,0223	0,50±0,05	0,54±0,07	0,5695
16:1n-7c	2,81±0,20	2,38±0,17	0,0017	2,52±0,24	2,67±0,23	0,6791
18:1n-7c	0,93±0,03	1,01±0,03	0,0072	1,03±0,04	1,11±0,04	0,1477
18:3n-6c	0,67±0,04	0,58±0,04	0,0397	0,53±0,06	0,53±0,05	0,5349
18:3n-3c	0,58±0,03	0,52±0,02	0,0140	0,48±0,02	0,46±0,03	0,0557
20:3n-6c	0,87±0,04	0,80±0,03	0,0010	0,74±0,04	0,76±0,04	0,8361
20:4n-6c	4,76±0,22	5,85±0,34	0,0022	4,55±0,48	5,65±0,50	0,0557
22:6n-3c	0,15±0,02	0,19±0,02	0,0345	0,14±0,03	0,21±0,03	0,0627
Σsatur	13,22±0,42	12,82±0,42	0,2531	14,18±0,53	14,38±0,57	0,5695
Σmono	22,15±0,50	22,00±0,51	0,6892	22,04±0,75	22,46±0,47	0,7564
Σn-6	62,43±0,73	63,14±0,72	0,3914	61,87±1,08	61,14±0,88	0,7564
Σn-3	1,15±0,06	1,15±0,07	0,7971	0,97±0,08	1,11±0,10	0,4380
Σtrans	0,77±0,09	0,63±0,04	0,3758	0,64±0,06	0,62±0,06	0,8361
Σn-9	0,09±0,01	0,08±0,01	0,1374	0,08±0,01	0,09±0,01	0,7564
Σ18:2conj	0,18±0,01	0,17±0,01	0,2904	0,20±0,01	0,18±0,01	0,3520

Data jsou ve formátu průměr ± SEM. Jsou uvedeny pouze hlavní třídy MK a z jednotlivých MK pouze ty, u nichž byla pozorována změna.

Σtrans – suma trans izomerů MK, Σn-9 – vícenenasycené MK řady n-9 (20:3n-9), Σ18:2conj – suma konjugovaných izomerů kyseliny linolové (9c11t,9t11c,10t12c,10c12c,9t11t atd.)

Tab. 4. Vliv diety s vysokým a nízkým podílem tuku na složení mastných kyselin fosfolipidů plazmy

Mastná kyselina	HFD (n = 25)		Wilcoxon p	LFD (n = 19)		Wilcoxon p
	před	po		před	po	
16:0	30,61±0,27	31,74±0,30	0,0090	32,21±0,86	32,14±0,54	0,2787
18:0	13,77±0,25	12,88±0,24	0,0008	13,80±0,68	12,61±0,42	0,0030
18:1n-7c	1,31±0,05	1,46±0,04	0,0024	1,39±0,04	1,57±0,06	0,0231
18:3n-3c	0,24±0,01	0,20±0,01	0,0074	0,20±0,02	0,17±0,01	0,1520
20:4n-6c	9,07±0,30	10,28±0,38	0,0002	9,35±0,76	10,66±0,39	0,0107
22:6n-3c	2,25±0,13	2,57±0,12	0,0284	2,36±0,24	2,93±0,15	0,0037
Σ satur	45,41±0,24	45,60±0,24	0,8838	47,17±1,18	45,78±0,33	0,6002
Σ mono	11,99±0,26	12,06±0,24	0,8583	11,84±0,53	11,94±0,24	0,7532
Σ n-6	37,67±0,34	37,29±0,31	0,6849	36,03±1,32	36,78±0,36	0,9721
Σ n-3	3,92±0,17	4,09±0,14	0,3221	3,82±0,36	4,46±0,26	0,1159
Σ trans	0,71±0,05	0,69±0,05	0,1154	0,86±0,07	0,76±0,07	0,1730
Σ n-9	0,12±0,01	0,10±0,01	0,0015	0,11±0,01	0,10±0,01	0,1159
Σ 18:2conj	0,14±0,01	0,14±0,01	0,1485	0,13±0,01	0,14±0,01	0,2787

Data jsou ve formátu průměr ± SEM. Jsou uvedeny pouze hlavní třídy MK a z jednotlivých MK pouze ty, u nichž byla pozorována změna. Σ trans – suma trans izomerů MK, Σ n-9 – vícenenasycené MK řady n-9 (20:3n-9), Σ 18:2conj – suma konjugovaných izomerů kyseliny linolové (9c11t,9t11c,10t12c,10c12c,9t11t atd.)

Tab. 5. Vliv diety s vysokým a nízkým podílem tuku na složení mastných kyselin triacylglycerolů plazmy

Mastná kyselina	HFD (n=25)		Wilcoxon p	LFD (n=19)		Wilcoxon p
	před	po		před	po	
14:0	1,89±0,11	1,40±0,06	0,0004	1,79±0,10	1,45±0,07	0,0096
16:0	28,40±0,62	26,81±0,43	0,0035	28,36±0,91	25,89±0,44	0,0096
16:1n-7c	3,63±0,16	3,31±0,16	0,0138	3,19±0,18	3,41±0,18	0,0854
18:0	3,21±0,14	3,01±0,13	0,0780	3,41±0,21	2,64±0,14	0,0005
18:1n-9c	38,51±0,55	40,59±0,55	0,0004	39,11±0,89	40,52±0,50	0,1221
20:2n-6c	0,16±0,01	0,15±0,01	0,0128	0,15±0,01	0,15±0,01	0,9133
20:3n-6c	0,25±0,01	0,21±0,01	0,0049	0,21±0,02	0,20±0,01	0,7113
Σ satur	34,19±0,71	31,84±0,52	0,0019	34,29±1,13	30,63±0,50	0,0018
Σ mono	45,78±0,53	47,59±0,51	0,0011	46,00±0,93	47,73±0,62	0,0936
Σ n-6	16,76±0,64	17,38±0,51	0,1578	16,19±1,24	18,16±0,49	0,1701
Σ n-3	1,55±0,08	1,51±0,09	0,4758	1,45±0,17	1,69±0,12	0,2668
Σ trans	1,34±0,08	1,32±0,08	0,7775	1,70±0,13	1,40±0,11	0,0386
Σ n-9	0,10±0,01	0,10±0,01	0,3002	0,10±0,01	0,11±0,01	0,5277
Σ 18:2conj	0,27±0,01	0,25±0,01	0,6766	0,24±0,02	0,28±0,02	0,0222

Data jsou ve formátu průměr ± SEM. Jsou uvedeny pouze hlavní třídy MK a z jednotlivých MK pouze ty, u nichž byla pozorována změna. Σ satur – suma satureovaných MK, Σ mono – suma mononenasycených MK, Σ trans – suma trans izomerů MK, Σ n-9 – vícenenasycené MK řady n-9 (20:3n-9), Σ 18:2conj – suma konjugovaných izomerů kyseliny linolové (9c11t,9t11c,10t12c,10c12c,9t11t atd.)

Změny ve složení MK v TAG tukové tkáni

Mastné kyseliny TAG tukové tkáni jsou uvedeny v tabulce 2. U obou typů diet se projevilo obdobné snížení zastoupení n-3 PUFA, způsobené snížením zastoupení ALA. Změny v zastoupení mononenasycených MK byly reprezentovány zvýšením kyseliny 7-hexadecenové (16:1n-9) a kyseliny olejové (OA, 18:1n-9), kompenzované snížením zastoupení POA: celkově se tyto změny odrazilily v hraničním zvýšení zastoupení mononenasycených MK při LFD dietě a nevýznamně při HFD dietě. Žádná z diet nevedla ke změnám v zastoupení nasycených MK a minoritních n-6 PUFA.

Změny v zastoupení MK v krvi

Změny v zastoupení MK v jednotlivých lipidových třídách krevního séra ukazují tabulky 3, 4 a 5.

K největším změnám po dietních režimech došlo ve frakci PL. V obou skupinách diet jsme zaznamenali signifikantní snížení

zastoupení nasycené MK stearové (SA, 18:0), zvýšení zastoupení kyseliny vakcenové (VA, 18:1n-7), arachidonové (AA, 20:4n-6) a DHA. V celkových sumách jednotlivých tříd MK nedošlo po dietě u žádné skupiny k významným změnám.

Změny ve složení NEFA, kde jako majoritní kyseliny vystupují PA (21–24 mol%), SA (11–14 mol%), OA (35–39 mol%) a LA (12–14 mol%), byly pouze nevýznamného charakteru. Jediným zaznamenaným trendem byl u skupin HFD a LFD pokles esenciální MK ALA (z 1,27±0,06 na 1,17±0,07 mol%, resp. z 1,35±0,07 na 1,18±0,10 mol%; p<0,05).

Ve frakci CE došlo u skupiny HFD v SFA k signifikantnímu snížení pouze v zastoupení kyseliny myristové (MA, 14:0). Z mononenasycených MK došlo pak k poklesu zastoupení POA i 7-hexadecenové, které bylo kompenzováno vzestupem obsahu VA. V celkové sumě jsme tak žádnou změnu nepozorovali. U stejné skupiny došlo ve třídě n-6 PUFA ke vzestupu zastoupení AA, jež bylo

opět vyrovnáno změnou v opačném smyslu pro kyseliny γ -linolenové (GLA, 18:3n-6) a dihomogamma-linolenové (DHGLA, 20:3n-6). Pro poslední třídu MK, n-3, byl u skupiny HFD charakteristický pokles u prvního substrátu metabolické dráhy, ALA, a vzestup finálního produktu, DHA, bez efektu na změnu celkového zastoupení n-3 MK. Skupina LFD vykazovala ve stejném smyslu změny pouze u AA (vzestup) a ALA (pokles) a DHA (vzestup), také bez změny celkového zastoupení n-3 MK.

U TAG došlo u obou skupin ke sníženému zastoupení nasyčených MK v důsledku snížení zastoupení PA a SA. U skupiny HFD bylo zvýšeno zastoupení mononenasyčených MK v důsledku zvýšení podílu OA. U PUFA se změny v zastoupení jednotlivých složek vzájemně kompenzovaly. Za zmínku stojí také snížení zastoupení transizomerů mastných kyselin, ke kterému došlo u skupiny LFD.

DISKUZE

Cílem práce bylo sledovat, zdali složení redukční diety z hlediska zastoupení tuků má vliv na dietou vyvolané změny ve složení mastných kyselin v plazmě a v tukové tkáni. Účastníci studie byly randomizováni do skupiny s nízkým či vysokým zastoupením tuků. V dietě s vyšším zastoupením tuků bylo zjištěno vyšší zastoupení mononenasyčených MK.

Oba typy diet vedly ke srovnatelnému snížení celkové hmotnosti a úbytku tukové hmoty. Obě diety vedly ke snížení celkového cholesterolu: Zatímco u skupiny LFD bylo snížení způsobeno snížením LDL-cholesterolu, u skupiny HFD bylo sníženo zastoupení cholesterolu v částicích VLDL. Na pokles LDL-C má vliv snižování tělesné hmotnosti (14). Snížení hladin v cholesterolu u skupiny HFD v částicích VLDL může souviset s poklesem TAG pozorovaným pouze u skupiny HFD. Pokles TAG u diet s vysokým podílem tuků byl – v souladu s našim pozorováním – popsán v řadě dalších studií (1, 8).

Složení MK tukové tkáně odráží spektrum MK přijímaných v potravě v delším časovém období, i když v práci Summerse (2) byl zjištěn rychlý přesun MK z potravy do TAG tukové tkáně. Na složení MK tukové tkáně působí mnoho faktorů – celkový příjem PUFA – LA, ALA, GLA a trans-izomerů MK (18:1 až 18:3), endogenní syntéza nasyčených a mononenasyčených MK v TAG (15) a také anatomická lokalizace (16, 17). Obě diety v této studii vedly k velké řadě změn v zastoupení jednotlivých MK, které se ale neprojeví v celkových sumách hlavních tříd MK. To svědčí spíše pro změny v aktivitách elongačních a desaturačních enzymů. Relativní zastoupení obou prekurzorů v elongační dráze tvořící kyselinu stearovou (18:0), kyseliny myristové (14:0) a palmitové (16:0) je vlivem diety sníženo u obou skupin. Zřejmě je podpořena elongace tvořící delší řetězce při nedostatku MK s velmi dlouhými řetězci (počet uhlíků >20). Aktivita $\Delta 9$ desaturasy tvoří z 18:0 kyselinu olejovou (18:1n-9) a z 16:0 kyselinu palmitolejovou (16:1n-7). Zastoupení produktů tak odráží zastoupení substrátů (nižší pro kyselinu palmitovou a vyšší pro kyselinu stearovou). Vyšší zastoupení kyseliny olejové má za následek také vyšší zastoupení produktu její β -oxidace, kyseliny 7-hexadecenové (16:1n-9).

Snížení zastoupení MK řady n-3 v TAG tukové tkáně po nízkoenetické dietě může být způsobeno nízkým obsahem esenciálních MK v dietě. Tento efekt byl pozorován i po velmi přísné nízkoenetické dietě (12, 18, 19). Dalším vysvětlením by mohla být vyšší utilizace počátečních (tedy esenciálních) členů metabolických drah n-3 i n-6 PUFA pro tvorbu následných meziproduktů. Mastné kyseliny řady n-3 se navíc (ve srovnání s ostatními třídami MK) ukládají do tukové tkáně nejméně (2).

Absolutní energetický příjem ve formě tuků byl u obou skupin odhadnut v jiné práci (8). Skupina HFD snížila po vstupu do studie příjem energie ve formě tuků z 787 na 648 kcal/den, a LFD na 390 kcal/den. U obou skupin tedy došlo ke snížení příjmu energie ve formě tuků. Bližší pohled na expresi genů v tukové tkáni u některých účastníků studie Nugenob ukázal, že není rozdíl mezi oběma typy diet, co se týče změn v expresích genů lipidového metabolismu (20). Tato práce ukázala, že exprese genů zapojených do syntézy PUFA ($\Delta 5$ a $\Delta 6$ desaturáza) je potlačena u obou typů diet.

Ukazatelem složení MK v dietě je složení MK v lipidech plazmy, především v TAG a CE. Oba typy diet se v zastoupení mastných kyselin v lipidových třídách plazmy projeví podobně. Vyšší příjem tuků ve skupině HFD byl spojen s vyšším příjmem kyseliny olejové, jejíž zastoupení vzrostlo ve frakci TAG. Obě skupiny měly podobný procentuální příjem nasyčených MK, přesto jsme zaznamenali pokles zastoupení nasyčených MK v TAG. Je možné, že energetická restrikce vede k selektivní mobilizaci MK z tukové tkáně, což se odrazí také v relativním zastoupení MK. Tento efekt může v konečném důsledku převážit vliv zastoupení MK v dietě, obzvláště pokud je intervence krátkodobá a nedojde tak k vyčerpání tukové tkáně. N-3 PUFA jsou mobilizovány z tukové tkáně v pořadí 20:5n-3 > 18:3n-3 > 18:4n-3 > 22:6n-3 > 22:5n-3 a n-6 PUFA v pořadí 20:4n-6 > 18:2n-6 > 20:3n-6 > 20:2n-6 > 22:5n-6 (21). Při nižším příjmu esenciálních MK dochází v tukové tkáni nejdříve k depleci MK na počátku metabolické dráhy (18:3n-3, popř. 18:2n-6) a MK využívaných pro tvorbu eikosanoidů (20:4n-6 a 20:5n-3). Po upravení dietního režimu se může změnit poměr n-6/n-3 PUFA ve stravě, na což by upozorňovalo zvýšení zastoupení 20:4n-6 při současném snížení zastoupení 20:5n-3 v TAG tukové tkáně u obou skupin. Změny v zastoupení mastných kyselin jednotlivých lipidových tříd plazmy jsou vyjádřeny v relativních jednotkách, molárních procentech. V této studii jsme tak nemohli prozkoumat vliv složení tuků v dietě na absolutní koncentrace MK v lipidových třídách, což by dovolilo blíže prozkoumat například mobilizaci MK z tukové tkáně do neesterifikovaných MK plazmy.

ZÁVĚR

Desetidenní nízkoenetická redukční dieta vyvolává změny ve složení mastných kyselin v tukové tkáni a plazmě. Většina těchto změn není závislá na podílu tuků v přijímané dietě, i když na základě této studie lze hovořit pouze o podílu tuků v rozmezí 20 % a 45 % energetické hodnoty příjmu. Za významnou změnu je třeba pokládat pokles obsahu PUFA v tukové tkáni při obou typech sledovaných diet. Tento účinek redukčních diet je nutno zohlednit při volbě skladby tuků v redukčních dietách. Výsledky studie nasvědčují tomu, že hlavním regulačním faktorem změn složení mastných kyselin je energetický deficit vyvolaný dietou a vlastní zastoupení tuků v redukční dietě hraje menší roli.

Zkratky

AA	– kyselina arachidonová (20:4n-6)
ALA	– kyselina γ -linolenová (18:3n-3)
CE	– cholesteryl ester
DHA	– kyselina dokosaheptaenová (22:6n-3)
DHGLA	– kyselina dihomogamma-linolenová (20:3n-6)
EPA	– kyselina eikosapentaenová (20:5n-3)
GLA	– kyselina γ -linolenová (18:3n-6)
HFD	– dieta s vysokým podílem tuku v dietě
LFD	– dieta s nízkým podílem tuku v dietě
MA	– kyselina myristová (14:0)
MK	– mastná kyselina
OA	– kyselina olejová (18:1n-9)

PA	– kyselina palmitová (16:0)
PL	– fosfolipidy
POA	– kyselina palmitolejová (16:1n-7)
PUFA	– vícenenasycené mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids)
SA	– kyselina stearová (18:0)
TAG	– triacylglycerol
VA	– kyselina vakcenová (18:1n-7)

LITERATURA

1. **Foster, G. D., Wyatt, H. R., Hill, J. O. et al.:** A Randomized Trial of a Low-Carbohydrate Diet for obesity. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 21, s. 2082-2090.
2. **Summers, L. K. M., Barnes, C., Fielding, B. A. et al.:** Uptake of individual fatty acids into adipose tissue in relation to their presence in the diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71, s. 1470-1477.
3. **Hynes, G. R., Heshka, J., Chadee, K., Jones, P. J.:** Effects of dietary fat type and energy restriction on adipose tissue fatty acid composition and leptin production in rats. *J. Lipid. Res.*, 2003, 44, s. 893-901.
4. **Raclot, T., Groscolas, R., Langin, D., Ferre, P.:** Site-specific regulation of gene expression by n-3 polyunsaturated fatty acids in rat white adipose tissues. *Lipid. Res.*, 1997, 38, s. 1963-1972.
5. **Chambrier, C., Bastard, J. P., Rieusset, J. et al.:** Eicosapentaenoic acid induces mRNA expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Obes. Res.*, 2002, 10, s. 518-525.
6. **Puskas, L. G., Kitajka, K., Nyakas, C. et al.:** Short-term administration of omega 3 fatty acids from fish oil results in increased transthyretin transcription in old rat hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100, s. 1580-1585.
7. **Rössner, S., Waldius, G., Björvell, H.:** Fatty acid composition in serum lipids and adipose tissue in severe obesity before and after weight loss. *Int. J. Obesity*, 1989, 13, s. 603-612.
8. **Petersen, M., Taylor, M. A., Saris, W. H. et al.:** Randomized, multi-center trial of two hypo-energetic diets in obese subjects: high- versus low-fat content. *Int. J. Obes. (London)*, 2006, 30, s. 552-560.
9. **Štich, V., Harant, I., De Glisezinski, I. et al.:** Adipose tissue lipolysis and hormone-sensitive lipase expression during very-low-calorie diet in obese female identical twins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82, s. 739-744.
10. **Folch, J., Lees, M., Sloane-Stanley, G. H.:** A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.*, 1957, 226, s. 497-509.
11. **Carlson, L. A.:** Extraction of lipids from human whole serum and lipoproteins and from rat liver tissue with methylene chloride-methanol: A comparison with extraction with chloroform-methanol. *Clin. Chim. Acta*, 1985, 149, s. 89-93.
12. **Vecka, M., Kunešová, M., Staňková, B. et al.:** Změny složení mastných kyselin v séru a tukové tkáni u obézních žen po velmi přísné nízkokoenergetické dietě. *Klin. Bioch. Metabol.*, 2001, 9, s. 119-124.
13. **Hušek, P., Šimek, P., Tvrzická, E.:** Simple and rapid procedure for the determination of free fatty acids in serum. *Anal. Chim. Acta*, 2002, 465, s. 433-439.
14. **Dattilo, A. M., Kris-Etherton, P. M.:** Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1992, 56, s. 320-328.
15. **Garland, M., Sacks, F. M., Colditz, G. A. et al.:** The relation between dietary intake and adipose tissue composition of selected fatty acids in US women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998, 67, s. 25-30.
16. **Malcolm, G. T., Bhattacharyya, A. K., Velez-Duran, M. et al.:** Fatty acid composition of adipose tissue in humans: differences between subcutaneous sites. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1989, 50, s. 288-291.
17. **Schoen, R. E., Evans, R. W., Sankey, S. S. et al.:** Does visceral adipose tissue differ from subcutaneous adipose tissue in fatty acid content? *Int. J. Obesity*, 1996, 20, s. 346-352.
18. **Kunešová, M., Phinney, S., Hainer, V. et al.:** Serum and adipose tissue fatty acids in female obese identical twins – one year weight reduction. *Int. J. Obesity*, 1998, 22 (Suppl. 3), s. S119.
19. **Phinney, S. D., Davis, P. G., Johnson, S. B., Holman, R. T.:** Obesity and weight loss alter serum polyunsaturated lipids in human. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1991, 53, s. 831-838.
20. **Dahlman, I., Linder, K., Arvidsson-Nordström, E. et al.:** Changes in adipose tissue gene expression with energy-restricted diets in obese women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, 81, s. 1275-1285.
21. **Raclot, T.:** Selective mobilization of fatty acids from adipose tissue triacylglycerols. *Progr. Lipid. Res.*, 2003, 42, s. 257-288.

Tato práce byla podporována grantem GA UK 94 2004 C a projektem 5. rámcového programu Evropské Unie NUGENOB (Nutrient gene interaction on human obesity).

Osteopetróza

Osteopetróza je heterogenní, dědičné onemocnění, u něhož existuje defekt v resorpci kostní hmoty osteoklasty. Před sto lety popsal Albers-Schönberg nález u pacienta se zvýšenou kostní denzitou. Od té doby bylo popsáno několik typů osteopetrózy. Snížená osteoklastická aktivita má za následek též změny ve struktuře a tvaru kostí v důsledku změn v remodelačních procesech. U těžkých případů je kostní dutina vyplněna novou enchondrální kostí s malým zbytkovým prostorem pro hematopoetické buňky. Tyto abnormality přispívají ke zvýšené lámavosti takto změněné kosti. Incidence autozomálně recesivní osteopetrózy je asi 1 případ na 300 tisíc porodů, ale například v Costa Rice je inci-

dence 10x vyšší. Redukce prostoru pro kostní hematopoézu má za následek rozvoj extramedulární erytropoézy se splenomegalií. Trombocytopenie, anémie a infekční komplikace jsou nejčastější příčinou smrti během první dekády života.

Tři mutace, které byly spojeny s osteopetrózou, vyvolávají defekty v acidifikaci kosti. Nejčastější mutace, vyskytující se u 50–60 % nemocných, má za následek defekty v A3 podjednotce osteoklastické vakuolární H⁺ – ATPázové protonové pumpy. Druhá nejvýznamnější postihuje CLCN7, gen kódující osteoklasty-specifický chloridový kanál. Tyto mutace se popisují u 10–15 % nemocných s těžkou autozomálně recesivní osteopetrózou. U malého počtu nemocných dochází k defektu funkce karboan-

hydrázy II. Je třeba uvést, že u významného procenta nemocných nebyl zjištěn žádný genetický defekt. V minulosti, před průkazem molekulárně biologických abnormalit, byly klinické charakteristiky jediným popisným prostředkem pro tuto entitu. Klasifikace založená na molekulárně biologických charakteristikách bude nepochybně přesnější. Lze též očekávat, že je zde místo pro transplantaci kmenových hematopoetických buněk u nemocných s těžkou osteopetrózou.

Literatura:

Tolar, J., Teitelbaum, S. L., Orchard, P. J.: Osteopetrosis. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 2839-2849.

O. Louthan

PŮVODNÍ PRÁCE

Mění se klinický obraz celiakální sprue v dětském věku

Frühauf P., †¹Lojda Z., Fabianová J., Sedláčková M.

Klinika dětského a dorostového lékařství I. LF UK a VFN, Praha

¹Laboratoř pro histochemii a histopatologii I. LF UK, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Celiakální sprue je považována za druhé nejčastější chronické onemocnění v dětském věku po alergických chorobách. Prevalence onemocnění je v současné době udávána až kolem 1 % obyvatel Severní Ameriky a západní Evropy. Etiologie celiakální sprue je jako u dalších chronických chorob multifaktoriální. Patogeneticky se jedná se o autoimunitní onemocnění, jehož hlavním autoantigenem je tkáňová transglutamináza. Postihuje jedince, kteří jsou nositeli HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8 genu a kteří byli exponováni pšeničnému gliadinu nebo podobným aminokyselinám (prolaminům) v žitě a ječmenu. Cílem práce bylo určit, zda se u našeho souboru dětí změnil klinický projev celiakální sprue v průběhu minulých 23 let.

Metody a výsledky. Bylo vyšetřeno 48 dětí, u nichž byla celiakální sprue diagnostikována vyšetřením histopatologického a histochemického nálezu na sliznici tenkého střeva z bioptického vzorku. U dětí vyšetřených v období 5 let (1982–1987) byl dominujícím příznakem celiakální sprue průjem. U stejného počtu dětí, vyšetřených v období 7 měsíců v letech 2004–2005 byl počet příznaků intestinálních a extraintestinálních u celiakální sprue vyrovnán, vyskytly se také tzv. spící formy.

Závěry. Diskutovány otázky, jaké jsou spouštěcí mechanismy a rizika vzniku celiakálního sprue a proč je v současnosti celiakální sprue diagnostikována až u starších dětí než dříve.

Klíčová slova: celiakální sprue, celiakie, kojení, výživa.

ABSTRACT

Frühauf P., †Lojda Z., Fabianová J., Sedláčková M.: Changing Clinical Image of Celiac Sprue in Childhood

Background. Celiac sprue is considered to be the second most common chronic disease in childhood after allergic diseases. At present, the prevalence of this disease is stated as high as approximately 1% in inhabitants of the North America and Western Europe. Aetiology of celiac sprue is multifactorial as it is in other chronic diseases. Pathogenetically, it is an autoimmune disease whose main autoantigen is the tissue transglutaminase. It affects those individuals carrying HLA-DQ2 or HLA-DQ8 gene and those who were exposed to wheat gliadine or similar amino acids (prolamines) in rye and barley. The purpose of the present study was to find out whether clinical manifestation of celiac sprue changed in our group of patients in course of 23 years.

Methods and Results. In forty-eight children celiac sprue was diagnosed according to histopathological and histochemical findings in the small intestine mucosa. In the children examined within 5 years in 1982–1987, main clinical symptom of celiac sprue was diarrhoea. In the control group of children examined within 7 months in 2004–2005, intestinal and extraintestinal symptoms in celiac sprue were equally distributed; the so-called sleeping forms occurred too.

Conclusions. It is discussed what are the trigger mechanisms and the possible danger of celiac sprue manifestations and why celiac sprue is diagnosed in the older children at present time compared with the past years.

Key words: celiac sprue, celiac disease, lactation, nutrition.

Fr.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 470–474.

Celiakální sprue (CS) je považována za autoimunitní onemocnění, jehož hlavním autoantigenem je tkáňová transglutamináza a její prevalence je v současné době udávána až kolem 1 % obyvatel Severní Ameriky a západní Evropy (1, 2). Postihuje jedince, kteří jsou nositeli HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8 genu a kteří byli exponováni gliadinu nebo podobným aminokyselinám (prolaminům) v žitě a ječmenu. Ne u všech geneticky stigmatizovaných dětí se však rozvine onemocnění CS. Také klinický obraz CS není uniformní a vyskytuje se celá škála manifestací, které nemají vždy charakter postižení intestinálního.

Předmětem studie byl měnící se klinický obraz CS během minulých 23 let u námi vyšetřených dětí.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Do studie bylo zahrnuto celkem 48 dětí, u kterých byla provedena kapslová enterobiopsie nebo endoskopická biopsie tenkého střeva pro podezření na CS.

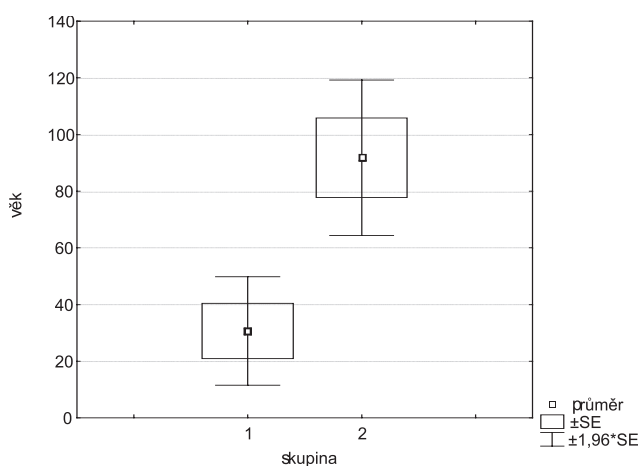
Soubor I.

Soubor tvoří 24 dětí. Jeho charakteristika je uvedena v tabulce 1. U těchto dětí jsme diagnostikovali CS podle kritérií Evropské společnosti pro dětskou gastroenterologii a výživu – ESPGAN (3) na základě histopatologického a histochemického nálezu a to v letech 1982–1987. U všech byla pozitivita specifických protilátek proti gliadinu. K histopatologickému a histochemickému vyšetření jejunální sliznice byl získán vzorek sliznice biopsií sací entero-bioptickou sondou (Watsonova bioptická kapsle v pediatrické modifikaci, fir-

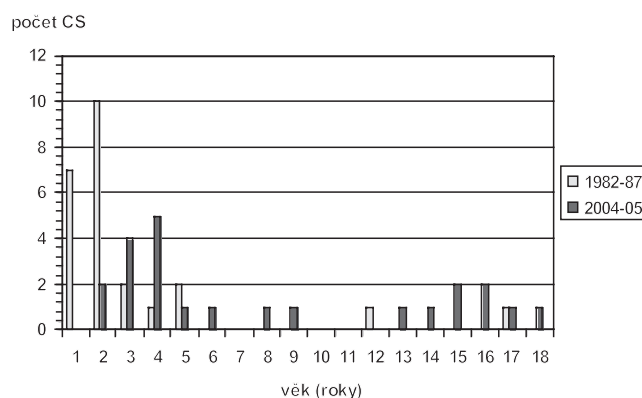
Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů 1982–1987 (I. soubor)

n ₁	biopsie	pohlaví	věk (měsíce)	dominující příznaky
1	31. 3. 82	Ž	18	průjmy
2	2. 4. 82	Ž	37	průjmy
3	5. 5. 82	Ž	8	průjmy
4	10. 9. 82	Ž	13	průjmy
5	28. 1. 83	Ž	34	průjmy
6	1. 7. 83	Ž	12	průjmy
7	2. 12. 83	Ž	13	průjmy
8	16. 3. 84	M	11	průjmy
9	16. 3. 84	M	6	průjmy
10	7. 9. 84	M	20	průjmy
11	11. 10. 84	Ž	38	průjmy
12	9. 11. 84	M	10	průjmy
13	7. 12. 84	M	213	pubertas tarda, poróza
14	8. 2. 85	Ž	27	průjmy
15	8. 3. 85	M	13	průjmy
16	29. 3. 85	M	27	průjmy
17	6. 9. 85	M	14	průjmy
18	2. 10. 85	M	146	průjmy
19	31. 1. 86	Ž	14	průjmy
20	14. 3. 86	Ž	9	průjmy
21	4. 4. 86	Ž	13	průjmy
22	10. 10. 86	M	15	průjmy
23	27. 2. 87	Ž	11	průjmy
24	8. 5. 87	Ž	14	průjmy
Σ	60 měsíců = 5 let	14 Ž 10 M	průměr: 30,666 = 2 roky 1 měsíc SD: 47,740	průjmy 23x

M – muž, Ž – žena



Graf 1. Rozdíl ve věkovém složení obou souborů (věk v měsících)



Graf 2. Věkové složení obou souborů (věk v letech)

ma Ferraris), která byla po perorální premedikaci dítěte benzodiazepiny pod rentgenologickou kontrolou zavedena per os do trávící trubice do oblasti duodenojejunálního přechodu. Zde byl odebrán vzorek sliznice.

Soubor II.

Charakteristiku tohoto komparativního souboru uvádíme v tabulce 2. Shromáždili jsme jej za 7 měsíců v letech 2004–2005 (tj. za dobu 8,6x kratší než soubor I.) a diagnostikovali podle revidovaných kritérií ESPGAN (4).

U dětí do 12 let byla provedena enterobiopsie stejnou metodou jako u souboru I. U dětí nad 12 let byl vzorek sliznice k histopatologickému vyšetření odebrán z postpapilárního duodena endoskopicky se stejnou premedikací jako v případě kapslové biopsie.

Dva pacienti tohoto souboru měli normální hladinu endomysialních protilátek ve třídě IgA (8,3 %) v důsledku nižší hladiny celkového IgA.

Použité statistické metody

Ke statistickému hodnocení byl použit χ^2 test.

VÝSLEDKY

Věkový rozdíl obou porovnávaných souborů v době stanovení diagnózy byl statisticky významný ($p < 0,01$) (graf 1 a 2).

Srovnání rozdílné klinické manifestace CS v obou souborech ve vztahu k výskytu průjmů (23 v souboru I. a 6 v souboru II.) ukazuje rovněž na statisticky vysoce významný rozdíl, $p < 0,01$.

Z tabulek 1, 2 a 3 je patrné, že v souboru I. převládá z klinických

Tab. 2. Charakteristika souboru pacientů 2004–2005 (II. soubor)

n ₂	biopsie	pohlaví	věk(měsíce)	sonda/ endoskopie	endomysium IgA	dominující příznak
1	30. 6. 04	M	215	e	+	malý vzrůst
2	1. 7. 04	Ž	35	s	+	neprospívání
3	1. 7. 04	M	40	s	+	průjmy
4	8. 7. 04	M	27	s	+	bratr celiakie
5	30. 7. 04	Ž	85	s	+	malý vzrůst
6	31. 8. 04	M	21	s	+	průjmy
7	16. 9. 04	Ž	23	s	-	neprospívání
					(hypo IgA)	
8	3. 10. 04	Ž	191	e	+	matka celiakie
9	5. 10. 04	M	191	e	+	diabetes mellitus
10	11. 10. 04	M	189	e	+	malý vzrůst
11	12. 10. 04	Ž	40	s	+	průjmy
12	8. 11. 04	Ž	171	e	+	anémie
13	9. 11. 04	Ž	31	s	+	průjmy
14	16. 11. 04	Ž	106	s	+	rec.bolesti břicha, sestra celiakie
15	23. 11. 04	M	45	s	-	neprospívání
					(hypo IgA)	
16	26. 11. 04	Ž	196	e	+	malý vzrůst, bratr celiakie
17	26. 11. 04	Ž	175	e	+	průjmy
18	26. 11. 04	M	34	s	+	průjmy
19	2. 12. 04	Ž	47	s	+	neprospívání, babička celiakie
20	3. 12. 04	Ž	42	s	+	rec.bolesti břicha
21	10. 12. 04	Ž	166	e	+	rec.bolesti břicha
22	18. 1. 05	M	45	s	+	neprospívání
23	26. 1. 05	Ž	60	s	+	rec.febrilie, arthralgie
24	28. 1. 05	M	65	s	+	malý vzrůst
Σ	7 měsíců	14 Ž 10 M	průměr: 91,791 = 7 roků 8 měs. SD: 68,624	19 s 5 e	22 + 2 - (hypo IgA)	průjmy 6 x příbuzní 4 x

M – muž, Ž – žena

Tab. 3. Gastrointestinální a extraintestinální klinická manifestace celiakie II. souboru

Symptomatologie	gastrointestinální	negastrointestinální	silentní
počet (%)	11 (46)	11 (46)	2 (8)

Tab. 4. Spektrum klinických příznaků a anamnestických údajů uvnitř II. souboru (u některých dětí se vyskytovalo více příznaků, eventuálně ve spojení s rodinnou zátěží)

Příznak	průměr	malý vzrůst	recidivující bolesti břicha	RA +	neprospívání	anémie	diabetes	jiné	silentní
počet (%)	6 (25)	5 (21)	5 (21)	5 (21)	4 (21)	1 (4)	1 (4)	2 (8)	2 (8)

manifestací téměř uniformně střevní symptomatologie, zatím co u souboru II. převládají extraintestinální manifestace CS.

Spektrum klinických příznaků a anamnestické údaje uvnitř souboru II. jsou uvedeny v tabulce 4. Nálezy potvrzují publikované

literární údaje o časté extraintestinální manifestaci CS a existenci určité skupiny pacientů s jasným histopatologickým nálezem, svědčícím pro CS, ale bez klinické symptomatologie. V souboru to jsou nejčastěji příbuzní, vyšetření v rámci rodinného skríninku.

DISKUZE

Otázka spouštěcích mechanismů klinické manifestace onemocnění a jeho symptomatologie je nejasná. Ve srovnání s heterozygoty byl prokázán dvacetinásobně vyšší výskyt CS u HLA-DQ2 homozygotů (5, 6). Tím bývá vysvětlováno i široké spektrum klinických manifestací CS – od oligosymptomatických až po „spící“ formy. Dalším faktorem, který je diskutován jako možná příčina či faktor ovlivňující výskyt a charakter manifestace CS, je výživa v kojeneckém věku.

Již před více než 20 roky byla publikována první retrospektivní studie, která srovnávala 216 dětí s CS a jejich zdravé sourozence. Bylo konstatováno čtyřikrát vyšší riziko rozvoje symptomů CS u dětí, které byly kojeny kratší dobu než 30 dní. Kojení zde bylo definováno jako exkluzivní výživa trvající alespoň 90 dní (7). V dalších retrospektivních studiích (8, 9) bylo publikováno, že pacienti s CS byli kojeni kratší dobu než komparativní zdravý kontrolní soubor. V jedné z nich (10) autoři prokazují statisticky významnější riziko rozvoje CS ve srovnání se stejně starými a pohlavím odpovídajícími kontrolami u dětí kojených (plně nebo s dokrmem kojeneckou formulí) dva a více měsíců podle retrospektivního dotazníkového průzkumu.

Z hlediska evidence based medicine stojí nejvýše studie Aschera (11), která srovnávala pacienty s CS a jejich sourozence, kteří byli nositeli genů vyjadřujících vnímavost vůči CS. Tato studie neprokázala statisticky významné rozdíly mezi trváním kojení a vznikem CS v obou souborech.

Předpokládaný protektivní mechanismus při kojení není známý, je však kalkulováno s tímto vlivem mateřského mléka (růstový faktor- β 1, sekreční IgA), o kterém se předpokládá, že působí i po skončení výživy kojením. Kromě toho se připisuje kojení i pozitivní vliv na správnou kolonizaci trávicí trubice.

V některých studiích je prokazováno, že požití množství konzumovaného glutenu zvyšuje riziko CS v období zavádění nemléčné stravy. Naopak není nacházeno spojení mezi dobou zavádění glutenu do výživy kojence a rizikem CS (12, 13).

Skutečný vliv kojenecké výživy na CS zatím zůstává kontroverzní. Validita dotazníkových retrospektivních studií je diskutabilní a navíc není jasné, zda všechny výše diskutované dietní vlivy neovlivňují pouze klinickou expresi CS. Není rovněž jasné, zda vztah mezi výživou kojením a sníženým výskytem CS je kauzální. Protektivní vliv by mohl být i nepřímý, protože kojení může modulovat a odsunovat zavedení lepku do výživy, redukovat tak jeho množství v kojenecké výživě, a tím moderovat projevy CS (7, 9, 12).

K otázce vlivu kojení na vznik CS lze tedy konstatovat, že vliv kojenecké výživy na vznik CS není jednoznačně prokázán (11, 14) především proto, že závěry jsou vyvozovány na základě retrospektivních dotazníkových studií s různě dlouhým odstupem od sledovaného období a tudíž problematickou validitou získaných údajů, většinou s porovnáním kontrolních skupin, kde není definována jejich genetická dispozice k CS. Tento nedostatek mohou odstranit jedině prospektivní studie s definovanou genetickou predispozicí, které budou alespoň na úrovni dosažitelných poznatků.

Jedinou prospektivní studií ve vztahu k manifestaci CS v kojeneckém věku a vztahu výživy je Norrisova práce (15), která navazuje na předchozí sdělení téhož autora (16) a používá část probandů ze studie (DAISY), tj. s HLA-DR3 nebo HLA-DR4 pozitivní alelou, nebo s příbuzným prvním řádu s diabetes mellitus 1. typu. U dětí s histologicky prokázanou CS bylo prokázáno zvýšené riziko CS u dětí, které dostávaly pšenici, žito a ječmen v prvních třech měsících života (3, tj. 12 % CS pozitivní vs. 40, tj. 3 % CS negativní) a rovněž u dětí, kterým byly nabízeny uvedené obiloviny od sedmého měsíce výše (19, tj. 76 % CS pozitivní vs. 912, tj. 59 %

CS negativní), ve srovnání s dětmi, které dostaly rizikové prolaminy v období mezi 4.–6. měsícem. Průměrná doba sledování byla 4,8 roku. Nebyl prokázán protektivní efekt kojení.

ZÁVĚR

Mohlo by existovat „bezpečné okno“ expozici glutenu, mimo nějž se zvyšuje riziko CS u vnímavých dětí. Vysvětlení, proč je pozdější expozice glutenu spojená s CS, je obtížnější. Podle Ivarsonové (12) při prvním podání glutenu dítěti v pozdějším věku je vyšší nálož glutenu. Údaje z prospektivní studie svědčí pro to, že kojení starší sedmi měsíců dostávali gluten častěji než děti exponované dříve.

Nejednoznačné závěry diskutovaných studií ukazují na nutnost široce založené prospektivní longitudinální studie, která by vnesla více světla do interakce dietních faktorů (kojení, čas a množství podaných prolaminů) s nezralým imunitním systémem dítěte a s genetickou predispozicí pro rozvoj CS.

Z hlediska praktických doporučení pro výživu kojence s ohledem na možný rozvoj CS není důvod měnit stávající doporučení, podle kterých je doporučeno kojit co nejdéle a zavádět komplementární výživu (nemléčné porce) v období kolem konce 6. měsíce, ne však před 4. měsícem života dítěte (17–19). Zdá se, že začíná-li se lepek podávat, je výhodnější nabízet ho v době, kdy je dítě ještě kojeno (9).

Zkratky

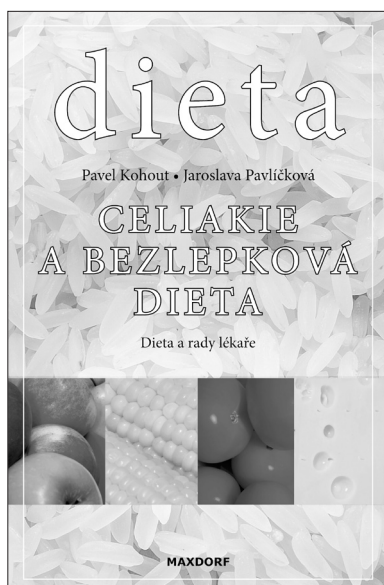
CS – celiakální sprue

ESPGAN – Evropská společnost pro dětskou gastroenterologii a výživu

LITERATURA

1. **Farrell, R. J., Kelly, C. P.:** Celiac sprue. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, s. 180-188.
2. **Fasano A., Berti I., Gerarduzzi, T. et al.:** Prevalence of celiac disease in „at-risk“ and „non- at risk“ population in the United States: a large multicenter study. *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163, s. 286-292.
3. **Meuwisse, G. V.:** Diagnostic criteria in celiac disease. *Acta Paediatr. Scand.*, 1970, 59, s. 461-463.
4. **Walker-Smith, J. A., Guandalini, S., Schmitz, J. et al.:** Revised criteria for the diagnosis of celiac disease: report of working group ESPGAN. *Arch. Dis. Child.*, 1990, 65, s. 909-911.
5. **Congia, M., Cucca, F., Frau, F. et al.:** A gene dosage effect of the DQA1*0501/DQB1*0201 allele combination influences the clinical heterogeneity of celiac disease. *Hum. Immunol.*, 1994, 40, s. 138-142.
6. **Bao, F., Yu, L., Babu, S. et al.:** One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes have celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies. *J. Autoimmun.*, 1999, 13, s. 143-148.
7. **Auricchio, S., Follo, D., de Ritus, G. et al.:** Does Breast Feeding Protect Against the Development of Clinical Symptoms of Celiac Disease in Children? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1983, 2, s. 428-433.
8. **Greco, L., Auricchio, M., Grimaldi, M.:** Case Control Study of Nutritional Risk Factors in Celiac Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1988, 7, s. 395-399.
9. **Falth-Magnusson, K., Frantzen, L., Jansson, G. et al.:** Infant feeding history show distinct differences between Swedish celiac and reference children. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1996, 7, s. 1-5.
10. **Peters, U., Schneeweiss, S., Trautwein, E. A., Erbersdobler, H. F.:** A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease. *Ann. Nutr. Metab.*, 2001, 4, s. 135-142.
11. **Ascher, H., Krantz, I., Rydberg, L. et al.:** Influence of infant feeding and gluten intake on celiac disease. *Arch. Dis. Child.*, 1977, 76, s. 113 až 117.
12. **Ivarson, A., Hernell, O., Stendlund, H., Persson, L. A.:** Breast-feeding protects against celiac disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, 5, s. 914 až 921.

13. **Weile, B., Cavell, B., Nivenius, K., Krasilnikoff, P. A.:** Striking differences in the incidence of childhood celiac disease between Denmark and Sweden: a plausible explanation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1995, 21, s. 64-68.
14. **Mäki, M., Holm, K., Aster, H., Greco, L.:** Factor affecting clinical presentation of coeliac disease. In: Auricchio, S., Visakorpi, S. ed.: *Food Intolerancies, 1: Epidemiology of Coeliac Disease*. Basel, Karger, 1992s. 76-82.
15. **Norris, J. M., Barriga, K., Hoffenberg, E. J. et al.:** Risk of Celiac Disease Autoimmunity in Timing of Gluten Introduction in the Diet of Infants at Increased Risk of Disease. *JAMA*, 2005, 19, s. 2343-2351.
16. **Norris, J. M., Barriga, K., Klingensmith, G. et al.:** Timing of Initial Exposure in Infancy and Risk of Islet Autoimmunity. *JAMA*, 2003, 13, s. 1713-1720.
17. **Michaelsen, K. F., Weaver, L., Branca, F., Robertson, A.:** Feeding and nutrition of infants and young children. *Guidelines for the WHO European region*, Kodaň, WHO, 2000.
18. **Gartner, L. M., Mortin, J., Lawrence, R. et al.:** Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*, 2005, 2, s. 496-506.
19. **Frühauf, P.:** Komplementární výživa kojenců a batolat. *Pediatricie po promoci*, 2004, 2, s. 42-45.



CELIAKIE A BEZLEPKOVÁ DIETA (3. vyd.)

Pavel Kohout, Jaroslava Pavlíčková

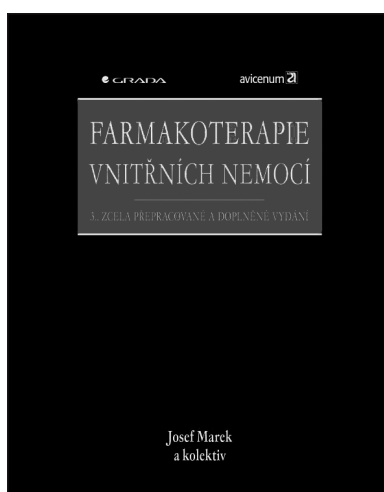
Druhý titul z edice *Dieta* a rady lékaře přináší pacientům informace o celiakii, jejím výskytu, diagnostice a léčbě, dále o potravinách vhodných a nevhodných při tomto onemocnění.

Kniha obsahuje okolo 100 receptů, doplněné o energetickou hodnotu a obsah hlavních živin v jednotlivých potravinách a připravovaných jídel.

Vydal Maxdorf v roce 2006, edice Dieta a rady lékaře.

ISBN 80-7345-070-4, formát A5, brož., 176 str., cena 147 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, mail: nts@cls.cz



FARMAKOTERAPIE VNITŘNÍCH NEMOCÍ 3. zcela přepracované a doplněné vydání

Josef Marek a kolektiv

Jde o třetí přepracované a doplněné vydání zásadní publikace zajímavící celou lékařskou veřejnost. Rychlý vývoj nových léků, ale často návrat ke starým osvědčeným medikamentům vyžadoval od velkého kolektivu autorů, vybraných nejlepších odborníků v oboru pod vedením prof. MUDr. Josefa Marka, DrSc. ohromného úsilí zvládnout obrovský objem informací a dát je do stručného a přehledného textu. Proti minulému vydání byl text rozšířen o kapitoly toxikologie a v kapitole o antibiotické léčbě o antivirologika. Lékařům všech odborností se nabízí mít na stole ucelenou publikaci se všemi potřebnými informacemi z farmakoterapie.

Vydala Grada Publishing v roce 2005, ISBN 80-247-0839-6, kat. číslo 1185, R4, pevná vazba, 776 str., cena 990 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

PŮVODNÍ PRÁCE

Hereditární formy kolorektální adenomatózní polypózy

Kohoutová M., Štekrová J., Šulová M., Zídková K., ¹Kleibl Z., Vandrovcová J.,
Kebrdlová V., Kotlas J., ²Jirásek V.¹Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha¹Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK, Praha²IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Hereditární formy kolorektální adenomatózní polypózy jsou predispozicí pro vznik kolorektálního karcinomu. Mezi nejvíce studované syndromy patří familiární adenomatózní polypóza, podmíněná zárodečnými mutacemi v genu *APC* a nedávno definovaná autozomálně recesivně dědičná forma polypózy, podmíněná zárodečnými mutacemi v genu *MYH*. Cílem práce je stanovení genetických příčin kolorektální polypózy, určení frekvence a typu kauzálních zárodečných mutací v genu *APC* a *MYH* v souboru rodin s výskytem kolorektální polypózy v české populaci a jejich korelace s fenotypem.

Metody a výsledky. Vyšetření genu *APC* bylo provedeno v souboru 103 probandů postižených FAP metodou detekce zkráceného proteinu a denaturační gradientové elektroforézy. Vyšetření genu *MYH* bylo provedeno v souboru 60 nepříbuzných pacientů, u nichž nebyla standardními metodami zachycena zárodečná mutace v genu *APC*. Mutační analýza byla provedena metodou DHPLC (Denaturing High Performance Liquid Chromatography). V obou případech byly zachycené mutace identifikovány sekvenací příslušných úseků genů. Celkem bylo zachyceno 51 zárodečných mutací v genu *APC* u 72 probandů, což představuje přibližně 70% záchyt mutací (69,9 %), z toho 31 dosud nepopsaných mutací, unikátních pro českou populaci. Molekulárně genetická analýza genu *MYH* v souboru 60 probandů odhalila 15 variací v sekvenci DNA (25 %), z toho dva pacienty (3,3 %), kteří byli složenými heterozygoty pro nejčastější varianty p.Y165C a p.G382D a 13 polymorfismů nebo intronických změn (21,7 %), z toho 5 nově popsanych.

Závěry. Spektrum mutací v genu *APC* se v české populaci neliší od zahraničních údajů, zatímco význam změn nalezených v genu *MYH* je předčasně posuzovat. Význam práce spočívá zejména v možnosti časně presymptomatické diagnostiky onemocnění u jedinců v 50% riziku onemocnění a v možnosti diferenciální DNA diagnostiky mezi jednotlivými typy hereditárních forem kolorektální polypózy.

Klíčová slova: familiární adenomatózní polypóza, gen *APC*, gen *MYH*, mutační analýza.

ABSTRACT

Kohoutová M., Štekrová J., Šulová M. et al.: Hereditary Forms of Colorectal Adenomatous Polyposis

Background. Hereditary colorectal adenomatous polyposis syndromes are a predisposition to colorectal carcinoma development. The familial adenomatous polyposis is the most common analyzed syndrome that results from germ-line mutations in the *APC* gene. In addition to, the autosomal recessive form of polyposis has been recently reported. This disease is caused by germ-line mutations in the base excision repair *MYH* gene. The goal of this study is the identification of genetic causes of the colorectal polyposis, the determination of the frequency and type of the *APC* and *MYH* germ-line mutations in the set of families with colorectal polyposis in Czech population.

Methods and Results. The set of 103 probands with FAP was screened for germ-line *APC* mutations using the Protein Truncation Test and Denaturing Gradient Gel Electrophoresis. The *MYH* mutational screening was performed on 60 unrelated patients without detected *APC* mutations using the Denaturing High Performance Liquid Chromatography. Automated sequencing was carried out to identify found mutations. Totally, the 51 germ-line *APC* mutations (69,9 %) are reported in the set of 72 probands including 31 novel mutations unique for Czech population. Molecular genetic analysis of the *MYH* gene revealed 15 DNA variations (25 %) including two patients identified as p.Y165C/p.G382D compound heterozygotes (3,3 %) and 13 polymorphisms or intronic changes (21,7 %). The novel variants were detected in the 5 patients.

Conclusion. Present study reflects the extremely heterogenous spectrum of the *APC* mutations in Czech population and confirms the previously reported data. However, the changes found in the *MYH* gene still need more extensive studies. Our results are important for genetic counselling and further clinical management among at-risk family members. It also enables distinction among different types of the colorectal polyposis.

Key words: familial adenomatous polyposis, *APC* gene, *MYH* gene, mutational analysis.

Ko.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 475–479.

Výskyt kolorektálních adenomatózních polypů může mít sporadický, familiární nebo hereditární charakter, v každém případě však představuje riziko pro vznik kolorektálního karcinomu. Hereditární formy kolorektálního karcinomu (KRK) tvoří přibližně 20 % všech případů KRK. Mezi dosud nejvíce studované syndromy patří familiární adenomatózní polypóza (FAP) a hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC). Výzkum těchto syndromů umožnil identifikaci a charakteristiku genů zodpovědných za kolorektální karcinogenezi nejen hereditárních, ale i sporadických forem onemocnění. Znalost molekulárně genetické podstaty onemocnění umožňuje provádět presymptomatickou diagnostiku na úrovni DNA a na jejím podkladě vypracovat preventivní a léčebnou strategii.

Familiární adenomatózní polypóza (FAP, MIM#175100) je všeobecně pokládána za autozomálně dominantně dědičnou predispozici pro vznik KRK. Výskyt onemocnění je v české populaci odhadován na 1/5000–7500 jedinců. Frekvence onemocnění je v populaci udržována častými mutacemi *de novo*. FAP se vyskytuje ve dvou formách. Klasická forma je charakterizovaná výskytem stovek až tisíců adenomatózních polypů v tlustém střevě a rektu a časným nástupem onemocnění (2. dekáda života). V některém z velkého množství kolorektálních polypů se postupně vyvíjejí adenokarcinomy. Charakteristický je výskyt řady extrakolických projevů (1), mezi něž patří vrozená hypertrofie pigmentového epitelu retiny (CHRPE), výskyt polypů v duodenu, výskyt desmoidních tumorů, epidermoidních cyst, osteomů a vzácný není ani výskyt hepatoblastomu. CHRPE se vyskytuje přibližně u 80 % pacientů a je proto důležitým diagnostickým faktorem. Jeho výskyt závisí na lokalizaci zárodečné mutace v genu *APC*, a proto absence tohoto projevu nevylučuje onemocnění FAP. Atenuovaná forma (AFAP) je charakterizovaná menším počtem polypů (<100) a pozdějším nástupem onemocnění, riziko vzniku karcinomu je však rovněž vysoké.

Příčinou FAP jsou zárodečné mutace v genu *APC* (adenomatous polyposis coli). I přes značnou variabilitu ve fenotypu postižených je onemocnění vysoce penetrantní a k jeho rozvoji dojde téměř u 100 % nosičů mutace. V rodinách s výskytem FAP je proto zásadní včasná diagnóza u osob v 50% riziku vzniku onemocnění a následné zákroky preventující vznik KRK. Somatické mutace v genu *APC* byly identifikovány přibližně u 80 % sporadických KRK. V obou případech hrají mutace v genu *APC* významnou úlohu v iniciaci mnohastupňového procesu kolorektálního karcinogeneze.

Gen *APC* je tumor supresorový gen, lokalizovaný na chromozómu 5(q21) (2) a identifikovaný pozičním klonováním lokusu FAP (3, 4). Kódující sekvenci genu tvoří 15 exonů, přičemž 15. exon je největším dosud známým exonem v genomu člověka. K inaktivaci genu jsou nezbytné mutace v obou jeho alelách. V případě hereditární formy KRK je jedna z mutací genu *APC* zděděna od jednoho z rodičů (zárodečná mutace). Druhá alela je zmutována v epiteliálních buňkách střeva (somatická mutace). Sporadické KRK mají obě alely genu mutované na somatické úrovni. V genu *APC* bylo dosud identifikováno více než 1400 zárodečných a somatických mutací, které mají za následek vznik nefunkčního proteinu (5). Gen *APC* kóduje protein APC, který je přítomen v buňkách mnoha tkání. Tento protein je součástí evolučně velmi staré signální dráhy (Wnt dráha). Jeho klíčovou úlohou je regulace hladiny β -kateninu v cytoplazmě. V důsledku inaktivace proteinu APC dochází k hromadění β -kateninu v cytoplazmě a posléze k jeho transportu do jádra. Zde v komplexu s dalšími faktory (TCF – T cell factors, LEF – lymphoid enhancer factor) aktivuje transkripci cílových genů (protoonkogen *c-myc*, cyklin D1 a další), které regulují průběh buněčného cyklu. Protein APC se účastní i regulace buněčné migrace, buněčné adheze a stability mikrotubulárního cytoskeletu, průběhu buněčného cyklu, segregace chromozómů a apoptózy (6).

FAP A HETEROGENITA

Přes intenzivní mutační analýzu je zárodečná mutace v genu *APC* zachycena u 60–80 % rodin s výskytem FAP. Přibližně ve 20–40 % rodin s klinickými příznaky FAP není standardními metodami mutační analýzy molekulárně genetická příčina odhalena. Vysvětlení může spočívat v přítomnosti rozsáhlých submikroskopických delecí celého genu nebo jeho částí (7, 8), které standardními metodami mutační analýzy nejsou zachyceny, nebo mutacemi v regulačních oblastech genu. Vyloučit však nelze ani účast mutací v dalším dosud neidentifikovaném genu(ech).

Možnost účasti dalšího genu při vzniku onemocnění byla v poslední době podpořena nálezy ve skupině pacientů s výskytem tzv. „mnohočetných adenomů“. Termín mnohočetné adenomy vyjadřuje skutečnost, kdy počet polypů v kolorektu kolísá v rozmezí mezi 3 až 100 a je tedy podstatně menší než u klasické formy FAP. Pacienti vykazují mírnější fenotyp, často jsou jedinými postiženými v rodině a nemusí u nich být nalezena zárodečná mutace v genu *APC* (7). V této skupině pacientů je třeba v rámci diferenciální diagnostiky uvažovat o AFAP, ale i HNPCC nebo o nově nedávno identifikované dědičné formě polypózy. Nedávné studie ukázaly, že u části těchto pacientů se vyskytuje dosud neuvažovaný typ poruchy v opravných systémech DNA. Týká se zárodečných mutací v genu *MYH* (MutY homolog *Escherichia coli*), které jsou příčinou autozomálně recesivně (AR) dědičné formy polypózy (9–11). Gen *MYH*, lokalizovaný na chromozóm 1p34.3–1p32.1, je součástí opravného systému buňky zajišťujícího básovou excizní opravy (BER – base excision repair). Tento opravný systém hraje důležitou úlohu při opravě mutací způsobených oxidačními produkty, které vznikají v průběhu aerobního metabolismu. Nejstabilnějším produktem oxidačního poškození DNA je 8-oxoG (8-oxo-7,8,-dihydroxy-2'-deoxyguanosine), který se místo s cytosinem páruje s adeninem a vede k záměně bází G:C→T:A. Nádory postižených pacientů vykazují tento typ somatické mutace v genu *APC*, což vysvětluje přítomnost příznaků podobných FAP nebo AFAP. Produktem genu *MYH* je adenin specifická DNA glykosyláza, která odstraňuje nesprávně spárovaný adenin z vazby na 8-oxoG. Součástí opravného systému BER jsou ještě další dva enzymy MTH1 a OGG1, které působí současně a preventují mutagenézi indukovanou 8-oxoG.

Z uvedených důvodů vyplývá význam molekulárně genetického testování jedinců jak s velkým, tak s malým počtem kolorektálních adenomatózních polypů včetně sporadicky se vyskytujících polypů. AR typ dědičnosti onemocnění, který je podmíněn nálezem bialelických zárodečných mutací v genu *MYH* vysvětluje výskyt onemocnění i ve skupině pacientů s negativní rodinnou anamnézou. Diferenciálně diagnostický význam molekulárně genetického testování možných zúčastněných genů v postižené rodině je nesporný z hlediska včasné presymptomatické DNA diagnostiky osob v riziku vzniku onemocnění s možností včasných preventivních zásahů.

Cílem práce je stanovení genetických příčin kolorektální polypózy, určení frekvence a typu kauzálních zárodečných mutací v genu *APC* a *MYH* v souboru rodin s výskytem kolorektální polypózy v české populaci. Důležitým výstupem je umožnění presymptomatické DNA diagnostiky onemocnění u příbuzných, dosud klinicky nepostižených příslušníků rodin a možnost provádění diferenciální DNA diagnostiky.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Záchyt zárodečných mutací v genu *APC*

Pacienti: Stávající soubor pacientů tvoří 180 rodin s výskytem kolorektální polypózy. Do studie bylo zahrnuto 103 nepříbuzných probandů s jednoznačně diagnostikovanou FAP. Pacienti, kteří pocházejí z různých zdra-

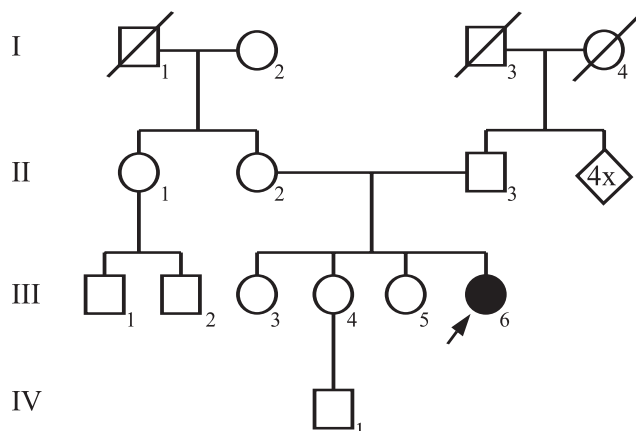
votnických zařízení v České republice, jsou doporučeni k vyšetření na základě koloskopických nálezů nebo pozitivní rodinné anamnézy. Před genetickým testováním podepisují poučený souhlas s molekulárně genetickým vyšetřením.

Metody: DNA byla izolována z leukocytů periferní krve (12), amplifikována polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) s využitím série překrývajících se oligonukleotidových primerů obohacených o GC sekvence tak, aby vyšetření pokrylo celou oblast genu *APC*. Následovala mutační analýza metodou DGGE (denaturing gradient gel electrophoresis) (13, 14) a PTT (protein truncation test) (15). Finálním krokem byla identifikace zachycené mutace pomocí sekvenace na genetickém analyzátoru ABI Prism™ 310.

Záchyt zárodečných mutací v genu *MYH*

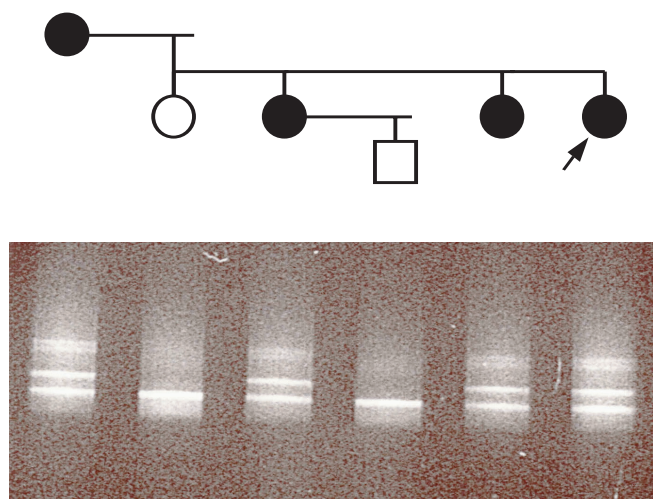
Pacienti: Do studie bylo prozatím zařazeno 60 nepříbuzných pacientů, u nichž nebyla standardními metodami mutační analýzy zachycena zárodečná mutace v genu *APC*. V této skupině bylo vyšetřeno 34 pacientů s mnohočetnými kolorektálními adenomy (3–100) a 26 pacientů s klasickou formou FAP (>100 polypů).

Metody: DNA byla izolována z leukocytů periferní krve (12) a amplifikována (PCR). Mutační analýza byla provedena metodou DHPLC (denaturing high performance liquid chromatography) s využitím systému WAVE (transgenomic). Typ mutace a její přesná lokalizace byla určena následnou sekvenací na genetickém analyzátoru ABI Prism™ 310.



Obr. 1. Rodokmen rodiny před provedením molekulárně genetického vyšetření

Jedinou postiženou v rodině je probandka (III/6) (karcinom coeka).

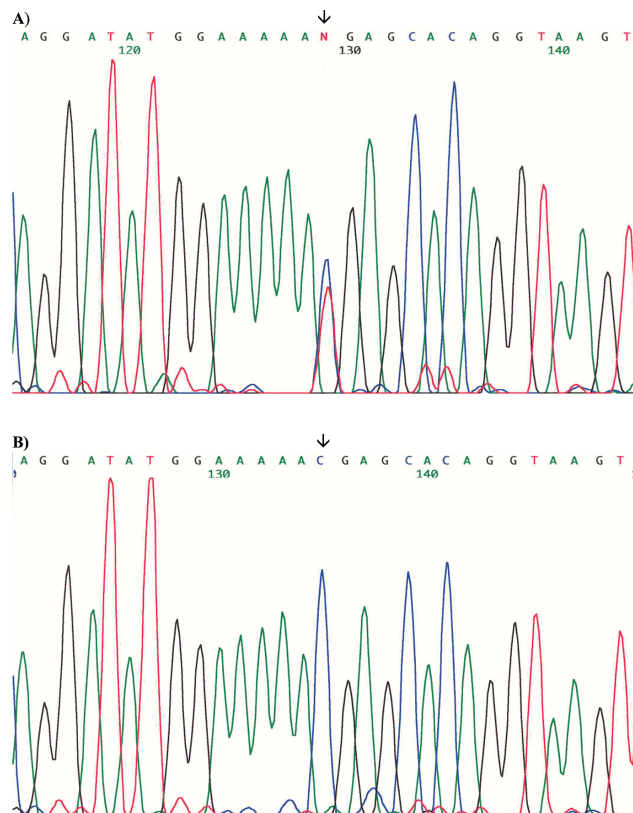


Obr. 2. Vyšetření členů rodiny metodou DGGE

Mutace nalezena u matky (II/2) a dvou sester (III/4, III/5) probandky (III/6). Třetí sestra (III/3) a syn (IV/1) jedné z postižených sester nejsou nositeli mutované alely.

VÝSLEDKY

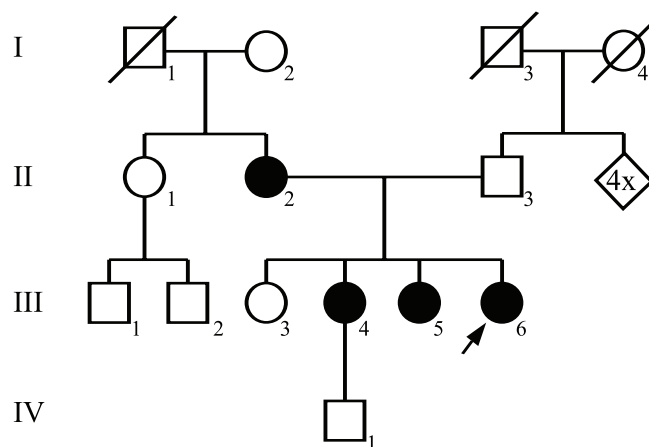
V souboru 103 probandů bylo identifikováno celkem 51 zárodečných mutací v genu *APC* u 72 probandů, což představuje přibližně 70% záchyt mutací (69,9%). Z toho bylo ve skupině 33 probandů zachyceno 31 dosud nepopsaných mutací, unikátních pro



Obr. 3. Identifikace mutace sekvenací

A. Probandka III/6 s prokázanou mutací (šipka) c.637CT (p.Arg213X), jejímž výsledkem je vznik stop kodonu a zkráceného proteinu APC.

B. Syn (IV/1) postižené sestry probandky, který je v 50% riziku onemocnění. Nosičství mutace je vyloučeno.



Obr. 4. Rodokmen rodiny po provedením molekulárně genetického vyšetření probandky a jejích příbuzných

Nositelkami mutace jsou probandka (III/6), matka (II/2) a dvě sestry (III/4, III/5) probandky. Mutace byla vyloučena u sestry (III/3) probandky a syna (IV/1) postižené sestry (III/4) probandky. Výsledky jsou v souladu s nálezem koloskopického vyšetření.

českou populaci. Zbytek, tj. 20 mutací zachycených ve skupině 39 probandů, tvoří zárodečné mutace již dříve popsané jinými autory. Mutace byly nalezeny převážně v části 5' genu *APC*: 30 mutací (41,7 %) bylo zachyceno v exonech 1–14 a 42 mutací (58,3 %) v exonu 15. Nejčastěji se vyskytující mutace, delece 5 bp (bp - base pair) v kodonu 1309, byla zachycena v 7 případech (9,7 %) a delece 5 bp v kodonu 1061 ve 3 případech (4,2 %). Relativně vyšší frekvence mutací byla zjištěna v kodonu 935 (5,5 %), 541 (4,2 %) a 213 (4,2 %). Prediktivní testování bylo provedeno u 188 příbuzných v riziku, mutace byla potvrzena v 74 případech a vyloučena u 114 jedinců.

Závažnost molekulárně genetického testování v diferenciální diagnostice vyplývá z příkladu jedné z mnoha rodin vyšetřovaných v naší laboratoři (16). Dvacetiletá probandka byla vyšetřena pro nevyrazné bolesti v pravém hypogastriu. Vyšetřením byla zjištěna rezistence v oblasti coeka a colon ascendens, potvrzena diagnóza karcinomu coeka a poté provedena pravostranná hemikolektomie. Vzhledem k časnému nástupu onemocnění a pravostranné lokalizaci nádoru byla probandka doporučena k molekulárně genetickému vyšetření s podezřením na HNPCC. Rodinná anamnéza nenavštěvovala žádné hereditární formy KRK, v době vyšetření byla pacientka jedinou postiženou v rodině (obr.1). Vyšetření genů *MLH1* a *MSH2*, jejichž zárodečné mutace jsou příčinou HNPCC, neodhalilo žádné změny v sekvenci DNA. Ze zprávy patologa vyplynulo, že v resektátu střeva byly zjištěny ojedinělé drobné polypy a na tomto základě byla provedena mutační analýza genu *APC*. Výsledkem byl nálezný zárodečné mutace typu substituce v kodonu 213 (exon 5) (c.637C>T) (obr.2, 3), která měla za následek vznik terminačního kodonu, předčasné ukončení translace a vznik zkráceného a tudíž nefunkčního proteinu APC. Po tomto nálezu byly vyšetřeny vzorky DNA příbuzných probandky (matka II/2, sestry III/3, III/4, III/5 a syn IV/1) s tímto výsledkem (obr. 4): Kauzální mutace byla potvrzena u sester III/4 (27 let), III/5 (23 let) a matky II/2 (49 let), vyloučena u sestry III/3 a syna IV/1 (6 let) postižené sestry probandky. Následná koloskopická vyšetření příbuzných potvrdila výsledky molekulárního testování.

Molekulárně genetická analýza genu *MYH* v souboru 60 probandů odhalila 15 variací v sekvenci DNA (25 %), z toho dva pacienty (3,3 %), kteří byli složenými heterozygoty pro nejčastější dosud popsané varianty p.Y165C a p.G382D, které jsou příčinou kolorektální polypózy. Fenotypy těchto pacientů odpovídaly AFAP a v jejich rodinné anamnéze nebyl výskyt KRK nebo mnohočetných adenomů zaznamenán. Kromě toho bylo zjištěno 13 polymorfismů nebo intronických změn (21,7 %), z toho 5 nově popsaných genetických alterací (8,3 %), nacházejících se převážně v intronech genu *MYH*.

DISKUZE

Práce je výsledkem více než dvanáctiletého studia mutačního spektra v populaci českých pacientů postižených FAP, AFAP nebo s výskytem mnohočetných adenomů (17, 18). Potvrzuje extrémně různorodé spektrum zárodečných mutací v genu *APC*. Rutinní techniky zachytu mutací nejsou úspěšné přibližně u 30 % pacientů s klasickou formou FAP a u 90 % pacientů s AFAP/mnohočetnými adenomy. To může být způsobeno velkými submikroskopickými delecemi genu *APC*, přítomností mutací, které ovlivňují expresi alely, nebo mutacemi v dalších kandidátních genech. Spektrum mutací v genu *APC* se v české populaci neliší od zahraničních údajů, stejně tak i zde je velká variabilita ve fenotypu, a to i u jedinců s identickou mutací dokonce i v rámci jedné rodiny. Tyto výsledky dokazují, že výsledný genotyp může být ovlivněn faktory vnějšího i vnitřního

prostředí včetně možnosti účinku modifikujících genů genetického pozadí.

Význam práce spočívá zejména v možnosti časně presymptomatické diagnostiky onemocnění u jedinců v riziku onemocnění a v možnosti diferenciální DNA diagnostiky mezi jednotlivými typy hereditárních forem kolorektální polypózy. Nositelé zárodečných mutací v těchto genech jsou pravidelně sledováni a koloskopicky vyšetřováni na gastroenterologických odděleních a na základě klinického obrazu jsou včas provedeny preventivní zákroky vzniku KRK (kolektomie). Jedinci, u nichž je nosičství patologické alely vyloučeno, mohou být z tohoto programu vyňati. Přesto, že možnost presymptomatického testování příbuzných postiženého jedince má nesmírný význam a je známo, že existují korelace mezi genotypem (typem a lokalizací mutace) a fenotypem, fakt vysoké variability fenotypu neumožňuje predikovat přesnější prognózu onemocnění.

Práce potvrzuje nedávný poznatek, že bíaleické zárodečné mutace v genu *MYH* mohou způsobit fenotyp mnohočetných adenomů a že tato forma polypózy se dědí autozomálně recesivně a může být považována za atenuovanou formu FAP. Podobné úvahy lze zaznamenat i v souvislosti s familiárním a sporadickým výskytem KRK, přičemž účast dalších, dosud neidentifikovaných genů, nelze vyloučit. Je prozatím předčasné posuzovat význam dalších nalezených změn v genu *MYH*, ať již popsaných, nebo nově zjištěných. Vyžadují podrobnější analýzu včetně korelace s klinickými projevy. Přesto jsou již nyní významnou součástí presymptomatické diagnostiky.

Kromě praktického výstupu mají výsledky prací, které se zabývají molekulárně genetickou analýzou hereditárních forem KRK, význam i v poznání mechanismu kolorektální karcinogeneze u sporadicky se vyskytujících KRK. V současné době se uvažuje o několika cestách vzniku a vývoje kolorektálního karcinomu:

1) Příčinou jsou somatické mutace v genu *APC* (přibližně 80 % sporadických KRK), které iniciují mnohastupňový proces karcinogeneze, následovány mutacemi v protoonkogenu *K-ras*, alelickou ztrátou oblasti chromozómu 18q, v některých případech mutacemi v genu *SMAD4* a mutacemi v genu *p53*. Tyto nádory se vyznačují chromozomální nestabilitou – CIN+ (chromosomal instability), neboť je u nich zjišťován aneuploidní nebo polyploidní karyotyp (19).

2) Přibližně v 15 % sporadických KRK spočívá příčina v mutacích genů *MMR* (mismatch repair geny), které jsou zodpovědné za opravy chybných zařazení nukleotidů v průběhu replikace DNA. Tyto nádory se vyznačují nestabilitou v počtu repetitivních sekvencí DNA, zvaných mikrosatelity (MSI – microsatellite instability), jsou MSI-H (high). Nevyznačují se chromozomální nestabilitou (CIN-), neboť jejich karyotyp je většinou diploidní. Příčinou bývá často vysoká metylace CpG ostrůvků v promotoru *MMR* genu, která potlačí transkripci genu (20).

3) Třetí, avšak velmi diskutabilní skupinu tvoří KRK, které nevykazují mikrosatelitovou nestabilitu, nebo je velmi nízká – nádory MSS (microsatellite stable), MSI-L (low). Některé práce uvádějí, že tvoří samostatnou skupinu se specifickými molekulárními charakteristikami, jiné práce to popírají (20).

4) Zdá se, že MAP (*MYH* associated polyposis) (19) karcinogeneze je odlišná od předchozích, avšak s některými rysy, které jsou charakteristické pro obě předchozí skupiny. Nádory se vyznačují vysokou frekvencí mutací v genu *APC*, relativně vysokou frekvencí mutací v genech *K-ras* a ztrátou heterozygoty v oblasti 18q, podobně jako nádory první skupiny (CIN+), avšak jsou téměř diploidní (CIN-) jako nádory druhé skupiny (MSI+).

Hypoteticky se zdá, že kolorektální karcinomy mají vždy jeden typ nestability: CIN, MSI nebo BER. Potvrzení této představy však vyžaduje další hlubší analýzu.

Zkratky

APC	– adenomatous polyposis coli
AFAP	– atenuovaná forma familiární adenomatózní polypózy
BER	– base excision repair
CHRPE	– vrozená hypertrofie pigmentového epitelu retiny
CIN	– chromosomal instability
DGGE	– denaturing gradient gel electrophoresis
DHPLC	– denaturing high performance liquid chromatography
FAP	– familiární adenomatózní polypóza
HNPCC	– hereditární nepolypózní kolorektální karcinom
KRK	– kolorektální karcinom
LEF	– lymphoid enhancer factor
MAP	– MYH associated polyposis
MLH1	– mismatch repair geny
MMR	– mismatch repair geny
MSI	– microsatellite instability
MSH2	– mismatch repair geny
MTH1	– enzym systému BER
MYH	– MutY homolog <i>Escherichia coli</i> (gen)
OGG1	– enzym systému BER
PCR	– polymerázová řetězová reakce
PTT	– protein truncation test
TCF	– T cell factors

LITERATURA

- Jirásek, V.:** Vyšetřování u familiární adenomatózní polypózy. Vnitř. Lék., 2002, 48, s. 552-555.
- Bodmer, W. F., Bailey, C. J., Bodmer, J. G. et al.:** Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. Nature, 1987, 328, s. 614-616.
- Groden, J., Thliveris, A., Samowitz, W. S. et al.:** Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. Cell, 1991, 66, s. 589-600.
- Kinzler, K. W., Nilbert, M. C., Vogelstein, B. et al.:** Identification of FAP locus genes from chromosomes 5q21. Science, 1991, 253, s. 661-665.
- Soussi, T.:** 1999. Available at: <http://perso.curie.fr/Thierry.Soussi/APC.html>
- Fearnhead, N. S., Britton, M. P. and Bodmer, W. F.:** The ABC of APC. Hum. Mol. Genet., 2001, 10, s. 721-733.
- Sieber, O. M., Lamlum, H., Crabtree, M. et al.:** Whole-gene APC deletions cause classical familial adenomatous polyposis, but not attenuated polyposis or „multiple“ colorectal adenomas. Proc. Natl. Acad. Sci., 2002, 99, s. 2954-2958.
- Michils, G., Tejpar, S., Thoelen, R. et al.:** Large Deletions of the APC Gene in 15% of Mutation-Negative Patients with Classical Polyposis (FAP): A Belgian Study. Hum. Mutat., 2005, 25, s. 125-134.
- Al-Tassan, N., Chmiel, N. H., Maynard, J. et al.:** Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. Nat. Genet., 2002, 30, s. 227-232.
- Jones, S., Emmerson, P., Maynard, J. et al.:** Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C→T:A mutations. Hum. Mol. Genet., 2002, 11, s. 2961 až 2967.
- Sieber, O. M., Lipton, L., Crabtree, M. et al.:** Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. N. Engl. J. Med. 2003, 348, s. 791-799.
- Miller, S. A., Dykes, D. D., Polesky, H. F.:** A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucl. Acid. Res., 1988, 16, s. 1215.
- Olschwang, S., Laurent-Puig, P., Groden, J. et al.:** Germ-line mutations in the first 14 exons of the adenomatous polyposis coli (APC) gene. Am. J. Hum. Genet., 1993a, 52, s. 273-279.
- Olschwang, S., Tiret, A., Laurent-Puig, P. et al.:** Restriction of ocular fundus lesions to a specific subgroup of APC mutations in adenomatous polyposis coli patients. Cell, 1993b, 75, s. 959-968.
- Van der Luijt, R. B., Meera Khan, P.:** Protein truncation test for pre-symptomatic diagnosis of familial adenomatous polyposis. In: Adolph, K. W. (ed): Methods in Molecular Genetics 18: Human Molecular Genetics. San Diego, Academic Press, 1996, s. 97-111.
- Vávra, P., Dostálík, J., Martínek, L. et al.:** Familial adenomatous polyposis as a precancerosis of colon cancer. Bratisl. Lék. Listy, 2002, 103 (11), s. 418-421.
- Kohoutová, M., Štekrová, J., Jirásek, V., Kapras, J.:** APC germline mutations identified in Czech patients with familial adenomatous polyposis. Hum. Mutat., 2002, 19, s. 460-461.
- Vandrovcová, J., Štekrová, J., Kebrdlová, V., Kohoutová, M.:** Molecular analysis of the APC and MYH genes in Czech families affected by FAP or multiple adenomas: 13 novel mutations. Hum. Mutat., 2004, 23, s. 397. (Mutation in Brief #695 Online, s. 8).
- Lipton, L., Halford, S. E., Johnson, V. et al.:** Carcinogenesis in MYH-Associated Polyposis Follows a Distinct Genetic Pathway. Cancer Res., 2003, 63, s. 7595-7599.
- Mori, Y., Selaru, F. M., Sato, F. et al.:** The Impact of Microsatellite Instability in the Molecular Phenotype of Colorectal Tumors. Cancer Res., 2003, 63, s. 4577-4582.

Autoři děkují MUDr. Anně Křepelové, CSc. za vyšetření genů MLH1 a MSH2 u pacientky s podezřením na diagnózu HNPCC.

Práce je podporována výzkumným záměrem MŠMT ČR: MSM0021620808 a grantovým projektem IGA MZ ČR: NR8103-3/2004.

Katalog kongresů, konferencí, symposií a přednášek od roku 2005 nevychází ve své tradiční tištěné podobě, ale elektronicky. Akce odborných lékařských společností a spolků ČLS JEP najdete na adrese www.cls.cz/katalog.

PŮVODNÍ PRÁCE

Stanovení elastázy I ve stolici – využití v diagnostice chronické pankreatitidy

Krechler T., ¹Kocna P., ¹Vaníčková Z., Švestka T., Lukáš M., ²Doseděl J.,
³Kohout P., Žák A.

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

¹Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK, Praha

²Nemocnice U Milosrdných sester sv. Karla Boromejského, Praha

³Fakultní Thomayerova nemocnice 1. LF UK, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Diagnóza chronické pankreatitidy se opírá v současné době o zobrazovací metody. Tyto metody však popisují morfologické změny v pankreatických vývodech a v parenchymu žlázy, ale nic nevyovídají o funkčním postižení žlázy. Cílem naší studie bylo stanovení elastázy I ve stolici jako jednoduchého testu zevně sekretorické funkce pankreatu u pacientů s chronickou pankreatitidou. Koncentrace elastázy I ve stolici byly korelovány se stupněm postižení parenchymu pankreatu u pacientů s chronickou pankreatitidou a dále bylo provedeno srovnání s kontrolní skupinou, kterou tvořili pacienti s jiným onemocněním.

Metody a výsledky. Stanovení elastázy I ve stolici je jednoduchý, neinvazivní test, který koreluje s postižením pankreatické tkáně v rámci chronické pankreatitidy a je při diagnostice chronické pankreatitidy rutinně využíván. Klasifikace chronické pankreatitidy spočívá v současné době především na hodnocení morfologických změn v pankreatickém vývodném systému. Chybí klasifikace, která by postihovala současně vztah morfologických změn a ztráty funkce pankreatu. V naší studii jsme využili navrhovanou novou klasifikaci chronické pankreatitidy, která byla přednesena v Bernu v roce 2000 (1). Jedná se o návrh nové klasifikace, která by zahrnovala morfologické a funkční hledisko. Z hlediska stupně postižení jsou pacienti rozděleni do několika skupin. Byla stanovena koncentrace elastázy I ve stolici pomocí monoklonální protilátky. Vyšetření bylo provedeno u 196 pacientů s diagnózou chronické pankreatitidy etylické etiologie. Hodnoty elastázy I ve stolici byly porovnány u jednotlivých skupin ve vztahu k tíži postižení pankreatu. Jako kontrolní skupina byla použita skupina 144 pacientů s jinou diagnózou, než je chronická pankreatitida. Vyšetření elastázy I ve stolici představuje jednoduchý a neinvazivní test exokrinní funkce pankreatu, který velmi dobře koreluje se stupněm postižení pankreatu dle nově navrhované klasifikace chronické pankreatitidy. Pacienti s nejtěžším stupněm postižení mají významně nižší hladiny elastázy I ve stolici ve srovnání s pacienty jak z kontrolní skupiny, tak s pacienty s chronickou pankreatitidou, kteří nemají klinické komplikace nebo vyjádřenou exokrinní či endokrinní poruchu funkce pankreatu.

Závěry. Vyšetření elastázy I ve stolici hraje významnou roli jednak v diagnostice těžkých případů chronické pankreatitidy a dále pak ve sledování dynamiky onemocnění u pacientů se středně těžkým poškozením pankreatu.

Klíčová slova: chronická pankreatitida, funkční testy, elastáza I ve stolici, klasifikace chronické pankreatitidy.

ABSTRACT

Krechler T., Kocna P., Vaníčková Z. et al.: Faecal Elastase I. Assessment – Its Use in Diagnosis of Chronic Pancreatitis

Background. The diagnosis of chronic pancreatitis is based on the imaging methods. These imaging methods show the main morphological changes in the pancreatic ducts and its parenchyma, but they do not define the function of the pancreas. The aim of our study was Faecal Elastase I. determination in patients with chronic pancreatitis. The test is a simple, non-invasive method of the investigation of the pancreatic exocrine insufficiency. The Faecal Elastase I occurring in the stool was correlated with the level of the damage of pancreatic tissue together with the control group of the patients with different diagnoses.

Methods and Results. Faecal Elastase I (mean values in ug/g of stool) detection is a simple, non-invasive method which correlates well with the damage of pancreatic tissue, stemming from chronic pancreatitis. This test is routinely used especially in the diagnosis of chronic pancreatitis. The classification of chronic pancreatitis currently depends on the morphological changes of the pancreatic duct system (the patho-morphological changes). We are currently missing the classification describing simultaneously the morphological changes of the gland and the function of the pancreas. In our studies we have used a newly proposed classification system, which was put together in Bern, 2000 (1). This new system encompasses morphological and functional changes. Faecal Elastase I was determined by a microplate ELISA method using monoclonal antibody to human pancreatic protein. The Faecal Elastase I. was tested in the stool of the 196 patients with chronic pancreatitis stemming from alcoholism. The occurrence of Faecal Elastase I. was classified according to the levels assigned by the classification system. The control group used in this study included 144 patients with different diagnoses. The results demonstrate a very good correlation of Faecal Elastase I. with the grading of the newly proposed classification system of chronic pancreatitis. Patients with the highest levels of the damage of the pancreas had a significantly lower occurrence of Faecal Elastase I. in comparison with the non-pancreatic control group and in patients with chronic pancreatitis who had no clinical complications or damage of endocrine and exocrine functions of the pancreas.

Conclusions. Faecal Elastase I performance plays an important role in diagnosing of the severe cases of chronic pancreatitis and in the follow-up of the chronic pancreatitis in the patients with the intermediate damage of the pancreas.

Key words: chronic pancreatitis, functional tests, Faecal Elastase I.

Kr:

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 480–483.

V posledním desetiletí došlo k výraznému pokroku v diagnostice chronické pankreatitidy (CHP). Je to především díky dynamickému rozvoji moderních zobrazovacích metod. Morfologická diagnostika změn pankreatických vývodů se provádí především při vyšetření ERCP (endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie) a MRCP (magnetická rezonance). Změny v parenchymu žlázy hodnotíme při vyšetření abdominální ultrasonografií, endoskopickou ultrasonografií, magnetickou rezonancí (MRCP) a počítačovou tomografií (CT). Zobrazovací techniky prakticky však nic nevypovídají o funkci slinivky břišní (2).

Funkční testy v pankreatologii tvoří důležitou skupinu vyšetření, která jsou nutná především k potvrzení diagnózy CHP u sporných případů, dále pak k průkazu pankreatické insuficience a ke sledování pacientů z hlediska funkčního.

Funkční testy v pankreatologii lze rozdělit na 2 základní skupiny:

1) **testy přímé**, které vyžadují intubaci duodena, odběr a analýzu duodenálního obsahu po předchozí stimulaci pankreatické sekrece. Tyto testy patří v diagnostice zevně sekretorické insuficience pankreatu stále ke zlatému standardu. Patří mezi ně především cholecystokin –sekretinový test, po předchozí stimulaci enterohormony. Další přímý testem je tzv. Lundhův test, při kterém je pankreas stimulován příjmem potravy. Tyto testy mají však celou řadu nevýhod: Především jsou invazivní a zatěžují pacienta, dále jsou poměrně časově i finančně náročné a jejich provádění je soustředováno do specializovaných center.

2) **testy nepřímé**. Tyto testy jsou pro svoji neinvazivitu mnohem jednodušší proveditelné, a proto jsou v klinické praxi daleko častěji využívány. Lze je rozdělit do 2 základních skupin.

A) testy s nepřímou stimulací, při kterých je testovací substrát podán společně s testovací snídaní. Tento substrát je hydrolyzován v duodenu, uvolněné metabolity jsou resorbovány v tenkém střevě do krevního oběhu a následně měřeny jejich koncentrace krevním sérum, močí či vydechovaném vzduchu. Mezi tyto testy patří: pancro-laurylový testy, PABA test a dechové testy.

B) Stanovení enzymů ve stolici. Tyto testy nezahnují žádnou stimulaci ani kinetické hodnocení. Zlatým standardem pro diagnózu steatorey je kvantitativní vyšetření stolice. Dalším testem je měření aktivity chymotrypsinu ve stolici. Nevýhodou tohoto testu je, že chymotrypsin je během pasáže zažívacím traktem částečně inaktivován, a proto aktivita chymotrypsinu ve stolici ne zcela přesně odráží skutečnou pankreatickou sekreci tohoto enzymu. Test je spolehlivý především u těžších forem chronické pankreatitidy. Stanovení pankreatické elastázy ve stolici na rozdíl od předchozího testu koreluje, vzhledem ke stabilitě tohoto enzymu, se skutečným množstvím sekrece elastázy exokrinním pankreatem. Tento test není dostatečně senzitivní u pacientů s mírnou chronickou pankreatitidou, naopak u pacientů se středně těžkou a těžkou formou chronické pankreatitidy je jeho senzitivita velmi vysoká a u těžkých forem se blíží 100 % (3).

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V našem souboru bylo vyšetřeno celkem 340 pacientů. U 196 pacientů byla stanovena diagnóza CHP standardním způsobem s využitím zobrazovacích diagnostických metod ERCP, CT, MRCP. Kontrolní skupinu tvořilo 144 pacientů s jiným onemocněním, než je CHP (Non CHP). Základní charakteristika

Tab. 1. Charakteristika souboru

	Celkem	muži/ženy	ženy (věk)	muži (věk)
CHP	196	66/130	57±13,1	49,8±12,2
NON CHP	144	80/64	51,5±15,9	49,3±11,1

Hodnoty představují průměr ±SD.

Tab. 2. Návrh klasifikace CHP (Bern, 2000)

Stupeň postižení pankreatu	klinická charakteristika
Grade A	bolest nebo ataky akutní pankreatitidy
Grade B	klinické komplikace CHP (pseudocysta, absces, stenóza duodena, stenóza choledochu, zánětlivá masa, fistula, ascites, cévní komplikace)
Grade C	manifestace ztráty funkce pankreatu s nebo bez přítomností komplikací CHP
Grade C1	diabetes mellitus nebo steatorea
Grade C2	diabetes mellitus a steatorea
Grade C3	diabetes mellitus a/nebo steatorea + klinické komplikace CHP

Tab. 3. Počty pacientů a odpovídající hodnoty FELA v jednotlivých skupinách

Skupina	kontrolní skupina	A	B	C1/C2	C3
počet pacientů	144	69	43	31	53
FELA (g/g)	530,0±17,7	482,5±21,7	290,2±34,2	286,7±42,4	84,3±21,4
senzitivita (%)	5,6	48,8	44,4	84,2	

Klasifikace do skupin A až C3 podle Bernské klasifikace.

FELA (koncentrace elastázy 1 ve stolici v $\mu\text{g/g}$ vlhké hmotnosti), hodnoty představují průměr \pm SEM.

Tab. 4. Specificita a senzitivita nepřímých testů exokrinní funkce pankreatu

Funkční test	počet studií specificita/senzitivita	počet pacientů specificita/senzitivita	specificita v %	senzitivita v %
chymotrypsin ve stolici	4/10	256/361	84	78
PABA test	2/3	284/255	87	87
pancreolaurylový test	11/11	604/604	82	90

našeho souboru je uvedena v tabulce 1. Pacienty jsme rozdělili podle návrhu Bernské klasifikace, jejíž rysy jsou uvedeny v tabulce 2. U všech vyšetřených pacientů byla stanovena koncentrace elastázy I (FELA) ve stolici. Hodnoty FELA jsou udávány v $\mu\text{g/gram}$ stolice. Vyšetření FELA byla stanoveno pomocí monoklonální protilátky proti lidské elastáze. K vyšetření byl použit kit: Schebo Pancreatic Elastase I, Germany. Stolica byla odebrána do plastového kontejneru pacientem. Testy byly analyzovány na ELISA fotometru Spectra.

Hodnoty FELA jsme korelovali se stupněm klasifikace poškození pankreatu, navrženého v roce 2000, které se snaží sjednotit poškození zevně a vnitřně sekreторické funkce pankreatu. Diagnóza CHP na základě této klasifikace je stanovena, pokud je přítomen alespoň jeden klinický symptom, a jsou přítomny známky CHP alespoň jednou zobrazovací metodou. Pacienti s CHP byli rozděleni dle stupně postižení do 3 základních stupňů.

Statistická významnost jednotlivých skupin byla porovnána globálním multifaktoriálním ANOVA testem. Individuální dvojice vybraných souborů byly vzájemně porovnány Studentovým t-testem.

VÝSLEDKY

V tabulce 3 jsou uvedeny koncentrace elastázy 1 ve stolici u kontrolní skupiny a u pacientů s různým stupněm poškození pankreatu, které bylo podle výše uvedené Bernské klasifikace.

Ze zjištěných výsledků vyplývá, že hodnoty FELA se u kontrolní skupiny pacientů (Non CHP) a skupiny s mírným stupněm CHP (A) prakticky neliší. Pacienti s nejtěžším stupněm postižení (C3) mají významně nižší hladiny FELA ve srovnání s pacienty jak z kontrolní skupiny, tak s pacienty s CHP, kteří nemají klinické komplikace nebo vyjádřenou exokrinní či endokrinní poruchu funkce pankreatu.

ANOVA test byl proveden na souboru 340 hodnot v 5 skupinách (N=4; počet stupňů volnosti). Výsledky ANOVA testu potvrzují statisticky významný rozdíl mezi testovanými skupinami (hodnota $P < 0,001$). Hodnota F testu (ANOVA) s výsledkem $F=50,750$ potvrzuje zásadní rozdíl testovaných skupin.

Senzitivita se lišila dle stupně postižení pankreatu a byla nejvyšší u pacientů s nejtěžším stupněm postižení ve skupině C3. Specificita FELA byla 93,2 %.

DISKUZE

Maldigesce patří mezi hlavní příznaky CHP. U nemocných s CHP se rozvíjejí exokrinní insuficience pankreatu v 50–80 %. Manifestuje se za 6 až 17 let v závislosti na typu CHP. Maldigesce

je způsobena deficitem zevně sekreторické funkce pankreatu. Postiženo je vstřebávání tuků, bílkovin a sacharidů, liposolubilních vitaminů, vápníku a vitamínu B12. Maldigesce je příznakem pozdním, který se projevuje až při poklesu zevně sekreторické funkce pankreatu do úrovně 10% normy. Dalšími příčinami mohou být destrukce parenchymu pankreatu, porucha toku sekretu do duodena (z obstrukce stenózou nebo lithiázou), porucha míšení žaludečního chymu s pankreatickým sekretem (resekční a derivační výkony na pankreatu, ale i gastrektomie s duodenojejunoanastomózou) (2).

Funkční testy v pankreatologii jsou stále diskutovaným tématem. Trend z posledních 30 let ukazuje výrazný vzestup klinického využití stanovení elastázy ve stolici a dechových testů. Procentuální zastoupení ve spektru funkčních testů bylo: u FELA 1,1 % v roce 1990 a 15,4 % v roce 2000. U dechových testů to bylo 2,6 % v roce 1990 a 11,6 % v roce 2000 (4). Specificita i senzitivita těchto testů je různá a závisí na celé řadě faktorů, především však na stupni postižení pankreatického sekrečního parenchymu, jak ukazuje tabulka 4 (5).

Falešné pozitivní výsledky se vyskytují u pacientů s průjmy (nízká koncentrace enzymů při diluci obsahu střevního), u pacientů s coeliakií (nedostatek a snížené uvolňování enzymů z endokrinních buněk střevních při difuzním poškození, které stimuluje pankreatickou sekreci), po resekcii žaludku Billroth II (postcibální asynchronie), u kachektických pacientů s omezeným perorálním příjmem potravy (snížená syntéza pankreatických enzymů při malnutričních stavech) a u pacientů s obstrukčním ikerem (snížená stimulace žluči) (5). Výhodou námi uvedeného testu je, že na rozdíl od stanovení chymotrypsinu ve stolici nejsou hodnoty FELA ovlivněny suplementací pankreatickými enzymy.

Důležité je srovnání dalších neinvazivních funkčních testů s FELA testem. Senzitivita pro diagnózu CHP byla u FELA testu 51,9 % a u PABA testu 46,2 %. Specificita FELA testu a chymotrypsinu ve stolici byla 81,3 % a 78,7 %, oproti specificitě PABA testu, která byla jen 44,4 %. V diagnóze těžké pankreatitidy, u které byla zevně sekreторická dysfunkce klasifikována dle sekretinového testu, byla senzitivita FELA 86,7 %, chymotrypsinu resp. PABA ve stolici 66,7 resp. 66,7 % (6).

V některých studiích vychází v porovnání se stanovením chymotrypsinu ve stolici vyšetření FELA se statisticky významně lepší senzitivitou a specificitou. U stanovení FELA mělo patologickou hodnotu 77,3 % pacientů ze skupiny pacientů s CHP oproti chymotrypsinu s 56,8 %. Patologické hodnoty FELA mělo 100 %

s těžkou formou CHP, 76,9 % se středně těžkou formou a 22,2 % s mírnou formou. U chymotrypsinu ve stolici mělo patologické hodnoty 77,2 % pacientů s těžkou formou, 53,8 % s středně těžkou formou a 11,1 % s mírnou formou. Specificita byla 95,8 % u vyšetření FELA a 85,4 % u chymotrypsinu ve stolici (7).

Někteří autoři se domnívají, že stanovení FELA je více specifické než stanovení chymotrypsinu ve stolici v odlišení pankreatické maldigestce od intestinální malabsorbce (8).

Stanovení FELA ve stolici představuje jednoduchý, neinvazivní test exokrinní funkce pankreatu s poměrně vysokou senzitivitou i specificitou. Význam v diagnostice CHP roste s tíží postižení pankreatu a ve shodě s literárními údaji je jeho význam v diagnostice CHP nižší u mírné a středně těžké zevně sekretorické funkce pankreatu (9). Test FELA má vysokou senzitivitu u těžkých forem zevně sekretorické insuficience pankreatu, korelace s výdejem pankreatických enzymů do duodena při sekretinovém testu není však příliš vysoká. U výdeje amylázy do duodena je korelace s FELA 33 %, u lipázy 55 %, trypsinu 25 % a chymotrypsinu 38 % (10). Byly srovnávány hodnoty FELA s vyšetřením ERCP, které je stále považováno za „zlatý standard“ v oblasti morfologické diagnostiky změn na pankreatickém vývodném systému. Senzitivita FELA byla pouze 45,3 % v případě minimálních změn na pankreatických vývodech při ERCP, naopak u pacientů s těžkým postižením vývodného systému při ERCP byla senzitivita FELA 76,5 % (11).

Zajímavé je srovnání vyšetření FELA s ¹³C-MTG dechovým testem, který má u těžkých forem chronické pankreatitidy senzitivitu 70,6 %, specificitu 96,3 % a pozitivní prediktivní hodnotu 92,3 %. Rozdílnost obou testů byla pozorována ve 24 %, nejvyšší (41,2 %) byla u středně těžkých forem CHP. To vypovídá o tom, že FELA je kvantitativním vyšetřením sekreční kapacity pankreatu, zatímco dechové testy posuzují i kinetiku a dynamiku trávicího procesu (12).

Při absenci dalších funkčních vyšetřovacích testů v pankreatologii v našich podmínkách patří vyšetření FELA k základním krokům, které by měly být provedeny v rámci stanovení diagnózy CHP. Máme za to, že nedílnou součástí diagnózy CHP je také hodnocení funkčního postižení, kdy v případě zevně sekretorické insuficience se vyšetření FELA jednoznačně nabízí pro svoji jednoduchost a širokou dostupnost.

Zkratky

CHP – chronická pankreatitida
CT – počítačová tomografie

ERCP – endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie
FELA – elastáza ve stolici
MRCP – magnetická rezonance žlučového a pankreatického vývodného systému
MTG – triglyceridy se středním řetězcem
PABA – kyselina paraaminobenzoová

LITERATURA

1. **Büchler, M. W., Malfertheiner, P.:** A proposal for new classification of chronic pancreatitis based on clinical picture, imaging and pancreatic function. And the implications for conservative, interventional or surgical treatment. Chronic pancreatitis 2000, International Meeting EDS/EAGE, Postgraduate Course, Bern, 2000 – ústní sdělení.
2. **Dítě, P. et al.:** Chronická pankreatitida. Praha, Galén, 2002, 307 s.
3. **Dominguez-Munoz, J. E., Hyeronimus, C., Sauerbruch, T. et al.:** Fecal elastase test: Evaluation of new non-invasive pancreatic function test. Am. J. Gastroenterol., 1995, 90, s. 1834-1837.
4. **Boeck, W. G., Adler, G., Gress, T. M.:** Pancreatic function tests: when to choose, what to use. Curr. Gastroenterol. Rep., 2001, 3, s. 95-100.
5. **Malfertheiner, P., Ditschuneit, H. (eds.):** Prognostic procedures in pancreatic disease. Heidelberg-Berlin-New York-Tokyo, Springer, 1986.
6. **Takeda, M., Shiratori, K., Hayashi, N. et al.:** Fecal elastase-1 test: clinical evaluation of a new noninvasive pancreatic test. Rinsho Byori, 2002, 50, s. 893-898.
7. **Gullo, L., Ventrucci, M., Tomassetti, P. et al.:** Fecal elastase-1 determination in chronic pancreatitis. Dig. Dis. Sci., 1999, 44, s. 210-213.
8. **Carroccio, A., Verghi, F., Santini, B. et al.:** Diagnostic accuracy of fecal elastase 1 assay in patients with pancreatic maldigestion or intestinal malabsorption: a collaborative study of Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology. Dig. Dis. Sci., 2001, 46, s. 1335-1342.
9. **Lankisch, P. G., Löhr, M., König, H. et al.:** Fecal elastase-1: not helpful in diagnosing slight to moderate exocrine insufficiency. Pancreas, 1995, 11, s. 436.
10. **Luth, S., Teysse, S., Forssmann, K. et al.:** Fecal elastase-1 determination: „gold standard“ of indirect pancreatic function tests? Scand. J. Gastroenterol., 2001, 36, s. 1092-1099.
11. **Hardt, P. D., Marzeion, A. M., Schnell-Kretschmer, H. et al.:** Fecal elastase I measurement compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis. Pancreas, 2002, 25, s. 6-9.
12. **Kocna, P., Vaníčková, Z., Krechler, T. et al.:** Test exokrinní funkce pankreatu- ¹³C-MTG dechový test. Bull. HPB Chir., 2004, 12, s. 76-77.

Abnormal natural killer cell function in systemic sclerosis: altered cytokine production and defective killing activity

Dlouho se uvažuje o možné souvislosti mezi abnormalitou NK buněk (přirozený zabijáč) a systémovou sklerodermií se zaměřením na cytotoxickou aktivitu NK buněk. V této studii jsou předložena data, která takovou poruchu jas-

ně dokazují. V cirkulaci obou typů sklerodermií jsou nacházeny aktivované fenotypy NK buněk, více v systémové formě. Bylo na nich exprimováno zvýšené množství CD69, kdežto CD25 bylo v mezích normy a oba typy sklerodermie měly alterovanou produkci cytokinů, pokleslou přirozenou cytotoxicitu a menší produkci granzymu B.

Současné studie NK buněk ukazují schopnost NK buněk polarizovat se do dvou skupin, analo-

gických Th1 a Th2 subsetům. NK 1 produkují hlavně INF α a IL-10, kdežto NK2 produkují IL-5 a IL-13. Je nezbytné ještě podrobněji studovat NK buňky u sklerodermií.

Literatura:

Horikawa, M. et al.: J. invest. Dermatol., 2005, 125, s. 731-737.

P. Barták

PŮVODNÍ PRÁCE

Testování DHPLC analýzy pro detekci mutací u hemofilie A

Habart D., ¹Kleibl Z., Hrachovinová I.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

²Ústav biochemie a experimentální onkologie I. LF UK, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Hemofilie A je jednou z nejčastějších vrozených krvácivých poruch. Znalost molekulární příčiny onemocnění je využívána při genetickém poradenství a pomáhá odhadnout riziko závažné komplikace standardní léčby (inhibitor faktoru VIII). Deficit faktoru VIII je způsoben širokým spektrem mutací. Pouze inverze s místy zlomu v intronech 22, respektive 1 se vyskytují častěji. Ostatní mutace je nutno hledat v celém rozsahu 26 exonů kódujících 9 kb mRNA a v přilehlých nekódujících sekvencích. Cílem práce bylo metodicky zajistit urychlení genotypizace hemofilických rodin v České republice využitím analýzy ampliconů jednotlivých exonů genu faktoru VIII pomocí denaturační vysokotlaké kapalinové chromatografie.

Metody a výsledky. Citlivost metody jsme ověřovali na panelu vzorků DNA se 49 dříve charakterizovanými různými sekvenčními variantami genu faktoru VIII, celkem ve 21 exonech. Všechny testované sekvenční změny byly snadno detekovány. Testování příbuzných ukázalo velmi dobrou reprodukovatelnost jednotlivých elučních profilů. Navíc se podařilo detekovat kauzální mutace u 4 z 5 zjevně nepříbuzných hemofilických rodin, u kterých nebyla předchozí analýza metodou multiplexní CSGE úspěšná.

Závěry. Zavedená metoda významně urychlí genotypizaci rodin s hemofilií A v České republice.

Klíčová slova: hemofilie A, gen faktoru VIII, detekce mutací, denaturační vysokotlaké kapalinové chromatografie.

ABSTRACT

Habart D., Kleibl Z., Hrachovinová I.: Evaluation of DHPLC Analysis for Mutation Detection in Haemophilia A

Background. Haemophilia A is one of the most prevalent inherited bleeding disorders. Causal mutations in the factor VIII gene are detected to facilitate the genetic counselling and to estimate the risk of serious complication associated with standard treatment (factor VIII inhibitor). Wide range of mutations located across the entire length of the factor VIII gene underlies the factor VIII deficiency of variable severity. The only two common recurrent mutations in the factor VIII gene are intron 22 and intron 1 inversions. In the remaining cases it is necessary to screen all 26 exons encoding 9kb mRNA together with adjacent noncoding sequences. In order to speed up genotyping in haemophilia A families in the Czech Republic we evaluated DHPLC-based screening technique.

Methods and Results. We tested sensitivity of the analysis on a panel of DNA samples containing 49 different sequence variations distributed over 21 exons. All the genetic alterations were readily detected. Analysis of family members has shown good reproducibility of the respective elution patterns. DHPLC analysis detected mutations in 4 out of 5 samples from apparently unrelated haemophilia patients, where previously applied multiplex CSGE was not successful.

Conclusions. Establishing of DHPLC analysis will substantially speed up the genotyping of haemophilia A families in the Czech Republic

Key words: haemophilia A, factor VIII gene, mutation detection, DHPLC.

Ha.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 484–487.

Hemofilie A (OMIM #306700) je vrozený deficit koagulační aktivity faktoru VIII (FVIII) v plazmě. V České republice je registrováno přes 700 nemocných s hemofilií A (1). Onemocnění je charakterizováno zvýšeným sklonem ke krvácení. Podle hloubky deficitu aktivity FVIII v plazmě je definována těžká (FVIII <1 %), středně těžká (FVIII 1–5 %) a lehká forma (FVIII 5–40 %) hemofilie. Pro hemofilií je typické krvácení do kloubů a svalů, které bývá spontánní (nemocní s těžkou formou hemofilie), nebo je provokováno malým poraněním (nemocní se středně těžkou nebo lehkou formou hemofilie). Nemocní s lehkou formou hemofilie krvácejí především při chirurgických a stomatologických výkonech provedených bez hematologického zajištění. Setkáváme se i s výskytem krvácení do vnitřních orgánů, jako je GIT nebo

CNS. U části nemocných je substituční léčba komplikována rozvojem protilátkové odpovědi inhibující podávaný faktor VIII (2).

Gen kódující koagulační faktor VIII lokalizovaný na distálním konci dlouhého ramene chromozómu X (Xq28) sestává z 26 exonů o velikosti 70bp–3kb a dosahuje délky 186 kb (3–5). V genu bylo identifikováno přes 10 především intronových polymorfismů a krátkých tandemových repetitivních sekvencí, z nichž část je využívána k vazebné analýze v klinické diagnostice. V intronech 22 a 1 jsou lokalizovány repetitivní oblasti, jejichž homologní sekvence se vyskytují v opačné orientaci vně genu F8.

V molekulární patogenezi hemofilie A se uplatňuje spektrum genetických poruch, které postihují gen pro faktor VIII (6). Nejčastější příčinou hemofilie je inverze s místem zlomu v intronu 22,

MUDr. David Habart, Ph.D.
128 20 Praha 2, U Nemocnice 1
fax: +420 224 977 249, e-mail: dh@uhkt.cz

Tab. 1. Panel 49 kontrolních mutací v genu F8

Číslo kontroly	exon	kontrolní mutace	
1	1	c.77	T>G
2	2	c.203_204	ins 2 (GA)
3		c.208_211	del 4 (TTGT)
4	3	c.358_359	GT>TTT
5	7	c.858	ins 1 (A)
6		c.871	G>A
7		c.977	T>C
8		c.1003	C>T
9	8	c.1172	GA
10		c.1201	T>G
11	9	c.1311	del 1 (G)
12	10	c.1520	C>G
13	11	c.1538-1	T>G
14		c.1564_1565	AT>TA
15		c.1618	C>A
16	12	c.1762	G>T
17	13	c.2048	A>G
18#	14	c.2215	G>T
19		c.2609_2610	del 2 (CT)
20		c.2940_2946	ins 1 (A in 6As)
21§		c.3629_3637	del 1 (A in 9As)
22		c.4100_4103	del 1 (C in 4Cs)
23		c.4325_4328	del 4 (AGAA)
24		c.4372_4397	ins 1(A in 8As)
25		c.4372_4397	del 1(A in 8As)
26		c.4424_4426	del 2 (AA)
27		c.4686_4687	AG>T
28		c.4820_4825	ins 1 (A in 6As)
29		c.4999	del 1 (C)
30		c.5113	C>T
31		c.5143	C>T
32		c.5164	ins 1 (A)
33	15	c.5312	T>C
34#	16	c.5399	G>T
35	17	c.5712	G>C
36	18	c.5939	A>C
37		c.5878	G>A
38	20	c.6120	del 16 (TCAGACTCCCCTGGGA)
39	22	c.6320_6323	del 3 (GTG)
40	23	c.6496	C>T
41§		c.6505	C>T
42§		c.6506	G>A
43§		c.6544	C>T
44	24	c.6682	C>G
45		c.6685	C>T
46		c.6713	G>A
47	26	c.6956	C>T
48		c.6968	G>A
49		c.7034	G>C

§) Mutace jsou shodné s Oldenburgovým panelem.

#) V Oldenburgově panelu záměna za jiný nukleotid.

kteřá se vyskytuje u 45 % nemocných s těžkou formou onemocnění. U 4 % nemocných s těžkou formou hemofilie je přítomna inverze s místem zlomu v intronu 1. U zbývajících nemocných jsou příčinou hemofilie malé nebo velké delece, inserce a bodové mutace, které se vyskytují v celém rozsahu genu F8. Ve většině případů jsou mutace jedinečné pro danou rodinu. Mutace nalezené u hemofiliků jsou evidovány v mezinárodní databázi HAMSTeRS (7).

Molekulárně genetická analýza je využívána při genetickém poradenství (8). V rozvinutých zemích je doporučováno využití znalosti kauzální mutace ke spolehlivému stanovení přenašečství a prenatalní diagnózy v rodinách s hemofilí A (9, 10). Znalost kau-

zální mutace také pomáhá odhadnout riziko rozvoje inhibitoru faktoru VIII, závažné komplikace standardní léčby (11).

Detekci mutací v genu F8 se naše laboratoř věnuje dlouhodobě (12, 13). Dosud se podařilo identifikovat mutaci u necelé poloviny evidovaných rodin s hemofilí A. Nalezení kauzální mutace u hemofilie A je ztěžováno značnou velikostí genu pro faktor VIII na straně jedné a vysokou variabilitou možných genetických defektů na straně druhé (6). Prvním krokem při detekci mutace je vyloučení přítomnosti obou inverzí (14–17). U zbývajících nemocných je nutno nalézt předem neznámou mutaci. Některá pracoviště postupují přímým sekvenováním kódujících a přilehlých nekódujících oblas-

tí genu F8 (18, 19). Jiné laboratoře včetně naší před sekvenování zařazují některou ze skenovacích metod, což umožňuje relativně rychle přehlednout gen F8 a určit exon (nebo jeho část), v němž se s vysokou pravděpodobností hledaná mutace nalézá. Sekvenován je pouze takto vybraný exon. Řada vyvinutých skenovacích technik se uplatnila u hemofilie A, např. SSCP, DGGE, CSGE, CCM nebo denaturační vysokotlaké kapalinové chromatografie (DHPLC). Jejich srovnání při aplikaci na gen F8 je shrnuto v (20).

Cílem předkládané práce bylo otestovat v našich podmínkách přínos DHPLC analýzy při detekci mutací v genu F8.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Testovací panel kontrol a další testované vzorky

Ze souboru dříve detekovaných mutací v genu faktoru VIII u nemocných s hemofilií A metodou multiplexní CSGE (13) byl sestaven testovací panel DNA obsahující 49 různých genetických defektů v 21 exonech. Nukleotidové změny použité v testovacím panelu jsou specifikovány v tabulce 1. Testovali jsme také 6 vzorků DNA nemocných s hemofilií A, u kterých byla vyloučena přítomnost obou inverzí a metodou CSGE se nepodařilo mutaci v genu faktoru VIII detekovat. K ověření reprodukovatelnosti DHPLC analýzy jsme vybrali soubor 48 žen ze 16 hemofilických rodin, u kterých byly charakterizovány různé mutace v genu F8. U 4 exonů, pro které nebyly k dispozici kontrolní mutace, byl testován rozptyl elučních profilů na panelu DNA od 8 nehemofilických dárců. Sekvenční varianty jsou popisovány podle doporučení Human Genome Variation Society (www.hgvs.org).

PCR Amplifikace

K amplifikaci oblastí zahrnující exony s přilehlými intron-exonovými hranicemi genu F8 byly využity primery podle Oldenburga (21). Pro exony 6 a 26 byly navrženy vlastní sekvence primerů: F8e6F GGAGGCGGT-CATTCATGAGAC, F8e6R TGGTGCTGAATTTGGAAGACC, F8e26F GAAGTGAGAAAAGCGTCTGTG, F8e26R GCACAAAGGTAGAA-GGCAAG. Reakční směs v pufru II (Applied Biosystems) v celkovém objemu 50 μ L obsahovala 200 μ M dNTP (Fermentas), 0,4 U polymerázy Ampli Taq Gold (Applied Biosystems), 300–500 ng genomové DNA a vhodnou koncentraci $MgCl_2$ (k dispozici na vyžádání u autorů). Po úvodní denaturaci 95 °C 10 min následovalo 34 cyklů 30 sec. denaturace při 96 °C, 20 sec. anelace při vhodné teplotě (tab. 2) a extenze 1 min 30 sec při 72 °C. Po konečné 10 min extenzi byly vzorky zchlazeny na 15 °C. Amplikony byly verifikovány elektroforézou na agarózovém gelu.

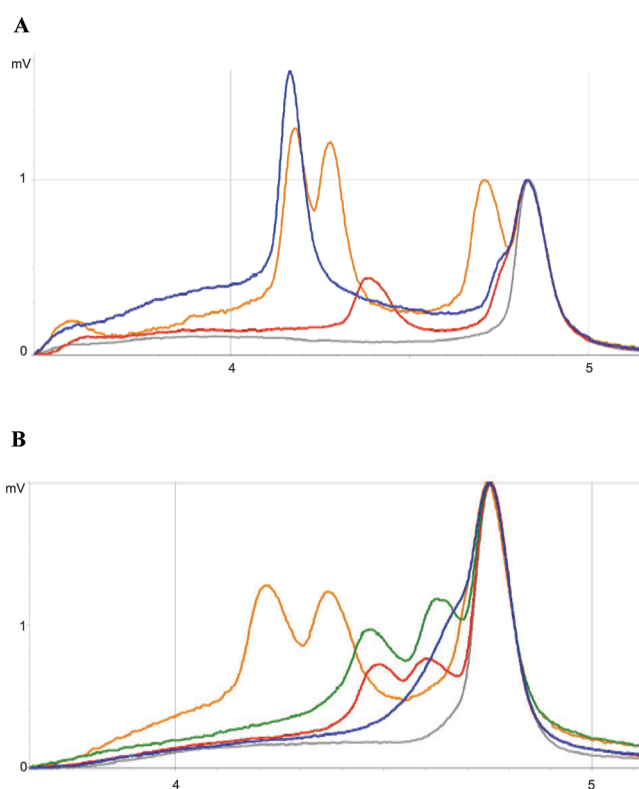
DHPLC analýza

Vzorky pro DHPLC analýzu byly připraveny smícháním PCR produktů amplifikovaných z genomové DNA hemofiliků a zdravých kontrol s následnou denaturací 5 min při 96 °C a pomalou renaturací v PCR cyklu. Pro DHPLC analýzu na přístroji WAVE 3500 dHPLC System (Transgenomic) bylo aplikováno 5 μ L takto připravených vzorků. Separace probíhala na DNASep koloně (Transgenomic) za podmínek navržených softwarem Navigator (Transgenomic), které jsou k dispozici na vyžádání od autorů.

VÝSLEDKY A DISKUZE

Senzitivita DHPLC analýzy

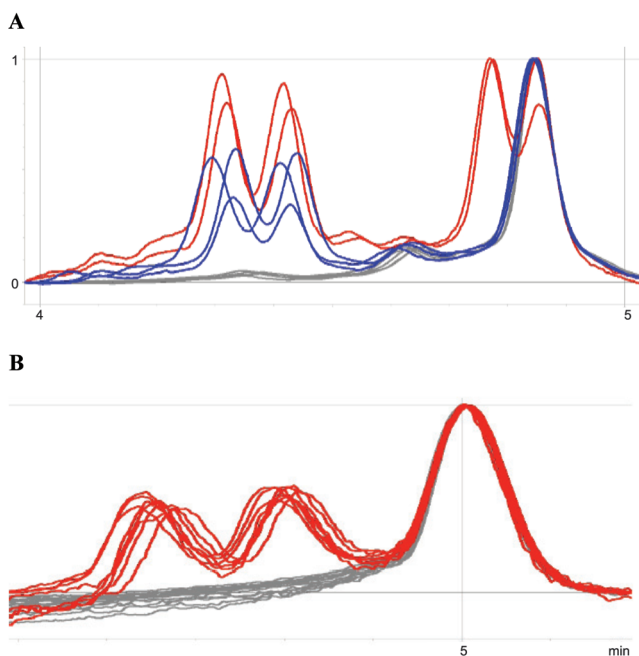
Analýzou DHPLC bylo spolehlivě detekováno všech 49 vzájemně odlišných sekvenčních variant obsažených v testovacím panelu. Tohoto výsledku bylo dosaženo již při primárně navržených podmínkách analýzy, další optimalizace nebyla nezbytná k jejich zachytu. Citlivost metody na tomto omezeném vzorku mutací byla 100%. Analýzou DHPLC se navíc podařilo detekovat mutaci u 4 z 5 vzorků DNA od nemocných hemofiliků A, u kterých v minulosti selhala detekce pomocí multiplexní CSGE. Dvě z těchto mutací byly nalezeny v amplikonech obsahujících exony 3 a 26. Sekvenováním byly zjištěny známé mutace c.338+5G>A a c.6967C>G. Zbývající dvě jsou dosud nepopsané záměnné mutace c.1976T>G a c.1980C>A v exonu 13. Velmi dobrá rozlišovací schopnost



Obr. 1. Dva příklady schopnosti DHPLC rozlišit různé mutace v jednom exonu

A. Analýza exonu 11: vzorek CZ2521 (modrá; c.1564_1565 AT>TA), CZ3928 (žlutá; c.1538-1T>G, CZ3838 (červená; c.1618 C>A), C256 (šedá; WT)

B. Analýza exonu 23: vzorek CZ1956 (zelená; c.6505 C>T), CZ1524 (červená; c.6506 G>A), CZ3292 (modrá; c.6544 C>T), CZ4260 (žlutá; c.6496 C>T), C256 (šedá; WT)



Obr. 2. Reprodukovatelnost DHPLC analýzy

A. Využití DHPLC analýzy při stanovení přenašečství mutace v exonu 26 (červeně – mutace c.6956 C>T; modře – mutace c.6967 C>G; šedě – WT sekvence)

B. DHPLC analýza PCR fragmentu zahrnujícího exon 14 s výskytem frekventního polymorfismu c.3780 C>G (červeně chromatogramy)

DHPLC analýzy je zřetelná ze schopnosti vzájemně rozlišit různé nukleotidové alterace lokalizované ve stejném exonu (obr. 1).

Použitý panel obsahuje typy mutací, které se u hemofiliků běžně vyskytují, a v tomto smyslu je reprezentativní. V mezinárodní databázi je však celkem uvedeno 943 různých mutací. Navíc při detekci nukleotidové alterace DHPLC analýzou hraje významnou roli nukleotidový kontext, který ovlivňuje podmínky denaturace domén obsažených v ampliconu. Oldenburg ve své původní práci na panelu 156 různých známých mutací zjistil při primárně navržených podmínkách citlivost 96 %, po cílené optimalizaci dosáhl citlivosti >99 %. Námí použitý panel se s panelem Oldenbugra překrýval pouze ve 4 mutacích (tab. 1). Pro zbývajících 45 sekvenčních variant nebyla detekce DHPLC analýzou publikována. Práce dalších autorů, kteří využili DHPLC k detekci mutací v genu faktoru VIII, uvádějí pouze nové dříve nepopsané mutace a k senzitivitě DHPLC se nevyjadřují (22–25). Citlivost DHPLC analýzy genu F8 při hledání předem neznámých mutací bude možno zhodnotit až po vyšetření většího souboru hemofilických rodin.

Stanovení přenašečství pomocí DHPLC analýzy

Metodou DHPLC byla zjišťována přítomnost kauzální mutace u 48 suspektních přenašeček ze 16 hemofilických rodin s již charakterizovanou mutací v genu faktoru VIII. Clusterová analýza umožnila ve všech případech jednoznačně přiřadit eluční křivku testovaného vzorku buď k chromatografickému profilu normální kontroly, nebo příbuzného hemofilika. Reprodukovatelnost elučních profilů získaných od přenašeček a příbuzných hemofiliků byla dobrá (obr. 2A). Dobrá reprodukovatelnost elučních profilů je také dobře patrná z výsledku analýzy častého polymorfismu v exonu 14 u 20 nepříbuzných hemofiliků (obr. 2B). Metodou DHPLC bylo u 40 žen přenašečství potvrzeno a u 8 vyloučeno. Konfirmační charakterizace mutace sekvenční analýzou DNA u dosud vyšetřených vzorků s normálním i aberantním chromatografickým profilem výsledky DHPLC potvrdila.

ZÁVĚR

Byla potvrzena vysoká senzitivita (cca 100 %) a průchodnost (96 vzorků za 8 h) DHPLC analýzy při použití systému Wave k detekci mutací v genu F8. Pomocí DHPLC se podařilo nalézt mutace ve 4 z 5 hemofilických rodin, kde dosavadní postupy selhaly.

Hlavními výhodami DHPLC analýzy (systém Wave) při detekci mutací u hemofilie A jsou vysoká citlivost a možnost automatizace při nízkých provozních nákladech. Nevýhodou je nákladnost počáteční investice. Dosud používané skenovací metody DGGE a multiplexní CSGE neumožňovaly automatizaci, ani nedosahovaly srovnatelné průchodnosti. Zavedená metoda by proto měla výrazně urychlit genotypizaci hemofiliků v České republice.

Zkratky

CCM	– chemical cleavage mismatch
CSGE	– konformačně sensitivní gelová elektroforesa
CNS	– centrální nervový systém
DGGE	– denaturační gradientová gelová elektroforesa
DHPLC	– denaturační vysokotlaké kapalinové chromatografie
F8	– gen pro faktor VIII
GIT	– gastrointestinální trakt
OMIM	– Online Mendelian Inheritance in Man
SSCP	– single-strand conformation polymorphism

LITERATURA

- Habart, D., Komrská, V., Smejkal, P. et al.: Národní registr nemocných s vrozenými prouchami koagulace. XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí, 2005, s. 109-110, (Abtr. P73).
- Dimichele, D., Rivard, G., Hay, C., Antunes, S.: Inhibitors in haemophilia: clinical aspects. *Haemophilia*, 2004, 10, s. 140-145.
- Gitschier, J., Wood, W. I., Goralka, T. M. et al.: Characterization of the human factor VIII gene. *Nature*, 1984, 312, s. 326-330.
- Wood, W. I., Capon, D. J., Simonsen, C. C. et al.: Expression of active human factor VIII from recombinant DNA clones. *Nature*, 1984, 312, s. 330-337.
- Toole, J. J., Knopf, J. L., Wozney, J. M. et al.: Molecular cloning of a cDNA encoding human antihemophilic factor. *Nature*, 1984, 312, s. 342-347.
- Habart, D.: Molekulární patogeneze hemofilie A [Molecular pathogenesis of haemophilia A]. *Čas. Lék. čes.*, 2005, 144, s. 727-732.
- Kemball-Cook, G., Tuddenham, E. G. D.: HAMSTeRS. The Haemophilia A Mutation, Structure, Test and Resource Site., 1999, http://europium.csc.mrc.ac.uk/WebPages/Main/road_map.htm,
- Peake, I.: Molecular genetics and counselling in haemophilia. *Thromb. Haemost.*, 1995, 74, s. 40-44.
- Ludlam, C. A., Pasi, K. J., Bolton-Maggs, P. et al.: A framework for genetic service provision for haemophilia and other inherited bleeding disorders. *Haemophilia*, 2005, 11, s. 145-163.
- Keeney, S., Mitchell, M., Goodeve, A.: The molecular analysis of haemophilia A: a guideline from the UK haemophilia centre doctors' organization haemophilia genetics laboratory network. *Haemophilia*, 2005, 11, s. 387-397.
- Goodeve, A. C., Peake, I. R.: The molecular basis of hemophilia A: genotype-phenotype relationships and inhibitor development. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2003, 29, s. 23-30.
- Křepelová, A., Vorlová, Z., Zavadil, J., Brdička, R.: Factor VIII gene deletions in haemophilia A patients in Czechoslovakia. *Br. J. Haematol.*, 1992, 81, s. 271-276.
- Habart, D., Kalabová, D., Novotný, M., Vorlová, Z.: Thirty-four novel mutations detected in factor VIII gene by multiplex CSGE: modeling of 13 novel amino acid substitutions. *J. Thromb. Haemost.*, 2003, 1, s. 773-781.
- Bagnall, R. D., Waseem, N., Green, P. M., Giannelli, F.: Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood*, 2002, 99, s. 168-174.
- Habart, D., Kalabová, D., Hrachovinová, I., Vorlová, Z.: Significant prevalence of the intron 1 factor VIII gene inversion among patients with severe hemophilia A in the Czech Republic. *J. Thromb. Haemost.*, 2003, 1, s. 1323-1324.
- Bowen, D. J., Keeney, S.: Unleashing the long-distance PCR for detection of the intron 22 inversion of the factor VIII gene in severe haemophilia A. *Thromb. Haemost.*, 2003, 89, s. 201-202.
- Liu, Q., Sommer, S. S.: Subcycling-PCR for multiplex long-distance amplification of regions with high and low GC content: application to the inversion hotspot in the factor VIII gene. *Biotechniques*, 1998, 25, s. 1022-1028.
- Vidal, F., Farssac, E., Altisent, C. et al.: Rapid hemophilia A molecular diagnosis by a simple DNA sequencing procedure: identification of 14 novel mutations. *Thromb. Haemost.*, 2001, 85, s. 580-583.
- Boekhorst, J., Verbruggen, B., Lavergne, J. M. et al.: Thirteen novel mutations in the factor VIII gene in the Nijmegen haemophilia A patient population. *Br. J. Haematol.*, 2005, 131, s. 109-117.
- Oldenburg, J.: Mutation profiling in haemophilia A. *Thromb. Haemost.*, 2001, 85, s. 577-579.
- Oldenburg, J., Ivaskevicius, V., Rost, S. et al.: Evaluation of DHPLC in the analysis of hemophilia A. *J. Biochem. Biophys. Methods.*, 2001, 47, s. 39-51.
- Bogdanova, N., Lemcke, B., Markoff, A. et al.: Seven novel and four recurrent point mutations in the factor VIII (F8C) gene. *Hum. Mutat.*, 2002, 19, s. 84.
- Frusconi, S., Passerini, I., Girolami, F. et al.: Identification of seven novel mutations of F8C by DHPLC. *Hum. Mutat.*, 2002, 20, s. 231-232.
- Ahmed, R. P., Ivaskevicius, V., Kannan, M. et al.: Identification of 32 novel mutations in the factor VIII gene in Indian patients with hemophilia A. *Haematologica*, 2005, 90, s. 283-284.
- Biocchi, M. P., Pasino, M., Lanza, T. et al.: Analysis of 18 novel mutations in the factor VIII gene. *Br. J. Haematol.*, 2003, 122, s. 810-817.

Autoři děkují pracovníkům hemofilických center v ČR a gentickým laboratorům za dlouhodobou spolupráci a Aleně Janouškové, Ivaně Železné a Martině Skalové za přípravu vzorků a sekvenování.

Práce byla podpořena grantem IGA MZČR č. NH7615-3.

KAZUISTIKA

Paraneoplastická encefalitis

Dušková J., ¹Sváčková D., Mačoková P., ¹Bauer J., ¹Reková P., ¹Fiksa J.,
Povýšil C.

Ústav patologie I.LF UK a VFN a Katedra patologie IPVZ, Praha

¹Neurologická klinika I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Paraneoplastické neurodegenerativní choroby jsou definovány jako poškození mozkové tkáně v souvislosti s nádorovým procesem, avšak bez přítomnosti metastáz. Jsou-li první manifestací dosud nerozpoznaného nádorového onemocnění, může být diagnóza složitá. Popsáno je onemocnění 59leté ženy, které probíhalo 9 měsíců pod obrazem meningoencefalitis s parézami hlavových nervů a progresující kvadruparézou. Likvorový obraz v počátku onemocnění encefalitis sice vykazoval, ale jeho postupné zlepšování bylo v kontrastu s klinickým průběhem, který vedl až k úmrtí terminální bronchopneumonií. Rozsáhlá vyšetření cílená k průkazu možného infekčního agens byla negativní. Testované spektrum autoprotilátek dostupným panelem (anti Yo, Hu, Ri) sice nevedlo ke zjištění pozitivitu v žádné z nich, paraneoplastická neurodegenerace byla však zvažována v díl dg. Pitva a následné histopatologické vyšetření prokázaly reziduální paraneoplastickou meningoencefalitis lokalizovanou zejména v mozkovém kmeni a rozsáhlou degeneraci Purkyňových buněk mozečku v souvislosti s malobuněčným neuroendokrinním karcinomem dolního lobárního bronchu pravé plic. Ten se intravitálně manifestoval pouze zobrazovacími technikami zjištěnou lymfadenomegalií. Rychlý rozvoj imunodiagnostických možností v oblasti paraneoplazií s rozšiřujícím se spektrem testů pro detekci autoprotilátek zvyšuje již nyní možnost zpětného rozpoznání neoplastického zdroje paraneoplastické symptomatologie. Předmětem dalšího výzkumu bude nepochybně i možnost terapeutického ovlivnění těchto nepříznivých doprovodných projevů neoplazií.

Klíčová slova: paraneoplastická encefalitis, malobuněčný karcinom plic, paraneoplazie, latentní malignita.

SUMMARY

Dušková J., Sváčková D., Mačoková P. et al.: Paraneoplastic Encephalitis

Paraneoplastic neurodegenerative diseases are defined as damage to central and peripheral nervous tissue related to a malignancy, in the absence of metastases. If they represent first disease manifestation, the diagnosis can pose a real problem. A case of 59-year-old woman is described, who suffered during her last nine months of life from meningoencephalitis, with cranial nerves pareses and progressive quadruparalysis. The CSF exhibited a temporary inflammatory response with slow improvement, whereas the clinical status progressed continually toward terminal bronchopneumonia. An extensive infectious agent search was negative. Though the result of the autoantibody panel available (anti Yo, Hu, Ri) was negative, the paraneoplastic degeneration remained a part of the differential diagnosis.

Post-mortem examination revealed residual brain stem meningoencephalitis and advanced cerebellar loss of Purkinje cells, in the presence of a neuroendocrine small cell lung carcinoma in the right lower lobe. The carcinoma only manifested intravitally, with paratracheal lymphadenomegaly on imaging. Rapid progress in the diagnostics of autoimmune neurodegeneration with the increasing spectrum of autoantibody detection tools has recently increased the possibilities of revealing clinically silent, primary manifesting neurodegeneration. In the future, it may also represent a target for therapeutic intervention.

Key words: paraneoplastic encephalitis, small cell lung carcinoma, paraneoplasia, latent malignancy.

Du.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 488–493.

Paraneoplastické neurodegenerativní choroby jsou definovány jako poškození mozkové tkáně v souvislosti s nádorovým procesem, avšak bez přítomnosti metastáz (1). Mohou se projevit před manifestací nádorového onemocnění, současně s ní, ale i v odstupu měsíců po odstranění nádoru. Vztah k již diagnostikovanému malignímu onemocnění není zpravidla obtížné odhalit. Podstatně složitější situace nastává tehdy, je-li tato vzdálená komplikace první klinickou manifestací nádorové choroby. Tak tomu bylo i u pacientky, jejíž nálezy jsou předmětem sdělení.

POPIS ONEMOCNĚNÍ

Žena, 59 let, s negativní rodinnou anamnézou měla v osobní anamnéze pouze otitis media v dětství, dále autohavárii s nevýznamným úrazem hlavy v roce 1992. Od roku 2001 byla léčena pro arteriální hypertenzi a občasné potíže se žlučníkem. Užívala Loradur mitte, Cilkanol, nepravidelně Buscopan.

Od 20 let věku kouřila 10–15 cigaret/den, abúzus alkoholu negovala. V posledním půl roce zaznamenala váhový úbytek 5 kg.

doc. MUDr. Jaroslava Dušková, Csc., FIAC
Ústav patologie I.LF UK a VFN
128 00 Praha 2, Studničkova 2
fax: +420 224 911 715, e-mail: jaroslava.duskova@lf1.cuni.cz

Tab. 1. Srovnávací tabulka výsledků prvních vyšetření mozkomíšního moku – během 1. hospitalizace

	18. 3.	28. 3.
celková bílkovina (g/l)	0,76	1,13 ↑
elementy	38/3	42/3 ↑
glukóza (mmol/l)	4,2	4,2
chloridy (mmol/l)	120	nevyš.
laktát (mmol/l)	2,57	2,30
cytologie	lymfocytární pleocytóza, ojedinělé plazmocyty	lymfocytární pleocytóza, obří plazmocyty – obraz floridního nehnisavého zánětu

První obtíže pacientky se objevily na přelomu let 2002/2003. Zprvu to byly chřipkové příznaky, bolesti svalstva horních i dolních končetin, bolesti hlavy v čelní oblasti, postupně se přidalo rozostřené vidění vpravo, závratě akcentované vlevo. Podlamovala se jí kolena, brněly ruce, pocítovala nauzeu a opakovaně zvracela. Proto byla praktickým lékařem odeslána k internímu a endokrinnímu vyšetření, která byla negativní.

Vyšetření neurologem prokázalo lehký horní meningeální syndrom, frustní cerebellární symptomatologii na horních končetinách, naznačené známky pyramidové iritace vlevo. Byla přítomna také porucha hybnosti celé krční páteře a nestabilita ve stoji. Kardiopulmonálně byla pacientka kompenzovaná, stav výživy přiměřený 72 kg/165 cm, krevní tlak 150/90. Uvedená neurologická symptomatologie vedla k hospitalizaci pacientky.

První hospitalizace: 18. 3.–11. 4. 2003

V průběhu první hospitalizace byla provedena všechna základní vyšetření: Laboratorní vyšetření vykazovala většinou normální hodnoty (biochemie, krevní obraz, moč, TSH), bylo přítomno pouze lehké zvýšení hladiny cholesterolu (6,1 mmol/l) a trvale byla přítomna lehká hyponatremie s hodnotami Na 130–133 mmol/l a hypochloremie kolem 91 mmol/l. Zánětlivé ukazatele byly v mezích normy (CRP 6 mg/l, leukocyty $7 \times 10^9/l$).

Na CT mozku byl normální nálezh. MRI mozku a krční páteře (22. 3. 2003) nalezlo dvě drobná nespecifická ložiska v bílé hmotě supratentoriálně zřejmě postischemické etiologie. V krční oblasti

bylo patrně drobné vyklenutí disků C5/6 a C6/7, bez známek myelopatie.

EEG aktivita byla hraniční až lehce difúzně a nespecificky abnormní (méně dokonalé rozlišení krajín, při hyperventilaci přibývalo pomalých vln). Vyšetření zrakových a sluchových evokovaných potenciálů (VEP, BAEP) bylo normální. RTG srdce a plic, celé páteře, paranazálních dutin bez podstatných patologických změn. Pro vertigo byla pacientka vyšetřena na ORL s normálním nálezem.

Ultrazvukové vyšetření břicha zjistilo steatózu jater, mnohočetnou cholecystitidu, hydropický žlučník.

Při první hospitalizaci byly provedeny také 2 lumbální punkce v rozmezí 10 dnů – biochemický nálezh v likvoru shrnuje tabulka 1.

Byla přítomna těžká porucha funkce hematolymphatické bariéry, v CNS byla také prokázána syntéza IgG a imunoelktroforézou byly prokázány 2 jemné oligoklonální pásy v alkalické oblasti.

V obou případech byly negativní protilátky proti *Borelia burgdorferi* i *garii* (metodou Western blot i metodou PCR), a to v séru i v likvoru. Negativní v likvoru byly i protilátky proti herpetickým virům (HSV 1, 2, CMV), v séru byla hladina těchto protilátek hodnocena jako mírně zvýšená.

Na základě toho byla zvažována virová meningoencefalitida a pacientka byla léčena acyclovirem (Herpesin 3x500 mg) a ceftriaxonem (Lendacin 2 g) i.v. Pro intoleranci léků s opakovaným zvracením musela být léčba po 7 dnech přerušena. Následujících 8 dní užívala Deoxymykoin tbl. Mimo to byla léčena betahistinem (Betaserc 3x16 mg), analgetiky a antidepresivy.

Po 24 dnech byla pacientka propuštěna z hospitalizace do domácího léčení se závěrem: Cervikoveštibulární syndrom při degenerativních změnách krční páteře akcentovaný serózní meningitidou.

Stav pacientky se však nelepšil, při neurologické kontrole byla indikována další hospitalizace.

Druhá hospitalizace: 11. 5. 2003 do úmrtí 21. 9. 2003

Opakovaná vyšetření vyzněla laboratorně bez hrubých abnormit až na trvající hyponatremii kolem 130 mmol/l, mírnou elevaci zánětlivých ukazatelů s CRP 22 mg/l a mírnou leukocytózu ($12,3 \times 10^9/l$). Na CT mozku zjištěna lehká mozečková atrofie, ostatní nálezh beze změn, stacionární byl i obraz MRI mozku. V širší diferenciální diagnostice byla zvažována i cévní etiologie obtíží. Vyšetření extra- i intrakraniálních mozkových tepen jak duplexním ultra-

Tab. 2. Vývoj nálezů v mozkomíšním moku během další hospitalizace

	18. 3.	28. 3.	16. 5.
celková bílkovina (g/l)	0,76	1,13 ↑	0,78 ↓
elementy	38/3	42/3 ↑	26/3 ↓
glukóza (mmol/l)	4,2	4,2	4,9
chloridy (mmol/l)	120	nevyš.	111
laktát (mmol/l)	2,57	2,30	2,94
cytologie	lymfocytární pleocytóza, ojedinělé plazmocyty	lymfocytární pleocytóza, obří plazmocyty	lymfocytární pleocytóza, všechny aktivované formy
protilátky proti HSV, CMV, EBV- sérum	lehce zvýšené IgG	negativní	negativní
přímý průkaz HSV	–	–	negativní
protilátky proti boreliím – krev (Western-blot)	negativní	negativní	IgG hraniční (p41) IgM negativní IgG negativní
protilátky proti boreliím- mok	–	negativní	IgM hraniční (p41, p39)
průkaz borelií elektronovým mikroskopem	–	negativní	suspektní – nalezeny cysty

HSV – herpes simplex virus, IgG – imunoglobulin G, CMV – cytomegalovirus, EBV – Epstein-Barr virus

Tab. 3. Tabulka vývoje biochemických a cytologických nálezů v mozkomíšním moku během 2 měsíců

	18.3.	28.3.	16.5.	28.5.
celková bílkovina (g/l)	0,76	1,13 ↑	0,78	0,53 ↓
elementy	38/3	42/3 ↑	26/3	20/3 ↓
glukóza (mmol/l)	4,2	4,2	4,9	2,7
chloridy (mmol/l)	120	nevyš.	111	120
laktát (mmol/l)	2,57	2,30	2,94	1,7
cytologie	lymfocytární pleocytoza, ojedinělé plazmocyty	lymfocytární pleocytoza, obří plazmocyty	lymfocytární pleocytoza, všechny aktivované formy	lymfocytární pleocytoza, mírně aktivované formy

zvukovým vyšetřením, tak MR angiografií zjistilo normální nálezy. Podobně transtorakální echokardiografie a klinické interní vyšetření.

V cca 6týdenním odstupu od prvních lumbálních punkcí (16. 5. 2003) byl provedeno kontrolní vyšetření mozkomíšního moku s lehkým zlepšením – úbytkem zánětlivé aktivity. Snížil se počet elementů, ubylo aktivovaných forem a snížila se rovněž hladina celkové bílkoviny (tab. 2).

Pro trvající obraz lymfocytární pleocytozy a suspektní přítomnost cyst borelií v mozkomíšním moku při vyšetření elektronovým mikroskopem byla pacientka od 21. 5. léčena opět plnou dávkou i.v. ceftriaxonu (2 g denně).

V klinickém obraze přetrvávalo vertigo a nauzea, pacientka opakovaně zvracela. Při jídle se začaly opakovat stavy dušnosti a krátkodobá cyanóza. Proto byla 24. 5. předána na jednotku intenzivní péče.

Zde v objektivním nálezu lehká dysarthrie, paréza n. VI vlevo, parciální paréza n. VI vpravo, periferní paréza n. VII vlevo, centrální vestibulární syndrom, paréza LHK s nízkými reflexy C5-8, hemiataxie vlevo a pozitivní pyramidové iritační jevy na dolních končetinách oboustranně. Pacientka byla afebrilní, dechově suficientní, TK 155/90, trvale byla přítomna sinusová tachykardie kolem 100–110/min.

Diferenciálně diagnostická úvaha v této fázi zahrnovala neuroboreliózu, jiné infekční zánětlivé postižení mozku (spirochety? mykobakterie? vzácná infekce?), imunologický proces – systémové onemocnění typu neurolyupus, zvažována byla i paraneoplazie či dosud nejasné metabolické postižení.

V již třetí lumbální punkci 28. 5. bylo zjištěno další zlepšení biochemického a cytologického nálezu (tab. 3). Porucha hematoliquorové bariéry s intrathekální syntézou IgG, hladiny beta-2 mikroglobulinu a neuron-specifické enolázy byly normální. Opakovaně hraničně vyšší byla pouze hladina tranferinu v likvoru (31... 25 mg/l, normální rozmezí je 7–22 mg/l). Ze séra byl s negativním výsledkem proveden test autoprotilátek (ENA, ANA, ANCA, ACLA). Lehké zvýšení alfa-1 globulinu, nádorové markery v séru (CEA, beta-2 mikroglobulin, NSE, AFP, CA 19-9, CA 125, CA 15-3, antigen skvamózních buněk, TPA) nebyly elevovány.

Navzdory lepšícím se laboratornímu nálezu se stav pacientky i při terapii antibiotiky postupně zhoršoval. Došlo k rozvoji paréz dalších hlavových nervů (nn. VI, VII bilat.) a paréza postranního smíšeného systému. Protože byla symptomatologie soustředěna na zadní jámu lební, byla do diferenciální diagnostiky zahrnuta i basilární meningitida, provedeny odběry sputa a krve, Mantoux a bylo doporučeno zahájení terapie tuberkulostatiky a kortikoidy. Při této terapii však došlo k progresi zvracení a aspiraci, která si vyžádala 30. 5. akutní orotracheální intubaci s následnou umělou plicní ventilací. Kúra tuberkulostatiky byla ukončena po 10 dnech vzhledem k minimálnímu efektu.

Pacientka byla analgosedována a léčena pro aspirační pneumonii vpravo bazálně; 10. 6. provedeno CT plic a břicha, popsána mírná mediastinální lymfadenopatie. Dle doporučení hematologa jsme

provedli imunofenotypizaci periferní krve a buněk likvoru, nálezy byly ale normální. Podobně i následně provedená scintigrafie skeletu. Evokované potenciály v této fázi choroby vykazovaly hrubou patologii s lézí na úrovni dolního kmene, patologický byl i výsledek somatosenzorických potenciálů při snímání z n. mediani oboustranně. EMG prokazovalo polyneuropatické postižení dolních končetin, na EEG byla přítomna hrubá abnormalita pozadí s intermitentní delta aktivitou nad celým povrchem lbi.

Klinický stav s rozvojem aspirační pneumonie a septickým stavem vyžadoval terapii vitálně indikovanými antibiotiky. Po doléčení sepse a vysazení analgosedace 11. 6. byla patrná opět progresie neurologického nálezu – oboustranná kompletní paréza nn. VI, těžká diparéza nn. VII, těžká paréza postranního smíšeného systému, na končetinách kvadruparéza akcentovaná na levé horní a pravé dolní končetině. Paréza se nyní zdála spíše periferního typu, bylo proto rozhodnuto o terapii intravenózními imunoglobuliny. I přesto však docházelo k další progresi a vývoji diparézy motorické části nn. V, faciální diplegie a od 25. 6. byly opět přítomny známky léze pyramidové dráhy na dolních končetinách.

Kontrolní MRI mozku: stacionární nálezy (při srovnání snímků z 22. 3. a 10. 6. bez vývoje ve všech sekvencích). Laboratorní nálezy: negativní protilátky proti HIV, listerióze, toxokaróze, amoebóze, aspergilóze, syfilis, brucelóze, toxoplasmóze mykoplasma pneumoniae, nebyla prokázána TBC při vyšetření krve i sputa, enzymatické vyšetření a skrínink metabolických vad byl negativní. Intoxikace olovem neprokázána, sérum na přítomnost botulotoxinu bylo negativní. Byly negativní i paraneoplastické protilátky v séru i v likvoru (anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri).

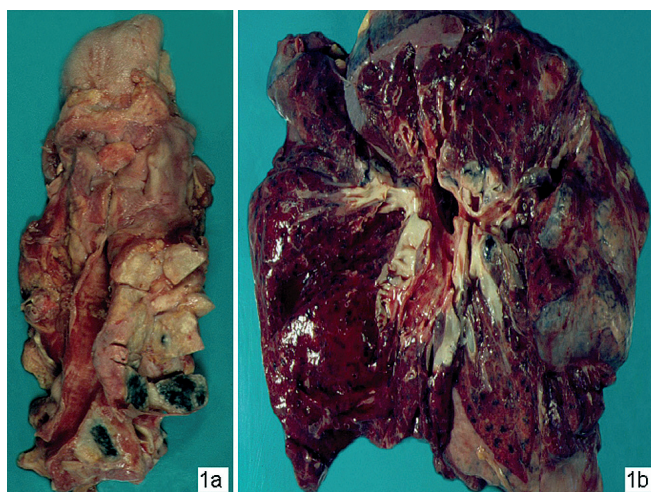
Hladina porfyrinů v moči byla patologicky zvýšená na hodnotu 742 µg/l (norma 0–200) s elevací ve všech třídách (koproporfyrin, pentakarboxyporfyrin, hexakarboxyporfyrin). Byla zvažována buď akutní intermitentní porfyrie, nebo hereditární koproporfyrin (u obou jsou popisovány neurologické příznaky s parézami), alternativně sekundární elevace porfyrinů při septickém stavu a intenzivní terapii pacientky na JIP. Po vysazení porfyrinogenní medikace jsme zaznamenali mírnou stabilizaci stavu. Definitivní laboratorní průkaz porfyrie (hladina kyseliny delta-aminolevulové, porfobilinogenu v séru a koproporfyrin ve stolici) ji neprokázal.

V klinickém obraze se u tracheostomované pacientky opakovaly ataky spastického dýchání, nejspíše v důsledku mikroaspirací při endoskopicky prokázaném duodenogastričním a gastroesofageálním refluxu. Vedly zřejmě 31. 7. k reflexní srdeční zástavě, která si vyžádala asi desetiminutovou kardiopulmonální resuscitaci.

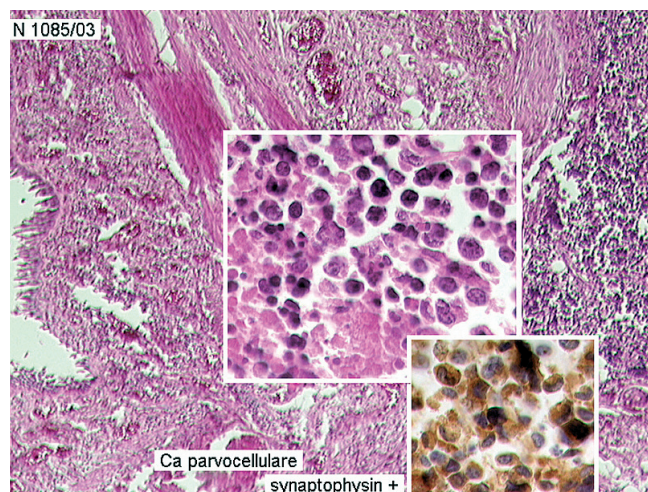
Následovala další bronchopneumonie s nutností analgosedace, umělé plicní ventilace, podpory oběhu katecholaminy, subileosními stavy.

Po opětovném odtlumení 12. 8. byla pacientka schopna spontánní ventilace, ale bylo patrné další zhoršení neurologického nálezu.

Na provedeném kontrolním CT plic (opět ve fázi akutní plicní infekce) byla nalezena hilová lymfadenopatie, jinak byl nálezy normální. MRI mozku bez vývoje, likvorový nálezy se postupně zcela normalizoval – byla normální hladina celkové bílkoviny (0,41 µg/l),



Obr. 1. Nález v dutině hrudní
a. Pakety zvětšených nádorově infiltrovaných paratracheálních lymfatických uzlin.
b. Pravá plíce. Nádorově infiltrované peribronchiální uzliny. Bronchiální strom a plicní parenchym makroskopicky bez ložiskových změn.



Obr. 2. Malobuněčný neuroendokrinní karcinom bronchu
 Infiltrace stěny
 Detaily: nádorové buňky malobuněčného karcinomu se sníženou kohezí.
 Barvení hematoxylinem – eozinem (HE).
 V menším okénku pozitivní výsledek imunohistochemického průkazu synaptofyzinu.

normální počet elementů (5/3), nebyla již přítomna intrathekální syntéza Ig. Na EEG bylo patrné zhoršení s přítomností frontální intermitentní rytmické delta aktivity (FIRDA) a delta a theta vln difuzně.

V září 2003 – tj. asi 9 měsíců od začátku příznaků byl klinický stav pacientky tristní:

Tracheostomovaná nemocná byla schopna spontánní ventilace, schopna otevření očí, sledovala, výzvě nevyhověla. Lagoftalmus bilaterálně při faciální diplegii, konvergence bulbů při oboustranné paréze nn. VI, diparéza motorické části nn V, paréza postranního smíšeného systému, těžká kvadruparéza – periferní paréza horních končetin, porodnická ruka oboustranně, na dolních končetinách byly známky periferní i centrální léze.

Exitus letalis nastal 21. 9. 2003.

Klinická diagnóza k patologicko anatomické pitvě:

Srdeční zástava. Hypostatická pneumonie bilat. Ileózní stav.

Kvadruplegie, vícečetné parézy mozkových nervů.

Etiologicky: St.p. serózní meningoencefalitidě? Paraneoplastické postižení? (Tumor nejasné lokalizace – gynekologická oblast, plíce event. GIT.) Porfyrie – akutní ataka?

PITEVNÍ NÁLEZ (ZKRÁCENÝ)

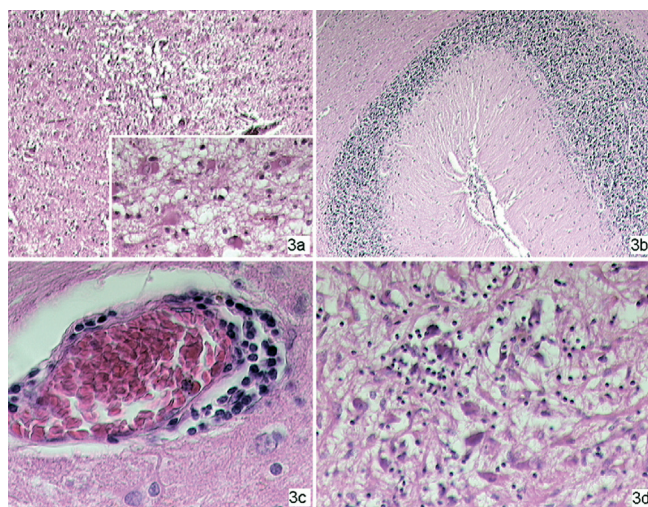
Tělo 59leté ženy mírně zvýšené výživy, vzhledem odpovídající věku. Kůže mrtvolně bledá, ostatní zevní nález bez podstatných patologických změn.

Dutina lební přiměřeně prostorná, dura mater lesklá, měkké pokrývky překrvené, prosáklé, bez ložiskových změn. **Mozek** 1200 g, hemisféry symetrické, gyrifikace oploštělá, conus occipitalis. **Spodinové cévy** s ojedinělými vazivovými pláty. Mícha makroskopicky bez zřejmých patologických změn. Mozek i mícha pitvány po fixaci. V mozku pouze diskrétní kibrózní stav bazálních ganglií, ostatní nález a nález v míše makroskopicky normální. **Dutina hrudní** bez volné tekutiny, oboustranně vazivové pleurální srůsty. **Plíce** sniženě vzdušné (dx. 1100 g, sin. 800 g) pleura se zbytky adhezí, parenchym červenofialový. V oblasti hilu pravé plíce zvětšené lymfatické uzliny do prům. 15 mm, černobílé, antrakotické s nádorovou infiltrací, jež vykazuje těsný vztah ke stěně dolního lobárního bronchu. Nádorová infiltrace byla dále nalezena rovněž v lymfatických uzlinách tracheobronchiálních horních a dolních a paratracheálních. Vytvářely zde až souvislý paket 120x40x30 mm (obr. 1a, 1b). V levé

plíci a levostranných bronchopulmonálních uzlinách žádné známky nádorového postižení. **Srdce** 390 g, hypertrofie levé komory, myofibróza, chlopně jemné, **koronární arterie** se stenózujícími kalcifikovanými aterosklerotickými pláty. Štítná žláza obvyklé velikosti, v prokrájení medové barvy. V trachee stomický otvor, okolí mírně zarudlé. Orgány zažívacího a urogenitálního traktu nevykazovaly s výjimkou arteriosklerotické nefrosklerózy významnější patologické změny ani známky nádorového postižení.

NÁLEZ MIKROSKOPICKÝ

Dolní lobární bronchus pravé plíce byl infiltrován rozsáhlé nekrotizujícím malobuněčným málo diferencovaným karcinomem s projevy neuroendokrinní diferenciace prokázané pozitivním



Obr. 3. Neuropatologický nález
a. Laminární hypoxické nekrózy kůry parietálního laloku. Detail: ztráty neuronů, aktivace glie, edém. HE. Pův. zvětšení 100x.
b. Mozeček s téměř úplnou ztrátou Purkyňových buněk. HE. Pův. zvětšení 60x.
c. Perivaskulární kulatobuněčné infiltráty v mozkovém kmeni. HE. Pův. zvětšení 300x.
d. Zánik neuronů a gliové uzlíky v kmeni. HE. Pův. zvětšení 200x.

výsledkem imunohistochemických došetření s protilátkami proti synaptofyzinu a chromograninu (obr. 2). Táž nádorová infiltrace byla prokázána v hrudních lymfatických uzlinách. V dolním laloku levé plicé zjištěna splývající katarálně hnisavá bronchopneumonie, jež byla spolu s edémem mozku příčinou smrti.

Mozek: Vzhledem k negativnímu makroskopickému nálezu vyšetřeny orientační excize z frontálních a parietálních laloků, plexus choriodeus, corpora mamillaria, mesencefala, bulbopontinního přechodu, mozečku, míchy cervikální, thorakální, lumbální v barvení hematoxylinem – eosinem a dle Klüvera-Barrery. V rozsahu vyšetření bylo vyloučeno metastatické postižení mozku na mikroskopické úrovni. Nalezeny byly patologické změny dvou typů. V mozkové kůře jsme zaznamenali laminární nekrózy gangliových buněk zejm. 3. a 5. vrstvy s výrazným edémem v okolí a zřejmou poruchou cytoarchitektoniky (obr. 3a). Tyto změny jsou konstantně popisovány v souvislosti s déledobou hypoxií a umělou plicní ventilací – situací, kterou vrcholilo onemocnění i u naší zemřelé. Druhou kategorií změn byly změny paraneoplastické. V mozečku jsme zaznamenali téměř úplné vymizení Purkyňových buněk (obr. 3b) V oblasti bulbopontinního přechodu byly nalezeny známky reziduální nehnisavé meningitis, v mozkové tkáni perivaskulární lymfocytární infiltráty a diskrétní projevy makrofagické úklidové reakce. Ložiskově byly patrné gliové uzlíky (obr. 3c, 3d). Inkluze možného virového původu ani cíleným pátráním nalezeny nebyly. V choroideálním plexu zjištěno terminální překrvení, hojná corpora amylacea, známky zánětlivé zde vyjádřeny nebyly. Excize z míchy s obrazem ložiskově vystupňovaného edému, projevy demyelinizace vyjádřeny nebyly.

Excize z femorálních svalů bez známek svalové atrofie.

Nález byl tedy hodnocen jako paraneoplastické onemocnění mozku reprezentované reziduální meningoencefalitis a masivní degenerací Purkyňových buněk mozečku při malobuněčném neuroendokrinním karcinomu plic s terminální bronchopneumonií a hypoxickými změnami.

DISKUZE

Vzdálené projevy maligních novotvarů nejsou vzácné. Jejich spektrum je velmi široké. Vztah k již diagnostikovanému malignímu onemocnění není zpravidla při znalosti problematiky obtížné odhalit. Podstatně složitější situace nastává tehdy, je-li vzdálená komplikace první klinickou manifestací choroby. Častěji se takové projevy vztahují k metastatickému postižení. Méně často jsou vyvolány neoplastickou či paraneoplastickou hormonální produkcí. Paraneoplastické neurodegenerativní choroby jsou definovány jako poškození mozkové tkáně bez přítomnosti metastáz. Mohou se projevit před manifestací nádorového onemocnění, současně s ním, ale i v odstupu měsíců po odstranění nádoru. I když specializovanými vyšetřovacími postupy lze prokázat paraneoplastické poškození centrálního i periferního nervstva a svalové tkáně ve více než polovině generalizovaných karcinomů, klinicky manifestní formy jsou podstatně vzácnější, pohybují se s frekvencí kolem 1 % (2). I při tomto nízkém výskytu však některé formy paraneoplazií (degenerace Purkyňových buněk mozečku, popř. Lambert-Eatonův syndrom) jsou vysoce indikativní a při výskytu u onkologicky zatím zdravého pacienta by po dosud neodhalené neoplazii mělo být aktivně pátráno. Jde v naprosté většině o karcinomy, vzácně i jiné malignity (Hodgkinův lymfom, maligní fibrózní histiocytom a další). Jejich delší dobu předpokládaná autoimunní patogeneze je nově podporována objevem autoprotilátek nalezených v séru i mozkomíšním moku nemocných (např. anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti P/Q atd.). Spektrum paraneoplastických neurodegenerativních změn je poměrně široké a narůstá. Dle Noremburga (3) je lze řadit do čtyř hlavních kategorií: cerebelární degenerace, encefalomyelitis, peri-

ferní neuropatie a neuromuskulární poruchy. Koncem minulého století je spektrum doplněno o opsoklonus- myoklonus, o němž v naší odborné literatuře referoval Zámečník et al. (4). Jednotlivé formy se nezřídka kombinují, rozsah a distribuce těchto změn je však v jednotlivých případech značně variabilní. Zpravidla jeví pozvolnou progresi, mohou však mít dlouhodobou stacionární fázi, nebo i mírně ustupovat. To bylo možno pozorovat v dynamice likvorových nálezů i u naší sledované meningoencefalitis. Poškození Purkyňových buněk mozečku však nepochybně trvale progredovalo. Při znalosti asociace paraneoplastických změn s malobuněčným plicním karcinomem může být odhalen tumor komplexním vyšetřením doplněno průkazem protilátek anti-Hu v séru a likvoru (5). U naší pacientky však byly testované protilátky (anti Yo, Hu, Ri) negativní, ačkoli následně zjištěné poškození mozku vykazovalo charakteristické znaky neurodegenerace paraneoplastické. To komplikovalo vyšetřovací proces nutným rozšířením na široké spektrum možné infekční etiologie. Paraneoplastická neurodegenerace zde vycházela spíše per exclusionem. Nedaří-li se identifikovat auto-protilátky a primární nádorový proces, je třeba mít na mysli, že jejich spektrum neustále narůstá (6, 7), že však existují i non-paraneoplastické limbické encefalitisy, které příznivě reagují na terapii imunosupresivy (8, 9). Reziduální kmenová encefalitis naší pacientky by mohla být doprovázena pozitivitou protilátky Ma-2 (10, 11). Ta však nebyla dostupná pro testování. Rychlý rozvoj imunodiagnostických možností v oblasti paraneoplazií již nyní zvyšuje možnost zpětného rozpoznání neoplastického zdroje paraneoplastické symptomatologie (12, 13). Předmětem dalšího výzkumu bude nepochybně i možnost terapeutického ovlivnění těchto nepříznivých doprovodných projevů neoplazií.

Zkratky

AFP	– alfa-fetoprotein
ANA	– antinukleární protilátky
ANCA	– cytoplasmatické protilátky proti neutrofilům
ACLA	– protilátky proti kardiolipinu
BAEP	– kmenové evokované potenciály
Na	– sodík
CEA	– karcinoembryonální antigen
CNS	– centrální nervová soustava
CMV	– cytomegalovirus
CRP	– C-reaktivní protein
CT	– výpočetní tomografie
MRI	– magnetická rezonance
EEG	– elektroencefalograf
ENA	– protilátky proti extrahovatelným jaderným antigenům
EMG	– elektromyografické vyšetření
HSV	– herpes simplex virus
IgG	– imunoglobulin G
NSE	– neuron specifická enoláza
PCR	– polymerázová řetězová reakce
RTG	– rentgenový
TPA	– tkáňový polypeptidický antigen
TSH	– tyreostimulační hormon
VEP	– vizuální evokované potenciály

LITERATURA

1. **Dropcho, E. J.:** Paraneoplastic Diseases of the Nervous System. Current treatment options in neurology, 1999, 1, s. 417-442.
2. **Scaravilli, F., An Shu, F., Groves, M., Thom, M.:** The neuropathology of paraneoplastic syndromes, Brain Pathology, 1999, 9, s. 251-260.
3. **Noremburg, M. D., Bruce-Gregorios, J.:** Nervous system manifestations of systemic disease. in: Davis RL, Robertson RM eds.: Textbook of Neuropathology. 3rd ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, s. 601-609.

4. **Zámečník, J., Černý, R., Bartoš, A. et al.:** Paraneoplastický syndrom opsoklonu a myoklonu ve spojitosti s maligním fibrózním histiocytomem: neuropatologické nálezy. Čes- slov. patol., 2004, 39, s. 63-63.
5. **Fischer, B., Kalden, P., Urban, P., Buhl, R.:** Paraneoplastische limbische encephalitis bei kleinzelligem Bronchialkarzinom. Pneumologie, 2004, 58, s. 316-319.
6. **Scheid, R., Honnorat, J., Delmont, E. et al.:** A new antineuronal antibody in a case of paraneoplastic limbic encephalitis associated with breast cancer. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2004, 75, s. 338-340.
7. **Vincent, A., Buckley, C., Schott, J. M. et al.:** Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. Brain, 2004, 127, s. 701-712.
8. **Vernino, S., Lennon, V. A.:** New Purkinje cell antibody (PCA-2): marker of lung cancer-related neurological autoimmunity. Ann. Neurol., 2000, 47, s. 297-305.
9. **Gultekin, S. H., Rosenfeld, M. R., Voltz, R.:** Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. Brain, 2000, 123, s. 1481-1494.
10. **Barnett, M., Prosser, J., Sutton, I. et al.:** Paraneoplastic brain stem encephalitis in a woman with anti-Ma2 antibody. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2001, 70, s. 222-225.
11. **Dalmau, J., Graus, F., Villarejo, A. et al.:** Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. Brain, 2004, 127, s. 1831-1844. Epub 2004 Jun 23.
12. **Inuzuka, T.:** Autoantibodies in paraneoplastic neurological syndrome. Am. J. Med. Sci., 2000, 319, s. 217-226.
13. **Havrdová, E.:** Neuroimmunologie. Praha, Maxdorf, 2001, s. 328-332.

Kazuistika byla přednesena 8. 11. 2004 na Šiklově večeři v rámci pravidelných přednáškových večerů Spolku lékařů českých v Lékařském domě v Praze.

KOMENTÁŘ

K práci autorů Dušková J., Sváčková D., Mačoková P., Bauer J., Reková P., Fiksa J., Povýšil C. “Paraneoplastická encefalitis”

Kazuistika dokládající přínos diferenciální diagnostiky možného paraneoplastického postižení nervového systému pro komplexní onkologickou léčbu

Paraneoplastická encefalitis s tíživým a léčebně neovlivnitelným průběhem, postihující ženu ve věku 59 let, kterou autoři v zajímavé kazuistice podrobně popisují, představovala ještě v 90. letech minulého století takřka neznámou a v odborné literatuře jen ojediněle popísanou paraneoplastickou afekcí centrálního nervového systému. Přesto byla v roce 1991 publikována Haškovcovou a Kalvachem neobvyklá paraneoplastická encefalopatie u osmapadesátileté ženy s malobuněčným karcinomem plic, projevující se poruchami chování, epileptickými záchvaty a mozečkovou ataxií (1, 2).

Postižení nervového systému, rozvíjejícímu se jak v počátečních stádiích, ještě nedagnostikovaného, protože asymptomatického nádorového onemocnění, tak u pacientů, u nichž je úspěšně odstraněn primární nádor a skončena komplexní onkologická léčba, je právem – ať jde o projevy postižení centrálního i periferního typu – věnována stále větší pozornost ze strany klinických, laboratorních i teoretických oborů. Poruchy mozkových nervů, opsoclonus – myoclonus syndrom a další poruchy okohybné inervace, limbická encefalitida, poruchy kognitivních i exekutivních funkcí, poruchy nervově svalového přenosu a periferní neuropatie vyvolávají stále častěji zájem jak neurologů, psychiatrů, oftalmologů a otorhinolaryngologů, tak pochopitelně i onkologů a imunologů, pneumologů. Těž však pracovníků z dalších klinických i výzkumných oborů, věnujících se diagnostice a léčbě nádorových onemocnění dětského i dospělého věku. Vzhledem k trvale rostoucí incidenci a prevalenci nádorových onemocnění, které si vynutily cílenější diagnostiku a zavádění preventivních programů, zvyšujících pravděpodobnost záchytu časných stádií nádorových chorob, mají znalosti o diagnostice paraneoplastických syndromů postihujících nervový systém význam jak praktický, tak teoretický.

Podezření na možné paraneoplastické postižení nervového systému má vést k cílenějšímu a efektivnějšímu pátrání po možném nádorovém onemocnění, přičemž nejčastěji se jedná o malobuněčný karcinom plic, gynekologické nádory a lymfomy. Autoři, věnující se problematice postižení nervového systému v rámci paraneoplastických syndromů, poukazují na možný přínos vyšetření anti-neuronálních autoprotilátek – anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, přitom se však podobně jako autoři předkládané kazuistiky často setkávají s negativitou testů na antiprotilátky. Přínos vyšetření mozkomíšního moku je nezpochybnitelný. Pleocytóza, nepřilíš výrazný zánětlivý vzorec a nezřídka i nález oligoklonálních páسů v mozkomíšním moku podporují úvahu o možném paraneoplastickém autoimunitně zprostředkovaném zánětu nervového systému. Meningoencefalitida a patognomická masivní degenerace Purkyňových buněk byly autory při pitvě potvrzeny i histologickým vyšetřením. V obdobných případech důvodného podezření na paraneoplastické postižení NS se nepochybně bude stále častěji zvažovat provedení PET/CT vyšetření, jež je v České republice díky PET Centru nemocnice Na Homolce již dostupné. Po uvedení dalších dvou nově zakoupených PET/CT do provozu se stane tato dokonalá zobrazovací metoda u pacientů s paraneoplastickým postižením NS velmi cennou diagnostickou metodou při pátrání po zatím neurčeném pri-

doc. MUDr. Martin Bojar, CSc.
Neurologická klinika dospělých 2. LF UK a FNM
150 05 Praha 5, V Úvalu 84
fax: +420 224 436 801, e-mail: martin.bojar@lfmotol.cuni.cz

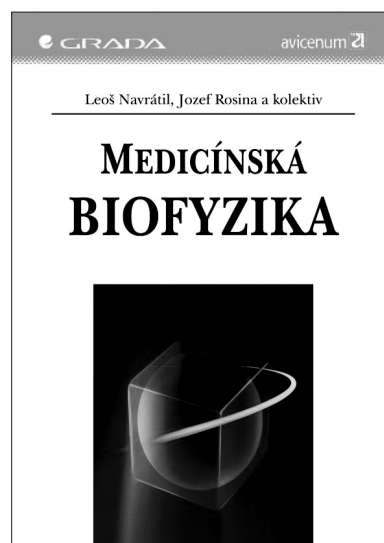
márním nádoru. V konečných důsledcích může úvaha o paraneoplastické afekci nervového systému přispět u části pacientů k včasnému odhalení primárního nádoru, jeho odstranění a napomoci tak k lepším výsledkům komplexní léčby pacientů postižených nádorovým onemocněním. Je však vhodné poukázat i na to, že u některých disponovaných pacientů se mohou uvedené klinické jednotky rozvinout i bez přítomnosti nádorového onemocnění, v důsledku autoimunitního onemocnění, vyvolaného obvykle infekčním onemocněním (3, 4).

V léčbě pacientů s paraneoplastickým postižením NS se zkouší jak imunomodulační, tak imunosupresivní léčebné postupy, které jsou doporučovány u chronických autoimunitních zánětlivých chorob nervového systému. Dočasné zlepšení bývá pozorováno po plazmaferéze, dále i po podání vysokých dávek imunoglobulinů. Přibývá sdělení o využití specifických monoklonálních protilátek proti B lymfocytům – například rituximabu. U pacientů prodávších komplexní onkologickou léčbu se může – paradoxně přes úspěšnou léčbu primárního nádoru – podílet na zhoršení projevů paraneoplastické neuropatie či encefalomyelopatie i neurotoxický vliv cytostatik (5, 6).

Zásadní léčebný obrat u většiny zatím neléčitelných či jen dočasně kurabilních případů paraneoplastického postižení NS zatím v současné době nenastal. Výsledky jsou však nepochybně nadějně a mezioborová spolupráce využívající poznatky základního výzkumu je velkým příslibem pro stovky onkologických pacientů, kteří strádají kromě důsledků primárního nádorového onemocnění i velmi nepříjemnými a často fatálními projevy postižení nervového systému.

LITERATURA

1. **Haškovcová, I., Kalvach, Z.:** Neobvyklá paraneoplastická encefalopatie u případu bronchogenního karcinomu. *Česk. Patol.*, 1991, 27, s. 33-37.
2. **Anderson, N., E., Budde-Steffen, C., Rosenblum, M. K. et al.:** Opsoclonus, myoclonus, ataxie, and encephalopathy in adults with cancer: a distinct paraneoplastic syndrome. *Medicine (Baltimore)*, 1988, 67, s. 100-109.
3. **Dropcho, E. J.:** Update on paraneoplastic syndromes. *Curr. Opin. Neurol.*, 2005, 18, s. 331-336.
4. **Rojas-Marcos, I., Rousseau, A., Keime-Guibert, F. et al.:** Spektrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2003, 82, s. 216-223.
5. **Blaes, F.:** Immunotherapeutic approaches to paraneoplastic neurological disorders. *Expert. Opin. Biol. Ther.*, 2002, 2, s. 419-430.
6. **Dropcho, E. J.:** Immunotherapy for paraneoplastic neurological disorders. *Expert. Opin. Biol. Ther.*, 2005, 5, s. 1339-1348.



Medicínská BIOFYZIKA

Leoš Navrátil, Jozef Rosina a kolektiv

Lékařská biofyzika vznikla jako důsledek integračních tendencí ve vývoji vědeckého poznání. Jako interdisciplinární obor obsahuje prvky mnohých disciplín, na rozhraní kterých vzniká, anebo využívá jejich metodické přístupy. V systému teoretických disciplín lékařského studia zaujímá lékařská biofyzika specifické místo. Tvoří spojovací článek mezi matematikou a fyzikou na straně jedné a biologickými vědami na straně druhé. Specifikou biofyzikální analýzy je skutečnost, že objektem zkoumání jsou živé systémy a výsledky analýzy jsou použity na řešení konkrétních problémů v jednotlivých lékařských oborech za použití moderní přístrojové techniky. Lékařská biofyzika tvoří nejenom integrální součást funkčních oborů teoretické a preklinické části lékařského studia, ale i teoretický základ mnohých klinických oborů. Obrovský posun ve všech oblastech medicíny vyžaduje i po odbornících lékařské biofyziky přijímat tyto změny a předložit je v kompetenci svého oboru studentům lékařských fakult. Proto je potřeba neustále inovace učebnice lékařské biofyziky. Je logické, že si napsání takové učebnice žádá spolupráci vysoce kvalifikovaných a zkušených odborníků technického i lékařského zaměření. Jde o kooperaci velmi cennou a nenahraditelnou. Jak je zřejmé z předpokládaného kolektivu autorů, podařilo se dát dohromady právě takovou pracovní skupinu; jsou to odborníci, ovládající společnou řeč a chápující dokonale i společnou problematiku.

Vydala Grada Publishing v roce 2005. ISBN 80-247-1152-4, kat. číslo 1631, 170 x 230, šitá vazba, 528 str., cena 495 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Důstojnost lidské existence v péči o nemocného

Svobodová H., Šimek J.

Ústav pro lékařskou etiku a ošetřovatelství 3. LF UK, Praha

SOUHRN

Příspěvek je malým zamyšlením nad pojmem, který v medicíně čas od času užíváme, ne vždy ale máme promyšleno, co jím skutečně myslíme. S rozvojem vědy a zdravotnické technologie se zdravotníci stále více zaměřují na tělesnou stránku lidské existence a pojmy, jako je lidská důstojnost, se vytrácejí z jejich slovníku. Setkáváme se s nimi více v etických kodexech a v nejrůznějších prohlášeních než v debatách nad konkrétními nemocnými. Tak se lidská důstojnost stává spíše součástí povrchních klišé než předmětem každodenního zájmu. Text pojednává o tom, jak je možné ve zdravotní péči tomuto pojmu rozumět z hlediska filozofického i praktického a jak jej můžeme užívat k dobru našich pacientů.

Klíčová slova: lidská důstojnost, lékařská etika, důstojnost ve stáří.

SUMMARY

Svobodová H., Šimek J.: Patient's Human Dignity and the Health Care

The article gives a small reflection on the term human dignity which is sometimes used in medicine, but is not always considered what is meant by the term. Together with the development of science and health technology health care providers give more preference to physical aspects of human existence. Terms such as human dignity trail off their vocabulary. More often we meet it in codes of ethics and in different proclamations than in discussion on concrete patients. It is discussed in the text how we can understand the term from philosophical and practical perspectives and how we can use it for the benefit of our patients.

Key words: human dignity, medical ethics, dignity in old age.

Sv.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 495–497.

CO DŮSTOJNOST ZNAMENÁ PRO ZDRAVOTNÍKY?

Důstojnost se objevuje jako povinnost a jako právo v Etickém kodexu České lékařské komory – ... *lékař u smrtelně nemocných a umírajících účinně tiší bolest, šetří lidskou důstojnost a mírní utrpení nevtřavou lidskou ochotou chápat a sdílet jejich pocity až do konce...* a také v Etických pravidlech zdravotní péče pro sestry (ICN) – ... *se zdravotní a ošetřovatelskou péčí jsou nerozlučně spjaty: respekt k lidskému životu, důstojnost a lidská práva.* Stejně tak je v článku 1 Všeobecné deklarace lidských práv stanoveno: *Všechny lidské bytosti jsou narozeny svobodné a sobě rovné v důstojnosti a právech. Jsou obdařeni rozumem a měli by činit cokoliv jeden druhému v duchu bratrství*. Právo být léčen s důstojností není vytvořeno explicitně, ale je zahrnuto implicitně v článku 3 takto: ... *nikdo by neměl být subjektem mučení nebo nehumánního či degradujícího zacházení či trestání.*

Žádný z citovaných dokumentů se ani nesnaží definovat, co ve skutečnosti důstojnost je, na čem je založena a jak rozeznáme, co je a co již není důstojné. Pokusme se tedy o vlastní definici.

V anglickém výkladovém slovníku (Longman Family Dictionary, Praha, Aventinum, 1991) nacházíme pod pojmem dignity: „being worthy, honoured or esteemed“, tedy být úctyhodný, vážený, cti-hodný, ctěný. S touto definicí nelze než souhlasit, avšak nenalezneme zde důvod, proč by měla být tato vlastnost přisuzována právě člověku, navíc ještě každému člověku, bez ohledu na jeho věk, zásluhu či kvalitu mentálních funkcí.

Hovoříme-li o důstojnosti v lidském životě, míníme tím celou jeho šíři a variabilitu, tedy nejen jedince silné a zdravé, ale také ty, kteří jsou slabí, nemocní, postižení, staří apod. Člověk v životě disponuje jednak svým tělem, které se vyznačuje vitálními a senzitivními funkcemi, ale zároveň tuto oblast tělesného života přesahuje specificky lidským životním projevem. Není snadné se shodnout, v čem spočívá specificky lidský projev. Nejčastěji se jako typicky lidská popisuje schopnost abstrakce, tvorby pojmů a formálního myšlení (1). Díky této schopnosti je člověk schopen reflexe svého vlastního Já, tedy sebe sama. Proto může Heidegger hovořit o tom, že jednou ze základních charakteristik člověka je starost, člověk je bytí, „kterému jde o jeho bytí samo“. Díky schopnosti sebereflexe člověk také ví o své smrtelnosti, a na základě vědomí, že jeho život je omezen v čase, buduje si životní rozvrh. A nikdo nechce prožít svůj život špatně, proto podstatným tématem je zde, jak prožít dobrý život. Již Sokrates přišel s všeobecně přijatelným výměrem dobrého života – být v souladu sám se sebou a v souladu s lidmi okolo. To je nesnadný úkol, který může člověk řešit nejrůznějším způsobem. Něco lze převzít z tradice či od druhých lidí, protože je ale každý člověk alespoň trochu jiný, nezbývá, než aby našel také svá vlastní řešení. Proto každému lidskému životu, i tomu nezdařenému, můžeme rozumět i jako pokusu o vlastní verzi dobrého života.

Immanuel Kant vidí základ lidské důstojnosti v tom, že člověk jako autonomní morální bytost sám sobě stanovuje mravní zákony (auto – je sám, samo, nomos je pravidlo). Není tedy pouze součástí soustavy přírodních kauzálních determinizmů, ale klade sám sebe

jako účel sám o sobě. A tento vlastní účel je nutné vždy respektovat, člověk se nesmí nikdy stát pouhým prostředkem k naplnění jiných účelů.

My, zdravotníci si ovšem musíme umět odpovědět na otázku, proč právo na lidskou důstojnost přisuzujeme i těm, kdo morálním činitelem ještě není (plod, dítě), nebo kdo jím již není (duševně nemocný člověk, starý člověk s pokročilou demencí). Odpověď na tuto otázku není obtížná. Problém je v tom, že ne každý musí s těmito závěry souhlasit. Prvním krokem může být aristotelské rozlišování: Věci či bytosti mohou být v možnosti nebo v uskutečnění. Dítěti, plodu náleží lidská důstojnost, protože může z něj vyrůst plnoprávný člověk, je to tedy člověk v možnosti. Člověk, který již ztrácí lidské atributy, plnohodnotným člověkem byl, a proto mu též náleží respekt jeho lidské důstojnosti. Tak lze vymezit svět lidských bytostí a všemu, co k němu náleží, přiznat právo na lidskou důstojnost. Součástí lidského světa jsou žijící lidé bez ohledu na věk a sociální postavení, určité atributy lidství ale přisuzujeme i tělu zemřelého a lidským plodům a embryím. Samozřejmě, tělo zemřelého a lidský zárodek nemohou mít stejnou vážnost jako žijící člověk, ale v žádném případě nakládání s nimi neponecháváme lidské lidovůli.

LIDSKÁ DŮSTOJNOST V KAŽDODENNÍ PRAXI

Lidská důstojnost v nejobecnějším slova smyslu je tedy cosi, co patří každému člověku jako příslušníku svého rodu. Důstojnost slabých a nemohoucích se odvíjí od důstojnosti těch ostatních. Tím však pojem lidské důstojnosti není plně vyčerpán. Víme a učíme se, co je důstojné, či kdo se těší úctě druhých. Jsou to lidé mravní, slušní, ti, kteří jsou schopni žít v souladu se svými mravními zásadami, a mravní standard té které osoby může pak být vysoký, nízký nebo žádný. Mluvíme o důstojnosti mravní síly. Dále jsou to lidé mající respekt a uznání druhých, to je důstojnost zásluh. Člověku jsou připisovány zásluhy v souvislosti s jeho rolí či postavením ve společnosti, za něco, čeho dosáhl. Důstojnost zásluh je odrazem skutečnosti, že statut člověka v mnohých společnostech závisí na jeho ekonomickém a sociálním postavení. Další kategorií je důstojnost osobní identity. Ta je nejvýznamnější právě ve spojitosti se staršími osobami. Ústředními prvky jsou integrita, vědomí vlastního já, fyzická identita, začlenění do pospolitosti a schopnost nalézt smysl ve svém životě, svých činech. (2) Důstojnost osobní identity souvisí se sebeúctou (např. ztráta kontroly nad tělesnými funkcemi – inkontinence – může být příčinou ztráty důstojnosti). Poškození jí tedy fyzické zásahy, ale také citové či psychické újm, například ponižování, přehlížení, degradace či trapnost.

Důstojnost se dotýká hodnocení úcty, kterou lidé pocítují od druhých, a úcty, která je druhým poskytována. Přemýšlíme-li o důstojnosti objektivně, je tedy základem lidských práv, kde úcta a lidské hodnoty jsou poskytovány lidem, neboť vychází z příslušnosti k lidskému rodu. Subjektivně může být důstojnost schopnost cítit se důležitý a schopný ve vztahu k druhým (3). Důstojnost existuje, když individuum je schopno užít kontroly nad svým chováním, okolím a způsobem, kterým je s ní nakládáno druhými. Individuum by mělo být schopno porozumět informacím a dělat samo rozhodnutí a mělo by se cítit spokojeně ve svém fyzickém a psychosociálním status quo (4).

V jedné pilotní studii zaměřené na důstojnost je zajímavá poznámka sestry z oddělení, kde sestry nemají inspekční pokoj (staff room): ... *jestliže my poskytujeme našim pacientům důstojné zacházení, potřebujeme jej aspoň trochu i my...*(5). Ta sestra má pravdu, když úcta a důstojnost sester není respektována v hmatatelném způsobu, potom jejich vlastní respekt a schopnost respektovat důstojnost pacientů, rodin a kolegů může být snížena. Manažeři ve zdravotnictví by si měli být vědomi, že pocit ztráty důstojnosti

může hrát významnou roli i u poskytovatelů péče, od kterých se očekává důstojné zacházení s druhými.

Člověk, který je zesláblý nemocí nebo stářím, stále obtížněji prokazuje důstojnost mravní síly a důstojnost zásluh. Senioři mohou být po odchodu do důchodu vyřazeni jak z ekonomického, tak i širšího začlenění do společnosti a mohou proto prožívat ztrátu *těchto součástí* důstojnosti. Ale i důstojnost osobní identity je ohrožena. Integrita já je narušována úbytkem mentálních funkcí a pokud se týká začlenění do společnosti, starý a nemocný člověk se vyrazuje svou jinakostí a neobvyklou mírou potřeby pozornosti a péče.

Můžeme závidět starým lidem v tradičních společnostech, kde je pěstována úcta k jejich znalostem a životním zkušenostem. Staří lidé vystupují jako znalci, zkušené experti a zároveň jako ti, kteří mají větší odstup. Nejsou již pod tak silným tlakem svých vlastních starostí o kariéru a každodenního obstarávání a pod tlakem své vlastní rodiny. Úcta znamená uctívání odstup, respektování soukromí toho, ke komu se obrací. Je to projev i výsada zralé osoby.

V péči o jakkoli nemocného člověka přebírá významnou část zdravotnická technologie a nové léčebné přístupy. Sestry využívají modely ošetrovatelské péče, ošetrovatelskou dokumentaci a ošetrovatelskou terminologii, provádějí vlastní výzkumy. Měli bychom se zamyslet, zda někdy nezapomínáme, že objektem zdravotní péče je člověk, lidská bytost, která je mnohem víc než jen souhrn orgánů a fyziologických funkcí a víc než jen objekt naší péče. Že jde o bytost, která má vlastní představu o náplni své existence (je účelem sám o sobě), vlastní pojetí smyslu života a odtud vyrůstající starost a různé obavy a úzkosti. Významnou součástí této stránky lidské subjektivity je i důstojnost člověka jako autonomní, svobodné bytosti se svou důstojností.

Nemoc, stavy ohrožení života, to jsou mezní situace, které vystavují člověka konfrontaci se sebou samým a důstojnost lidské existence se může zjevně vytrácet. Každý člověk stoná jinak, u každého nemoc ohrožuje jiné hodnoty, proto je nemoc i výzvou k autenticitě. V nemoci může ale člověk také vzdát své aspirace na lidské důstojenství, regredovat na úroveň nerozumného dítěte, dokonce až na animální úroveň, v tomto mu někdy my zdravotníci vydatně pomáháme. Člověk začíná být na způsob věci mezi věcmi. Stává se pak „ne-mocný“ a pro zdravotníka pak jen objektem příslušných léčebných či ošetrovatelských výkonů. Je do značené míry v jeho rukou, a to často i v rovině rozhodování o něm. Dialog zdravotník – pacient se tak stává jediným způsobem komunikace odpovídající důstojnosti lidské existence u všech zúčastněných.

Pokrok vědy, a to zvláště v medicíně, přinesl řadu etických dilemat. Nové technologie představují nová dilemata. Například se může jevit absurdním, když se pacientům, kteří nemají naději na zlepšení svého stavu, prodlužuje život o několik dní až měsíců, přitom výsledkem je vlastně jen to, že pacientovo trápení se prodlouží, a často se jedná o utrpení na hraně snesitelnosti. Zde je důstojnost trpícího vystavena nejvyšší zatěžkávací zkoušce, které mnohdy nelze dostat. Není kvalita života mnohem důležitější, důstojnější člověka a hodnotnější než jeho kvantita? Chybí přijetí zkušenosti, která je v souladu se vši etikou, že umírání je součástí života. Úsilí zdravotníků, prodlužující pouhý biologický život, se někdy charakterizuje jako snaha dokázat, „aby svíčka hořela, i když jí chybí knot a vosk“. Neolupujeme tak nemocného o poslední zbyteček té těžko definovatelné síly, z níž lidská existence čerpá svoji důstojnost?

Lidské důstojnosti se silně dotýkají i oblasti tzv. donucovacích, omezujících či ochranných prostředků užívaných na psychiatrických odděleních, ale i v nemocnicích nebo ústavech sociální péče. Tato skutečnost již může přesahovat humánní zacházení s lidskou bytostí. Zde ovšem vyvstává další otázka – co je důstojnější? Člověk omezený v pohybu nějakým donucovacím prostředkem nebo člověk, který se zraňuje pády či ohrožuje své okolí? Aktuální otázkou je, zda například zrušení síťových lůžek či klecí nevyvolá jinou formu „trápení“ lidí. Izolaci a fixování neklidného člověka nelze

prostě zrušit. Je nutné je nahradit kvalifikovanější ošetrovatelskou péčí.

Znevážit lidskou důstojnost můžeme i menšími „skutky“. Člověka můžeme ponížít tím, že jej přehlízíme, ignorujeme, komunikujeme s ním bez očního kontaktu, děláme, že jej nevidíme či nectíme jeho osobní prostor. Necitlivá či krutá osoba může poškodit důstojnost druhých i fyzickým zraňováním, osoba nedbalá tím, že bezmyšlenkovitě ponechá závislou osobu obnaženou během intimních úkonů. Výsledkem může být pocit sebe jako pasivního objektu či bezmocné hříčky v rukou druhých (1).

LIDSKÁ DŮSTOJNOST VE STÁŘÍ

Stáří s sebou přináší řadu potíží, nemocí, poruch. Uvádí se, že 53 % (6) obyvatel Domovů důchodců je postiženo určitým stupněm demence; u 52 % obyvatel postižených kognitivní poruchou se projevují různé formy problematického chování, které je vyřadí z pravidelných programů v zařízení. Tím se jim ovšem zabrání i v uspokojení smyslových vztahů s obyvateli i personálem. Castedline (7) uvádí, že význam lidské důstojnosti vystupuje do popředí právě ve vztahu ke starým lidem. Respekt a důstojnost může být měřena jenom poznáním toho, co tyto termíny znamenají pro takového pacienta, což je v péči o něj důležité si uvědomit. Vyžaduje to také zdravotníky, kteří přemýšlejí o tom, jak sami hodnotí staré osoby a jakým způsobem s nimi komunikují.

Kvalita života osob s projevy demence se odvíjí od kvality uspokojování základních životních potřeb. Cílem efektivní péče je tedy vždy podpořit kvalitu života respektující nejen potřeby, ale i identitu a lidskou důstojnost nemocných. K takové péči může dojít jenom v prostředí důvěry a vzájemného respektu. Zaměřením se na potřebu člověka v dané chvíli se tak stává prevencí problematického chování, které často vyvolává právě neuspokojená lidská potřeba. Když se nám podaří vytvořit situaci, která předvídá, a tak splňuje potřebu osoby dříve, než ji pocítí, je možné mnohemu zabránit. To vyžaduje profesionalitu pečovatele, vysokou citlivost a empatii.

Zvláštní místo při péči o osoby s demencí zaujímá důvěra a vzájemná úcta a je jedním z nejdůležitějších nástrojů a neúčelnějších prostředků při péči o tyto osoby. Jakmile je totiž ohrožena nebo ztracena důvěra, stává se práce pečovatele mnohem těžší. Jestliže se podíváme z blízka na mnohé situace problematického chování, obvykle v nich spatříme člověka hledajícího bezpečí, domov, identitu, náklonnost, vědomí cíle. Když zmizí důvěra, člověk zůstane sám a zranitelný. Pak se začne bránit. Nedůvěřivý člověk vznáší obvinění, křičí, utíká a stává se „problémem“. Proto mnohemu problematickému chování lze zabránit flexibilním a tolerantním přístupem. Každý někdy potřebuje zapomenout na rutinu. Je snad mezi námi někdo, kdo nikdy neusnul u TV oblečený, kdo při filmu nesnědl tolik sladkostí, že už se mu pak nechtělo večeřet? Každý z nás má některé dny lepší a jiné horší. Někdy potřebuje postižená osoba jenom vědět, že má co do věci také mluvit a je jí nasloucháno.

Dle Gallagher (5) patří mezi hlavní požadavky na kvalitní péči o dementní nemocné schopnost připustit zranitelnost a omylnost, toužit dělat věci lépe a být lepší, být pozorní k nesnázím každoden-

ní praxe a být ochoten se učit. K tomu můžeme v našich podmínkách dodat i potřebu dostatku času, aby bylo možné zjistit, jaké svěřená osoba vyznávala a vyznává hodnoty, jaké měla a má ideály, předsudky a osobní etiku a jaká je její minulost. Podstatnou charakteristikou dobrého pečovatele je právě neukojitelná zvědavost a zájem o minulost osoby i o její současné zážitky a o její dřívější i přetrvávající schopnosti. Do vytváření této osobnosti byl investován jeden celý lidský život, 80–90 let zkušeností. Toto je třeba oceňovat. A právě klient bývá coby zdroj informací nejčastěji přehlížen. Jestliže nevíme, kdo tato osoba skutečně je, nevíme ani, jak se k ní máme chovat.

V jednom zařízení dlouhodobé péče v České republice byl udělán malý experiment. Členové personálu začali důsledně oslovovat obyvatele jednoho oddělení jejich titulem. Ne jenom pane, paní, ale také pane doktore, pane profesore, pane inženýre, mistře, paní ředitelko, jak to mezi Čechy a jinými Evropany bylo zvykem před 2. světovou válkou. Zjistilo se, že na tomto oddělení došlo k závažným změnám v běžném chování personálu i obyvatel. Snížil se výskyt problémů chování a hluk, rozšířila se příjemná společenská interakce. Klientům se připomněla jejich minulost, zhodnotily se jejich zkušenosti a zviditelnil se zájem personálu o jejich osobu (6).

Tváří tvář pokračující nemoci, která neústupně nahlodává dovednosti, paměť a znalosti, je všechno, co zůstane zachováno, cennější a cennější. Neexistuje nic, co by se dalo odhodit jako nepodstatné. A právě těmi maličkostmi, které utvářejí prožívání osob s kognitivními poruchou, můžeme utvářet prostředí důvěry a lidské důstojnosti. Zájem o lidskou důstojnost vyjadřuje přesvědčení, že hodnota člověka není dána jeho současným výkonem, ale spočívá právě v jeho jedinečnosti (5).

Co je tedy nejdůležitější v naplňování rozměru lidské důstojnosti v péči o člověka? Odpovědnost a svědomitost, postoj úcty a vzájemnosti k lidem, a to ke všem a k životu samotnému (8).

LITERATURA

1. **Piaget, J.:** Psychologie inteligence. Praha, SPN, 1970.
2. Respektování lidské důstojnosti. Příručka pro odbornou výuku, výchovu a výcvik studentů lékařských, zdravotnických a zdravotně-sociálních oborů. Projekt Paliativní péče v ČR. Cesta domů, 2004.
3. **Haddock, J.:** Towards further clarification of the concept dignity. J. Adv. Nurs., 1996, 24, s. 924-931.
4. **Mairis, E. D.:** Concept clarification in professional practice: dignity. J. Adv. Nurs., 1994, 19, s. 947-953.
5. **Gallagher, A.:** Dignity and Respect for Dignity – Two Key Health Professional Values: Implications for Nursing Practice. Nursing Ethics, 2004, 11, s. 587-599.
6. **Zgola, J. M.:** Úspěšná péče o člověka s demencí. Praha, Grada Publishing, 2003.
7. **Casteldine, G.:** Nursing elderly people with dignity. Bf. J. Nurs., 1996, 5, s. 191-195.
8. **Haškvcová, H.:** Lékařská etika. Galén, Praha, 1994.

Text byl vypracován s podporou IGA MZ – grant reg. č. NR/8102-3.

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Jaká rizika s sebou přináší alkohol u dětí a dospívajících

Nešpor K.

Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha

SOUHRN

Článek shrnuje poznatky o nepříznivých účincích alkoholu v dospívání a možnosti prevence jeho abúzu. Nejdůležitější cestou prevence problému vztahujících se k alkoholu v adolescenci je zvýšení jeho zdanění, zvýšení věkového limitu pro prodej alkoholických nápojů, dostatečný dozor rodičů a prevence v rodinách, interaktivní školní programy a krátká intervence.

Klíčová slova: alkohol, adolescence, prevence.

SUMMARY

Nešpor K.: Risk of Alcohol Abuse in Adolescence

The adverse effects of alcohol in adolescence and some possibilities to prevent them are summarized. The most important ways how to prevent alcohol related problems in adolescence include higher taxation, age limits for purchasing alcoholic beverages, sufficient parental supervision and family based prevention, interactive school based programs and brief intervention.

Key words: alcohol, adolescence, prevention.

Ne.

Čas. Lék. čes, 2006, 145, pp. 498–499.

Problémům působeným alkoholem u dětí a dospívajících bylo věnováno poslední číslo Časopisu „Alcohol Research & Health“, který vydává NIAAA, což je nejvýznamnější americká výzkumná instituce zaměřená na zneužívání alkoholu (1). Problémy s alkoholem u dospívajících považují v USA za velmi závažné, i když frekvence pití alkoholu a výskyt alkoholové intoxikace je podle citovaného pramene u amerických dospívajících podstatně nižší než u jejich českých vrstevníků. Cílem tohoto přehledu je uvést nejzávažnější důsledky zneužívání alkoholu u dětí a dospívajících a zmínit i způsoby, jak předcházet škodám, které alkohol působí v této populaci.

NÁSLEDKY PITÍ ALKOHOLU
U DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH

- Násilná trestná činnost i to, že se opilý dospívající stane obětí sexuálního nebo jiného násilí.
- Roste riziko úrazů v dopravě, při sportu, častější jsou i popáleniny, utonutí a pády. Zde máme data z České republiky. Dospívající, kteří uvedli, že byli v životě 2x a více opilí, uváděli více než 2x častěji výskyt úrazů, které si vyžádaly lékařské ošetření (2).
- Otravy, z nichž některé mohou končit smrtelně. U dospívajících dívek tvoří větší procento tělesného objemu tuk, alkohol je rozpustný ve vodě, proto alkohol dosahuje u dívek vyšších hladin v krvi a je vyšší riziko otrav.
- Narušení vývoje mozku, zejména bílé hmoty a hippocampu, který je důležitý pro paměť. Tyto změny přetrvávají i v pozdějších letech.
- Problémy při vzdělávání, které souvisejí s účinky alkoholu na

vyvíjející se mozek, ale i s životním stylem, k němuž vede alkohol v dospívání.

- Zpomalení růstu u obou pohlaví.
- Nižší hustota kostní hmoty (tedy vyšší riziko zlomenin kostí) u chlapců.
- Hormonální poruchy u dívek.
- Nechtěný nebo nechráněný sex.
- Rychlý rozvoj závislosti. Zneužívání alkoholu a závislost v dospívání má obtížně předvídatelný průběh, může docházet k rychlému zhoršování stavu nebo k přechodu k jiným psychoaktivním látkám, na druhou stranu mohou se mohou příznivě uplatňovat vývojové změny (ty ovšem alkohol do značné míry narušuje).
- Zneužívání alkoholu je spojeno s vyšším rizikem zneužívání jiných drog, nebezpečné jsou interakce alkoholu a jiných látek (např. alkoholu a benzodiazepinů nebo alkoholu a opiátů).
- K alkoholu jsou náchylnější dospívající, kteří trpí úzkostmi, depresí, jsou impulzivní a agresivní. Právě ti by se měli alkoholu zvláště vyhýbat, protože alkohol jejich problémy zhoršuje a jsou více ohroženi rozvojem závislosti. Alkohol je také nebezpečnější u dětí a dospívajících, jejichž rodiče byli na alkoholu závislí, nebo u těch, kdo byli alkoholem poškozeni během nitroděložního vývoje. Velmi často se ale lze setkat s dospívajícími, kteří zneužívají alkohol, aniž by u nich byly přítomny uvedené rizikové faktory.

MOŽNOSTI PREVENCE

- Na celospolečenské úrovni se příznivě uplatňuje vyšší zdanění alkoholu. Důležité je také věkové omezení pro kupování

MUDr. Karel Nešpor, CSc.
181 02 Praha 8, Ústavní 91
fax: +420 284 016 279, e-mail: nespor.k@seznam.cz
internet: www.plbohnice.cz/nespor

alkoholu, protože to vede ke snížení dostupnosti. K ceně alkoholu tak se tak přidává „cena vynaložená na opatřování“ a snižuje se spotřeba.

- Důležitá je prevence v rodině, jako podstatné se jeví rodičovský dohled a to, že rodiče vědí, kde dospívající je a co dělá. Materiály týkající se prevence v rodině jsou volně ke stažení na adrese www.plbohnice.cz/nespor (3).
- Účinné programy ve školním prostředí zahrnují nácvik sociálních a jiných dovedností (např. odmítat alkohol), tyto programy jsou normotvorné, přiměřené věku, interaktivní (dospívající se aktivně účastní) a zahrnují i přípravu učitelů. Podrobnější materiály k prevenci ve školním prostředí jsou rovněž ke stažení na adrese www.plbohnice.cz/nespor.
- Programy na úrovni místních společenství mohou například vytvářet tlak na prodejce alkoholu, aby neprodávali alkoholické nápoje nezletilým.
- Koordinovaný přístup zahrnující rodinu, školu i místní společenství i sdělovací prostředky. Příkladem je americký program Project Northland.

- Specializované programy pro děti a dospívající, kteří už alkohol zneužívají (často v kombinaci s jinými psychoaktivními látkami) nebo jsou více ohroženi z jiných důvodů.
- Krátká intervence je patrně užitečná u škodlivého užívání alkoholu.
- Léčba u pokročilejších problémů zahrnuje zpravidla práci s rodinou, kognitivně-behaviorální postupy, terapeutickou komunitu, práci s motivací a prevenci či zvládnání recidiv.

LITERATURA

1. Alcohol Research & Health je na adrese www.niaaa.nih.gov/Publications/AlcoholResearch/
2. Nešpor, K., Csémy, L., Exnerová, P.: Dětské oběti alkoholu v České republice. Alkoholizmus a drogové závislosti, 2001, 36, s. 281-282.
3. Nešpor, K., Csémy, L.: Alkohol, drogy a vaše děti. Jak problémům předcházet, jak je rozpoznávat, jak je zvládat. 5. revidované vydání. Praha, Sportpropag, 2003, 104.

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Sedmdesát pět let od skonu českého farmakologa prof. MUDr. Karla Chodounského (18. 5. 1843 – 12. 5. 1931)

Květina J., ¹Perlík F.

Ústav experimentální biofarmacie, Hradec Králové

¹Farmakologický ústav I. LF UK, Praha



Karel Chodounský

„Šestka“ na konci letopočtu je příležitostí pro připomenutí několika životních jubileí farmakologických osobností spjatých s pražskou lékařskou fakultou. Jde především o profesora Karla Chodounského, který byl – po profesoru Janu Ev. Purkyněm jako uznávaném iniciátorovi osamostatnění farmakologie na české části pražské lékařské fakulty – zásadním tvůrcem farmakologického ústavu v novodobějším koncepčním pojetí.

Dalším z jubilujících je jeho pokračovatel prof. MUDr.

Kamil J. Lhoták (1876–1926), který stál v čele ústavu v letech 1914–1926, dále prof. MUDr. Bohuslav Polák (1886–1956), přednosta pražské farmakologie v letech 1939–1955, když před tím ve dvacá-

tých a třicátých letech minulého století budoval farmakologii bratislavskou, a konečně jeho nástupce prof. MUDr. Max Wenke, DrSc. (*9. září 1926), přednosta ústavu v období 1956–1990.

Karel Chodounský navázal na Purkyňův odkaz farmakologie jako převážně experimentální vědy poté, co se stal přednostou farmakologického ústavu v roce 1902 – to je po více než třiceti letech od své promoce a po nejednoduchých životních osudech. Narodil se jako nejstarší z jedenácti dětí ve Studénce u Mnichova Hradiště, kde byl jeho otec hospodářským správcem. Pro přírodní vědy ho během studia na akademickém gymnáziu v Praze (1854–1862) nadchl jeho učitel přírodopisu Emanuel Purkyně, mladší syn Jana Evangelisty. Nejedna část Chodounského curricula je pak spjata s Purkyňovou osobností. Samotného profesora J. Ev. Purkyněho poznal až jako posluchač medicíny na půdě akademického čtenářského spolku a bylo to na Purkyňovu přímluvu, že mohl během studia praktizovat v Zemském muzeu v oddělení korýšů, pavouků a hmyzu. To tehdy vedl muzeální kustod doc. Antonín Frič, bývalý asistent J. Ev. Purkyně. Z tohoto období pochází Chodounského práce o vývoji kusadel brouků, publikovaná v „Živě“, kterou J. Ev. Purkyně redigoval. Následně se pak datuje Chodounského docházení do Purky-

prof. RNDr. PhMr. Jaroslav Květina, DrSc.
500 05 Hradec Králové, Heyrovského 1207
prof. MUDr. František Perlík, DrSc.
128 00 Praha 2, Albertov 4
e-mail: fperl@lf1.cuni.cz

ňova fyziologického ústavu, kde vypomáhal při histologických cvičeních a při zhotovování mikroskopických preparátů. Zároveň byl využíván při organizování pravidelných schůzí Spolků českých lékařů. Zřejmě díky takto nabyté zkušenosti byl jedním ze svolavatelů Spolku českých mediků, jehož se stal v roce 1867 prvním předsedou (a později – po mnoha letech – prvním čestným členem). V této funkci byl vyslán na Světovou výstavu v Paříži a měl tak příležitost navštívit – na Purkyňovo doporučení – některé ústavy na Sorboně. Po návratu ho J. Ev. Purkyně ustanovil výpomocným asistentem na fyziologii a inicioval jeho práci o vláknění mozku. Po promoci 11. července 1868 se však Chodounský od univerzitní vědecké dráhy na mnoho let vzdal. Na naléhání otce, který vysokoškolskou kariéru nepovažoval za dostatečně existenční zajištění, působil nejprve krátce jako asistent v porodnici u prof. Strenga, záhy však přijal místo osobního lékaře polského knížete Pavla Sanguzska na francouzské Riviéře. K teorii se v té době dostal jen několika návštěvami univerzitních ústavů v Bordeaux a v Montpellier. Do Čech se vrátil v roce 1870, když se stal na šest let osobním lékařem hraběnky Aichelburkové v Poličanech. Odtud v roce 1876 přesídlil do funkce městského lékaře ve Voticích a o rok později zahájil soukromou lékařskou praxi na pražském Smíchově.

Návratem do Prahy se znovu otevřela cesta k uplatnění Chodounského organizačního talentu nejen v naší vědě ale i v širších oblastech tehdy svízelně prosazovaných snah o povznesení a sebezpečení českého národa. Od roku 1878 působil po deset let jako spolumedikátor Časopisu lékařů českých. A byla to především právě Chodounského zásluha, že nešlo jen o prestižní národní stavovské periodikum, ale že se časopis stal na svou dobu relativně recentním informačním zdrojem o medicínských poznatkových posunech. Vlastních tuzemských publikací nebylo mnoho, pocházely pouze ze začínající osamostatněné české lékařské fakulty. Na stránkách ČLČ tak Chodounský opakovaně vybízel domácí autory ke zvýšení publikační činnosti (k podobnému burcování se vrátil i ve své stati z roku 1912, psané k padesátiletí Časopisu lékařů českých). V období jeho redaktorování byly podstatným obsahem časopisu referáty ze zahraničních odborných časopisů, hlavně anglických a francouzských. Ty díky jazykovým znalostem zajišťoval právě dr. Chodounský. Uveřejnil jich přes 400. Byl při tom neobyčejně pohotový, například o článku publikovaném v Anglii v prosinci referuje již ve druhém lednovém čísle. Předmětem jeho vlastních statí té doby byly zkušenosti z osobní lékařské praxe, například otázky související s klimatoterapií, s problémy nachlazení, s léčením tuberkulózy. Zaznamenával v nich například výsledky vlivu klimatické léčby po soustavných návštěvách cíleně vybraných lázeňských středisek. Podobný průzkumový charakter měla i jeho pojednání o infekčních teoriích, o sešlosti nedostatkem, o sešlosti stářím, které vyšly v „Odborné patologii a terapii“, redigované profesorem J. B. Eiseltlem. Tyto práce byly pak podkladem Chodounského habilitace z balneologie a klimatoterapie v roce 1884.

Ve svých následných – nyní již univerzitních – výzkumech se doc. Chodounský dostal ke spolupráci s Janem Horbaczewskim (1854–1942), profesorem lékařské chemie, který v letech 1885–1886 suploval i přednášky z farmakologie. V jeho laboratořích vznikla práce o botulismu „Produkty hniloby jeli“, publikovaná v roce 1887 v Listech chemických. Pokus o izolování „jedu klobásového“ ho přivedl ke studiu účinků nitrilů. Zjistil mimo jiné (více jak sto let před tím, než došlo k výzkumnému boomu vazodilatačních mechanismů oxidu dusnatého), že nitril kyseliny pyrohroznové a propionitril vyvolávají pokles krevního tlaku. Další spolupráce uskutečňoval Chodounský s organickým chemikem profesorem Bohumilem Raýmanem (1852–1910). Ty byly směřovány na „látky povahy chemické“ a v jejich souvislostech též na otázky farmakologické a toxikologické. Společně uveřejnili práce

„O dusíkatých sloučeninách cukrů“ a „Alkaloidy a glykosidy“. Ve své publikaci „Poměr fyziologického účinku k chemické konstituci některých derivátů benzolových“ experimentálně prokázal, jaký význam má pro účinnost postavení hydroxyly ve dvojmocných fenolech nebo jak postavení aminoskupiny mění působení fenolových derivátů. Soubor výsledků spolupráce s prof. Raýmanem vyšel v roce 1890 ve spise „Několik otázek z theoretické farmakologie“, ve kterém – podobně jako J. Ev. Purkyně – Chodounský předběhl svou dobu, když se dotkl základních otázek vztahů mezi strukturou látek a jejich biologickou účinností, otázek rozkladu a vylučování léků, tedy farmakologických mechanismů, rozvíjených a analyzovaných v širším rozsahu po půlstoletém odstupu.

Na základě těchto prací mu byla v roce 1889 rozšířena „venia docendi“ na farmakologii a toxikologii. V té době stál v čele pražského farmakologického ústavu lékař – botanik profesor Bohuš Jiruš. Docentu Chodounskému byly tak vyhrazeny pouze dvě týdenní hodiny přednášek na téma „nová léčiva“. Z existenčních důvodů se proto nevzdal své smíchovské lékařské praxe (a to až do jmenování řádným profesorem v roce 1902), která mu umožňovala dotovat i vlastní výzkumy. Tehdejší univerzitní poměry vystihuje citát z laudatia prof. Lhotáka k sedmdesátinám profesora Chodounského v roce 1913: „Celý chemický ústav Raýmanův měl 300 zlatých roční dotace, takže Chodounskému nezbývalo, než platit ze svého veškeré pomůcky vědecké práce od zkumavek až po lín“. Mimořádné profesury farmakologie dosáhl Chodounský v roce 1895 a po Jirušově smrti v roce 1902 byl jmenován – ve svých téměř šedesáti letech – profesorem řádným a přednostou ústavu. Nejvýznamnějším výdobytkem jeho následné etapy bylo jednak autorství první české učebnice farmakologie (vyšla v roce 1905) a jednak to, že jako poslední přímý žák Jana Ev. Purkyně nastartoval ústav na experimentální farmakologii v jeho intencích. Šlo například o sérii experimentálních prací ve spolupráci s profesorem Eduardem Babákem, analyzujících účinnost alkaloidů kurare s výsledkem, že „kurinem navozené zpomalení tepu je nejen působením na vagový střed v prodloužené míše ale i přímým účinkem na sám sval“.

V prvním válečném roce (1914) ve svých 71 letech odešel profesor Chodounský na odpočinek. Když však těsně po válce vznikla brněnská univerzita, nezaváhal a přijal nabídku, aby v rámci tamní lékařské fakulty učil farmakologii a budoval farmakologický ústav. Až do svých téměř 80 let (do roku 1922) tak dojížděl z Prahy přednášet svůj obor na rodící se brněnskou „alma mater“. Osmdesát osm let plně naplněného života pana profesora Chodounského svědčí o oprávněnosti jeho celoživotního propagování a osobního realizování zdravých stereotypů, turistiky, sportu a otužování (byl mimo jiné zakladatelem českého odboru Slovinského alpského sdružení a autorem několika turistických průvodců).

Jako vědecké a všennárodně zasloužilé osobnosti se profesoru Chodounskému dostalo nejedno uznání jak během života (například zvolením mimořádným členem České akademie), tak posmrtně. Závěrečný výňatek z nekrologu, který pronesl profesor Josef Pelnář na pražském malvazinském hřbitově v květnu 1931: „S profesorem Chodounským se nám ztrácí poslední muž obrozené generace přírodovědecké, která vycházejíc z Národního muzea připravovala a zdárně připravila půdu české univerzity pražské a České akademii věd a umění. V základech samostatné české přírodovědecké kultury patří ke kamenům úhelným nejen svými vědeckými pracemi, ale také svou neúpornou prací organizační, svým nezdočným optimismem a svým nadšením“.

Čerpáno z publikací K. Chodounského, K. J. Lhotáka, I. Janků, R. Zadiny a z podkladů poskytnutých V. Ruskem z Českého farmaceutického muzea v Kuksu.

Freudova psychoanalýza jako Pohyblivé trauma*

Vodňanský J.

Motto:

*„Dejte hysterce Aztéka
dejte hysterce Inka
s Aztékem ať se vyvzteká
s Inkem ať spinká ...“*

Přednáška k výročí Sigmunda Freuda se týká především dodnes živého inspiračního působení na umění své doby, především surrealismus.

Zdrojem tohoto vlivu jsou Freudovy objevy nevědomé psychiky. Ta zase vstupuje zpětnou vazbou do tohoto ovlivnění. Zpětná vazba prochází napříč vědomím a nevědomím. Je to jeden z pozoruhodných případů, kdy objev zpětně dopadá na objevitele. To, co surrealisty inspirovalo, byl dynamický pohled na psychiku. To, čemu říkáme „vedlejší účinek“. Ten si v dynamickém reji obnovované rovnováhy vyměňuje místa s jenom zdánlivě určujícími hlavními příčinami. Tedy převratné zrelativizování zavedené kauzality. Dynamický kontext permanentně proměňuje relaci prvního plánu a pozadí a jakoby v mnohadimenzionálním „shakeru“.

„Vedlejší účinkem“ nevědomé psychiky se tak stávají symptomy duševních poruch, individuální i davové obsese, právě tak jako umělecká díla. Tento fascinující pohled poskytuje nový originální klíč k osudům jednotlivců i k celým lidským dějinám. Vše je vylíčené z paradigmatu pudů v dynamice jejich potlačení i následné artikulaci na úrovni vědomí. Tato dvojí polarita psychiky zasahuje i vztah samotného Freuda k surrealismu. Na čistě vědomé úrovni jako by jejich kulturní vztah k němu považoval za cosi nepřiměřeného. V dopise Stephanu Zweigovi hodnotí jejich aktivitu jako čiré bláznovství. Avšak do svého nevědomí nevidí ani Mistr sám, a tam může zažívat nemalé narcistní uspokojení z toho, že je inspirací avantgardy. A to možná právě na vědomé úrovni promítá sympatiemi k jednomu z těch „čirých bláznů“ – totiž k Salvadoru Dali, který jej přijel do Londýna portrétovat. Tehdy Freud zažíval nemalé narcistní uspokojení s tím, že stojí modelem jednomu z těch „čirých bláznů“.

Energeticko-dynamické pojetí psychiky vskutku nemůže nechat klidnými citlivé duše mladých umělců toužících proměnit svůj život ve tvůrčí experiment. Původně vytěsněná nevědomá traumata se v psychoanalýze zjevují a metamorfují v nejrůznějších převlecích a maskách. Tento velkolepý karnevalový mumraj působí v samém jádru té inspirace, jaká nemá v působení medicínských objevů na umění žádný precedent. Ve svém inspirovaném rozletu překračují hranice Freudovy nauky. Jeho pohled na sen jako artikulaci nevědomých obsahů, promítají do tvorby poezie.

Mnohovýznamovost snových symbolů zkoušejí na novém významově mnohovrstevném výkladu omšelých slov. Jako příklad uvádím ukázky z *Celosvětového kalendáře snesitelných vynálezů* pod heslem „Kavárenská terasa“ – „věnoval ji Tortoni Alfredovi Tatteovi, Mussetovu příteli, aby mohl vychutnávat vzduch na bulvárech.“

Pod heslem „Krabíčka s vyskakujícím čertíkem“ je uvedeno „Přístroj, jehož je současná krabíčka s překvapením, silně zmenšenou napodobeninou, byl položen tajemnou rukou vedle klekátka Kateřiny de Médicis, a to dva dny po Bartolomějské noci.“

Svoje vlastní básně analyzují způsobem, jakým rozebírá Freud sny svých pacientů. Pro surrealisty automatismus poetické tvorby a sen fungují na témže principu. Tím bourají zvláštní statut básníka. Básníkem teď už může být každý,

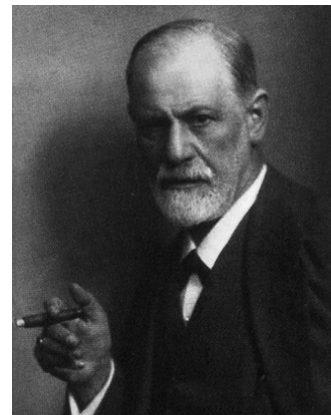
jako má každý přístup ke snění. Objev nevědomé psychiky a její „zvědomování“ v automatickém trysku asociací demokratizuje „právo“ na tvorbu. Představa mas osvobozujících se vlastní aktivní uměleckou tvorbou je uhrančivá. Zdá se však, že traumata vzniklá původním vytěsněním zvědoměním nemizí, ale metamorfují se v traumata nová, a to nejen vědomá na úrovni individuální psychiky, ale dokonce etablovaná ve skupinové rituály.

„Kult skupiny“ je pro surrealisty příznačný. Jako by se u mnohých hlásilo ke slovu jejich vytěsněné katolické dětství. Vždyť i oni – podobně jako Církev svatá – kladli zvláštní důraz na spásu v Obci – v pospolitosti věřících. Spása surrealistů osvobozením jejich nevědomí klade důraz na tvorbu jako společný duchovní majetek skupiny. Jde opět o společnou cestu ke spáse. Právě tak se v zájmu toho spasitelského étosu hledají a vytvářejí nová skupinová dogmata. Jednotlivé životní osudy i jejich vzájemné vztahy, to vskutku není žádná idylka.

Co je naopak možné sledovat, jsou mnohá traumata, která mají podobu osobních konverzí a ty se promítají i do kolektivních rituálů označování odpadlíků a jejich vylučování z hnutí.

I když by se od těchto peripetií Freud patrně na vědomé úrovni distancoval, je podle mého názoru možné najít souvislost s rituály jeho psychoanalýzy původně především určené neurotickým dámám, tvořícím převážně jeho klientelu.

Aby se mohla osvobodit pacientka od fixací svých infantilně sexuálních traumat, musí být na úrovni vztahu „dospělý – dospělá“ včas inhibována její psychoanalýzou metodicky navozená touha po milostném splynutí s psychoanalytikem. Tento krok odborně pojmenovaný jako „přenos“ a „následné odbourání přenosu“ je základním rituálem psychoanalýzy. Pokud snad psychoanalytik podlehl svým vlastním pudovým potřebám a touze po milostném splynutí s analyzovanou pacientkou, bylo to kolegy vnímáno jako zrada na rituálu hnutí, tentokrát nikoliv surrealistického, ale analytického. Takový byl vyobcován s tím, aby se napřed nechal důkladně zanalyzovat sám, než se do něčeho takového znovu pustí bez



Sigmund Freud (1856–1939)

nebezpečí, že na pacientčiny projekce odpoví nevládnutelnými projekcemi svých nevědomých infantilních traumata.

Zrady, konverze, vylučování a občasné návraty do lůna hnutí můžeme sledovat i u surrealistů. Zde se – freudovsky řečeno – jedná především o prvotní oidipovskou vzpouru proti otci.

A skutečně: Členové skupiny se tak či onak bouří proti měšťáckému establishmentu, životnímu stylu, jakož i uměleckému vkusu svých otců personifikovanému zejména kultem Anatola France. Divokými proklamacemi rošťácky poplívají klasickou rakev ověšenou tolika oficiálními poctami.

Stav radostného osvobození se však nedostavuje, a když – tak jen značně efemérně. Do vakua po svržené otcovské autoritě okamžitě vniká podvědomá a vzápětí i vědomá potřeba autority nové. Je to nejprve kolektivní autorita samotného hnutí, většinou reprezentovaná André Bretonem a jemu nejbližšími. Jsou to oni, kdo v manifestech vyhlašují programové cíle, jsou to oni, kdo vylučují kacíře jakožto ty, kteří se společnému programu tak či onak zpronevěřili. Situace se ovšem komplikuje, když začínají koketovat s marxismem a snaží se v touze po radikálním osvobození všech a všeho přimknout k ruské revoluci. To je ovšem cesta nejen do pekla, ale i k novým traumátům.

Vzpoury proti otcům tak není ušetřen ani sám kultovní Freud, když jeden z Bretonovi nejbližších totiž Louis Aragon podepisuje v Sovětském svazu v roce 1930 jako úlitbu za možnost sblížení s marxismem ultimatum „zřeknutí se Druhého Manifestu surrealismu a odsouzení freudizmu jako sociálně-demokratické a kontrarevoluční teorie“.

Takovým ultimátem se však surrealisté posedlí osvobozováním individua i společnosti dlouho řídit nemohou. Od sovietského pseudomarxismu rychle odpadávají k jiným autoritám a skupinovým rituálům. A tak se Breton a jeho blízcí zmítají mezi Freudem, Leninem a posléze Trockým. V bouřlivé polemice po vydání Druhého manifestu je Breton například charakterizován někdejšími ctitelem G. Ribemontem-Dessaignesem jako typ „pokrytce zrádného kumpána, nemravy a vymetače pajzlů, flandáka a fízla, který praví, že nejprostším surrealistickým činem je sejít s revolverem v ruce do ulic a nazdařbůh střílet pokud možno do davu.“

Takových dobových „perel“ bychom jistě našli více, ale zkusme připomenout Freudova slova vztahující se k tématu: „Analogii

mezi kulturním procesem a vývojovou cestou individua můžeme podstatně rozšířit. Smíme totiž tvrdit, že i společenství vytváří Nadjá ...*Toto Nadjá určité kulturní epochy vzniká podobně jako u jednotlivce: Spočívá na dojmu, který zanechaly velké tvůrčí osobnosti, lidé mohutné duševní síly, nebo taková, v nichž se nejsilněji, nejčistěji a často též nejednostranněji ztělesnily některé lidské snahy. Analogie sahá v mnoha případech ještě dále tím, že jsou tyto osoby dosti často – byť nikoliv vždy – za svého života zesměšňovány, pronásledovány či dokonce krutě odstraňovány. I praotec byl přece zbožněn až dlouho po své násilné smrti.*“ (Freud, S.: *Das Unbehagen in der Kultur* (v překladu Nespokojenost v kultuře). Praha, Hynek, 1998, 137 s.).

K oně historicky pozdní lítosti pak Freud uvádí, že byla „...výsledkem prvopočáteční citové ambivalence vůči otci, synové ho nenáviděli, ale také ho milovali. Když byla nenávisť agresí ukojena, objevila se v lítosti nad činem láska, identifikací z otcem vytvořila Nadjá, a dala mu otcovu moc k potrestání na něm spáchaného činu agrese...A protože se sklon k agresí v příštích generacích opakoval, zůstal i pocit viny a posiloval se vždy znovu každou potlačenou a na Nadjá přenesenou agresivitou.“ (c.d. s. 128).

S tímto Freudovým pohledem koneckonců ladí i to, co o sobě napsali sami surrealisté. Do vydání své revue „La revolution surrealiste“ z roku 1928, aby vysvětlili svým čtenářům, proč jest v ní uveřejněn i příspěvek Antonina Artauda, jehož krátce před tím vyloučili, uvedli: „Na naše rozpory je však třeba pohlížet jako na příznaky té choroby ducha, která může být pokládána za nejvyšší přednost. Opakujeme znovu, že věříme v ambivalentní moc protikladu.“

Tady se nám nabízí klíč k jejich posedlosti vzájemnými konflikty. Nejen poezii, ale i vlastní životy a vztahy zahrnují do svého permanentního experimentu.

A snad jako nejvyšší poctu Sigmundu Freudovi uspořádali téhož roku – 1927 – oslavu sto let od vzniku hysterie. Ta se totiž roku 1827 náhle rozšířila i proto, že byla podle surrealistů profesorem Charcotem důmyslně pěstována a vytvořila tak příležitost pro pozdější Freudovy objevy.

Breton s Aragonem proto oslavovali hysterii jako umělecké dílo, největší básnický objev 19. století. Dokonce si ji přivlastnili jakožto projev vášnivého naprosto nepředvídatelného postoje ke světu.

*Přednášku proslovil PhDr. Jan Vodňanský 3. května 2006 v Rakouském kulturním centru v Praze u příležitosti zahájení četných akcí pořádaných na počest 150. výročí narození Sigmunda Freuda.

Redakce tak připomíná čtenářům myšlenky a práce lékaře, který položil základy moderní hlubinné psychologie a psychoterapie a významně ovlivnil i jiné oblasti kulturního života jako estetiku, religionistiku, literaturu a etnologii.

DISKUZNÍ PŘÍSPĚVEK

Firemní inzerce a lékařské časopisy K článku J. Hořejšího „Víme ještě, co čteme?“ (Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 163 -164)

Čtenář, který si přečetl článek Mgr. J. Hořejšího „Víme ještě, co čteme?“, musel nutně nabyt dojmu, že lékařské časopisy počínaje Lancetem a New Engl. J. Med. jsou nepřímo ovládnuty farmaceutickými firmami, které určují nejen, o čem mohou časopisy psát, ale i jak. Výsledný dojem je nadměru chmurný – informace uveřejňované v lékařských časopisech jsou nutně zkreslené, zavádějící, patrně alespoň z části vymyšlené (všechny studie sponzorované farmaceutickým průmyslem přinesou vždy pozitivní výsledky, mechanismy vysvětluje příložená tabulka) a nelze tedy věřit zřejmě ničemu, co odborné časopisy píšou. Překvapený čtenář si klade otázku, jak to tedy bylo například s cerivastatinem, cisapridem, Vioxxem – jen namátkou uvádím tři přípravky z posledních let, které v této souvislosti nutně vytanou na mysli, ale ty se asi do toho černě líčeného světa farmaceuticko-mafiánských praktik nehodí.

Podle J. Hořejšího všechno zlo pochází od farmaceutických firem, které pomocí inzerce ovládají lékařské časopisy a zajišťují tak, aby byly uveřejňovány pouze články zvyšující odbyt jejich léků. J. Hořejší rádně tepe ale i do časopisů samých, které se podvolují diktátu firem, ba některé z nich mají – zřejmě jako projev nejvyššího úpadku – dokonce ediční plány(!). Protože osm let působím jako předseda redakční rady časopisu Postgraduální medicína a moje zkušenosti zcela odporují tvrzením J. Hořejšího, cítím potřebu na jeho článek reagovat. Postgraduální medicína nemá stoletou tradici a nepatří tedy mezi „rodinné stříbro“, ale dovoluji si tvrdit, že je časopisem skutečně nezávislým a rozhodně nepatřícím do kategorie „věšáků na reklamy“, současně však není nikým sponzorována a o svou existenci musí trvale a těžce ekonomicky zápolit. Každý, kdo s ekonomickými problémy vydávání lékařských časopisů kdy přišel do styku, dobře ví, že bez firemní inzerce se žádný lékařský časopis neobejde, pokud ovšem nemá dotace z jiných

zdrojů. Jako časopis zaměřený na postgraduální vzdělávání lékařů, který v každém čísle uveřejňuje monotematickou část představující více než polovinu rozsahu (Focus), samozřejmě máme i ediční plán. Ekonomická realita nás pochopitelně nutí přihlížet k tomu, do jaké míry je to či ono téma Focusu z inzertního hlediska atraktivní. To nám ovšem nebrání uvádět i témata z inzertního hlediska zcela nezajímavá, která je ovšem nutno kompenzovat *tématy ze stejného hlediska přitažlivějšími*. Tady a přesně tady leží hranice, po níž *předpokládaný* zájem inzerentů ovlivňuje obsah našeho časopisu. Na rozdíl od toho, co tak sugestivně tvrdí J. Hořejší, mohu s čistým svědomím uvést, že

– jsme nikdy nebyli osloveni žádnou firmou ani přímo, ani cestou inzertního oddělení vydavatele, abychom uveřejnili určitý článek, ani nám nebyl firmou doporučen žádný autor;

– žádná firma od nás nepožadovala ediční plán;

– při uveřejňování jednotlivých článků jsme nikdy nepřihlíželi k tomu, zda se obsah článku té či oné firmě bude nebo nebude líbit, nepraktikujeme tedy žádnou autocenzuru;

– všechny články v Postgraduální medicíně jsou recenzovány a jediným kritériem pro přijetí či odmítnutí je posudek recenzenta.

Nevím, jak se s případným ovlivňováním inzerenty vyrovnávají ostatní odborné časopisy na domácím trhu. Vím však, že i v tržním prostředí je možno založit a léta ve čtyřciferném nákladu vydávat odborný lékařský časopis bez toho, že by redakční rada zaprodala farmaceutickým firmám svou duši a svědomí.

Předpokládám, že to dobře ví i můj dávný přítel Jaroslav Hořejší. Důvod, proč děsí čtenáře líčením nekalých praktik všudypřítomné farmaceutické chobotnice podle běžných hollywoodských scénářů, však zná jen on sám.

DISKUZNÍ PŘÍSPĚVEK

Odpověď prof. Horákovi na článek „Firemní inzerce a lékařské časopisy“

Kdybych prof. Jiřího Horáka neznal tolik let a nevážil si ho, nejspíše bych si nad jeho reakcí na můj článek pomyslel cosi o ozývající se potrefené huse. Protože si ho ale vážím, nebudu dumat o důvodech, proč psal svůj článek on, a pokusím se mu odpovědět.

V žádném případě jsem nehodlal psát hollywoodský scénář o všudypřítomné farmaceutické chobotnici, nýbrž jen popsat realitu dnešních dnů, která nás nutí každodenně hledat v seriózní komunikaci se seriózními farmaceutickými společnostmi optimální rovnováhu, jak vyhovět sobě, jim i čtenářům. Každý z nakladatelů a vydavatelů i každá z firem řeší tyto otázky poněkud jiným způsobem a podle toho je také posuzují čtenáři a volí si ty, jimž důvěřují. Pokud časopis vedený prof. Horákem takové otázky řešit nemůže, lze mu jen závidět. Přitom ovšem on sám uvádí, že „každý, kdo s ekonomickými problémy vydávání lékařských časopisů kdy přišel do styku, dobře ví, že bez firemní inzerce se žádný lékařský časopis neobejde, pokud ovšem nemá dotace z jiných zdrojů.“

Kromě toho dodává, že jeho časopis „témata z inzertního hlediska zcela nezajímavá kompenzuje *tématy ze stejného hlediska přitažlivějšími a tady a přesně tady leží hranice, po níž předpokládaný zájem inzerentů ovlivňuje obsah našeho časopisu.*“ A mně nešlo o nic jiného, než aby naši čtenáři věděli, že takové různé typy témat existují a při čtení časopisů na to mysleli. Ostatně o tomtéž hovoří i redaktoři Lancetu a New England Journal of Medicine, když hodnotí své zkušenosti – jsou to oni, nikoli já, kdo je popisují.

A to, že nemělo jít o chmurný obrázek, dokazuje ta část mého článku, kterou si zde dovoluji zopakovat: „Pokud bychom však chtěli zcela diskreditovat veškerý výzkum realizovaný či sponzorovaný průmyslem, znehodnocovali bychom zároveň i poctivou práci tisíců výzkumníků, kteří objevují, vyvíjejí a testují nové léky a přístroje, jejichž hodnotu nemohou popřít ani ti nejtvrďší kritici. Vylévat s vaničkou i dítě by tedy nespíše nebylo tím nejsprávnějším řešením.“

Mgr. Jaroslav Hořejší
Medical Tribune
128 00 Praha 2, Na Moráni 5
fax: +420 224 922 436, e-mail: horejsi@medical-tribune.cz

Několik poznámek k recenznímu řízení

Odborné časopisy vydávané ČLS JEP zavedly již před lety recenzní řízení. Je to určitá forma kontroly jejich vědeckého obsahu a pomáhá to i jejich odborné pověsti. Do časopisů bez recenzního řízení si sice každý může napsat co se mu zlíbí, ale v těch recenzovaných existuje jistá kontrola při výstupu informací, která má zabránit vytištění odborných nesrovnalostí a nesmyslů.

Recenzní řízení jednoznačně prodlužuje dobu edice, klade větší nároky na redaktory i na recenzenty a nebývá v našich poměrech finančně odměňováno. Není to správné, protože jde o výkon velmi odborné práce, a co je ještě horší než neodměňovaná práce, je skutečnost, že recenze je řadou domácích autorů chápána jako zjevný útok na jejich osobu a svobodný názor.

Renomované zahraniční lékařské časopisy mají velmi přísné recenzní řízení a nikdo se nad tím nepodivuje, snad až na některé

naše kolegy. Vadí jim nejen nutnost dodržování norem pro přijetí rukopisů, ale vadí jim i anonymní recenzní řízení zavedené v našich odborných žurnálech. Asi si neuvědomují, že recenzní připomínky nejsou ani cenzurou ani nemístným obtěžováním autorů, ale spíše snahou dalších odborníků o zdokonalení textu, který opouští odborné pracoviště.

Nejeden autor si zavzpomíná, jak mu někdy jeho recenzenti vrátili i opakovaně rukopis a jak chtěli jim vyhovět a také trochu tlacen redakcí, musel opravovat a přepisovat text, někdy pln zlosti a s pocitem šikany. Po čase, který ztlumil vášně, týž autor ve skrytu duše přiznal, že mu recenze pomohla vylepšit jeho článek nebo knihu a bude-li někdy on sám požádán o recenzi, zachová se k autorovi sice přátelsky, ale odborně náročně. Kdyby to nedokázal, vydal by v šanc svou dobrou pověst solidního lékaře a uškodil by medicíně.

prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.
ČLS JEP
120 26 Praha 2, Sokolská 31

OSOBNÍ ZPRÁVY

STO LET
ALBERTA HOFMANNA,
OBJEVITELE LSD

Albert Hofmann oslavil 11. ledna tohoto roku ve vší svěžesti své sté narozeniny. Narodil se roku 1906 ve švýcarském Badenu, studoval chemii na univerzitě v Curychu a po promoci roku 1929 nastoupil jako chemik u firmy Sandoz v Basileji. Byl jedním z prvních chemiků ve sku-



pině Alberta Stolla, žáka Richarda Willstättera, nositele Nobelovy ceny za chemii v roce 1915. Stoll izoloval už v roce 1918 z námele ergotamin, který vešel jako Gynergen nejdříve do gynekologické praxe a je dosud součástí preparátů proti migréně.

Hofmannovi se o něco později podařilo vyvinout již částečnou syntézou z kyseliny lysergové ergometrin a po napojení metylové skupiny methergin, dlouho užívaný k zastavení poporodního krvácení. Dalším polosyntetickým produktem námelových alkaloidů byl diethylamid kyseliny lysergové – LSD, který Hofmann cíleně sestrojil, protože předpokládal, že bude mít analeptický účinek jako diethylamid kyseliny nikotinové, který byl jako Coramin firmy CIBA už déle na trhu.

Farmakologové ale nenalezli u této látky, mezitím nazvané LSD 25, žádné zajímavé účinky. Hofmann však nechtěl věřit, že by sloučenina byla zcela inaktivní a roku 1943 syntetizoval znovu LSD 25 v dávce 250 mg. Ještě týž den upadl do stavu mírného oblužení a musel předčasně opustit laboratoř. Příští den se rozhodl vyzkoušet účinek LSD na sobě. Připravil si roztok 250 mikrogramů LSD, jehož nepatrnou část

požil. Zažil potom těžkou poruchu vědomí s psychotickými rysy, které byly později popsány jako typické následky požití LSD a pro něž byla LSD zdiskreditována a zakázána. Samozřejmě byly účinky LSD předmětem četných rozsáhlých studií a mnozí psychiatři a psychoterapeuti se snažili využít LSD-efektu v každodenní praxi u depresí, při schizofrenii a při těžkém alkoholizmu. Ne vždy přísně vědecky. Je známo, že klinické zkoušení harvardského psychologa T. Learyho bylo spíše seancí narkomanů – „těžkých drogařů“.

Jak se LSD stala postupně předmětem narkoobchodu, klesal vědecký zájem o ni, nebo byl dokonce podezřelý, a pro Hofmanna se stala „problémovým dítětem“, ve které ale nikdy nepřestal doufat.

Zatím výzkum námelových preparátů pokračoval dále. Již v roce 1943 prokázal Stoll s Hofmannem, že dlouho známý ergotoxin je ve skutečnosti směs tří alkaloidů, totiž ergocristinu, ergocorninu a ergocryptinu. Katalytickou hydrogenací vznikl *Hydergin*, preparát, jehož účinky byly pečlivě analyzovány v experimentu i v klinických studiích. Jako geriatikum byl po léta neúspěšnějším lékem, který přinesla firma Sandoz na trh, a je studován i předepisován dosud. Výzkumem dalších derivátů LSD bylo zjištěno, že působí také jako antagonisté serotoninu. Tak byl připraven *Deseril* k léčbě migrény („Intervallbehandlung“) a v 60. letech minulého století sestrojil jeden z Hofmannových žáků bromocryptin – známý pod firemním názvem *Parlodel*, indikovaný při hyperprolaktinémii a s ní případně spojenou neplodností. Jde o látku relativně novou, intenzivně zkoumanou v 70. letech minulého století, která znamenala velký přínos nejen v terapii endokrinních onemocnění spojených se zvýšenou hladinou prolaktinu, ale i u některých tumorů, akromegalie a parkinsonizmu.

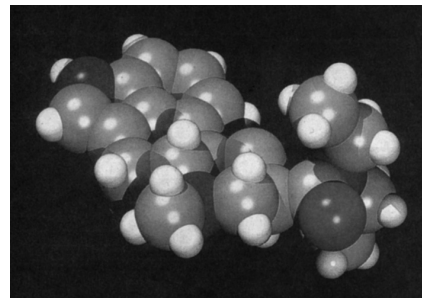
V laboratořích Alberta Hofmanna byly analyzovány mnohé další látky rostlinného původu, mezi jinými i halucinogeny z houby *Psilocybe mexicana* – psilocybin a psilocin. Bylo zjištěno, že část jejich struktury je součástí sloučeniny se silně beta-blokujícím účinkem, a tak byl syntetizován pindolol, jeden z prvních β -blokátorů, *Visken*, jehož účinky kardiovaskulární, periferní i centrální byly systematicky sledovány a pečlivě dokumentovány v 70. a 80. letech.

Dalo by se pokračovat sledováním farmakologie serotoninu, ale vraťme se do přítomnosti. Ve dnech 100. výročí narození Alberta Hofmanna bylo v Basileji uspořádáno třídní sympozium

„LSD – SORGENKIND UND WUNDERDROGE“, kde byla shrnuta a diskutována problematika LSD a halucinogenů vůbec. Jejich užití v léčebné praxi je znovu reálně zvažováno. Jedním z předních odborníků, kteří se v Basileji zabývají těmito otázkami, je dr. Juraj Styk, rodák z Bratislavy, žák Stanislava Grofa, žijícího nyní v Kalifornii. Ten nazval halucinogeny „*mikroskopem* či „*teleskopem psychiatrie*“. Každopádně se tu znovu otvírá kapitola, která nebyla zatím ukončena. Je to vzácný materiál pro farmakologii i historiku psychiatrie.

Na počest Alberta Hofmanna, který před odchodem do penze pracoval v letech 1929–1971 pro Sandoz, uspořádalo vedení Novartis 7. února ve velkém auditoriu oslavný večer, při kterém byl Albertu Hofmannovi předán slavnostní spis, shrnující jeho životní dílo, poctěné mnoha čestnými doktoráty.

Jubilant žije se svou ženou v Burgu, malebně vsi na francouzských hranicích, nedaleko Basileje. Je jediný přežívající vědec generace, která zažila éru rozvoje Sandoz jako farmaceutické firmy. Věhlas a ekonomický úspěch Sandoz spočí-



Obr. 1. Model molekuly LSD

valy z větší části na derivátech námelových alkaloidů – ergotamin, Hydergin, Deseril a Parlodel charakterizují dobře vědecké úsilí i obchodní úspěch. To vše z jedné laboratoře, ovšem soustavně a usilovně pracující. Využití znalostí účinků LSD přechází do rukou generace příští.

Novartis vznikla na jaře roku 1996 fúzí firem Sandoz a CIBA. Jméno je odvozeno z latinského „*Novae artes*“.

MUDr. Pavel Jerie
4153 Reinach/Bl, Leymenstrasse 49, Švýcarsko
fax: +0041 617 110 443

ZPRÁVY

CENA ČASOPISU LÉKAŘŮ
ČESKÝCH BYLA UDĚLENA
JIŽ PODRUHÉ

V úterý 4. dubna byla v Akademickém klubu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy ve Faustově domě na Karlově náměstí již podruhé udělena Cena Časopisu lékařů českých, tentokrát za rok 2005. Cena je udělována za nejlépe hodnocenou původní práci publikovanou v Časopisu lékařů českých.

Časopis lékařů českých je periodikum, které je nejstarším a nepřetržitě od roku 1862 vycházejícím českým mezioborovým medicínským časopisem. Periodikum, které se podílí po řadu generací na formování a kultivaci lékařského stavu ve



Za práci kolektivu autorů z Ústavu hematologie a krevní transfuze převzala z rukou předsedy České lékařské společnosti prof. MUDr. Jaroslava Blahoše, DrSc. (vlevo) a vedoucího redaktora Časopisu lékařů českých doc. MUDr. Petra Bartůňka, CSc. Cenu Časopisu lékařů českých ing. Michaela Merkerová.

snaze podpořit, rozšířit a stimulovat základnu v časopisu publikujících vědců a lékařů, kteří jsou nebo mají předpoklady stát se reprezentativní elitou českého odborného lékařského písemnictví.

Iniciátorem Ceny byl v roce 2004 vedoucí redaktor Časopisu lékařů českých doc. MUDr. Petr Bartůňka, CSc. Práce vybírala stejně jako vloni pod jeho vedením porota sestavená z předních odborníků, členů redakční rady časopisu.

Ve druhém ročníku Ceny Časopisu lékařů českých za nejlepší původní práci publikovanou v ČLČ v roce 2005 se o 1. cenu dotovanou 50 000 Kč firmou Janssen-Cilag a.s. podělily dva autorské kolektivy a dvě práce: *Kettner J., Pirk J., Netuka I., Březina A., Říha H., Malý J., Mašín J.* – „Použití mechanické srdeční podpory – první zkušenosti v České republice“ (Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 38–42) a *Merkerová M., Bruchová H., Brdička R.* – „Cílené tlumení exprese genu PCNA pomocí siRNA v leukemických buněčných liniích“ (Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 472–475).

Za práci kolektivu autorů z IKEM Praha převzal z rukou předsedy České lékařské společnosti prof. MUDr. Jaroslava Blahoše, DrSc. a vedoucího redaktora Časopisu lékařů českých

doc. MUDr. Petra Bartůňka, CSc. Cenu Časopisu lékařů českých MUDr. Jiří Kettner, CSc., za práci kolektivu autorů z Ústavu hematologie a krevní transfuze Praha ji převzala ing. Michaela Merkerová.

Prim. MUDr. Jiří Kettner, CSc. nastoupil po ukončení Fakulty všeobecného lékařství v Praze do IKEMu, kde působí dodnes. Od roku 1997 je zástupcem přednosty Kliniky kardiologie IKEM, od roku 2001 vedoucím lékařem Oddělení akutní kardiologie Kliniky kardiologie IKEM. Je autorem více než 50 publikací; více než 100 přednášek na sjezdech a v rámci postgraduální výuky ILF Praha, jako autor a spoluautor je řešitelem tří grantových projektů MZD ČR a site investigator nebo co-investigator mezinárodních studií. Vítěznou práci stručně charakterizoval: „Práce popisuje první zkušenosti s použitím mechanické srdeční podpory (MSP) v České republice u 6 nemocných v konečné fázi srdečního selhání, kteří byli urgentními kandidáty transplantace srdce



MUDr. Jiří Kettner, CSc. vítěznou práci stručně charakterizoval.



Docentka Ludmila Hlaváčková z Ústavu dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK ve svém krátkém a poutavém vystoupení připomněla, že historie genetiky jako samostatného oboru je velmi složitá, někdy až dramatická. Vzpomněla, že první publikace z oblasti genetiky vyšla v Časopisu lékařů českých v roce 1881.

a u kterých došlo v čekací době i přes maximální medikamentózní léčbu ke kritickému selhání srdce. Jediným dalším možným řešením byla implantace MSP a překlenutí tohoto kritického období do transplantace biologického srdce. U všech nemocných byla implantace MSP úspěšná a do týdne došlo k významnému zlepšení či normalizaci orgánových funkcí. U 5 (83 %) nemocných byla po 13–64 dnech trvání podpory provedena transplantace srdce, a tím byl splněn primární cíl. Více jak 1 rok přežívají 3 nemocní. Použití MSP v indikaci překlenutí kritického období do transplantace srdce považujeme i přes finanční náročnost a řadu úskalí za standardní postup u této skupiny nemocných.“

Ing. Michaela Merkerová vystudovala obecnou a aplikovanou biochemii na Vysoké škole



Zleva: MUDr. Jiří Kettner, CSc., MUDr. Štefan Vítko, CSc., ing. Michaela Merkerová, prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc. a doc. MUDr. Petr Bartůňka, CSc.

chemicko-technologické v Praze, kde pokračuje v postgraduálním studiu zaměřeném na tematiku Tlumení genové exprese pomocí siRNA u hematologických malignit. Od června 2005 se věnuje atestaci pro specializační přípravu pro výkon práce ve zdravotnictví Vyšetřovací metody v lékařské genetice – Molekulární genetika, v ÚHKT působí od února 2004.

„Práce se týká inhibice genu PCNA, který by se potenciálně mohl nějakým způsobem účastnit vzniku či rozvoje chronické myeloidní leukémie. Naše laboratoř se zabývá genovou expresí v leukemických buňkách. Pomocí biočipových technik jsme dříve našli několik silně exprimovaných genů a jedním z nich je právě PCNA (proliferating cell nuclear antigen), který se účastní buněčné proliferace. Myslíme si, že by nějakým způsobem mohl přispět k leukemogenezi a právě to se snažíme dokázat jeho inhibicí pomocí siRNA.“

Článek popisuje zavedení siRNA metody v naší laboratoři na příkladu tlumení genu PCNA v leukemických buňkách. Pod pojmem siRNA (short interfering RNA) se skrývají krátké molekuly dsRNA, které, pokud jsou vneseny do buňky, dokážou na základě své komplementarity specificky degradovat mRNA konkrétního genu, a tím inhibovat jeho expresi. Tato metoda je poměrně nová a má obrovský potenciál nejen pro funkční genomiku, kterou se zabýváme nyní my (*in vitro* inhibice konkrétního genu a následně

zjišťování jeho funkce v buňce), ale v budoucnu bude také pravděpodobně možné pomocí siRNA provádět genovou terapii onkologických onemocnění," charakterizovala oceněnou práci ing. Michaela Merkerová.

Předseda České lékařské společnosti J. E. Purkyně prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. zdůraznil význam Časopisu lékařů českých pro lékařskou veřejnost a popřál časopisu i jeho redakci úspěchy do dalších ročníků.

Slavnostnímu předání cen byli přítomni také vedoucí pracovníci obou oceněných pracovišť. MUDr. Štefan Vítko, CSc., ředitel IKEMu, vyslovil hrdost na tým, že Cena byla udělena právě pracovníkům IKEMu. Zdůraznil, že se jedná o prestižní Cenu, a připomněl, že téma oceněné práce je prioritní, jelikož se o tuto metodu kromě IKEMu v České republice zatím nikdo nepokusil. Dodal, že IKEM se vždy snažil, aby jeho pracovníci byli na špičce výzkumu, a Cena Časopisu lékařů českých je toho dokladem.

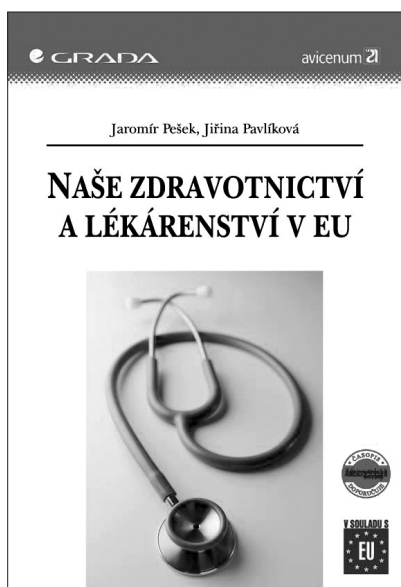
Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., přednosta Ústavu hematologie a krevní transfuze, vyjádřil

potěšení nad tím, že Cenu Časopisu lékařů českých získali pracovníci tohoto ústavu, a podotkl, že není cenou první, a doufá, že ani poslední.

Slavnostní udílení cen zakončila doc. PhDr. Ludmila Hlaváčková, CSc. z Ústavu dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK. V jejím vystoupení s příspěvkem „Poznámky k dějinám genetiky na pražské LF a na stránkách Časopisu lékařů českých“, které dokreslilo a osvěžilo slavnostní atmosféru, mimo jiné zaznělo: „Genetika je mladý obor se složitou a pohnutou historií. Více než jiné obory byl ovlivňován názory ideologickými a politickými. Také její název se vyvíjel postupně, termín dědičnost se vyskytuje od poslední čtvrtiny 19. století, eugenika a genetika až od počátku 20. století. Autorem první studie o dědičnost v Časopisu lékařů českých (ČLČ) byl dermatovenerolog V. Janovský (1881, dědičnost pohlavních chorob). Soustavně se začal zabývat problematikou dědičnosti na počátku 20. století neuropatolog V. Haškovec. V letech 1915–1922 dal do podtitulu jím v roce 1904 založené Revue v neurologii a psychiatrii také dědičnost a eugeniku.

Na české LF se začala genetika pěstovat v biologickém ústavu založeném Vlad. Růžičkou v roce 1911. Z jeho žáků vynikli zejména V. Bergauer a B. Sekla. Růžičkovou zásluhou měla česká genetika či eugenika zvučné jméno v celém světě. Od třicátých let 20. století se v Německu genetika proměňovala v šílenou Rassenkunde. ČLČ zůstal tohoto „hnědého moru“ ušetřen i za protektorátu, a to díky statečnosti jeho redaktorů v čele s prof. J. Pelnářem. Čistý štít si udržel ČLČ i v 50. letech minulého století. Nepochybně se k hlásání pseudovědeckých názorů sovětských „badatelů“ Lysenka, Lepešinské a spol. Svědčí to opět o neohroženosti redaktorů. Dokladem doby je například heslo Genetika v Encyklopedii praktického lékaře z roku 1953. Jeho autor, významný biolog a genetik M. Hašek, ho napsal zcela v duchu tehdejší prosovětské ideologie.“

Helena Glezgová
Časopis lékařů českých – NTS ČLS JEP
120 21 Praha 2, Sokolská 31
e-mail: helena.glezgova@seznam.cz



NAŠE ZDRAVOTNICTVÍ A LÉKÁRENSTVÍ V EU

Jaromír Pešek, Jiřina Pavlíková

Příručka je určena pro subjekty působící v oblasti zdravotnictví v období po vstupu ČR do EU. Najdete zde základní informace o EU, přehled vybraných právních předpisů, informace výrobcům, dovozcům, distributorům, a prodejčům zdravotnických prostředků.

Vydala Grada Publishing v roce 2005. ISBN 80-247-1392-6, kat. číslo 3000, A5, brož. vazba, 152 stran, cena 195 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

NEJVÝZNAMNĚJŠÍ OSOBNOSTI PRAŽSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY

VILÉM LAUFBERGER

(1890–1986)

Podobně jako jeho učitel Edward Babák, patřil i Vilém Laufberger ke hvězdám nejprve na brněnské a teprve poté na pražské lékařské fakultě. Historikové medicíny jej shodně s lékaři a biology hodnotí jako vědce aspirujícího na titul nejvýznamnějšího českého přírodovědce – fyziologa a biochemika – minulého století.

Vilém Laufberger se narodil 29. srpna 1890 v rodině turnovského lékaře. Maturoval na chrudimském gymnáziu (1910) a poté studoval lékařskou fakultu české univerzity v Praze, kde také získal v roce 1916 titul MUDr. Laufbergrova cestu k vědecké kariéře předznamenalo jako u mnoha jeho kolegů demonstrátorské působení během studií, v jeho případě v chemickém ústavu prof. J. Horbaczewského a v laboratoři vývojové fyziologie prof. E. Babáka. Pod Babákovým vedením již v roce 1913 publikoval práci o metamorfóze axolotla, jednu z prvních endokrinologických studií u nás. Podobně jako u řady jeho vrstevníků byla Laufbergrova kariéra narušena první světovou válkou. Během ní sloužil jak na haličské frontě, tak v několika nemocnicích v zázemí. Na pražskou lékařskou fakultu se vrátil až po válce, kdy se po krátkém působení v chemickém a farmakologickém ústavu stal v květnu roku 1919 asistentem ústavu pro všeobecnou a experimentální patologii.

Již o rok později, v říjnu 1920, ale odešel, opět z iniciativy profesora Babáka, na právě založenou brněnskou lékařskou fakultu. Jako třicetiletý nehabilitovaný asistent byl pověřen suplováním přednášek a jako prozatímní přednosta vybudováním ústavu pro všeobecnou a experimentální patologii. Habilitoval se 30. června 1921 pro patologickou fyziologii,

k 1. březnu 1923 byl jmenován mimořádným profesorem všeobecné a pokusné patologie a 23. prosince 1927 řádným profesorem patologické fyziologie. Brněnský ústav vedl, již jako řádný přednosta, až do svého odchodu na Univerzitu Karlovu v roce 1936; ve školním roce 1932/1933 byl děkanem lékařské fakulty Masarykovy univerzity. V Brně pokračoval ve svých endokrinologických studiích, věnoval se především výzkumu účinku inzulínu, který jako první v Československu v roce 1924 připravil v čistém stavu. Během brněnského působení formuloval rovněž svoji hypotézu tzv. buněčné mřížky a objevil bílkovinu obsahující železo (feritin), o níž referoval v roce 1935 na mezinárodním fyziologickém kongresu během své studijní cesty po Sovětském svazu.

Od října 1936 působil na lékařské fakultě UK jako její řádný profesor a přednosta fyziologického ústavu; ve školním roce 1938/1939 byl děkanem fakulty. Po uzavření českých vysokých škol nacisty byl donucen odejít na tzv. dovolenou s čekatelným. Útočiště nalezl ve Státním zdravotním ústavu na Vinohradech. Za okupace se věnoval otázkám nervové činnosti, zejména paměti. Výsledkem jeho bádání z první poloviny 40. let je monografie *Vzruchová teorie s podtitulem Učebnice jednání na základě nové teorie paměti* vydaná roku 1947. Nezávisle na N. Wienerovi (navíc o rok dříve) v ní formuloval některé principy kybernetiky. Zejména v oblasti výzkumu a modelování činnosti mozku tak výrazně předběhl svou dobu. Podle jeho vlastního vyjádření chtěl svou vzruchovou teorií zaujmout ve fyziologii stejné místo, jakou měla atomová teorie v chemii. Po válce se vrátil na místo přednosta fakultního fyziologického ústavu, kde působil do roku 1953. Poslední období jeho bohatého vědeckého života je ale spojeno s pracovišti nově ustavené Československé akademie věd.

V srpnu 1952 byl povolán k vybudování Laboratoře pro vyšší nervovou činnost, nejprve jako prozatímní, od února 1953 definitivní vedoucí. Akademikem (řádným členem) ČSAV byl jmenován 12. listopadu 1952. V akademii nejen pokračoval ve své vědecké činnosti v oblasti neurofyziologie, ale také v organizační oblasti jako náměstek předsedy ČSAV. V 70. letech minulého století leželo těžiště jeho zájmů v oblasti konstrukce informačních a diagnostických přístrojů pro klinickou praxi. Od roku 1973 vedl Laboratoř grafických vyšetřovacích metod ČSAV, která se později přeměnila v Ústav fyziologických regulací ČSAV. Vyvrcholením jeho činnosti v této oblasti je nová diagnostika srdečních chorob pomocí spaciokardiografie (zachycení prostorové dynamiky elektrického srdečního pole). Za své vědecké úspěchy a zásluhy o rozvoj akademie věd získal v 50. letech a poté v 80. letech minulého století několik státních i oborových vyznamenání, v roce 1965 jej čestným doktorem ocenila Univerzita Karlova, roku 1969 pak stejnou poctou brněnská univerzita. Jako přední vědec byl během svého života pochopitelně členem řady odborných společností, mj. zakladatelem Čs. fyziologické společnosti a jejím prvním předsedou a redaktorem vědeckých periodik – například Spisů LF MU nebo Biologických listů.

Zemřel v požeňnaném věku 29. prosince 1986 v Praze. Od roku 1990 je udělována pamětní medaile nesoucí jeho jméno jako ocenění domácím i zahraničním badatelům za zásluhy ve fyziologických vědách.

doc. PhDr. Petr Svobodný
Ústav dějin UK – Archiv UK
116 36 Praha 1, Ovocný trh 3
e-mail: petr.svobodny@ruk.cuni.cz



*Nic velkého nemohlo být
uskutečněno bez nadšení.*

RALPH WALDO EMERSON