

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 146
2008, č. 6, s. 301-352
CLC EAL 147 (5)
301-352 (2008)

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

ROČNÍK 147/2008, č. 6

VEDOUcí REDAKTOR

Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
I. interní klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

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.
ČLS JEP
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

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

MUDr. Petr Čáp, PhD.
Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie
Nemocnice Na Homolce
Rentgenova 2, 150 30 Praha 5

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

Doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc.
Národné referenčné centrum pre manažment
a liečbu chronických hepatitíd
Limbová 12, 833 03 Bratislava, Slovenská republika

Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.
Chirurgická klinika UVN
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 Holčík, 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

Prof. MUDr. Ivan Hulín, DrSc.
Ústav patologickej fyziológie LF UK
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovenská republika

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

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

Doc. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.
II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie
1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.
Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91/7, 181 02 Praha-Bohnice

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. PhDr. Milada Řihová, CSc.
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK
Karlovo náměstí 40, 120 00 Praha 2

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

Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

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

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

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

OBSAH

Aktuální téma	
<i>Opatrná M.</i> : Lékařská etika a etikoterapie II	303
Přehledové články	
<i>Svačina Š.</i> : Metabolický syndrom a kožní onemocnění	307
Původní práce	
<i>Kukla L., Hrubá D., Tyrlik M., Matějová H.</i> : Poruchy chování u sedmiletých dětí – výsledky studie ELSPAC	
2. Rizikové faktory	311
<i>Klabusay M., Lysák D., Hrabčáková V., Navrátil M., Čoupek P., Mayer J.</i> : Vliv typu růstového faktoru na fenotyp subpopulací a kinetiku CD34 ⁺ buněk v periferní krvi a štěpích periferních kmenových buněk pacientů s non-hodgkinskými lymfomy indikovanými k autologní transplantaci krevetvorby	319
<i>Psychl L., Žalud R.</i> : Změny v močovém měchýři po krátkodobém zavedení permanentního katétru	325
Kazuistika	
<i>Zadina J., Průša R., Goliáš V., Štaifová K.</i> : Alkaptonurie a tvorba močových konkrementů	330
<i>Tesfaye H., Průša R., Doupovcová J.</i> : Hypokalémie u suicidálního pokusu dospívající dívky	333
Vybrané souhrny	337
Sjezd	
<i>Beran J.</i> : Výuka humanitních věd na lékařských fakultách v České republice VIII. sympozium lékařských fakult ČR	339
Zprávy	343
Knihy	347
Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	349
Laureáti Nobelovy ceny	
<i>Řihová M.</i> : Sir Alexander Fleming	351

CONTENTS

(No. 6, 1st Juny) Journal of Czech Physicians

Topic	
<i>Opatrná M.</i> : Medical Ethics and Ethicotherapy II	303
Review Articles	
<i>Svačina Š.</i> : Metabolic Syndrome and Skin Diseases	307
Original Articles	
<i>Kukla L., Hrubá D., Tyrlik M., Matějová H.</i> : Conduct Disorders in Seven-year-old Children – Results of ELSPAC Study	
2. Risk Factors	311
<i>Klabusay M., Lysák D., Hrabčáková V., Navrátil M., Čoupek P., Mayer J.</i> : Effect of Growth Factor on the Phenotype of Subpopulations and on the Kinetics of CD34 ⁺ Cells in the Peripheral Blood and in Grafts of Peripheral Stem Cells in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma Indicated for Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation	319
<i>Psychl L., Žalud R.</i> : Changes in the Urinary Bladder Caused by Short-term Permanent Catheter Insertion	325
Case Report	
<i>Zadina J., Průša R., Goliáš V., Štaifová K.</i> : Formation of the Urinary Stones in Alkaptonuria Patients	330
<i>Tesfaye H., Průša R., Doupovcová J.</i> : Hypokalaemia in a Suicide Attempt of an Adolescent Girl	333
Selected Abstracts	337
Congress	
<i>Beran J.</i> : Teaching Human Studies in Medical Faculties of the Czech Republic 7th Symposium of Medical Faculties of the Czech Republic	339
News	343
Books	347
Instruction to the Authors	349
Nobel Prize Laureates	
<i>Řihová M.</i> : Sir Alexander Fleming	351

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2008

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává Česká lékařská společnost J: Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2. Vedoucí redaktor prof. MUDr. Jiří Horák, 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 Pressegrossro, 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@abompkpa.sk.

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1212 Kč (1668 Sk), jednotlivé číslo 101 Kč (139 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.cz

Informace 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 prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz. Rukopis předán do výroby dne 28. 5. 2008. Zaslání 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

AKTUÁLNÍ TÉMA

Lékařská etika a etikoterapie II

Opatrná M.

Onkologická klinika I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Péče o duchovní dimenzi v rámci konceptu total pain se jeví jako nezbytná součást celkové péče o vážně nemocné. V západních vyspělých zemích je tato péče prováděna nemocničními kaplany a je standardizována. V České republice se pod záminkou péče o a-religiozni pacienty objevila myšlenka širšího pojetí spirituální péče, kterou by měli provádět krizoví/spirituální asistenti. Tento názor je prosazován lékařkou zabývající se neetickou etikoterapií, vycházející z ezoterismu. Zavedení takového kryptoreligiozního modelu péče je samo o sobě nepravdivé a skrývá v sobě řadu nebezpečí.

Klíčová slova: duchovní a náboženské potřeby, klinická pastorační péče, nemocniční kaplan, širší pojetí spirituální péče a krizový/spirituální asistent.

SUMMARY

Opatrná M.: Medical Ethics and Ethicotherapy II

The care of the spiritual dimension in the framework of concept total pain appears to be an essential component of the care of seriously ill. In the western developed countries such care is provided by hospital chaplain and it is standardized. In the Czech Republic, pretending the care of a-religious patients, an idea of wider approach to the spiritual care occurred, provided by spiritual counselor. Such opinion is advocated by a medical doctor, who deals with non-ethical ethicotherapy, related to esoterism. Introduction of such crypto-religious model is untrue by itself and includes several dangerous moments.

Key words: spiritual and religious needs, clinical pastoral care, hospital chaplain, wider approach to the spiritual care, spiritual counselor. *Po.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 303–306.

V Časopisu lékařů českých číslo 5 jsem poukázala na etikoterapii jako na jednu z nevědeckých metod, která navozuje mylný dojem spojení terapie a lékařské etiky. Uvedla jsem důvody, proč je tato alternativní metoda vysoce neetická.

Ve společnosti počátku 21. století existuje řada paradoxů – jedním z nich je, že lékařka, která se etikoterapií zabývá¹ (a před lety – zcela jistě ještě v roce 1996 – se věnovala homeopatii², která jako společnost byla z ČLS JEP vyloučena v roce 1994), vede *Sekci krizové asistence* při *Společnosti lékařské etiky ČLS JEP*. Jak k této skutečnosti došlo? V odpovědi na tuto otázku je třeba se vrátit do historie.

V roce 1967 otevřela C. Saundersová první hospic moderního typu. Nastartovala tak rozvoj nejen hospicového hnutí, ale i vznik paliativní medicíny³, která je v současné době už

integrální součástí akademické medicíny. C. Saundersová je rovněž autorkou tzv. konceptu celkového utrpení (*total pain*), podle něhož jednotlivé složky fyzického, psychického, sociálního i duchovního utrpení/bolesti jsou navzájem provázané a ovlivňují se. Tento koncept ji vedl k zavedení multidisciplinárního týmu, do kterého vedle psychologa zařadila i duchovního.

Péče o duchovní dimenzi nemocných má více než dvoutisíciletou tradici, stejně starou jako je křesťanství⁴, které se po celá staletí snažilo, aby v péči o nemocné bylo zahrnuto nejen fyzické utrpení. Kvalita péče o duchovní dimenzi nemocných se v průběhu staletí rozvíjela, ale rovněž se diferencovala, případně se dostávala i do nejrůznějších těžkostí daných především historickými okolnostmi, které jsou nad rámec tohoto sdělení.

¹www.etikoterapie-Kalvinska.cz

²www.homeopatie.cz

³V literatuře se uvádí, že paliativní medicína je nejstarším oborem medicíny (srov. např. Vorlíček, J.: Paliativní medicína, s. 19). V moderní historii byla paliativní medicína jako obor uznána např. ve Velké Británii již v roce 1987, u nás až v roce 2004.

⁴Odhlížím zde od antických filozofických pokusů „péče o duši“, protože k tomuto tématu by bylo třeba napsat dlouhé pojednání o chápání duše v antické filozofii.

Na začátku 20. století byl hospitalizován americký protestantský duchovní Anton Boisen. Jeho osobní zkušenosti ho vedly k tomu, že se rozhodl vytvořit nový typ vzdělávání pro duchovní, kteří pracují v nemocnicích.⁵ Na konci 20. století už existovaly dobře propracované programy Clinical Pastoral Education (CPE) a Clinical Pastoral Training (CPT) nejen v USA, ale také v Evropě. Ve spojení s paliativní medicínou se tento trend, aby duchovní měli speciální vzdělání a mohli být platnými členy multidisciplinárních týmů, ukázal jako naprosto nezbytný. Rovněž ekumenická spolupráce křesťanských církví se podílela na tom, že se v průběhu 20. století, především v jeho poslední čtvrtině, vyvinula nová zdravotnická profese, kterou je právě nemocniční kaplan.⁶ Novým trendem se nejdříve inspiroval judaismus a později islám, takže v nemocnicích v západním světě nacházíme vedle kaplanů křesťanských, i židovské, či immámy.

V přehledu jsou uvedeny dokumenty, které zmiňují nezbytnost péče o duchovní dimenzi vážně nemocných:

1. Ve všech definicích paliativní péče, které vydala WHO, je vždy zařazena i péče o existenciální a duchovní problémy/utrpení nemocných a těch, kdo se o ně starají.⁷

2. V samotném dokumentu Doporučení Rady Evropy *O organizaci paliativní péče* se mluví celkem 24, resp. 26×! o problematice péče o existenciální/duchovní potřeby nemocných a těch, kdo se o ně starají.

3. Nezbytnost péče o spirituální potřeby je také připomenuta hned v úvodu dokumentu WHO „New Guide on palliative care services for people living with advanced cancer“.⁸

4. V roce 2004 vydala Grada Publishing komentovaný oficiální překlad anglického textu „Joint Commission International Accreditation Standards for Hospitals, 2002“ (Mezinárodní akreditační standardy pro nemocnice). Standardy byly vypracované mezinárodní skupinou odborníků ze všech světadílů a jsou podkladem pro akreditaci zdravotnických zařízení na celém světě. Akreditace je považována za účinný nástroj hodnocení a řízení kvality péče a uvedené standardy jsou chápány jako optimální a dosažitelné. Standardy, které jsou vytištěné tučně, jsou označeny jako stěžejní. Jejich splnění je pro udělení akreditace bezpodmínečné. Standard PFR. 1.2.1., vytištěný tučně, říká: „Nemocnice má vytvořený postup, v rámci kterého uspokojí požadavky pacientů a jejich blízkých na poskytnutí duchovních služeb či podobné požadavky vyplývající z pacientových *duchovních potřeb a náboženského přesvědčení*.“⁹ Do tohoto vydání byla nově zařazena také část, která se věnuje péči o pacienty v terminálním stavu a léčbě bolesti. Jedná se o standardy COP.14 až COP. 19. „I když jde o standardy, které nejsou

z hlediska plnění akreditačních podmínek určeny jako stěžejní, patří posuzování postupů při léčbě bolesti u všech pacientů (nejen u pacientů v terminálním stavu) ke standardní součásti náplně akreditačních šetření.“¹⁰ Tato skupina standardů mluví opakovaně o *duchovních a náboženských potřebách a problémech*, o jejich rozpoznání a zajištění péče o ně. Jako duchovní problémy pacienta či jeho blízkých jsou uváděny např. *pocity zoufalství, utrpení, viny či potřeba odpuštění*.

5. ESMO akreditační program integrované onkologie a paliativní péče má ve svých požadavcích zakomponovanou rovněž spirituální/pastorační péči.

Péče o duchovní dimenzi nemocných je tedy považována za nezbytnou a na konci 20. století se ukázalo jako potřebné ji také standardizovat. Ačkoli ve většině západních zemí existovaly a existují národní standardy pro tuto péči, Evropská síť nemocničních kaplanů vypracovala a v roce 2002 zveřejnila své standardy (Standards for Health Care Chaplaincy in Europe),¹¹ které jsou sice obecnější, ale mají vyjít vstříc různým tradicím na evropském kontinentu.

Poslední zasedání Evropské sítě nemocničních kaplanů se konalo v roce 2006 v Lisabonu, koncem května letošního roku se koná setkání v estonském Tartu.

Pro naši zemi z vývoje v západní Evropě i USA vyplývá řada otázek a problémů. Paliativní péče je u nás nedostatečně rozvinutá. Průzkum stavu péče o umírající z let 2003–2004¹² ukázal, že u nás sice existuje kvalitní paliativní péče, ale ta je dostupná jen minimálnímu počtu občanů, cca 1 %. V roce 2007 se odhadovalo, že kvalitní paliativní péče je dostupná 3 % našich obyvatel¹³ (přesná čísla však neexistují, žádná nová studie zatím nebyla provedena).

Podobně jako v České republice není dostatečně rozvinutá paliativní medicína/péče, tak je nesystematicky a velmi různorodě prováděna nemocniční pastorační péče. Autoři Příručky pro veřejnou zprávu konstatují: „... pro nemocnice a další zdravotnická a sociální zařízení dosud neexistuje stabilní systém nemocničních kaplanů, který obdobně funguje v armádě a ve vězeňství.“¹⁴

Jednotlivé nemocnice zavádějí místo nemocničního kaplana teprve v několika posledních letech především pod tlakem akreditačních standardů nemocnic.

Výjimkou je pražská Všeobecná fakultní nemocnice, kde je klinická pastorační péče poskytována už od roku 1997 (M. Opatrná).¹⁵ V roce 2006 byla schválena ředitelem VFN i Kolegiem děkana 1. LF UK *Jednotka klinické pastorační péče* v rámci Onkologické kliniky. Kromě provádění nadkonfesijní klinické pastorační péče Jednotka organizuje for-

⁵srov. Prášilová, M.: Duchovné a pastorálne sprevádzanie, s. 8.

⁶více k tomuto tématu Opatrná, M.: Klinická pastorační péče a její poskytovatel. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 746–747.

⁷Rozbor definic viz např. Doporučení Rady Evropy O organizaci paliativní péče, s. 21–23.

⁸„Everyone has a right to be treated, and die, with dignity. The relief of pain – physical, emotional, spiritual and social – is a human right.“ – Dr Catherine Le Galès-Camus, WHO assistant director-general for non-communicable diseases and mental health. Dostupné na http://www.who.int/cancer/media/FINAL-Palliative_Care_Module.pdf [12. 11. 2007].

⁹Mezinárodní akreditační standardy pro nemocnice, s. 44. Zvýraznění vlastní.

¹⁰Mezinárodní akreditační standardy pro nemocnice, s. 137.

¹¹http://www.eurochaplains.org/turku_standards.htm

¹²srov. Sláma, O., Špinka, Š.: Koncepce paliativní péče v ČR, s. 14.

¹³srov. Sláma, O.: Paliativní medicína pro praxi, s. 32.

¹⁴Církev a náboženské společnosti v České republice a jejich právní postavení: Příručka pro veřejnou správu, s. 53.

¹⁵Pro pedagogické účely jsem před několika lety definovala klinickou pastorační péči takto: Klinická pastorační péče je péče o existenciální, duchovní a náboženské potřeby (otázky, potíže, problémy) nemocných i těch, kdo se o ně starají (zdravotníci, příbuzní, přátelé). Plně respektuje autonomii nemocného a jeho osobní hodnoty vycházející z jeho přesvědčení a z jím preferované kultury. V konceptu přístupu k celkovému utrpení (total pain) přispívá především snižováním existenciální úzkosti ke zlepšení či udržení kvality života pacienta a jeho blízkých.

mačně – vzdělávací setkávání pastoračních pracovníků ze zdravotnických zařízení v České republice a Slovenské republice. Náplní práce je i pedagogická a publikační činnost v oboru klinické pastorační péče a zdravotnické etiky a spolupráce se zahraničními centry. Jednotka je aktivním členem Evropské sítě nemocničních kaplanů.

Ačkoli v roce 2006 Česká biskupská konference a Ekumenická rada církví mezi sebou podepsaly *Dohodu o duchovní péči ve zdravotnictví*,¹⁶ zůstává i nadále celorepublikově péče nejednotná, nestejnorodá a nestandardizovaná. Podle zmíněné Dohody je kaplanem „osoba (muž nebo žena), která poskytuje duchovní péči pacientům, personálu a návštěvníkům, řídí práci dobrovolníků v oblasti duchovní péče a zajišťuje kontakt s duchovními ostatních církví podle přání pacienta.“

Četných problémů se zaváděním duchovní péče do nemocnic začali zneužívat někteří lidé, kteří poskytováním nepravdivých a zkreslených informací médiím vytvořili doslova chaos v této oblasti. V nastalém zmatku se objevily názory, že v nemocnicích by neměli být nemocniční kaplani, tak jak je tomu v celém západním světě, ale *krizoví asistenti*. Termín *krizový asistent* byl později pozměněn na slovní spojení *spirituální asistent*. Ve výroční zprávě Společnosti lékařské etiky ČLS JEP čteme: „V rámci naší společnosti pracuje od předcházejícího roku též *sekce krizové asistence* pod vedením paní MUDr. Evy Kalvínské zejména na tom, aby byla do našeho zdravotnictví zavedena též tolik potřebná duchovní péče.“¹⁷

Od pádu totality se diskutuje, zda se v nemocnicích má duchovní péče zavádět nebo ne, jestliže jsou Češi pokládáni za jeden z nejateističtějších národů na světě. Toto tvrzení je však sporné. Podle Českého statistického úřadu v roce 1950 bylo pouze půl milionu obyvatel (5,8 %) bez vyznání; více než 90 % obyvatel, tj. více než 8,3 milionu osob uvádělo svoji příslušnost ke konkrétní církvi.

V letech 1991 a 2001, tedy se čtyřicetiletým a padesátiletým odstupem, šetřila obě sčítání lidu opět i náboženské vyznání obyvatel. Čísla ukazují, že důsledkem postupující sekularizace, „zesílené u nás po roce 1950 všestranně podporované ateismem či přímo *bojem proti náboženství*, došlo k výraznému poklesu věřících a naopak ke vzrůstu osob bez vyznání.“¹⁸

Číselné údaje je třeba hodnotit opatrně, mimo jiné proto, že údaj o vyznání nemusel být vyplněn. Z. Vojtíšek se domnívá, že přihlášení se k odpovědi „bez vyznání“ 6 milionů obyvatel sčítání lidu v roce 2001 „vyjadřuje spíše lhostejnost k náboženství nebo neschopnost ztotožnit se s některým jeho konkrétním projevem než vysloveně protináboženský

postoj. ... zaznamenali jsme však růst obliby náboženského života, který postrádá jakékoli ztotožnění s jednou náboženskou tradicí, s jedním vyznáním či jednou náboženskou skupinou. Spíše než o příslušnících náboženských společností pak hovoříme o klientech spirituálních středisek, která uspokojují poptávku po náboženských zážitcích a náboženských odpovědích.“¹⁹

P. Říčan naši situaci komentuje následovně: „Celý obraz české náboženské scény, jež po zdánlivě poušti čtyřiceti komunistických let připomíná dnes spíše džungli, je pestrý a literatura o něm bohatá.“²⁰ A dále: „Bezbožnou českou kotlinu můžeme pro tuto zvláštní situaci považovat za světově unikátní ‚laboratoř‘ religionistiky.“²¹

Tzv. česká a-religiozita svědčí spíše o *náboženském analphabetismu*²² nebo o *světónázorové schizofrenii*, tak jak byla popsána v jednom výzkumu, kde 41,4 % respondentů uvedlo, že se pokládají za ateisty, ale současně věří v existenci jevů materialisticky nevysvětlitelných.²³

Ke zmírnění tvrdé reality lze dodat, že pro českou společnost je charakteristická i *plachá zbožnost*.²⁴

Na našem území se můžeme setkat s těmito náboženstvími a náboženskými směry:

křesťanství (vyskytuje se u nás od přelomu 8. a 9. století), *judaismus* (trvalá přítomnost Židů u nás se předpokládá od 10. století); *islám* (u nás trvale nízký počet jeho stoupců), *buddhismus* (v naší zemi spíše předmětem zájmu než praktikovaným náboženstvím). Dále se setkáváme se zvýšeným zájmem o *východní náboženství* a *esoterismus*. Z těchto proudů pak vychází nepřehledné množství *léčebně-duchovních* a *harmonizačních* metod, z nichž některé svá náboženská východiska vystavují na odív, jiné je pečlivě skrývají/tají.

Nelze se proto divit, že se objevil názor, že v České republice je potřebné „širší pojetí spirituální péče ve zdravotnických zařízeních.“²⁵ Jak je vidět, o této myšlence se dr. Kalvínské podařilo přesvědčit řadu osob i institucí včetně některých představitelů církví, Purkyňovy společnosti i MZ ČR. E. Kalvínská se vyskytuje i jako poradkyně v Komisi pro nemocniční kaplanskou službu ERC a jako vyučující na ETF v pilotním projektu *Nemocniční kaplan*. V textech, které pro tento projekt poskytla, je opět etikoterapie uváděna v použité literatuře.

ERC dokonce vydala *Teze pro duchovní službu*, kde je uvedeno, že kaplan „musí být ke službě doporučen svou mateřskou denominací (církvi, náboženskou společností či občanským sdružením působícím v oblasti duchovní péče).“²⁶ Domnívám se, že by se odborná lékařská veřejnost a odborné společnosti ČLS JEP měly vyjádřit k tomu, zda jsou ochotny akceptovat standardizovaný západní model

¹⁶ČBK a ERC, „Dohoda o duchovní péči ve zdravotnictví mezi Českou biskupskou konferencí a Ekumenickou radou církví v České republice“, <http://tisk.cirkev.cz/res/data/008/001107.pdf?seek=1164034509>.

¹⁷Payne, J.: Výroční zpráva Společnosti lékařské etiky ČLS JEP. Praha 22. 2. 2008.

¹⁸Český statistický úřad, „Náboženské vyznání obyvatelstva: Úvod“, <http://www.czso.cz/csu/2003edieniplan.nsf/o/4110-03> – uvod.

¹⁹Vojtíšek, Z.: Encyklopedie náboženských směrů v České republice. s. 12–13.

²⁰Říčan, P.: Psychologie náboženství, s. 22.

²¹Říčan, P.: Psychologie náboženství, s. 41.

²²Halík, T.: Vzdáleným nablízku, s. 92.

²³INSOMA, „Anotave výzkumu ‚Spiritualita a mládež‘“,

http://www.insoma.cz/index.php?id=1&n=4&d_1=research&d_2=spirit

²⁴rov. Halík, T.: Vzdáleným nablízku, s. 92.

²⁵<http://www.ktf.cuni.cz/KTF-452.html>

²⁶Mach, P., mluvčí FNB, Nemocniční kaplan ve FNB, Teze Ekumenické rady církví pro duchovní službu ve zdravotnických zařízeních v České republice. http://www.fnb.cz/main_normal.php?aktuality_zobrazit=vse&cil=aktualita&pg=aktualita&ida=19

péče o duchovní dimenzi nemocných, kde kaplanem je křesťan/žid/muslim, který má odpovídající vzdělání, je pevně zakotven ve svém náboženském systému a je akceptován zdravotnickým zařízením, nebo také model navrhovaný dr. Kalvínskou, ve kterém by *občanská sdružení působící v oblasti duchovní péče* doporučovala zdravotnickým zařízením *spirituální asistenty*.

Dr. Kalvínská sice operuje tím, že je třeba pečovat o duchovní dimenzi „nevěřících“ pacientů, ale sama zastává výrazně dogmatickou nauku, kterou Z. Vojtíšek řadí do náboženského směru západního esoterismu.²⁷ Tvzení, že „nemocný se může uzdravit až teprve tehdy, kdy s pomocí etikoterapie nalezne a odstraní nemocné přesvědčení v nitru,“ je nepravdivé jak z pohledu medicíny, tak z pohledu psychologie či teologie.

Představa, že by *kaplani/spirituální asistenti* podle modelu dr. Kalvínské byli vysíláni *občanským sdružením působícím v oblasti duchovní péče*, je podle mého názoru pro pacienty velmi nebezpečná. Bohatá nabídka české, především ezoterické scény a *léčebně-duchovních a harmonizačních metod*,²⁸ i samotná angažovanost dr. Kalvínské v esoterické etikoterapii, dokládá, že se z její strany jedná o snahu otevřít dveře nemocnic těmto proudům. Řečeno jasněji: zavést do nemocnic službu „nereligiózních“ spirituálních asistentů, kteří ve skutečnosti nejsou nereligiózní, ale kryptoreligiózní, neboť tají a skrývají své náboženské zázemí.

Zadá-li si čtenář do vyhledávače Google výraz *jemnotnější*, který dr. Kalvínská na svých stránkách použila,²⁹ na prvním místě se objeví odkaz na stránky s nadpisem *magie*, hned za ním *astrolab*.³⁰

LITERATURA

1. Doporučení Rec (2003) 24 Výboru ministrů Rady Evropy členským státům: O organizaci paliativní péče. Praha. Cesta domů, 2004.

2. **Halík, T.:** Vzdáleným nablízku. Praha, Nakladatelství Lidové noviny, 2007.
3. **Opatrná, M.:** Klinická pastorační péče a její poskytovatel. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 746–747.
4. **Prášilová, M.:** Duchovné a pastorálne sprevádzanie chorých a zomierajúcich v nemocnici: Štúdia o klinickom pastorálnom vzdelávaní na základe skúsenosti v Kanade a doterajšej praxe na Slovensku. Evanjelická diakonia Evanjelickej cirkvi a. v. na Slovensku, 2003.
5. **Říčan, P.:** Psychologie náboženství. Praha, Portál, 2002.
6. **Sláma, O., Špinko, Š.:** Koncepce paliativní péče v ČR: Pracovní materiál k odborné a veřejné diskusi. Praha, Cesta domů, 2004.
7. **Vorlíček, J., Adam, Z., Pospíšilová, Y. et al.:** Paliativní medicína. Praha, Grada Publishing, 2004.
8. **Vojtíšek, Z.:** Encyklopedie náboženských směrů v České republice: Náboženství, církve, sekty, duchovní společenství. Praha, Portál, 2004.

Informace dostupné na webových stránkách

- <http://www.etikoterapie.com/index.php?show=etikoterapie>
<http://www.etikoterapie.com/index.php?show=uvod>
<http://www.etikoterapie.com/index.php?show=etikoterapie>
<http://www.etikoterapie-kalvinska.cz/>
<http://www.etikoterapie-kalvinska.cz/>
<http://www.etikoterapiecindler.cz/>
<http://www.etikoterapiecindler.cz/vztahy.php>
<http://www.volny.cz/hoffmanova/etikoterapie.html>
<http://www.volny.cz/hoffmanova/akce.html>
<http://www.volny.cz/hoffmanova/kde.html>
<http://www.metamorfoza.szm.com/>
<http://www.cestykesvetlu.cz/>
<http://www.ezotera.cz/>
<http://www.e-stranka.cz/regenerace/2002/05/etikoterapie.htm>

²⁷Vojtíšek, Z.: Encyklopedie náboženských směrů v České republice, s. 191, 291.

²⁸Namátkou uvádím např. reiki, hlubinnou regresní terapii ...

²⁹www.etikoterapie-Kalvinska.cz

³⁰<http://www.sweb.cz/zdenka.psenickova/magie.htm>; http://www.astrolab.cz/ukaz_odpovedi.php?cd=2472

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Metabolický syndrom a kožní onemocnění

Svačina Š.

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

SOUHRN

Kožní projevy byly zatím popisovány jen u některých složek metabolického syndromu, např. u obezity, diabetu či syndromu polycystických ovaríí. V poslední době byly zachyceny vztahy kožních onemocnění i k metabolickému syndromu jako celku. Tyto vztahy jsou nejvíce vyjádřeny u psoriázy, která má k metabolickému syndromu pravděpodobně vztahy patogenické. Ještě důležitější je však i skutečnost, že režimová opatření mohou mít společný pozitivní efekt na metabolický syndrom i psoriázu, a současně platí, že některé léky mohou ovlivňovat projevy obou onemocnění.

Klíčová slova: diabetes mellitus, obezita, kůže, psoriáza, režimová léčba, farmakoterapie.

SUMMARY

Svačina Š.: Metabolic Syndrome and Skin Diseases

Skin symptoms were originally described only in some components of the metabolic syndrome (e.g. in obesity, diabetes and polycystic ovary syndrome). In the last years several skin symptoms were described also in the metabolic syndrome. These relations were mostly described between psoriasis and metabolic syndrome, where perhaps common pathogenetic mechanisms are present. Even more important is the fact that physical activity, weight loss and diet treatment can have a common positive effect on both diseases. Also some drugs can influence both diseases together.

Key words: diabetes mellitus, obesity, skin, psoriasis, regime treatment, pharmacotherapy. Sv.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 307–310.

Ve dnech, kdy vychází letošní 6. číslo Časopisu lékařů českých, je to právě 20. let od doby, kdy byl poprvé použit pojem metabolický syndrom. Toto označení použil poprvé profesor Gerald Reaven v tzv. Bantingově přednášce na Americkém diabetologickém kongresu v roce 1988. Od té doby je toto onemocnění zkoumáno v celém světě a v posledních letech bylo i nově přesněji definováno v definicích NTP III či EASD a IDF (podrobně v 1, 2).

U metabolického syndromu bylo dnes popsáno kolem 200 různých dílčích odchylek. Při systémovém (patofyziologickém) pohledu je lze rozdělit na následujících 8 okruhů:

- glykoregulační poruchy reprezentované zejména diabetes mellitus 2. typu;
- esenciální hypertenze, vyšší sympatikotonie a odchylky s ní spojené;
- antropometrické změny – obezita, kumulace viscerálního tuku a tzv. fetální malnutrice neboli porucha růstu plodu (nazývaná též small baby syndrom nebo Barkerův syndrom), časný obrat BMI v dětství (BMI rebound) a vztup hmotnosti zejména v dospělosti;
- typická dyslipoproteinémie spojená s metabolickým syndromem;
- koagulační odchylky – typický prokoagulační stav s poruchou fibrinolýzy a systémovým zánětem;

- hormonální odchylky např. mírný hyperkortisolismus, u mužů nižší testosteron, u žen syndrom polycystických ovaríí a vyšší výskyt hormonálně dependentních nádorů, hyperestrinismus;
- psychické změny – určitá závislost na jídle, častější výskyt deprese a schizofrenie, stres;
- morfologické změny orgánové – steatóza svalová a jaterní, výskyt některých nádorů, sarkopenie.

Je zajímavé, že v žádné starší (3, 4) či novější (1, 5, 6) monografii o metabolickém syndromu nejsou zmínky o vztahu k onemocněním kůže. Existují jen poměrně izolované popisy vztahu kožních projevů k obezitě, diabetu a dyslipidemiím (7, 8). Rozsáhlý počet článků věnovaný kožním projevům metabolického syndromu a zejména vztahům k psoriáze byl publikován až v posledních letech a jde tedy o fenomén zcela nově zachycený.

SLOŽKY METABOLICKÉHO SYNDROMU
A KOŽNÍ ONEMOCNĚNÍ

Onemocnění s typickými kožními projevy je ze složek metabolického syndromu především diabetes mellitus 2. typu. Těmto projevům jsou věnovány i samostatné mono-

grafie (8). Ke kožním projevům diabetu patří např. mykózy a jiné kožní infekce, projevy syndromu diabetické nohy a další projevy. Zajímavým jevem popsáným u diabetu je i autofosforylace kůže, která bývá dávána do souvislosti s glykací (9). K obezitě patří intretigionózní záněty a další onemocnění převíslých laloků kůže. Nedávno byl překvapivě popsán vztah melanomu k nízké hladině hormonu tukové tkáně adiponektinu (10). K dyslipidemiím patří především xantomatóza. Týká se však vzácně dyslipidémie metabolického syndromu a spíše provází dyslipidémii typu II a III. Také hypolipidemika – jak statiny, tak fibráty – mohou mít vedlejší účinky kožní (11). Jen hypertenze nemá kromě možných alergií na antihypertenziva typické kožní projevy.

METABOLICKÝ SYNDROM JAKO CELEK A KOŽNÍ ONEMOCNĚNÍ

Každý nemocný s metabolickým syndromem je biologicky na první pohled starší. Má tedy určitě rychlejší stárnutí kůže. Pravděpodobně dochází k určitým změnám vaziva, u diabetu pak zřejmě i v důsledku glykace tkání. Nemocní jsou často vyšetřováni laserovou flowmetrií a je nepochybné, že také změny prokrvení kůže jsou běžné již v časných fázích metabolického syndromu např. u hypertonií či obézních (12). Rovněž neuropatie senzoričných kožních nervů je přítomna již v časných fázích rozvoje metabolického syndromu (13).

Metabolický syndrom provází obvykle již velmi časně inzulinorezistence. Jedním z jejích vzácných projevů může být tzv. acanthosis nigricans. Ta provází často obezitu a je pokládána mimo jiné za prediktivní faktor pro vznik diabetu (14). Při současné epidemii obezity a diabetu 2. typu je používán například v amerických školách pro orientační skrínink rizika diabetu 2. typu u dětí a dospívajících. Jde o typické hyperpigmentační projevy, zejména na krku, v axilách a tříselech. Acanthosis nigricans je zjišťována nikoli zcela vzácně i v našich diabetologických a obezitologických ordinacích.

Syndrom polycystických ovárií je pokládán za podmnožinu metabolického syndromu. Projevuje se často i typicky na kůži, např. hirsutismem a právě zmíněnou acanthosis nigricans. Symptom je v diabetologické a internistické literatuře označován jako acanthosis nigricans. Dermatologové užívají pojem pseudoacanthosis nigricans a pojem acanthosis nigricans vyhrazují pro paraneoplastický projev vzácně přítomný u některých nádorů.

V patogenezi metabolického syndromu hrají pravděpodobně významnou roli i tzv. metabolické receptory PPARalfa, beta i gama (14). Jsou ovlivňovány jak léky, tak i dietními lipidy, které se mohou uplatňovat cestou nutrigenomických vlivů (podrobně v 15). Zejména ovlivnění PPARbeta má mnoho kožních projevů a léky ovlivňující tento podtyp receptorů mají v dermatologii obrovskou perspektivu (16).

Zcela jistě však platí, že metabolický syndrom má největší vztahy k psoriáze popsáné v posledních letech. Často jsou tyto projevy uváděny i pod názvem komorbidita psoriázy (17). Je zajímavé, že tato problematika je rozvíjena zejména v dermatologických časopisech a nepronikla zatím mnoho do časopisů internistických.

METABOLICKÝ SYNDROM A PSORIÁZA

I v dermatologické literatuře došlo k popisu těchto vztahů až v posledních letech. Nejzajímavější články sledující výskyt složek metabolického syndromu u psoriázy:

Gisondi (18) zjistil 1,65x vyšší pravděpodobnost existence metabolického syndromu u hospitalizovaných s psoriázou vůči jiným kožním chorobám. U pacientů s psoriázou byla vyšší triglyceridémie, abdominální obezita, ale diabetes mellitus, hypertenze a hladina HDL cholesterolu neměly k psoriáze vztah. Asociace mezi psoriázou a metabolickým syndromem nesouvisela s kouřením, ač pacienti s psoriázou kouřili častěji. Nebyla zde žádná souvislost mezi závažností psoriázy a metabolickým syndromem.

Tab. 1. Výskyt některých složek metabolického syndromu u pacientů s psoriázou a bez ní (podle 19)

	S psoriázou	bez psoriázy	p
hypertenze	27,5%	14,4%	(p < 0,001)
obezita	8,4%	3,6%	(p < 0,001)
ICHS	14,2%	7,1%	(p < 0,001)

Cohen (19) na souboru více než 60 000 osob zjistil rozdíl ve výskytu složek metabolického syndromu u pacientů s psoriázou a bez ní (tab. 1).

Neimann (20) vyšetřil více než 130 000 osob s psoriázou. Pacienti s lehčí formou psoriázy měli signifikantně vyšší riziko: 1,13x pro diabetes, 1,03x pro hypertenzi, 1,16x pro dyslipidémii, 1,27x pro obezitu a 1,31x pro kouření než kontroly. Pacienti s těžší formou psoriázy měli signifikantně vyšší riziko 1,62x pro diabetes, 1,79x pro obezitu a 1,31x pro kouření než kontroly. Prevalence obezity a diabetu zde signifikantně stoupala s tíží psoriázy.

Sommer (21) zjistil ještě výrazně častější výskyt složek metabolického syndromu u psoriázy: diabetes mellitus 2. typu 2,48x častější, hypertenze 3,27x, hyperlipidémie 2,09x a ICHS 1,95x a metabolický syndrom jako celek dokonce 5,29x. Pacienti s psoriázou byli 2,96x častěji kuřáky a 3,33x častěji pili alkohol.

PROSTŘEDÍM INDUKOVANÝ METABOLICKÝ SYNDROM A VLIVY PROSTŘEDÍ U PSORIÁZY

Metabolický syndrom se typicky vyskytuje v rodinách, kde se vyskytla hypertenze, obezita či diabetes mellitus. Žádné typické geny však nebyly zatím nalezeny.

Naopak k typickým vlivům prostředí vyvolávajícím metabolický syndrom patří: kouření, snížení fyzické aktivity, přejídání a prožívání stresu (podrobně v 10). Podobně stres, požívání alkoholu, kouření a obezita jsou popisovány u psoriázy (17, 22, 23). Jejich odstranění je u psoriázy doporučováno, ale jen ojediněle (22). Doporučuje se zvýšení fyzické aktivity, které je nejvýznamnějším opatřením u metabolického syndromu a mohlo by být významné i u psoriázy. To může být ovlivněno nemožností cvičit u těžších forem pso-

riázy s psoriatickou atopií. Dietní faktory jsou u psoriázy zkoumány řadu let včetně vztahů k celiakální spruce, mastným kyselinám a vitamínům (23). Dietologie v dermatologii není dnes zde ani u většiny dalších kožních onemocnění založena na důkazech (15).

LÉKY, METABOLICKÝ SYNDROM A PSORIÁZA

Mnoho léků dokáže metabolický syndrom vyvolávat typicky. Patří sem například kortikoidy, psychofarmaka, část antidepressiv, vyšší dávky diuretik a betalytik (2, 24). Naopak řada léků může komplexně působit na více složek metabolického syndromu, například některá antidiabetika či antihypertenziva (2). Mnoho léků podávaných u metabolického syndromu může zhoršovat projevy psoriázy, např. beta blokátory, inhibitory ACE a diuretika (17).

Pozitivní efekt na psoriázu mohou však mít již dnes používané PPAR γ senzitivizéry (25).

Z antipsoriatik pak etanercept (inhibitor NF- α) výrazně zlepšuje inzulinovou senzitivitu a působí na projevy metabolického syndromu pozitivně (26).

PSORIÁZA A OBEZITA

Moderní pohled na obezitu se mění: Zůstává pohled systémový, ale přibývá pohled lokální. Systémový zánět provázený vzestupem TNF- α a interleukinu 6, který patří rovněž mezi hormony tukové tkáň (adipokiny v širším smyslu – je produkován i jinde), je podobný u obezity i psoriázy (5, 18).

Mnoho tukových buněk v orgánech a tkáních má lokální úlohu (5). Jde tedy o projevy jakési „obezity jednotlivých orgánů“. Významná je například úloha periaortálního tuku v aterogenezi, tuku jater v komplikacích steatózy jater, tuku očníce v endokrinní orbitopatii i například tuku nadledviny v stimulaci nadledvin. Je možné, že podobný vliv mají i tukové buňky v podkoží. Adipokinů jsou dnes popsány desítky. Minimálně platí, že leptin a jemu příbuzné látky jsou důležité v obranyschopnosti a stimulaci imunity a naopak adiponektin je hormon imunosupresivní. Výkyvy hmotnosti měnící sekreci tukových buněk tak mohou mít dopad na systémová onemocnění (5), k nimž psoriáza v určitém

Tab. 2. Riziko onemocnění psoriázou ve vztahu k BMI (podle 28)

BMI	relativní riziko
25–30	1,40 ($p < 0,01$)
30–35	1,48 ($p < 0,01$)
nad 35	2,69 ($p < 0,001$)
$p < 0,001$ pro trend	

smyslu patří. Například je velmi zajímavá existence několika kazuistik o remisi psoriázy po bariatrických operacích pro obezitu (např. 27).

Vztahy psoriázy k obezitě popsala nejlépe studie vycházející z materiálu tzv. Nurses Health Study (28). Bylo sledová-

no přes 78 000 žen po dobu 14 let. Během tohoto období vzniklo téměř 900 případů psoriázy. Riziko bylo vztaženo k BMI 21–23 (tab. 2).

Trend vyššího výskytu psoriázy byl signifikantní ($p < 0,001$) i pro vzestup hmotnosti od 18 let, vyšší obvod pasu, vyšší obvod boků i pro poměr pas/boky.

ZÁVĚR

Kožní onemocnění provázejí metabolický syndrom nepochybně celých 20 let jeho existence. Jen jim byla věnována malá pozornost. V praxi je tedy důležité kůži u těchto pacientů vyšetřovat. Z popsanych vztahů jsou nejvýznamnější vztahy metabolického syndromu k psoriáze.

Psoriáza a metabolický syndrom mají mnoho společného; nejde pravděpodobně o náhodnou asociaci. Co mají tedy obě onemocnění společné:

1. Určitě výskyt, ale je zajímavé, jak dlouho trvalo, než to bylo exaktně potvrzeno.

2. Společný přístup k prevenci onemocnění (omezení kouření, alkoholu, snížení hmotnosti, odstranění stresu a snad i zvýšení fyzické aktivity).

3. Možnost, že farmakoterapie jednoho onemocnění ovlivní onemocnění druhé, což je třeba mít na paměti při negativním účinku a využívat při efektu pozitivním.

4. Málo je prozkoumána příčina vzájemné vazby obou nemocí, snad je to systémový zánět. Metabolický syndrom je ale zkoumán 20 let a příčinu asociace jeho složek také neznáme. Výzkum vztahu metabolického syndromu a psoriázy je krátký, ale situace je stejná. Víme, že vazba je častější a nevíme proč. Je to tedy i zajímavé pole pro internistický i dermatologický výzkum.

LITERATURA

- Byrne, C. D., Wild, S. H. (eds.): The Metabolic syndrome. Chichester, Wiley, 2005.
- Svačina, Š. et al.: Metabolický syndrom. Praha, Triton, 2006.
- Reaven, G., Laws, J.: Insulin resistance – metabolic syndrome X. New York, Humana Press, 1999.
- Svačina, Š., Owen, K.: Syndrom inzulinové rezistence. Praha, Triton, 2003.
- Fantuzzi, G., Mazzone, T. (eds.): Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease. Humana Press, Totowa, 2007.
- Grundy, S. M.: Metabolic Syndrome. Část 1 a 2 Endocrinology and metabolism clinics of North America, svazek 33, č. 2 a 3. London, Elsevier, 2004.
- Češka, R. et al.: Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií. Praha, Triton, 2005.
- Vohradníková, O., Perušičová, J.: Kožní projevy při diabetes mellitus. Praha, Maxdorf, 2001.
- Monami, M., Lamanna, C., Gori, F. et al.: Skin autofluorescence in type 2 diabetes, beyond blood glucose. Diabetes Res. Clin. Pract., 2008, 79, s. 56–60.
- Mantzoros, C. S., Trakatelli, M., Gogas, H. et al.: Circulating adiponectin levels in relation to melanoma, a case-control study. Eur. J. Cancer, 2007, 43, s. 1430–1436.
- Proksch, E.: Antipruritic drug-induced skin manifestations. Hautarzt., 1995, 46, s. 76–80.

12. **Genoud, M., Wietlisbach, V., Feihl, F. et al.:** Surrogate Markers for Atherosclerosis in Overweight Subjects With Atherogenic Dyslipidemia, The GEMS Project. *Angiology*, 2008 (e-publikace – v tisku).
13. **Pittenger, G. L., Mehrabyan, A., Simmons, K. et al.:** Small fiber neuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2005, 3, s. 113–121.
14. **Haluzík, M., Svačina, Š.:** Metabolický syndrom a receptory PPAR. Praha, Grada, 2005.
15. **Svačina, Š. et al.:** Klinická dietologie. Praha, Grada, 2008.
16. **Svačina, Š.:** Metabolické receptory PPAR a kůže. *Vnitř. Lek.*, 2006, 52, s. 451–453.
17. **Gottlieb, A. B., Chao, C., Dann, F.:** Psoriasis comorbidities. *J. Dermatolog. Treat.*, 2008, 19, s. 5–21.
18. **Gisondi, P., Tessari, G., Conti, A. et al.:** Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis, a hospital-based case-control study. *Br. J. Dermatol.*, 2007, 157, s. 68–73.
19. **Cohen, A. D., Sherf, M., Vidavsky, L. et al.:** Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology*, 2008, 216, s. 152–155.
20. **Neimann, A. L., Shin, D. B., Wang, X. et al.:** Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006, 55, s. 829–835.
21. **Sommer, D. M., Jenisch, S., Suchan, M. et al.:** Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.*, 2006, 298, s. 321–328.
22. **Karamfilov, T., Elsner, P.:** Sports as a risk factor and therapeutic principle in dermatology. *Hautarzt.*, 2002, 53, s. 98–103.
23. **Wolters, M.:** Diet and psoriasis, experimental data and clinical evidence. *Br. J. Dermatol.*, 2005, 153, s. 706–714.
24. **Svačina, Š.:** Metabolické účinky psychofarmak. Praha, Triton, 2004.
25. **Buckingham, R. E.:** Thiazolidinediones, Pleiotropic drugs with potent anti-inflammatory properties for tissue protection. *Hepatol Res.*, 2005, 33, s. 167–170.
26. **Marra, M., Campanati, A., Testa, R. et al.:** Effect of etanercept on insulin sensitivity in nine patients with psoriasis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2007, 20, s. 731–736.
27. **de Menezes-Ettinger, J. E., Azaro, E., de Souza, C. A. et al.:** Remission of psoriasis after open gastric bypass. *Obes. Surg.*, 2006, 16, s. 94–97.
28. **Setty, A. R., Curhan, G., Choi, H. K.:** Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women, Nurses' Health Study II. *Arch. Intern. Med.*, 2007, 167, s. 1670–1675.

Pošetilosti a omyly v medicíně

V oddíle View and Review, pravidelně přinášejícím články o aktuálních tématech a pozoruhodných knihách, překvapila čtenáře ve velikonočním čísle *British Medical Journal* (22. března 2008) usměvavá tvář profesora Petra Škrabánka. V sloupku „Klasikové medicíny“ je stručně shrnut obsah a poselství knihy „Follies and fallacies in medicine“ od Petra Škrabánka a Jamese McCormicka.

Knížka vyšla poprvé roku 1989 a 1990 hned následovala reedice. Vzbudila velký zájem i rozruch; byla přeložena do dánštiny, holandštiny, italštiny, němčiny, francouzštiny a španělštiny. Roku 1995 ji vyda-

lo česky nakladatelství Lidových novin. Je to kniha o pochybných lécích, placebu, o bludech a klamech, o diagnostických chybách, zavádějících pojmenováních a o morálce ve vědě.

Iniciátor díla, Petr Škrabánek, náhodský rodák (1940–1994) vystudoval v Praze chemii, věnoval se soudní toxikologii a začal studovat medicínu. Srpnové události 1968 jej zastihly v Irsku. Dostudoval tam a brzy si získal jméno svými kritickými články v *Lancetu*.

Od roku 1984 přednášel na Trinity College v Dublinu, kde se sešel s profesorem Jamesem McCormickem, spoluautorem tohoto provokativního, živě a poutavě psaného textu, o němž kritika napsala, že by měl být „povinnou četbou pro každého“.

Každopádně je v seznamu doporučených knih na britských lékařských fakultách.

A autor sloupku uzavírá svou noticku: „Pro naše duševní zdraví by bylo pravděpodobně dobré, kdybychom si to přečetli alespoň jednou za rok.“

Profesor Škrabánek zemřel předčasně v červnu 1994 a nedočkal se již vydání knihy „Smrt humánního lékařství a rozmach vynucovaného léčitelismu“. Snad by bylo dobré revidovat český text a vydat knihu znovu. Doba je na to zralá.

Literatura:

Steer, P.: Follies and Fallacies in Medicine. *Brit. Med. J.*, 2008, 336, s. 673

P. Jerie

PŮVODNÍ PRÁCE

Poruchy chování u sedmiletých dětí – výsledky studie ELSPAC 2. část: Rizikové faktory*

¹Kukla L., ²Hrubá D., ³Tyrlík M., ²Matějová H.

¹Výzkumné pracoviště preventivní a sociální pediatrie LF MU, Brno

²Ústav preventivního lékařství LF MU, Brno

³Psychologický ústav FF MU, Brno

ABSTRAKT

Východisko. Poruchy chování spojené s hyperaktivitou a významným snížením pozornosti jsou způsobeny mnoha různými typy rizikových faktorů genetických, biologických, environmentálních a psychosociálních. V kohortě dětí sledovaných v longitudinální prospektivní studii těhotenství a dětství (ELSPAC) byly při vyšetření v 7 letech věku popsány ošetřujícími lékaři výrazné odlišnosti chování u 4,4 % dětí, které byly rovněž častěji postiženy dalšími patologickými projevy (hyperaktivitou, poruchami spánku, psychomotorického vývoje). Z dat získaných v předchozích etapách šetření od rodičů a lékařů byly vybrány možné rizikové faktory působící v prenatálním a postnatálním období: prenatální expozice dětí kouření, alkoholu, chemickým látkám, komplikace prenatálního vývoje, vzdělání obou rodičů, narušení rodiny, alkoholismus obou rodičů, konflikty s policií, narušení duševního zdraví matky. **Metody a výsledky.** V souboru 3752 brněnských dětí u 96,5 % nebyly nalezeny odchylky chování, přítomnost jedné až dvou ze 4 sledovaných odchylek byla u 3,2 % a 3 až 4 znaky poruch chování byly u 0,3 % dětí, významně častěji u chlapců. Děti s poruchami chování měly v porovnání s dětmi bez nálezu signifikantně nižší průměrnou porodní hmotnost, menší průměrný obvod hlavičky, jejich matky byly častěji méně vzdělané, kouřily, měly psychologické problémy v dětství i v dospělosti, otcové měli častěji konflikty se zákonem.

Závěry. Studie ELSPAC neměla metodické možnosti pro sledování geneticko-environmentálních interakcí, nicméně je příspěvkem k důkazům, že ovlivnitelné faktory působící negativně na prenatální vývoj plodu a postnatálně v nepříznivém rodinném prostředí, se podílejí na poruchách chování, které mohou v dalším životě progredovat.

Klíčová slova: poruchy chování v dětství, prenatální rizikové faktory, psychosociální faktory rodičů, ELSPAC.

ABSTRACT

Kukla L., Hrubá D., Tyrlík M., Matějová H.: Conduct Disorders in Seven-year-old Children – Results of ELSPAC Study. 2. Risk Factors

Background. Conduct disorders related to hyperactivity and significant attention deficit are caused by several types of risk factors-genetic, biological, environmental and psychosocial. A cohort of children was followed longitudinally in a prospective study during the pregnancy and childhood (ELSPAC). In the age of 7 years, marked behavioural divergences were described in 4,4% of children by their attending physicians. These children were also more often afflicted by other pathological symptoms (hyperactivity, sleep and psychomotor disorders). From the data collected from parents and physicians in the previous phases of investigation we selected possible risk factors which affect the prenatal and postnatal periods: prenatal exposure of children to smoking, alcohol, chemical substances, prenatal development complications, the level of education of parents, family dysfunction, alcoholism of both parents, conflicts with the police, mother's disturbed mental health.

Methods and Results. In the sample of 3752 children from the city of Brno, no behavioural divergence was found in 96.5% of cases. The presence of one or two of the four observed divergences occurred in 3.2% and 3 to 4 conduct disorder symptoms occurred in 0.3% children, significantly more often in boys. The children with conduct disorders compared to the children with no symptoms had significantly lower average birth-weight, lower head circumference, their mothers had more often lower education, smoked and had psychological problems in childhood and as adults and the fathers had more often conflicts with the law.

Conclusions. The ELSPAC study did not have the methodological possibility of studying the genetic-

*1. Komorbidita: Čas. Lék. čes., 2008, 147, s. 269–277.

environmental interactions; nevertheless it contributes to the evidence supporting that some factors can negatively effect the foetal development and the unfavourable family environment can participate in the development of conduct disorders which can progress during lifetime.

Key words: conduct disorders in childhood, prenatal risk factors, parents' psychosocial factors, ELSPAC. Ku.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 311–318.

Poruchy chování spojené s hyperaktivitou a významným snížením pozornosti byly poprvé jako nozologická jednotka popsány začátkem 20. století. V 80. letech byla vypracována kritéria pro diagnostiku behaviorálních problémů; index obsahoval 6 okruhů týkajících se chování dětí starších 4 let: antisociální projevy, úzkosti a deprese, tvrdohlavost a ukvapenost, hyperaktivita, problémy s vrstevníky a projevy nezralosti (1). V 90. letech byly definovány poruchy zahrnující deficit pozornosti, impulzivitu a hyperaktivitu (Attention-deficit hyperactivity disorder ADHD) a byla formulována diagnostická kritéria v USA (DSM-IV ADHD) a v Evropě (ICD-10 HKD) (2).

Podle obecně uváděných epidemiologických dat je prevalence těchto poruch 8–12 % (3), zdá se ovšem, že odhady jsou nadnesené. Pokud jsou do diagnostických kritérií zahrnuta i funkční poškození, pohybuje se prevalence kolem 6–8 % dětí. Poruchy jsou častější u chlapců, u dětí z nižších sociálních vrstev a s věkem jejich prevalence klesá (2).

Úvahy o možných kauzálních příčinách se vyvíjely od jednoduché monofaktoriální teorie k současnému názoru, že jde o multifaktoriální poruchu způsobenou mnoha různými typy rizikových faktorů genetických, biologických, environmentálních a psychosociálních, z nichž každý přispívá ke zvýšení vnímavosti pro vznik klinicky manifestujících se potíží a odlišností. Multifaktoriální teorie je v souladu s pozorovanou heterogenitou patofyziologických mechanismů a klinických projevů. Poruchy mají významnou složku dědičnosti (přispívá cca 75 %), přičemž nebyl zjištěn žádný gen s velkým efektem, ale řada genů řídících syntézu a transport dopaminu a serotoninu i tvorbu příslušných receptorů (2).

Epidemiologické analýzy však poukazují i na možné determinující vlivy zevních faktorů, mezi něž patří zejména prenatální expozice toxickým látkám – nejčastěji z cigaretového kouře a alkoholu, komplikace v těhotenství a při porodu, stres a rodinné konflikty, zvažovány jsou i výživové a další faktory.

V kohortě českých dětí sledovaných v Evropské longitudinální prospektivní studii těhotenství a dětství (ELSPAC) byly při vyšetření v 7 letech věku popsány ošetřujícími lékaři výrazné odlišnosti chování u 4,4 % dětí, které byly rovněž častěji postiženy dalšími patologickými projevy (hyperaktivitou, poruchami spánku, psychomotorického vývoje (4)). Z dat získaných v předchozích etapách šetření od rodičů a lékařů byly vybrány údaje o výskytu možných rizikových faktorů v prenatálním a postnatálním období, které se mohly na poruchách chování dětí podílet. Z důvodů větší homogenosti souboru byly k analýze použity jen údaje o souboru dětí z urbanizovaného prostředí Brna, neboť údaje ze znojemského souboru mohou být více ovlivněny tradicemi zemědělsko-religiózního charakteru.

SOUBOR DĚTÍ A POUŽITÉ METODY

Děti byly rozděleny do 3 skupin podle absence či přítomnosti znaků, charakterizujících poruchy chování, zjišťované lékařem při vyšetření v 7. roce věku. Ze sledovaných markerů odlišného chování byly pro vytvoření skupin s různým chováním zvoleny znaky „úporné negativistické chování“, „neschopnost soustředění“, „agresivita“ a „nepřiměřenost reakcí“. Skupiny byly tvořeny dětmi:

1. s absencí odlišného chování (nevyskytovala se žádná z vybraných odlišností);
2. s přítomností jednoho či dvou ze 4 vybraných odlišností;
3. s přítomností tří či všech 4 vybraných odlišností.

Ve sledovaných skupinách byla analyzována frekvence možných rizikových faktorů, jimž byly děti exponovány prenatálně i po narození a v průběhu předškolního dětského věku, konkrétně:

- prenatální expozice dětí kouření podle kuřáctví matky v polovině těhotenství a po celé období těhotenství,
- postnatální expozice dětí pasivnímu kouření podle kuřáctví rodičů,
- prenatální expozice alkoholu podle údajů matky o konzumaci v polovině a v celém období těhotenství,
- prenatální expozice chemickým látkám v profesi matky během těhotenství,
- komplikace prenatálního vývoje podle údajů porodníka o gestačním věku a porodní hmotnosti dítěte,
- sociální postavení rodiny podle nejvýše dosaženého vzdělání obou rodičů,
- narušení rodiny podle rodinného stavu matky, údajů o alkoholismu obou rodičů, údajů o konfliktech s policií,
- narušení duševního zdraví matky podle údajů o výskytu depresí, významných stresových příhod, sebevražedných úmyslů.

Do analýzy naopak nebyly zařazeny údaje o kvalitě bytu, velikosti rodiny, nezaměstnanosti, neboť výskyt nepříznivých okolností u těchto možných rizikových faktorů byl v celém souboru ojedinělý a použití statistické analýzy bylo proto pochybné.

Rozdíly ve frekvenci výskytu znaků byly u obou skupin postižených dětí porovnávány ke skupině dětí bez odlišností chování a byly testovány v programu SPSS testy Pearsonův χ^2 , lineárních asociací, poměru pravděpodobnosti, ANOVA.

VÝSLEDKY

V souboru bylo zahrnuto celkem 3752 brněnských dětí, z nichž u většiny (96,5 %) nebyly lékařem při vyšetření v 7. roce věku nalezeny odchylky chování. Skupinu dětí s nálezem 2 odchylek tvořilo 121 dětí (3,2 %), ve skupině dětí s výskytem 3 až 4 znaků poruch chování bylo 9 dětí (0,3 %). Ve skupinách dětí s nápadnými odlišnostmi chování bylo významně vyšší zastoupení chlapců (tab. 1). Děti s poruchami chování měly signifikantně nižší průměrnou porodní hmotnost v porovnání s dětmi bez nálezu, v tomto ukazateli se lišily mezi sebou i skupiny dětí se slabšími a sil-

Tab. 1. Stav novorozence při porodu

Znak	skupiny		
	1	2	3
počet dětí	3622	121	9
pohlaví: mužské (%)	51,2***	68,7	73,3
porodní hmotnost: průměr (g) 95% CI	3286,5***	3154,7	2866,7
	3273,7	3079,6	2575,2
	3299,3	3229,8	3158,1
obvod hlavičky: průměr (cm) 95% CI	34,54	34,40	33,85*
	34,50	34,19	33,30
	34,58	34,60	34,34

Statistická významnost: (ke skupině dětí bez odlišností) * = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$

Tab. 2. Kuřáctví matek v různých obdobích šetření (%)

Znak	skupiny		
	1	2	3
kuřáctví matky po celou dobu těhotenství	7,0	8,9	14,8*
za 6 týdnů po porodu kouří	22,6	25,0	33,3
za 3 roky po porodu kouří	23,8	25,3	33,3
za 5 let po porodu kouří	23,8	24,0	22,2

Statistická významnost: (ke skupině dětí bez odlišností) * = $p < 0,05$

Tab. 3. Údaje matek o denní konzumaci alkoholických nápojů v různých etapách šetření (%)

Období	skupiny		
	1	2	3
před otěhotněním	1,5	1,6	0,0
první trimestr	1,0	1,6	0,0
v době prvních pohybů	1,0	0,8	0,0
v posledních 2 měsících těhotenství	1,9	0,0	0,0
po porodu	1,9	1,4	0,0
za 6 týdnů po porodu	3,6	0,7	0,0
za 3 roky po porodu	1,9	4,2	0,0
za 5 let po porodu	2,6	2,0	0,0
<i>partner denně pije:</i>			
před otěhotněním ženy	8,4	12,0	10,0
ve 3 letech věku dítěte	17,4	14,3	20,0
v 5 letech věku dítěte	19,4	21,0	33,3*

Statistická významnost: (ke skupině dětí bez odlišností) * = $p < 0,05$

nějššími projevy poruch chování ($p < 0,05$). Děti více postižené měly v porovnání s dětmi bez nálezu při narození i menší průměrný obvod hlavičky ($p < 0,05$).

Před otěhotněním mělo téměř 40 % žen ze souboru ELSPAC kuřáckou anamnézu, na začátku těhotenství kouřilo necelých 25 % žen, většina z nich kouřit přestala po potvrzení těhotenství. Ty, které kouřily po celou dobu těhotenství, často udávaly významnou redukci počtu denně vykouřených cigaret. Záhy po porodu začala většina bývalých kuřáček znovu kouřit (tab. 2).

Prenatálně exponovaných dětí bylo dvojnásobně více ve skupině se závažnějšími poruchami chování, zatímco frekvence dětí, jejichž matky kouřily v různých obdobích jejich věku po narození, byla ve všech skupinách podobná.

Každodenní konzumace alkoholických nápojů se podle

výpovědí matek vyskytovala v celém souboru jen v ojedinělých případech. Partneri dle výpovědí matek konzumovali denně alkohol častěji, ale rozdíly mezi jednotlivými skupinami rovněž nebyly významné (tab. 3). Výpovědi o konzumaci legálních i ilegálních drog nebyly v žádné etapě šetření objektivně verifikovány, věrohodnost výpovědí můžeme posuzovat jen porovnáním údajů, které poskytovali oba rodiče o sobě a o partnerovi/partnerce; v tomto porovnání nebyly zjištěny zásadnější rozdíly ve výpovědích.

Anamnesticky byla sledována profesionální expozice těhotných žen chemickým látkám; nejčastěji byla udávána chemická organická rozpouštědla, kovy jen v ojedinělých případech. Během těhotenství většina žen přestala práci s chemikáliemi vykonávat, frekvence exponovaných byla v jednotlivých skupinách podobná. Podobně i výskyt dalších

Tab. 4. Sociální postavení podle vzdělání rodičů (%)

Znak		skupiny		
		1	2	3
vzdělání matky	základní a vyučena	37,9	59,0**	59,1**
	středoškolské s maturitou	43,3	25,8**	36,4**
	vysokoškolské	18,8	15,2	4,5**
vzdělání otce	základní a vyučen	44,4	50,6*	65,0*
	středoškolské s maturitou	29,7	23,1	25,0
	vysokoškolské	25,9	26,3	10,0**

Statistická významnost (ke skupině dětí bez odlišností): * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$

Tab. 5. Sociální poruchy u rodičů (%)

Znak		skupiny		
		1	2	3
nešťastné dětství (v období od 6 do 15 let)	matky	1,9	4,7*	7,2*
	otcové	9,0	10,7	30,0*
pobyt v dětském domově	matky	0,7	4,9**	0,0
	otcové	1,0	3,8*	11,1**
konflikt se zákonem (otcové) dle věku dítěte	od narození do 18 měsíců	1,4	2,1	0,0
	od 18 měsíců do 3 let	1,9	4,0*	14,3**
	od 3 do 5 roků	2,2	6,2*	0,0
reakce partnera jsou často/trvale vznětlivé		65,9	71,1	100,0**
rodinný stav matky (vdaná poprvé)	v těhotenství a po porodu	84,7	71,6	87,5
	za 18 měsíců po porodu	84,5	73,6	87,5
	ve 3 letech věku dítěte	81,3	69,0	85,7
	v 5 letech věku dítěte	80,4	66,2	66,7

Statistická významnost: (ke skupině dětí bez odlišností) * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$

potenciálních rizikových faktorů pro průběh těhotenství (práce s PC, práce spojené s častým ohýbáním) byl ve všech skupinách obdobný.

Děti s poruchami chování měly častěji oba rodiče jen se základním vzděláním, případně vyučením a naopak, nejméně často rodiče s vysokoškolským vzděláním (tab. 4). Děti s poruchami chování měly v anamnéze dlouhodobý pobyt mimo domov dvakrát až čtyřikrát častěji než děti bez odlišností chování (13,7 %, resp. 25,6 % vs. 6,4 %, $p < 0,001$).

Rodiče dětí s odlišným chováním byli častěji odchovanci dětských domovů, udávali častěji, že jejich dětství nebylo šťastné, otcové měli častěji konflikty se zákonem. Podle údajů matek je každodenní chování jejich partnerů poznamenáno vznětlivostí častěji v rodinách, kde dítě má poruchy chování. Většina žen v celém souboru byla po dobu dosavadního sledování poprvé vdaná, ve skupinách dětí s odlišným chováním sice méně často, rozdíl mezi jednotlivými skupinami však nebyly významné (tab. 5).

Výraznější vybočení z normálního psychického stavu, popisované jako časté pocity paniky či zhroucení a častá delší období smutku, udávaly častěji matky dětí s poruchami chování, a to jak v období těhotenství a krátce po porodu, tak i v pozdějších etapách šetření. Stejně tak se u rodičů těchto dětí častěji vyskytovaly smíšené či dokonce negativní pocity v době očekávání dítěte (tab. 6). Naopak údaje

o tak závažných psychických problémech, které by vedly k myšlenkám na sebevraždu nebo dokonce k sebevražedným pokusům, byly ojedinělé ve všech skupinách a po celé sledované období.

DISKUZE

Poruchy chování (CD) a hyperaktivní syndrom (ADHD) jsou významnými klinickými problémy, přesto však dosud máme nedostatečné znalosti o jejich etiologii a patogenezi.

Postihují pravděpodobně asi 6 % dětské populace předškolního a školního věku a mohou přetrvávat až do dospělosti. V současné době se daří unifikovat diagnostická kritéria na mezinárodní úrovni, zejména rozdíl mezi USA a Evropskou unií, které umožní lepší věrohodnost a srovnatelnost studií, publikovaných v posledních letech. V brněnském souboru dětí studie ELSPAC byla diagnóza poruch chování stanovena použitím volnějšího výkladu kritérií, nicméně lze předpokládat, že 4 % ze sledovaných dětí vykazovalo při vyšetření v 7. roce života symptomy charakteristické pro CD, resp. ADHD. Ve shodě s literárními prameny byli častěji postiženi chlapci než dívky.

Souborně zpracované výsledky 14 publikovaných studií dvojčat a 5 studií adoptivních dětí jednoznačně demonstrují vysoký podíl dědičnosti, který se odhaduje na 75–91 % (5). Tyto práce podměnily zvýšený zájem o studium dědičnosti

Tab. 6. Psychický stav matky v různých etapách (%)

Znak	etapa	skupiny		
		1	2	3
pocit paniky	2. trimestr	4,2	2,4	0,0
	šestinedělí	3,9	5,0	10,0*
	6. měsíc	3,0	7,4	10,0*
	18. měsíc	3,4	2,2	0,0
	3. rok	5,9	5,2	0,0
	5. rok	5,1	11,2	16,7*
delší období smutku	2. trimestr	12,4	16,5	10,0
	šestinedělí	8,5	10,6	11,1*
	6. měsíc	7,8	11,3	11,1*
	18. měsíc	9,6	7,6	25,0*
	3. rok	10,9	14,0	28,6**
	5. rok	11,4	18,0	33,3*
pocit zhroucení	2. trimestr	5,0	7,0	20,0*
	šestinedělí	3,1	7,0	11,1*
	6. měsíc	12,1	16,1	33,3*
	18. měsíc	3,8	6,5	0,0
	3. rok	5,3	7,0	0,0
	5. rok	6,0	6,1	16,7*
něco si udělám	2. trimestr	2,6	1,6	0,0
	šestinedělí	2,3	2,8	0,0
	6. měsíc	1,3	2,2	0,0
	18. měsíc	1,5	3,2	0,0
	3. rok	1,6	0,0	0,0
	5. rok	1,5	4,0*	0,0
pocit z těhotenství ve 2. trimestru	smíšené	16,0	19,7	40,0
	není šťastná	0,6	1,6	0,0
pocit otce z těhotenství partnerky	smíšené	9,9	17,1	20,0*
	není šťastný	1,5	4,1	10,0*

Statistická významnost: * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$

těchto poruch na molekulárně biologické bázi. Dosavadní výsledky potvrzují vysoké asociace výskytu klinických manifestací ADHD a genetického polymorfismu dopaminových receptorů, transportu dopaminu a serotoninu (6).

Etiologii onemocnění však není možno vysvětlit pouze dědičností, ale přispívají rovněž faktory prostředí a podmínek, tedy ovlivnitelné a preventabilní. Starší studie našly statisticky významné vztahy mezi prenatální a postnatální expozicí cigaretovému kouří a narušením kognitivního vývoje a školního prospěchu. V prospektivní studii v USA (National Longitudinal Survey of Youth (7)) byl sledován výskyt problémového chování dětí podle Indexu behaviorálních problémů (BPI), který byl vypracován pro děti starší 4 let a posuzuje antisociální chování, úzkostné a depresivní nálady, hyperaktivitu, konflikty s vrstevníky a nezralost: Skóre výskytu extrémních problémů chování bylo 1,6× vyšší u dětí, jejichž matky kouřily během těhotenství (denně do 20 cigaret). Ve studii byly standardizovány možné matoucí faktory jako rasa, pohlaví, porodní hmotnost, sociální postavení a úplnost rodiny, bytové podmínky, vzdělání, profese a zdravotní stav matky, pití alkoholu v těhotenství apod.

Souhrnné zpracování výsledků studií metodou meta-analýzy potvrdilo, že prenatální expozice kouření zvyšuje riziko na více než dvojnásobek (OR 2,38, 95% CI 1,61, 3,52) (8). V jiné studii (9), která pečlivě standardizovala faktory věku rodičů, vyloučila děti s nízkou porodní hmotností a předčasně narozené, byl výskyt hyperkinetických poruch chování až

3× vyšší u dětí narozených ženám, které kouřily v těhotenství. Výsledky byly potvrzeny i studii případ – kontrola (10).

I v souboru ELSPAC měly děti se závažnějším postižením chování častěji matky, které kouřily po celou dobu těhotenství. Přestože rozdíly byly statisticky významné, nemůžeme vyloučit určité metodické chyby. Anamnestické údaje získané od žen během tří etap těhotenského dotazníkového vyšetření nebyly ověřovány objektivně. I když z jiných obdobných šetření u žen ze stejného regionu dostáváme podobné výsledky o poklesu prevalence kuřáček po otěhotnění, je nutno brát v interpretaci výsledků v úvahu absenci přesnějšího stanovení míry expozice. Kromě toho jsme nemohli použít údaje o pasivní expozici těhotných žen, protože v metodice bylo sledováno jen kuřáctví jejich partnerů, ne pobyt v zakouřené prostředí na pracovištích.

Pro kauzální vliv kouření na poruchy vývoje mozku, které se klinicky manifestují jako různé poruchy chování, jsou biologicky přijatelná vysvětlení. Nikotin prochází placentární bariérou. Experimentální studie u prenatálně exponovaných potkanů a myší našly korelace mezi chronickou expozicí plodů cigaretovému kouří a projevy hyperaktivity u mláďat (11, 12), také dlouhotrvající alterací buněčných struktur mozku (13). Nikotin zvyšuje hustotu nikotinových receptorů, které jsou v mozku přítomné už od prvního trimestru a mají významnou úlohu ve vývoji mozkové tkáně i účinky na dopaminergní aktivitu a dysregulaci (14).

Cigaretový kouř rovněž vyvolává hypoxii: nikotinem zprostředkovanou vazokonstrikcí, zvýšeným obsahem karboxylhemoglobinu z vazby oxidu uhelnatého a také bloádou enzymů umožňujících přestup kyslíku do tkání kyanovodíkem. Bazální ganglia, která jsou zapojena do vývoje ADHD, jsou jednou z metabolicky neaktivnějších struktur mozku, a proto i zvláště citlivá na hypoxii (15).

Na druhou stranu je třeba uvážit, že kouřící matky mají obvykle v životním stylu i další rizikové faktory: konzum alkoholu, případně nelegálních drog, horší výživu, nižší vzdělání a sociální postavení. Všechny drogy mohou poškozovat mozek při jeho prenatálním vývoji, nicméně validní poznatky zatím nemáme, neboť dlouhodobé užívání nelegálních drog a nadměrná konzumace alkoholu v těhotenství jsou zatím podstatně vzácnější než kuřáctví.

S ohledem na známé skutečnosti, že při anamnestickém zjišťování konzumace alkoholu jsou údaje často podhodnocovány, věnuje se následkům prenatální expozice alkoholu poměrně značná badatelská pozornost. Pojem „fetální alkoholový syndrom“ (FAS) je znám i laické veřejnosti. Součástí FAS jsou kromě prenatální a postnatální růstové retardace a kraniofaciálních malformací i generalizovaná neschopnost učení, snížené IQ, hyperaktivita, poruchy pozornosti a narušení motoriky (16). Kognitivní a behaviorální poruchy, zejména ADHD, jsou u dětí exponovaných alkoholem také zjišťovány častěji, třebaže postižení nevykazují ostatní charakteristické známky FAS (10, 17). U obou typů poškození a také u dyslexie jsou nacházeny podobné abnormality v centrálním nervovém systému, zejména ve vývoji mozečku, kde je u postižených významné snížení Purkyňových buněk (18). Vztah mezi úbytkem Purkyňových buněk a výskytem poruch motorické koordinace a asociativního učení byl prokázán v experimentech, v nichž expozice alkoholem byla pečlivě načasována na jednotlivé fáze těhotenství: Největší následky byly nalezeny při expozici v období, které u člověka odpovídá třetímu trimestru (19).

Skutečnost, že u dětí ELSPAC jsme vztahy k prenatální expozici alkoholem nezjistili, bereme vzhledem k metodice zjišťování konzumace alkoholu těhotnou matkou s rezervou.

S teorií o prenatální hypoxii jako možném rizikovém mechanismu souvisejí i další její možné příčiny: toxémie a eklampsie, chronické onemocnění matky, protrahaný porod, krvácení v těhotenství. Ještě vyšší riziko pro výskyt poruch pozornosti, chování a hyperaktivity představovala nízká porodní hmotnost (OR 2,64, 95% CI 1,85, 3,78) (20). Závěry potvrdily i pozdější studie (21, 22).

Hodnoty porodní hmotnosti a obvodu hlavičky při narození jsou naopak objektivní data, která odrážejí poruchy intrauterinního vývoje plodu z jakýchkoliv příčin, mimo jiné i z důvodů konzumace legálních či nelegálních drog. Výrazné rozdíly ve studii ELSPAC mezi různě postiženými dětmi a těmi, u nichž odlišnosti chování nebyly zjištěny, potvrzují, že faktory ovlivňující nepříznivě tělesný vývoj, se podílejí i na poruchách v oblasti psychické.

Pozorování souvislosti poruch chování dětí žijících v narušených rodinách (23) umožnilo vytvořit Rutterův index šesti rizikových faktorů: nízký sociální stav, početná rodina, neúplná rodina, kriminalita rodičů, mentální poruchy matky, pobyt ve výchovném zařízení. Komplex těchto faktorů má větší asociace k poruchám chování než jejich jednotlivý výskyt (24).

Dnes už se za významný ovlivňující faktor narušující psychickou oblast vývoje dětí pokládá rovněž prostředí v rodině: Prokazatelnými riziky jsou životní styl rodičů, nízký socioekonomický stav a nízká psychosociální podpora rodiny, případný výskyt psychických patologií u rodičů (25). Zejména depresivní stavy matek a jejich psychická maladaptace jsou významným rizikem pro poruchy chování dětí (26, 27). Nicméně tyto souvislosti je třeba interpretovat uvážlivě: Přestože zatím chybějí empirické důkazy, předpokládá se, že matky se sklony k depresivním náladám mohou vnímat chování jejich dětí s menší tolerancí a mít tendence označovat je jako deviantní (28). Hyperaktivní děti mívají častěji kritické rodiče se slabšími rodičovskými dovednostmi, kteří obvykle postupují při výchově dětí direktivním až poroučivým způsobem, šetří s odměnami (29).

Rada znaků, použita ve studii ELSPAC při vyšetření obou rodičovských partnerů, prokázala v souladu s literárními údaji, že faktory, pokládané za rizikové, se častěji vyskytovaly ve skupinách dětí s poruchami chování: nižší úroveň vzdělání rodičů, častější nepříznivé prožitky z dětství rodičů, vyrůstání v rozvrácené rodině a pobyt v dětských domovech, subjektivní psychické problémy v dospělosti, vyšší kriminalita otců. Postižené děti rovněž mají v anamnéze častěji delší pobyty mimo rodinu, ať už v léčebném nebo diagnostickém zařízení.

Teorie o možném rizikovém vlivu výživy a potravinových doplňků se dnes pokládá za mylnou (2). Úvahy o možném toxickém působení olova nebyly jednoznačně potvrzeny (30). Naopak je možno uvažovat o protektivní úloze zinku, který je důležitým kofaktorem metabolismu neurotransmiterů, prostaglandinu a melatoninu, nepřímo i dopaminu (31). Různé studie potvrzují, že deficitní přívod zinku, třeba jen marginální, může nepříznivě ovlivnit kognitivní vývoj, zejména pokud je současně i nižší zásobením ostatními mikro-nutrienty. Za jednu z možných příčin zinkového deficitu se pokládá přítomnost různých potravinových aditiv, také interakce s přijímanými drogami či léky. Nicméně odborníci soudí, že nedostatek zinku není kauzální příčinou ADHD, ale spíše markerem špatné výživy a dalších příčin ADHD (32).

Ve studii ELSPAC byla sledována profesionální expozice matek chemickým látkám: Práci s olovem na pracovištích, která nebyla označena jako riziková, vykonávalo jen několik jednotlivých žen. Vztah výskytu poruch chování dětí k ostatním možným faktorům v pracovním prostředí nebyl prokázán.

ZÁVĚR

Obecně je přijímán názor, že u onemocnění s multifaktoriální etiologií se uplatňuje fenomén geneticko-environmentální interakce, který byl již spolehlivě objasněn u nemocí kardiovaskulárních (33), neuropsychiatrických (34) a poruch chování s výraznými antisociálními projevy (35). V dostupné literatuře je zatím jediná studie, která tento princip uplatnila při zkoumání příčin poruch chování: Variace na genu transportu serotoninu (SLC6A3) byla ve vztahu k hyperaktivnímu impulzivnímu symptomu pouze u dětí prenatálně exponovaných matčinu kouření (36).

Odborníci poukazují na to, že význam dědičnosti pro poruchy chování a ADHD byl sice opakovaně prokázán, ale při absenci současného sledování zevních faktorů byly vlivy

genetického polymorfismu relativně malé (OR 1,13 až 1,9) (6). Proto se doporučuje přistupovat ke studiu příčin těchto častých a závažných odlišností až poruch v epidemiologických modelech zahrnujících i molekulární biologii.

Studie ELSPAC, která byla zahájována začátkem 90. let minulého století, neměla metodické možnosti pro sledování geneticko-environmentálních interakcí. Její výsledky jsou nicméně zřetelně dokumentovaným příspěvkem k důkazům, že ovlivnitelné faktory působící negativně na prenatální vývoj plodu a nepříznivé rodinné prostředí, v němž děti po narození vyrůstají, se podílejí na poruchách chování, které exponované děti výrazným způsobem odlišují od ostatních vrstevníků a mohou v dalším životě progredovat.

Zkratky

ADHD	– porucha s deficitem pozornosti a hyperaktivitou (Attention-deficit Hyperactivity Disorder)
BPI	– index behaviorálních problémů (Behavioral Problems Index)
CD	– poruchy chování (Conduct Disorders)
DSM-IV	– Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th Edition
ELSPAC	– European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (Evropská longitudinální studie těhotenství a dětství)
FAS	– fetální alkoholový syndrom
ICD-10 HKD	– International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. revize

LITERATURA

- Peterson, J. L., Zill, N.: Marital disruption, parent-child relationships, and behavioral problems in children. *J. Marriage. Fam.* 1986, 48, s. 295–307.
- Biederman, J., Faraone, S. V.: Attention-deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, 2005, 366, s. 237–248.
- Faraone, S. V., Sergeant, J., Gillberg, C., Biederman, J.: The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*, 2003, 2, s. 104–113.
- Kukla L., Hrubá D., Tyrlík M., Matějová H.: Poruchy chování u sedmiletých dětí – výsledky studie ELSPAC – 1. Komorbidita. *Čas. Lék. čes.*, 2008, 147, s. 269–277.
- Thapar, A., Holmes, J., Poulton, K., Harrington, R.: Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br. J. Psychiatry*, 1999, 174, s. 105–111.
- Thapar, A., O'Donovan, M., Owen, M. J.: The genetics and attention deficit hyperactivity disorder. *Hum. Mol. Genetics*, 2005, 14, Rev Issue 2, s. R275–R282.
- Weitzman, M., Gortmaker, S., Sobol, A.: Maternal smoking and behavioral problems of children. *Pediatrics*, 90, 1992, s. 342–349.
- Thapar, A., Fowler, T., Rice, F. et al.: Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am. J. Psych.*, 2003, 160, s. 1985–1989.
- Marcussen-Linnet, K., M., Dalsgaard, S., Obel, C. et al.: Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: a review of the current evidence. *Am. J. Psych.*, 2003, 160, s. 1028–1040.
- Mick, E., Biederman, J., Faraone, S. V. et al.: Case-control study of attention-deficit / hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 2002, 41, s. 378–385.
- Van De Kamp, J., Collins, A.: Prenatal nicotine alters nicotinic receptor development in the mouse brain. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2004, 47, s. 889–900.
- Fung, Y. K., Lau, Y. S.: Effects of prenatal nicotine exposure on rat strial dopaminergic and nicotinic systems. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1989, 33, s. 1–6.
- Roy, T. S., Seidler, F. J., Slotkin, T. A.: Prenatal nicotine exposure evokes alterations of cell structure in hippocampus and somatosensory cortex. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, 300, s. 124–133.
- Hellstrom-Lindhal, E., Seiger, A., Kjaeldgaard, A., Nordberg, A.: Nicotine-induced alterations in the expression of nicotinic receptors in primary cultures from human prenatal brain. *Neuroscience*, 2001, 105, s. 527–534.
- Boksa, P., El-Khodori, B. F.: Birth insult interacts with stress at adulthood to alter dopaminergic function in animal models: possible implications for schizophrenia and other disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2003, 27, s. 91–101.
- Mattson, S. N., Riley, E. P.: A review of the neurobehavioral deficits in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 1998, 22, s. 279–294.
- Mattson, S. N., Schoenfeld, A. M., Riley, E. P.: Teratogenic effects of alcohol on brain and behavior. *Alcohol Research and Health*, 2001, 25, s. 185–191.
- Coffin, J. M., Baroody, S., Schneider, K., O'Neill, J.: Impaired cerebellar learning in children with prenatal alcohol exposure: a comparative study of eyeblink conditioning in children with ADHD and dyslexia. *Cortex*, 2005, 41, s. 389–398.
- Thomas, J. D., Goodlett, C. R., West, J. R.: Alcohol-induced Purkyne cell loss depends on developmental timing of alcohol exposure and correlates with motor performance. *Develop. Brain Res.*, 1998, 105, s. 159–166.
- Bhutta, A. T., Cleves, M. A., Casey, P. H. et al.: Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*, 2002, 288, s. 728–737.
- Hack, M., Youngstrom, E. A., Cartar, O. et al.: Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics*, 2004, 114, s. 932–940.
- Indredavik, M. S., Vik, T., Heyerdahl, S. et al.: Psychiatric symptoms and disorders in adolescents with low birth weight. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 2004, 89, s. F445–F450.
- Lahey, B. B., Piacentini, J. C., McBurnett, K. et al.: Psychopathology in the parents of children with conduct disorder and hyperactivity. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 1988, 27, s. 163–170.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Monuteaux, M. C.: Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's index of adversity in a sample of boys and girls with and without ADHD. *Am. J. Psychiatry*, 2002, 159, s. 1556–1562.
- Edwards, M. C., Schulz, E. G., Long, N.: The role of the family in the assessment of attention deficit/hyperactivity disorder. *Clin. Psychol. Rev.*, 1995, 15, s. 375–394.
- Gelfand, D. M., Teti, D. M.: The effects of maternal depression on children. *Clin. Psychol. Rev.*, 1990, 10, s. 329–353.
- Nigg, J. T., Hinshaw, S. P.: Parent personality traits and psychopathology associated with antisocial behaviours in

- childhood attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Child. Psychol. Psychiatry*, 1998, 39, s. 451–466.
28. **Richters, J. E.:** Depressed mothers as informants about their children: a critical review of the evidence for distortion. *Psychol. Bull.*, 1992, 112, s. 485–499.
29. **Williams, C., Wright, B., Partidge, I.:** Attention deficit hyperactivity disorder – a review. *Br. J. Gen. Pract.*, 1999, 49, s. 563–571.
30. **He, Y., Yang, X., Xu, F.:** Application of Conner Rating Scales in the study of lead exposure and behavioral effects in children. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2000, 34, s. 290–293 (anglický abstrakt).
31. **Toren, P., Sofia, E., Sela, B. A. et al.:** Zinc deficiency in ADHD. *Biol. Psychiatry*, 1996, 40, s. 1308B–1310B.
32. **Arnold, E. L., DiSilvestro, R. A.:** Zinc in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.*, 2005, 15, s. 619–627.
33. **Tiret, L.:** Gene-environment interaction: a central concept in multifactorial diseases. *Proc. Nutr. Soc.*, 2002, 61, s. 457–463.
34. **Rutter, M., Silberg, J.:** Gene-environment interplay in relation to emotional and behavioral disturbance. *Annu. Rev. Psychol.*, 2002, 53, s. 463–490.
35. **Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E. et al.:** Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 2002, 297, s. 851–854.
36. **Khan, R. S., Khoury, J., Nichols, W. C., Lanphear, B. P.:** Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive and oppositional behaviors. *J. Pediatr.*, 2003, 143, s. 104–110.

Studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NR 8791-2/2006.

Mitochondriální membrána

Biogeneze proteinů zevní membrány mitochondriální je spjata s obecnou translokázou zevní membrány a s třídící a shromažďující mašinerií. Jsou dvě podjednotky tohoto komplexu, (Mas37 a Sam50), které jsou nezbytné pro abundantní porin (protein zevní membrány) a Tom40. Identifikovali jsme nečekanou podjednotku komplexu SAM, Mdm, který je součástí údržby mito-

chondriální morfologie. Bez této podjednotky je mitochondrie selektivně nefunkční v konečné fázi uspořádávání cesty Tom40 včetně spojení s receptorem Tom22 a malých Tom proteinů, aniž by byla postížena biogeneza porinu. Kvasinkové mutanty Tom40, MAS37 a SAM50 také ukazují aberantní mitochondriální morfologii. Závěrem lze říci, že Mdm10 hraje roli v biogenezi TOM komplexu, což ukazuje na spojení aparátu mezi uspořádáním pro-

teinu mitochondriálního a mechanismu pro udržení mitochondriální morfologie.

Literatura:

Meisinger, Ch. et al.: The Mitochondrial Morphology Protein Mdm10 Functions in Assembly of the Preprotein Translocase of the Outer Membrane Developmental. *Cell*, 2004, 7, s. 61–71.

P. Barták

Mitochondrie a jejich bakteriální původ

Není dost jasné, jak jsou β -barel proteiny uchyceny v celulórní membráně. Nové

práce ukazují, že uspořádání mechanismu chaperonů β -barrels v zevní membráně mitochondrií je evolučně konzervováno od bakterií až po člověka.

Literatura:

Ryan, M. T.: Chaperones: Inserting Beta Barrels into Membranes *Current. Biology*, 2004, 14, s. R207–R209.

P. Barták

PŮVODNÍ PRÁCE

Vliv typu růstového faktoru na fenotyp subpopulací a kinetiku CD34⁺ buněk v periferní krvi a štěpech periferních kmenových buněk pacientů s non-hodgkinskými lymfomy indikovaných k autologní transplantaci krvetvorby

¹Klabusay M., ²Lysák D., ¹Hrabčáková V., ¹Navrátil M., ³Čoupek P., ¹Mayer J.

¹Interní hematologická klinika FN, Brno

²Hematologické oddělení FN, Plzeň

³Česká geologická služba

ABSTRAKT

Východisko. Krvetvorné buňky periferní krve jsou preferovaným zdrojem transplantátu při léčbě pacientů s non-hodgkinskými lymfomy. Součástí stimulačního chemoterapeutického režimu je aplikace růstových faktorů. Pro ideální výtěžnost sběru štěpu periferních kmenových buněk je nutný překryv časových oken dosaženého maxima leukocytů a koncentrace CD34⁺ buněk v periferní krvi. Autoři sledovali účinky dvou růstových faktorů (leridistimu a filgrastimu) u pacientů s non-hodgkinskými lymfomy indikovaných k autologní transplantaci na kinetiku a fenotyp CD34⁺ buněk.

Metody a výsledky. Autoři analyzovali fenotyp subpopulací CD34⁺ buněk a kinetiku jejich mobilizace v periferní krvi a v produktech leukaferézy metodou flowcytometrie v průběhu stimulace a sběru transplantátu. Statisticky významné rozdíly byly zjištěny mezi jednotlivými stimulačními faktory v expresi antigenů: CD3, CD5 (T-linie), CD56 (NK-linie), CD20 (B-linie), CD38 ($p < 0,05$) a CD54 ($p < 0,01$). Nejvýznamnější rozdíl byl pozorován v zastoupení CD34⁺CD19⁺ subpopulace (B-linie) ($p < 0,001$).

Závěry. Expresie jednotlivých antigenů na CD34⁺ subpopulacích se v závislosti na stimulačním faktoru statisticky významně lišila. Kinetika vyplavování CD34⁺ buněk v průběhu stimulace vzhledem k optimalizaci sběru transplantátu nebyla výhodnější pro leridistim oproti filgrastimu.

Klíčová slova: hematopoetické kmenové buňky, transplantace krvetvorných buněk, růstové faktory, subpopulace CD34⁺ buněk.

ABSTRACT

Klabusay M., Lysák D., Hrabčáková V. et al.: Effect of Growth Factor on the Phenotype of Subpopulations and on the Kinetics of CD34⁺ Cells in the Peripheral Blood and in Grafts of Peripheral Stem Cells in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma Indicated for Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation

Background. Peripheral blood stem cells are the preferred source for transplantation of hematopoiesis in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Application of hematopoietic growth factors is a part of the mobilization chemotherapy regimen. Time overlap of the highest leukocyte and CD34⁺ cell count is required for optimal graft collection. Authors analyzed the effect of two growth factors (leridistim and filgrastim) on the kinetics and phenotype of CD34⁺ cells in patients with non-Hodgkin's lymphoma indicated for autologous peripheral blood stem cell transplantation.

Methods and Results. Authors analyzed phenotype of CD34⁺ cell subpopulations and their kinetics in peripheral blood and leukapheresis products by flow cytometry during mobilization and graft collection. Statistically significant differences in expression of lineage-committed antigens between growth factors were found (CD3, CD5 – T-lineage, CD56 NK-lineage, CD20 for B-lineage, $p < 0.05$), as well as for lineage non-specific antigens (CD38, $p < 0.05$ and CD54, $p < 0.01$). The most significant divergence was observed between CD34⁺CD19⁺ subpopulations of leridistim and filgrastim stimulated blood and graft ($p < 0.001$).

Conclusions. Expression of lineage-committed antigens on CD34⁺ subpopulations between two growth factors was statistically different. Kinetics of CD34⁺ cells during mobilization regimen with leridistim was not superior to filgrastim concerning the quality of graft.

Key words: hematopoietic stem cells, transplantation, growth factors, CD34⁺ cell subpopulation, kinetics. Kl.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 319–324.

Hematopoetické kmenové buňky jsou schopny kompletní regenerace kostní dřeně po myeloablativní chemoterapii a pro klinické účely jsou často ztotožňovány s populací buněk exprimujících antigen CD34. CD34⁺ kompartment však nepředstavuje homogenní populaci: obsahuje hematopoetické pluripotentní kmenové buňky schopné multilineární diferenciaci, progenitorové buňky a také prekurzory, které jsou již „lineage-committed“. Buňky fenotypu CD34⁺HLA-DR⁻ izolované z periferní krve stimulované růstovými faktory jsou schopny indukovat hematopoézu *in vitro* po dobu 10 týdnů, zatímco u buněk z nestimulované krve je tato doba výrazně kratší (1). Růstové faktory indukují vyplavování frakcí CD34⁺CD38⁻ buněk do periferní krve (2), obohacených o LTC-IC (long-term culture-initiating cells). Někteří autoři sledovali výskyt jednotlivých subpopulací CD34⁺ buněk v kostní dřeni a pupečnickové krvi i jejich možný význam pro klinické využití (3). Jednotlivé subfrakce CD34⁺ kompartmentu disponují také rozdílnými funkčními charakteristikami (4, 5).

Transplantace periferních kmenových buněk (PBSC – peripheral blood stem cells) se stále více upřednostňuje před kostní dřeně pro rychlejší příhojení štěpu, zkrácení doby hluboké neutropenie a méně invazivní odběr (6). U některých diagnóz (např. akutní myeloidní leukémie) je použití PBSC transplantátů limitováno rizikem přítomnosti buněk s maligním fenotypem (7). Růstové faktory stimulují vyplavování progenitorových a prekurzorových buněk do periferní krve a umožňují jejich sběr (8). Celkové množství T- a B-lymfocytů se po aplikaci faktoru stimulujícího vyzrávání granulocytů (G-CSF, filgrastim) rovněž zvyšuje, ale nebyla prokázána jeho klinická významnost (9). Naopak aplikace filgrastimu po převodu štěpů bohatých na hematopoetické progenitory pravděpodobně více než proliferaci potencuje jejich maturaci do granulocytární řady, a to zřejmě na úkor megakaryopoézy se zpomalením normalizace trombocytů (10).

Sledování koncentrací CD34⁺ buněk v periferní krvi je spolehlivým ukazatelem pro zahájení separací PBSC. Časné posttransplantační výsledky ukazují příhojení štěpu v průměru za 10 dní s nevelkou spotřebou substituční terapie transfuzními přípravky (11). Koncentrace CD34⁺ buněk se analyzuje standardně v transplantátu i v periferní krvi během mobilizace. Dosud je známo málo o účinku různých růstových faktorů na subpopulaci CD34⁺ buněk. Zdá se pravděpodobné, že proporce těchto subpopulací v periferní krvi pacientů budou závislé na použitém růstovém faktoru, resp. na jejich kombinacích (G-CSF, stem cell factor, a jiné (12, 13).

Před časem získal pozornost nový chimerický hematopoetický růstový faktor z myelopoietinové rodiny leridistim, který působí jako agonista obsazující povrchové buněčné receptory pro interleukin-3 (IL-3) a pro faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF), působí na buněčnou proliferaci, formování CFUs (colony forming unit) a diferenciaci CD34⁺ buněk (12). Tato bivalentní avidita může vysvětlovat různorodé biologické účinky jako i vliv na hematopoetické buňky v porovnání se samotným G-CSF nebo IL-3. V porovnání s lidským IL-3 (rh-IL-3) disponuje leridistim vyšší afinitou k α -řetězci receptoru pro IL-3, ale jeho vazebná kapacita k heterodimerickému IL-3 β receptoru je nižší než u rhIL-3 (13, 14). Na zvířecích modelech byl prokázán jeho pozitivní vliv na hematopoietickou aktivitu, a to i v kombinaci s jinými cytokiny (15). Studium tohoto geneticky upraveného růstového faktoru dalo příležitost srovnat jeho účinek na stimulaci hematopoetických kmenových buněk s účinkem G-CSF (filgrastim), jenž je používán standardně v protokolech sběru štěpu. Znalost kinetiky subpopulací CD34⁺ kompartmentu se může stát přínosem pro predikci engraftmentu, překlenutí trombocytopenie a granulocytopenie či prevenci reakce štěpu proti hostiteli (GvHD – graft-versus-host disease) u transplantovaných (16, 17). Autoři předkládají výsledky analýzy CD34⁺ buněk a CD34⁺ subpopulací z periferní krve a PBSC pacientů, kteří podstoupili stimulační chemoterapeutický režim buď s G-CSF, nebo leridistimem.

SOUBOR PACIENTŮ A POUŽITÉ METODY

Pacienti

Do klinické studie srovnání preparátů leridistim (Searle, USA) a filgrastim (r-metHuG-CSF, Amgen, Inc., USA) bylo zařazeno 19 pacientů, 7 žen a 12 mužů (pro bližší charakteristiku souboru viz tab. 1). Dle protokolu popsaného níže podstoupili pacienti úspěšnou analýzu fenotypizace subpopulací CD34. Pacienti byli léčeni kombinací cyklofosfamidu a etoposidu (režim E-Cykl, Etoposid 200 mg/m² den 1–3, Cyklofosfamid 4 g/m² den 1) s následnou aplikací jednoho z růstových faktorů. Všechny krevní vzorky a vzorky PBSC byly odebrány v souladu s informovaným souhlasem pacienta.

Sběr a analýzy vzorků

Analýzy byly prováděny následovně: 1. den stimulační chemoterapie – stanovení CD34⁺ buněk v periferní krvi (negativní kontrola), 10. den (nebo počet leukocytů (wbc) 1, pokud dříve) až 15. den

Tab. 1. Bližší charakteristika souboru pacientů a srovnání skupin s aplikovaným leridistimem vs. G-CSF

	Skupina s aplikovaným leridistimem	Skupina s aplikovaným G-CSF
celkový počet; muži/ženy	9; 5/4	10; 7/3
věk (průměr; min.–max.) (roky)	52; 25–64	39; 20–56
hmotnost (průměr \pm s.d.) (kg)	74 \pm 14	74 \pm 21
diagnóza	7 NHL, 2 HD	8 NHL, 2 HD
předléčenost	značná, 2 pacienti vč. RT	značná, 3 pacienti vč. RT
sběr CD34 ⁺ (průměr \pm s.d.) (den)	13 \pm 1,0	14 \pm 0,6
výtěžnost CD34 ⁺ \times 10 ⁶ /kg (průměr \pm s.d.)	15,0 \pm 7,0	16,0 \pm 13,4

s.d. – standard deviation = směrodatná odchylka, NHL – non–hodgkinský lymfom, HD – Hodgkinova nemoc, RT – radioterapie

(nebo poslední separace kmenových buněk periferní krve, pokud později) – denně stanovení CD34⁺ buněk v periferní krvi. Pokud dosáhly hodnoty wbc 1 a CD34⁺ 0,1 % (absolutní počet CD34⁺ $5 \times 10^6/l$), byla provedena fenotypizace subpopulací CD34⁺ buněk v periferní krvi. V den separace kmenových buněk periferní krve byly stanoveny CD34⁺ buňky a provedena fenotypizace subpopulací CD34⁺ buněk v produktu leukaferézy.

Flowcytometrická analýza subpopulací CD34⁺

Vzorky periferní krve nebo leukaferézy byly inkubovány po dobu 30 minut s přímo označenými monoklonálními protilátkami v saturující koncentraci při 4 °C. Po inkubaci byly lyzovány erytrocyty ve vzorku a vzorek analyzován po fixaci. Analýza se prováděla na flow cytometru Epics XL (Beckman-Coulter, USA) vybaveném argonovým laserem, třemi fotonásobiči pro analýzu fluorescence a softwarem XL2. Byly použity přímo označené monoklonální protilátky (Caltag, Becton-Dickinson, Immunotech, USA) a provedeny příslušné negativní kontroly. K analýze subpopulací CD34⁺ byla použita směs protilátek označených fluorescein isothiocyanátem (FITC), R-phycoerythrinem (PE) a peridinín chlorophyl proteinem (PerCP). Relativní exprese antigenů byla stanovena na populaci CD34⁺ ve speciálně navrženém třibarevném multigatingovém protokolu. Na populacích CD34⁺ buněk byly analyzovány antigeny CD2, CD3, CD5, CD7, CD10, CD19, CD20, CD33, CD38, CD45, CD54, CD56, CD71, CD90 a HLA-DR. Výsledky byly vyjádřeny jako relativní hodnoty – % CD34⁺ buněk ze všech leukocytů a % jiných antigenů exprimovaných na CD34⁺ buňkách ze všech CD34⁺ buněk. Zastoupení CD34⁺ bylo kalkulováno jako vážený průměr vzhledem ke dni měření společně se směrodatnou odchylkou. Absolutní hodnoty CD34⁺ buněk byly kalkulovány z relativních hodnot a koncentrací leukocytů (wbc).

Statistická analýza

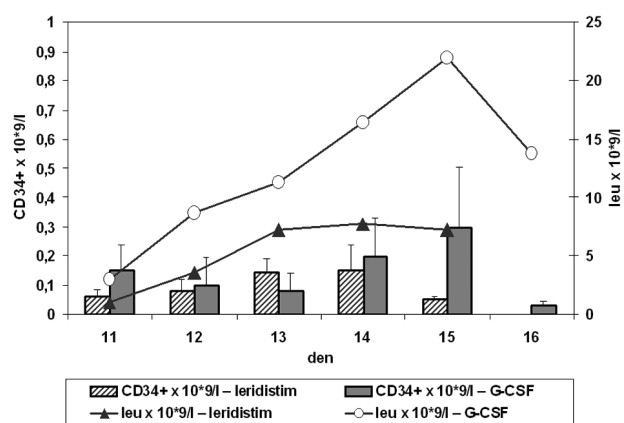
Pro sledování případného rozdílu mezi skupinami s leridistimem a filgrastimem byl pro každou zkoumanou koncentraci některé ze subpopulací CD34⁺ buněk použit smíšený lineární model:

$$Y_{ij}(t) = A_i + B_i + a_i + c_i t + d_i t^2 + \varepsilon_{ij}$$

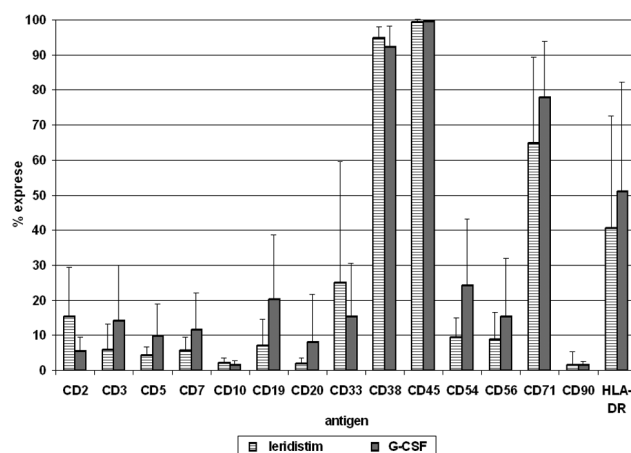
kde $Y_{ij}(t)$ je j -té pozorování zkoumané veličiny, tj. koncentrace některé ze subpopulací CD34⁺ buněk, v i -té skupině ve dni t . Index probíhá uvažované skupiny s různými růstovými faktory ($i = 0$ pro leridistim, resp. $i = 1$ pro filgrastim), a_i , b_i , a c_i jsou regresní koeficienty pro polynom druhého stupně uvnitř dané skupiny pacientů, A_i je regresní koeficient v modelu třídění skupin (leridistim, resp. filgrastim), B_i je regresní koeficient v modelu třídění skupin (periferní krev, resp. PBSC). Volba polynomu vycházela z předpokladu, že zkoumaná veličina bude v průběhu času měnit svou hodnotu nejprve směrem dolů a pak opět poroste. Je to přirozená aproximace uvažovaného průběhu chování zkoumané veličiny v čase. V tomto modelu může být toto chování odlišné pro obě skupiny pacientů, např. doba minima křivky. Symboly ε_{ij} jsou označeny nezávislé náhodné veličiny se shodným rozdělením $N(0, \sigma^2)$. Ve výše uvedeném modelu byla provedena analýza rozptylu mezi skupinami leridistimu a filgrastimu.

VÝSLEDKY

Výsledky pro každou analýzu jsou sumarizovány v tabulkách a vyjádřeny rovněž ve formě grafů pro periferní krev a pro štěpy kmenových buněk periferní krve. Průměrné hod-



Obr. 1. Absolutní počty CD34⁺ buněk a leukocytů v periferní krvi jako funkce času od zahájení aplikace leridistimu a G-CSF u pacientů se stimulačním režimem chemoterapie (CD34⁺ $\times 10^9/l$ – absolutní hodnota CD34⁺ buněk v periferní krvi, leu – absolutní hodnota leukocytů; časová osa – den 11–16 stimulace)



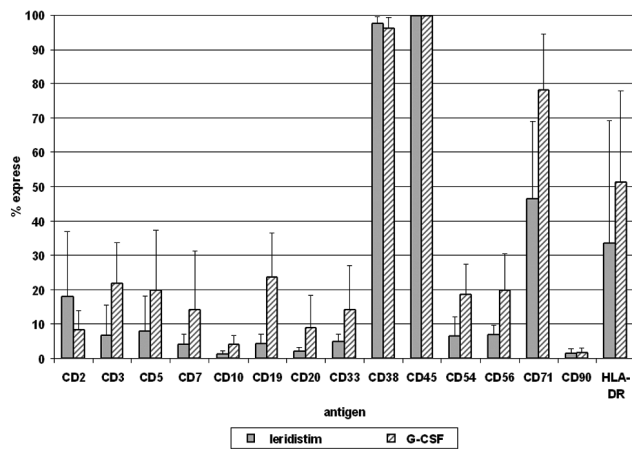
Obr. 2. V následujícím grafu jsou uvedeny vážené průměry exprese antigenů na CD34⁺ buňkách v periferní krvi u pacientů stimulovaných leridistimem a G-CSF včetně směrodatných odchylek

noty a směrodatné odchylky se používaly jako charakteristicky údajů a byla stanovena kinetika kmenových buněk CD34⁺ v periferní krvi a štěpu PBSC, jakož i průměrné zastoupení jejich subpopulací. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin (leridistim a G-CSF) podle aplikovaného růstového faktoru.

Všichni pacienti byli transplantováni. Pacientům stimulovaným leridistimem bylo podáno $15,0 \times 10^6 \pm 7,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk. Pacientům stimulovaným G-CSF bylo podáno $16,0 \times 10^6 \pm 13,4 \times 10^6$ CD34⁺ buněk.

Analýza CD34⁺ buněk

Absolutní hodnoty CD34⁺ buněk, kalkulovány z průměru relativních hodnot zjištěných pomocí flow cytometrie a hodnot wbc, jsou uvedeny v tabulce 2. Jako negativní kontrola byly analyzovány vzorky krve v den 1 před zahájením chemoterapie. Medián koncentrace CD34⁺ buněk v den 1 byl roven nule, průměr \pm s.d. relativní $0,03 \pm 0,02$ % a absolutní



Obr. 3. V následujícím grafu jsou uvedeny vážené průměry exprese antigenů na CD34⁺ buňkách štěpu kmenových buněk periferní krve (PBSC) pro pacienty stimulované leridistimem a G-CSF včetně směrodatných odchylek

Tab. 2. Kinetika CD34⁺ buněk a leukocytů v periferní krvi po stimulaci G-CSF a leridistimem

G-CSF – krev	CD 34 ⁺ × 10 ⁹ /l (průměr ± s.d.)	leu × 10 ⁹ /l (průměr ± s.d.)
den 11	0,147 ± 0,092	2,970 ± 1,221
den 12	0,099 ± 0,095	8,698 ± 6,271
den 13	0,077 ± 0,061	11,274 ± 3,782
den 14	0,198 ± 0,132	16,421 ± 11,090
den 15	0,294 ± 0,207	21,944 ± 5,350
leridistim – krev		
den 11	0,063 ± 0,021	1,010 ± 0,361
den 12	0,079 ± 0,038	3,502 ± 1,905
den 13	0,140 ± 0,049	7,242 ± 4,164
den 14	0,150 ± 0,090	7,705 ± 4,310
den 15	0,049 ± 0,014	7,200 ± 1,202

V tabulce jsou uvedeny hodnoty průměrů absolutního množství CD34⁺ buněk a počtu leukocytů v periferní krvi pacientů stimulovaných rozdílnými růstovými faktory.

0,0015 ± 0,0010 × 10⁹/l. Relativní a absolutní počty CD34⁺ buněk jsou analyzovány v periferní krvi nezávisle pro skupiny stimulované leridistimem a G-CSF. Kinetika vyplavování CD34⁺ buněk v krvi je porovnávána s nárůstem leukocytů po stimulaci (obr. 1).

Analýza subpopulací CD34⁺ buněk

Relativní exprese 12 antigenů na populaci CD34⁺ buněk je analyzována v periferní krvi a štěpech kmenových buněk periferní krve po stimulačním režimu, zvláště pro skupinu pacientů léčených leridistimem a pro skupinu pacientů léčených G-CSF (obr. 2, 3).

Statistická analýza

V tabulce 3 jsou zachyceny hladiny významnosti pro zamítnutí nulové hypotézy ve výše popsaném modelu (tj. H_0 nebyl určen rozdíl hodnot mezi oběma růstovými faktory). Výsledky uvádíme pouze pro ty subpopulace, kde se vyskytl významný rozdíl mezi hodnotami. Označení hvězdičkami odpovídá dosažené hladině významnosti.

Výzkum a analýza CD34⁺ buněk v periferní krvi a štěpech kmenových buněk periferní krve odhalily významné rozdíly mezi farmakologickými účinky leridistimu a filgrastimu v rámci stimulační chemoterapie. Z uvedených údajů autoři shrnují následující závěry:

Změny v leukocytech periferní krve a CD34⁺ buňkách po stimulaci růstovým faktorem G-CSF ukazují překryv s oknem ideální kolekce kmenových buněk periferní krve 14. a 15. den stimulační chemoterapie (obr. 1). Po stimulaci leridistimem se v krvi objeví CD34⁺ buňky ve vysoké relativní koncentraci, která ale klesá v době, kdy počet leukocytů narůstá. Tudiž relativní maxima CD34⁺ buněk a leukocytů periferní krve se v případě leridistimu míjejí, a to snižuje absolutní koncentraci CD34⁺ buněk v krvi (tab. 2).

Analýza antigenů na CD34⁺ buňkách po stimulaci oběma faktory ukazuje téměř 100% expresi antigenu CD45, vysokou úroveň exprese CD38 a CD71 a střední úroveň exprese HLA-DR. Fenotyp subpopulací CD34⁺ buněk v PBSC přitom reflektuje jejich relativní zastoupení v periferní krvi. CD34⁺ buňky stimulované leridistimem mají významně nižší expresi antigenů specifických pro jednotlivé linie. Byl zjištěn rozdíl v expresi antigenů B, T, NK i myeloidní linie. Nejvýznam-

Tab. 3. Statisticky významné rozdíly v zastoupení subpopulací CD34⁺ buněk mezi oběma růstovými faktory

	p	významnost		p	významnost
CD3	0,022	*	CD54	0,0057	**
CD5	0,034	*	CD56	0,026	*
CD19	0,00074	***			
CD20	0,018	*	hladina významnosti	0,05	*
CD34	0,00057	***		0,01	**
CD38	0,021	*		0,001	***

V tabulce jsou uvedeny nejvýznamnější rozdíly mezi stimulačním režimem s použitím G-CSF a režimem s leridistimem zjištěné pomocí analýzy rozptylu.
p – hladiny významnosti pro zamítnutí hypotézy o shodnosti stimulačních režimů v modelu (viz text)

nější rozdíly byly pozorovány v expresi antigenu CD19 linie B na populaci CD34⁺ buněk. Významné rozdíly byly také pozorovány v expresích antigenů linie T (CD3, CD5), antigenu linie NK (CD56), dalšího antigenu linie B (CD20), a v linii nespecifických antigenů (CD38, CD54) (tab. 3).

DISKUZE

Většina CD34⁺ buněk jsou buňky více či méně předurčené k diferenciaci do jedné z linií. Tyto buňky by mohly být identifikovány jako buňky exprimující jeden nebo více antigenů specifických pro určitou linii, přičemž jsou zodpovědné za rychlou fázi přihojení štěpu. Na druhé straně jsou pluripotentní kmenové buňky zodpovědné za dlouhodobé přihojení a jsou také schopny se diferencovat do všech linií krevních buněk, ale plná obnova funkce kostní dřeně je pomalejší. Podávání růstových faktorů v procesu mobilizace před plánovanou transplantací hematopoetických buněk vede ke změnám v relativním i absolutním zastoupení většiny krevních elementů. Hassan et al. uvádí, že obnovení hematopoézy u příjemců alogenního štěpu PBSC může být způsobeno početnějším zastoupením myeloidních progenitorů CD34⁺CD33⁺ a CD34⁺HLA-DR⁻ v transplantátu (18). Mayer et al. prokázal, že u autologních štěpů není počet mononukleárních buněk vhodným nástrojem na predikci engraftmentu štěpu, zatímco nejvýznamnějším parametrem je dostatečný počet CD34⁺ buněk a CFU-GM (colony forming unit granulocyte macrophage) (19).

V současné době je pro potřeby transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSC, hematopoietic stem cells) standardně využíván jen preparát filgrastim (rekombinantní lidský G-CSF, r-metHu G-CSF), který potencuje nástup leukocytózy a přechodnou trombocytopenii během samotného sběru HSCs a jeho nežádoucí účinky jsou malé. Leridistim (myelopietin) je stejně jako G-CSF schopen uvolňovat vysoké frakce CD34⁺ buněk v periferní cirkulaci, když je podáván jako součást stimulačního chemoterapeutického režimu. Průměrný relativní počet CD34⁺ buněk překračuje 6 % leukocytů, ve srovnání s pouze 1 % u G-CSF. I přes tuto jeho zjevně výhodnou vlastnost se jeho aplikace neprojevila jako optimální – vrcholu počtu CD34⁺ buněk v periferní krvi bylo totiž dosaženo dříve než vrcholu počtu leukocytů, čímž se proměškalo ideální časové okno pro sběr kmenových buněk periferní krve a celkový výnos CD34⁺ buněk byl nižší. Klabusay et al. sledoval efekt mobilizace hematopoetických kmenových buněk pomocí G-CSF v krvi a transplantátech PBSC u zdravých dárců PBSC i vliv leukaferézy na populaci leukocytů a na kinetiku hematopoetických kmenových buněk. Absolutní koncentrace CD34⁺ buněk v periferní krvi dárců PBSCs vzrostla od začátku stimulace G-CSF do dne 4 v průměru 26x, přičemž počet CD34⁺ buněk v periferní krvi narůstal během mobilizace až po den 5 relativně i absolutně. V absolutních hodnotách dochází do dne 4 k současnému vzestupu T, B i NK lymfocytů (17). Okno optimálního sběru CD34⁺ buněk se shoduje i s výsledky jiných autorů (např. 20).

V porovnání s CD34⁺ buňkami, které byly stimulovány G-CSF, CD34⁺ buňky stimulované leridistimem exprimovaly antigeny specifické pro linii u menšího počtu buněk. Tento jev pravděpodobně koreluje se stupněm diferenciaci CD34⁺ buněk, a tudíž vyšší procento progenitorů specifických pro linii mezi CD34⁺ buňkami stimulovanými G-CSF.

Velká část buněk stimulovaných G-CSF exprimuje antigen CD71 (pravděpodobně tvoří progenitory erythropoetické linie) a asi 20 % buněk exprimuje antigeny CD19 (progenitory B-linie). Zbytek těchto buněk jsou progenitory zadané v myeloidních, T a NK liniích. Hematopoetické pluripotentní kmenové buňky tvoří jen malou část CD34⁺ buněk objevující se v periferní krvi v relativně stabilních proporcích po stimulaci. Z kompartmentu CD34⁺ buněk stimulovaných leridistimem méně buněk exprimuje antigen CD71 a jen 5% antigen CD19. Nižší expresi lze pozorovat také u antigenů CD3, CD5, CD7, CD20 a CD56. Tyto výsledky naznačují, že v kompartmentu CD34⁺ buněk existují méně diferencované progenitorové buňky. Nejvýznamnější rozdíly jsou u antigenu CD19 linie B v porovnání s CD34⁺ buňkami stimulovanými G-CSF. Expresie povrchového leukocytárního antigenu CD45 je vysoká při obou typech stimulačního režimu. CD34⁺ buňky stimulované leridistimem mají v porovnání s buňkami stimulovanými G-CSF významně nižší expresi antigenů specifických pro linii. Nabholz et al. prokázal, že G-CSF je v porovnání s leridistimem také významnějším profylaktickým faktorem při prevenci febrilní neutropenie u pacientů s pokročilým nádorem prsu (21). Vyšší proporce méně diferencovaných CD34⁺ buněk v transplantátu může teoreticky vést k prodloužení doby zotavení kostní dřeně a k vyššímu výskytu komplikací po chemoterapii.

Zkratky

CFU	– colony forming unit
CFU-Blast	– colony forming unit – blast
CFU-GM	– colony forming unit granulocyte-macrophage
FITC	– fluorescein isothiocyanát
G-CSF	– granulocyte-colony stimulating factor
GvHD	– graft versus host disease, reakce štěpu proti hostiteli
HSC	– hematopoietic stem cell, hematopoetická kmenová buňka
IL-3	– interleukin-3
LTC-IC	– long-term culture-initiating cells
PBSC	– peripheral blood stem cells, periferní kmenové buňky
PE	– R-phycoerythrin
PerCP	– peridinin chlorophyl protein
rh-IL-3	– lidský IL-3
wbc	– white blood cells, leukocyty

LITERATURA

1. **Tong, J., Gianni, A. M., Siena, S. et al.:** Primitive hematopoietic progenitor cells are present in peripheral blood autografts. *Blood Cells*, 1994, 20, s. 351–363.
2. **Lozano, M. L., Ortuno, F., de Arriba, F. et al.:** Effect of rhG-CSF on the mobilization of CD38 and HLA-DR subfractions of CD34⁺ peripheral blood progenitor cells. *Ann. Hematol.*, 1995, 71, s. 105–110.
3. **Novelli, E. M., Ramirez, M., Civin, C. I.:** Biology of CD34⁺CD38⁻ cells in lymphohematopoiesis. *Leuk. Lymphoma*, 1998, 31, s. 285–293.
4. **Rusten, L. S., Jacobsen, S. E. W., Kaalhus, O. et al.:** Functional differences between CD38⁻ and DR⁻ subfractions of CD34⁺ bone marrow cells. *Blood*, 1994, 5, s. 1473–1481.

5. **Sakabe, H., Ohmizono, Y., Tanimukai, S. et al.:** Functional differences between subpopulations of mobilized peripheral blood-derived CD34+ cells expressing different levels of HLA-DR, CD33, CD38 and c-kit antigens. *Stem Cells*, 1997, 15, s. 73–81.
6. **Fritsch, G., Stimpfl, M., Kurz, M. et al.:** The composition of CD34 subpopulations differs between bone marrow, blood and cord blood. *Bone Marrow Transplant.*, 1996, 17, s. 169–178.
7. **Feller, N., Schuurhuis, G. J., van der Pol, M. A. et al.:** High percentage of CD34-positive cells in autologous AML peripheral blood stem cell products reflects inadequate in vivo purging and low chemotherapeutic toxicity in a subgroup of patients with poor clinical outcome. *Leukemia*, 2003, 17, s. 68–75.
8. **Pytlík, R., Trnková, M., Trněný, M.:** Autologní transplantace krvetvorných buněk v České republice. *Čas. Lék. čes.*, 2003, 142, s. 733–735.
9. **Arat, M., Arslan, O., Gurman, G. et al.:** The impact of granulocyte colony stimulating factor at content of donor lymphocytes collected for cellular immunotherapy. *Transfus. Apheresis Sci.*, 2004, 30, s. 9–15.
10. **Ráida, L., Faber, E., Papajík, T. et al.:** Ovlivňuje kvalita štěpu a aplikace filgrastimu rekonstituci krvetvorby a výsledky autologních transplantací krvetvorných kmenových buněk u nemocných s maligními lymfomy? *Trans. Hemat. dnes*, 2003, 9, s. 125–131.
11. **Gašová, Z., Ludvíková, Z., Kučerová, I. et al.:** Separace hemopoetických progenitorových buněk z periferní krve (PBPC) u pacientů s hematologickými malignitami. *Čas. Lék. čes.*, 1999, 138, s. 369–373.
12. **Abegg, A. L., Vickery, L. E., Bremer, M. E. et al.:** The enhanced in vitro hematopoietic activity of leridistim, a chimeric dual G-CSF and IL-3 receptor agonist. *Leukemia*, 2002, 16, s. 316–326.
13. **Hess, D. A., Levac, K. D., Karanu, F. N. et al.:** Functional analysis of human hematopoietic repopulating cells mobilized with granulocyte colony-stimulating factor alone versus granulocyte colony-stimulating factor in combination with stem cell factor. *Blood*, 2002, 100, s. 869–878.
14. **Monahan, J. B., Hood, W. F., Welply, J. K. et al.:** Bivalent binding and signaling characteristics of Leridistim, a novel chimeric dual agonist of Interleukin-3 and granulocyte colony-stimulating factor receptors. *Exp. Hematol.*, 2001, 29, s. 416–424.
15. **Farese, A. M., Casey, D. B., Smith, W. G. et al.:** Leridistim, a chimeric dual G-CSF and IL-3 receptor agonist, enhances multilineage hematopoietic recovery in a nonhuman primate model of radiation induced myelosuppression: effect of schedule, dose, and route of administration. *Stem Cells*, 2001, 19, s. 522–533.
16. **Chang, Q., Harvey, K., Akard, L. et al.:** Differences in CD34+ cell subpopulations between human bone marrow and “mobilized” peripheral blood as determined with counterflow centrifugal elutriation. *Exp. Hematol.*, 1997, 25, s. 423–431.
17. **Klabusay, M., Suková, V., Kořístek, Z. et al.:** Analýza fenotypu a kinetiky subpopulací CD34+ buněk a lymfocytů dárců periferních hematopoetických kmenových buněk pro alogenní transplantace. *Čas. Lék. čes.*, 2003, 142, s. 410–416.
18. **Hassan, H. T., Stockschlader, M., Schleimer, B. et al.:** Comparison of the content and subpopulations of CD3 and CD34 positive cells in bone marrow harvests and G-CSF-mobilized peripheral blood leukapheresis products from healthy adult donors. *Transpl. Immunol.*, 1996, 4, s. 319–323.
19. **Mayer, J., Kořístek, Z., Pospíšil, Z. et al.:** Kinetika obnovy krvetvorby po vysokodávkované chemoterapii a autologní transplantaci periferních kmenových buněk. *Čas. Lék. čes.*, 1999, 138, s. 170–177.
20. **Hashimoto, S., Itoh, M., Nishimura, M., Asai, T.:** Effect of filgrastim administration for steady-state mobilization of peripheral blood stem cells. *Ther. Apher.*, 2002, 6, s. 431–436.
21. **Nabholtz, J. M., Cantin, J., Chang, J. et al.:** Phase III trial comparing granulocyte colony-stimulating factor to leridistim in the prevention of neutropenic complications in breast cancer patients treated with docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide: results of the BCIRG 004 trial. *Clin. Breast Cancer*, 2002, 3, s. 268–275.

Central European Congress on Obesity:

From nutrition to metabolic syndrome
Karlovy Vary, 25.-27. 9. 2008
www.cecon2008.cz

PŮVODNÍ PRÁCE

Změny v močovém měchýři po krátkodobém zavedení permanentního katétru

Psychl L., Žalud R.

Oddělení patologie, Oblastní nemocnice Kolín, a.s.

ABSTRAKT

Východisko. Používání permanentního Foleyova katétru ke krátkodobé derivaci moči u nemocných je v nemocnicích běžný postup, který zpravidla vede k různému stupni poškození stěny močového měchýře, se změnami ve sliznici a v podslizničním vazivu. Cílem studie bylo zjištění patologických změn v závislosti na době zavedení katétru v období od jednoho do 30 dnů.

Metoda a výsledky. U 41 zemřelých byly k histologickému vyšetření odebírány vzorky ze zadní stěny měchýře, z míst maximálního poškození. Stejným postupem bylo vyšetřeno 10 měchýřů od zemřelých osob, které katetrizaci nepodstoupily. V testované skupině bylo 41 pacientů středního věku 70 let (22 mužů a 19 žen). Ve sliznici se vyskytoval edém, hyperémie dále angiektazie a ložiskovité krvácení. Dalším projevem byl výskyt polypů, z nichž některé byly prokrvácené. Vznik polypózní cystitidy, a to již v prvních dnech po zavedení katétru, jsme pozorovali 29× (70 %), různé slizniční defekty 12× (29 %). Zmnožené reaktivní stromální buňky byly převážně fibroblasty.

Závěry. Polypózní cystitida se vyvíjí již v prvních dnech po zavedení permanentního katétru. Recentní polypy považujeme za zánětlivou lézi z mechanických příčin. Reaktivní stromální buňky se jen do určité míry množí v závislosti na době trvání permanentního katétru. K většímu nakupení reaktivních buněk dochází v místech polypů či slizničních defektů. Jejich přítomnost může být ovlivněna též spontánně chronickým zánětem nebo hyperplazií prostaty u mužů. Přítomnost eozinofilních leukocytů jsme zaznamenávali až od třetího dne po zavedení permanentního katétru. Pokud jde o možné vazby mezi reaktivními stromálními buňkami a žírnými buňkami na jedné straně a eozinofily na straně druhé, nedospěli jsme k jednoznačnému závěru.

Klíčová slova: močový měchýř, Foleyův katétr, polypózní cystitis, reaktivní stromální buňky, autopsie.

ABSTRACT

Psychl L., Žalud R.: Changes in the Urinary Bladder Caused by Short-term Permanent Catheter Insertion

Background. Short-term urinary bladder drainage using a permanent Foley catheter is practised frequently in hospitals. The catheter usually hurts the bladder mucosa and submucosa to various degrees. The aim of this study was to show pathological changes observed during a time period of one to 30 days of catheter treatment.

Methods and Results. Samples for histological testing were taken from the posterior wall of the bladder of deceased patients. The posterior wall exhibited maximal injury. Same steps were done in 10 bladders of the deceased patients who had not been catheterised at all. There were 41 patients in the tested group, of an average age 70 years (22 men and 19 women). In microscopy the mucosa was oedematous, hyperaemic with ectatic vessels and haemorrhages. Polyps were also seen, some of them haemorrhagic. Polypous cystitis was revealed in 29 cases (70%), and various mucosal defects in 12 cases (29%). A predominance of fibroblasts was observed in the reactive stromal cells of the bladder wall.

Conclusions. Polypous cystitis develops already in the first days after permanent catheter insertion. The recent polyps present an inflammation caused by mechanical injury. The number of reactive stromal cells increases only partly on the dependence on the duration of permanent catheter treatment. These are abundant in the polyps and where mucosal defects occur. The presence of these cells may also be influenced by spontaneous chronic inflammation or nodular prostate hyperplasia in men. The occurrence of eosinophilic leucocytes was not observed until 3 days after catheter insertion. We cannot see any relation between the reactive stroma cells and mastocytes or with eosinophils.

Key words: urinary bladder, Foley catheter, polypous cystitis, reactive stromal cells, autopsy. *Pe.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 325–329.

Je téměř pravidlem, že ležícím pacientům je v rámci racionální ošetrovatelské péče zaváděn do měchýře flexibilní permanentní Foleyův katétr (PK). Jako každý invazivní postup není ani tato aplikace bez rizika komplikací. Pomíne-li možnost zavlečení infekce, nelze nepomýšlet na možné mechanické poškození sliznice měchýře. Některé publikace se proto zabývají změnami v epitelu měchýře, které po dlouhodobém až několikaletém zavedení katétru například u nemocných s míšním onemocněním mohou vyústit v karcinom (1, 2).

Hematurie a polypózní cystitida (PC) se pak považují za běžnou komplikaci, která se projevuje již v průběhu prvního měsíce po zavedení katétru (3).

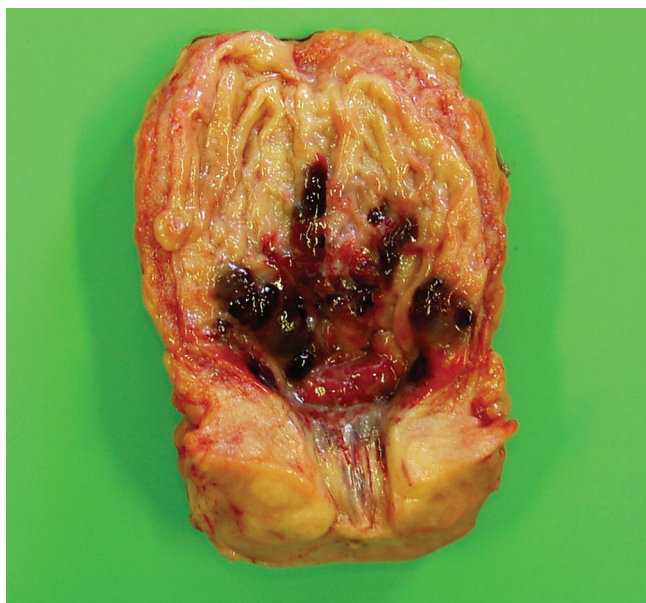
V autoptické praxi pozorujeme, že změny v močovém měchýři nastávají již velmi brzy po zavedení katétru. Při histologickém vyšetřování makroskopicky viditelných lézí jsme rovněž pozorovali některé projevy ve slizničním i podslizničním vazivu, které v této souvislosti nejsou běžně zmiňované.

Ve svém sdělení jsme se pokusili též zjistit možnou časovou závislost patologických změn v měchýři v rozmezí jednoho měsíce, tedy v období od přijetí k hospitalizaci a zavedení PK do smrti.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Nesystematickým výběrem jsme se ve studii zaměřili na posouzení zejména mikroskopických změn v močovém měchýři u zemřelých pacientů, u kterých PK způsobil poranění sliznice. Údaje o pacientech jsme získali z chorobopisů, které jsou v naší nemocnici přikládány ke každé žádosti o pitvu a navíc z počítačové databáze nemocnice.

Makroskopické nálezy spočívaly v ložiskovém krvácení a překrvení na zadní stěně měchýře, řidčeji ve vertexu, v některých případech s nálezem solitárních a prokrvácených polypů (obr. 1). Poško-



Obr. 1. Rozstřížený močový měchýř s prokrvácenou sliznicí na zadní stěně, u 70letého muže 10. den po zavedení PK – současně benigní hyperplazie prostaty a koncentrická hypertrofie stěny měchýře (zmenšeno 0,6×)

zená místa jsme odebírali na histologické vyšetření v počtu jednoho až tří vzorků. Rovněž v kontrolní skupině bez aplikace PK, ve které sliznice měchýře byla bleďá a bez patologických známek, jsme odebírali vzorky ze zadní stěny.

Kontrolní skupina zahrnuje 10 pacientů, 4 ženy a 6 mužů, středního věku 57 let, kteří zemřeli v rozmezí několika hodin po přijetí do nemocnice s výjimkou jednoho, který zemřel mimo nemocnici. Naše snaha o rozšíření počtu subjektů v této skupině ve spolupráci s pracovišti soudního lékařství nebyla úspěšná. V kontrolní skupině jsme 4× našli benigní hyperplazii prostaty (dále BHP) a kromě toho i 4× chronickou cystitidu (CHC) (tab. 1).

Tab. 1. Výskyt a charakter polypů, spontánní projevy

DNY	K	1-2	3-7	8-14	15-21	22-30
No 51	10	8	14	8	6	5
PF	1	5	4	3	2	4
PR	0	4	11	8	3	3
CHC	4	7	8	5	0	2
BHP	4	1	2	2	3	2

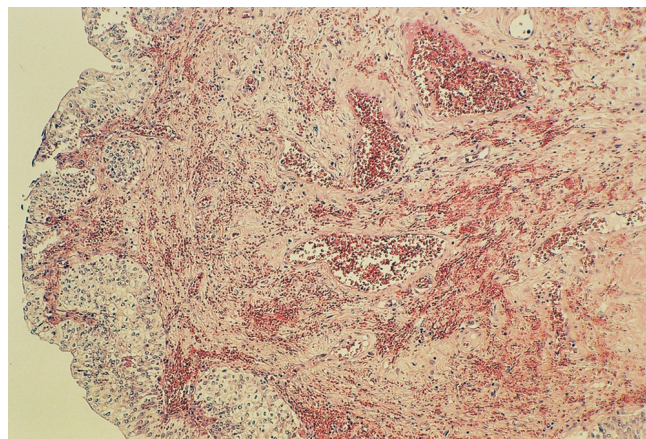
DNY – doba zavedení katétru se kryje s dobou hospitalizace, K – kontrolní skupina, úmrtí nastalo v den hospitalizace, No – číslo vyjadřuje počet subjektů, PF – fibrózní polyp, PR – recentní polyp, CHC – chronická cystitis, BHP – benigní hyperplazie prostaty

V testované skupině (doba zavedení katétru od 1 do 30 dnů) je 41 pacientů, 19 žen a 22 mužů středního věku 70 let. BHP byla nalezena u 10, CHC různého stupně byla zjištěna 22× (54 %). Chronický zánět považujeme za spontánní projev.

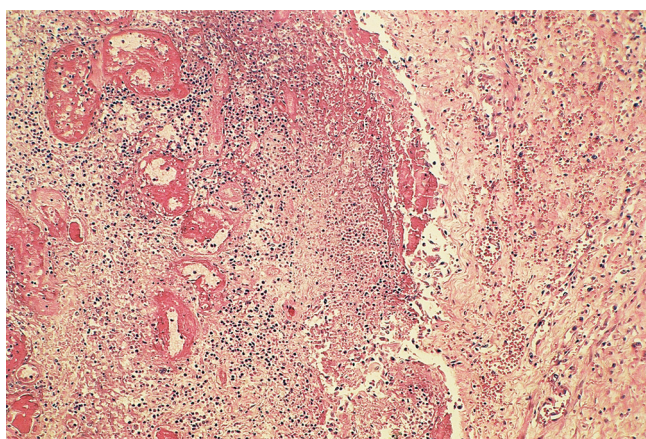
Celý soubor 51 subjektů jsme kromě kontrolní skupiny rozdělili do pěti dalších skupin podle doby zavedení katétru, jež se kryla s dobou hospitalizace (tab. 1).

Významným, v převaze mikroskopickým zjištěním byla přítomnost drobných slizničních polypů, zatím co makroskopicky byly polypózní změny zaznamenány pouze 14×, počínaje již prvním dnem aplikace. Polypózní projevy byly takto zjištěny celkem 29×, tj. v 70 % (tab.1).

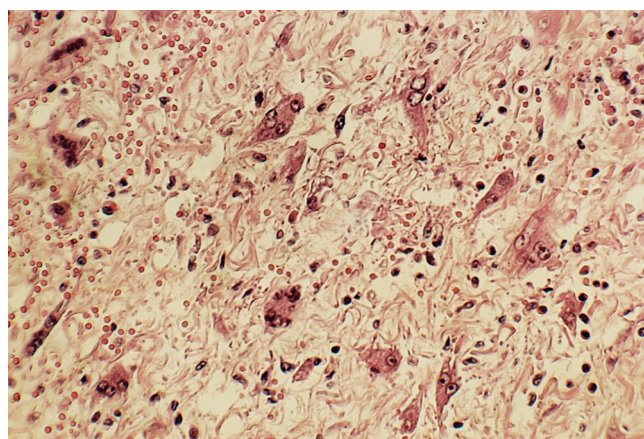
Pro další hodnocení jsme polypy zařadili do dvou typů. Polypy starého data s fibrózním stromatem (PF) a polypy nově vzniklé – recentní (PR). Recentní polypy (obr. 2, 3) se vesměs vyznačují edémem, hyperémií, krvácením, angiektazií a výraznějším výskytem reaktivních buněk vaziva (RB).



Obr. 2. Překrvený a jemně prokrvácený polyp na povrchu krytý urotelem (barvení HE, zvětšení 25×)



Obr. 3. Nekrotický polyp s tromby v cévách je difuzně zánětlivě infiltrovaný (barvení HE, zvětšení 25×)



Obr. 4. Reaktivně změněné fibroblasty ve slizničním vazivu (barvení HE, zvětšení 80×)

Při histologickém vyšetření jsme věnovali pozornost zejména kvalitě polypů a dále reaktivním buněčným změnám ve vazivu, potažmo ve stromatu polypů. Kromě základního barvení HE jsme cíleně u 25 měchýřů (10 z kontrolní skupiny a 15 z testovaného souboru) použili též monochromatické barvení 1% vodným roztokem kresylové violeti k ozřejmení žírných buněk (ŽB). U pěti případech testované skupiny jsme dále provedli orientační imunohistochemické vyšetření k ověření příslušnosti RB, zaměřené na průkaz vimentinu, hladkosvalového aktinu, desminu a antigenu CD 34. Semikvantitativní výčet RB, ŽB a eozinofilních leukocytů (EO) jsme značili počtem křížků: disperzní +, fokální ++, kontinuální +++.

VÝSLEDKY

V kontrolní skupině jsme PF našli jednu. PF se však vyskytovaly i v ostatních, testovaných skupinách, většinou společně s PR. PR byly přítomné již v prvních dvou dnech po zavedení katétru. Celkem jsme PR našli ve 29 měchýřích, tj. v 70%, kromě dalších, spontánních změn (tab. 1).

Dvanáctkrát, tj. v 29 %, jsme též pozorovali slizniční defekt, buď povahy dekubitu, nebo jemné lacerace na povrchu některého z polypů. Zatím co difuzní slizniční infiltraci polymorfonukleárními leukocyty jsme běžně neviděli, k jejich nakupení docházelo zejména ve spodině slizničních defektů. Angiektazie, neokapilarizace, hyperémie a krvácení byly přítomny ve všech měchýřích i tam, kde jsme se s polypy nasetkali. Některé publikace zmiňují též změny v urotelu, při dlouhodobém použití PK (2, 4). V souboru jsme jen jednou v epitelu našli reaktivní změny spolu s výskytem jemných kolekcí leukocytů, a to po dvacetidenní aplikaci.

Nápadná byla přítomnost reaktivně změněných buněk vaziva, zejména ve stromatu PR nebo ve spodině slizničních defektů, ale i mimo tyto léze. Šlo zpravidla o vícejaderné zvětšené buňky, buď protáhlé s řazením jader za sebou, nebo cípate či polygonální, s převahou cytoplazmy nad jádrem. Tyto buňky měly někdy i bizarní tvar a velká jádra, některá v mitóze (obr. 4). Elementy vykazovaly pozitivní reakci při průkazu vimentinu, a dávaly až na výjimky negativní reakci při průkazu hladkosvalového aktinu. Negativně reagovaly kromě desminu též s protilátkou anti-CD 34. Klasifikujeme je jako fibroblasty a jen okrajově jako myofibroblasty. RB jsou rovněž přítomné u 8 případů kontrolní skupiny (tab. 2). První dva dny se výskyt RB neliší od kontrol. K jejich zmno-

Tab. 2. Výskyt reaktivních buněk a eozinofilů

DNY	K	1-2	3-7	8-14	15-21	22-30
No 51	10	8	14	8	6	5
RB	8	7	14	8	6	5
	+5,++3	+7	+7,++4,+++3	+6,++2	+2,++4	+2,++3
EO	0	0	8	2	3	5
			+6,++1,+++1	+2	+2,++1	+2,++3
DEFEKT	0	0	10	1	1	0
CHC	4	7	8	5	0	2
BHP	4	1	2	2	3	2

DNY – doba zavedení katétru se kryje s dobou hospitalizace, K – kontrolní skupina, úmrtí nastalo v den hospitalizace, No – číslo vyjadřuje počet subjektů, RB – reaktivní buňky, EO – eozinofily, CHC – chronická cystitis, BHP – benigní hyperplazie prostaty

Tab. 3. Výskyt reaktivních a žírných buněk ve vybrané skupině 25 měchýřů

DNY	K	3-30
No 25	10	15
RB	+5 ++3	+5 ++6 +++4
ŽB	+5 ++ 5	+2 +++3 +2 +++4 +2 ++1 +++1

DNY – doba zavedení katétru, K – kontrolní skupina, k úmrtí došlo v den hospitalizace, No – počet subjektů, RB – reaktivní buňky, ŽB – žírné buňky

žení dochází od třetího dne aplikace PK, avšak dosti nerovnoměrně (tab. 2).

Zajímavá je účast eozinofilních leukocytů (EO). Ty se v prvních dvou dnech aplikace katétru stejně jako v kontrolní skupině nevyskytují. EO jsou přítomné teprve od třetího dne aplikace a později, avšak intenzita jejich výskytu je jen částečně srovnatelná s hustotou RB (tab. 2). EO jsme jednou našli též celé mohutnosti stěny měchýře.

Někteří autoři v jiných spojitostech uvádějí pozitivní vztah ŽB k stromálním RB. Podle nich by ŽB mohly působit stimulačně na vznik RB (5). Zmíněnou zkušenost jsme se pokusili ověřit v našem problému. Vybrali jsme 15 měchýřů z období 3–30 dnů aplikace a zkoumali zastoupení ŽB ve srovnání též s kontrolní skupinou. Zjistili jsme, že intenzita

výskytu ŽB v řezech je pouze do jisté míry srovnatelná s počtem RB, což platí o všech 25 hodnocených vzorcích (tab. 3).

DISKUZE

Patologické změny pozorované v měchýři po zavedení PK byly souhrnně označeny podle nápadného znaku, kterým jsou polypózní slizniční výrůstky, většinou zjišťované mikroskopicky a v menším rozsahu i makroskopicky jako polypózní cystitis. Rozvoj PC údajně vrcholí ve třetím měsíci trvání aplikace (4). Po vyjmutí katétru patologické změny ve sliznici měchýře včetně PC postupně ustupují (6). Stupeň podráždění sliznice měchýře nezávisí na druhu materiálu, ze kterého je PK zhotoven (3). PC se nicméně může vyskytnout i spontánně (7). To jsme zjistili u 89leté ženy z kontrolní skupiny. U ní jsme našli jen PF, jejichž vznik přičítáme současné CHC. Při této příležitosti upozorňujeme na možnou záměnu PF za drobné slizniční řasy.

Polypózní formace při PC ve vztahu k PK mají vesměs mikroskopickou velikost, makroskopicky jsme přítomnost polypů zaznamenali jen 14x.

Ačkoliv bakteriální infekce je při permanentní katetrizaci obávanou komplikací, v našem souboru jsme se s projevy akutní cystitidy nesetkali. Jinou nepříznivou okolností je vznik dekubitálního vředu v místě, kde PK naléhá na stěnu měchýře, což je většinou na zadní stěně. Výjimečně tak může dojít i k perforaci (8). Slizniční defekt bez další komplikace jsme zaznamenali v souboru 12x (29 %).

Hematurie popisovaná v diskutovaných souvislostech (3), je ve vztahu ke krvácení do PR i do slizničního stromatu v místech bez polypózních struktur. Těž PF představují místo snížené rezistence a při poranění katétre mohou krváčet.

Při hodnocení časové souslednosti jsme zjistili, že k tvorbě polypů dochází již v prvních dvou dnech po aplikaci PK. V této souvislosti je třeba dále zmínit souběžný výskyt PR a PF v některých případech (tab. 1). Domníváme se, že již po 14 dnech aplikace PK v některých PR může již dojít k procesu kolagenizace stromatu, a tím i k transformaci v PF. Nezamítáme též představu, že spontánní přítomnost chronického zánětu by mohla usnadnit vznik PR.

Z klinického pohledu může dojít k záměně polypu za pravý nádor s následnou biopsií (7).

Pozornost jsme dále věnovali přítomným RB ve sliznici a v submukóze, jejichž přítomnost byla již dříve v písemnictví zmíněna (9). Šlo buď o buňky s jedním až puchýřkovitým jádrem, nebo o vícejaderné buňky protáhlého nebo nepravidelného tvaru, jen zcela ojediněle v mitóze. Ve vybrané skupině podrobené imunohistochemickému vyšetření jsme v těchto buňkách prokázali přítomnost vimentinu a jen ojediněle aktinu. Převažují tudíž reaktivované fibroblasty, což odpovídá zkušenostem z jiných lokalit (5, 10, 11). RB se běžně vyskytovaly též v kontrolní skupině. Kvantitativní zastoupení RB v delších časových vazbách se případ od případu liší a jen v omezeném sledu dochází k jejich zmožení v souvislosti s časovým posunem (tab. 2). Jejich výskyt dáváme mimo jiné i do vztahu s dynamikou měchýře, s CHC, či se zvýšenou zátěží při BHP (tab. 2). Nárůst jejich počtu v případech zavedení PK souvisí s iritací sliznice jeho zakončením. U neklidného nemocného může tento mechanický

moment vést ke značnému stupni dráždění, a tak k rozvoji výrazných změn již první den po zavedení PK.

Zmožení RB v jiných souvislostech se zmiňuje ve vztahu k nárůstu počtu ŽB, které údajně mohou buňky vaziva stimulovat (11). U 15 vybraných případů jsme však nedošli k jednoznačnému závěru. Výsledky byly často protichůdné (tab. 3).

Zmožení EO ve sliznici a v podslizničním vazivu v souvislosti s PK se považuje za hyperergickou reakci na materiál katétru (12). Dle našeho soudu by mohlo jít též o hojivou reakci. Ke zmožení EO docházelo již po třech dnech aplikace PK. Jejich počet částečně narůstá s pokračujícím časem, ale ne ve všech případech. Pokud jde o souběh EO s RB, nelze stanovit jednoznačný závěr (tab. 2).

ZÁVĚR

PC se vyvíjí již v prvních dnech po zavedení PK. PR považujeme za zánětlivou lézi z mechanických příčin. RB, které se ve sliznici a v submukóze měchýře i normálně vyskytují, měly převážně povahu fibroblastů a jejich počet se do určité míry zvýšil v závislosti na době trvání PK. K většímu nakupeň RB dochází v místech polypů či slizničních defektů. Jejich přítomnost může být ovlivněna též spontánně chronickým zánětem nebo BHP u mužů.

Přítomnost EO jsme zaznamenávali až od třetího dne po zavedení PK. Nepodařilo se nám vysledovat žádnou závislost mezi počtem RB a EO. Stejně nemůžeme v našem souboru stanovit jistou vazbu mezi RB a ŽB.

Zkratky

CHC	– chronická cystitis
BHP	– benigní hyperplazie prostaty
EO	– eozinofilní leukocyty
PC	– polypózní cystitis
PF	– polyp fibrózní
PK	– Foleyův permanentní katétr
PR	– polyp recentní
RB	– reaktivní buňky
ŽB	– žírné buňky

LITERATURA

1. West, D. A., Cummings, J. M., Longo, W. E. et al.: Role of Chronic Catheterisation in the Development of Bladder Cancer in Patients with Spinal Cord Injury. *Urology*, 1999, 53, s. 292–297.
2. Delnay, K. M., Stonehill, W. H., Goldman, H. et al.: Bladder Histological Changes Associated with Chronic Indwelling Urinary Catheter. *J. Urol.*, 1999, 161, s. 1106–1108.
3. Anderson, R. U.: Response of Bladder and Urethral Mucosa to Catheterisation. *JAMA*, 1979, 242, s. 451–453.
4. Ekelund, P., Johansson, S.: Polypoid Cystitis. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A.*, 1979, 87, s. 79–184.
5. Pitt, M. A., Roberts, I. S. D., Agbamu, D. A. A., Eyden, B. P.: The Nature of Atypical Multinucleated Stromal Cells: A Study of 37 Cases from Different Sites. *Histopathology*, 1993, 23, s. 137–145.
6. Ekelund, P., Anderstrom, C., Johansson, S. L., Larsson, P.: The Reversibility of Catheter-Associated Polypoid Cystitis. *J. Urol.*, 1983, 130, s. 456–459.

7. **Kilic, S., Erguvan, R., Ipek, D. et al.:** Polypoid Cystitis Unrelated to Indwelling Catheters. *Internat. Urol. Nephrol.*, 2002, 34, s. 293–297.
8. **Milles, G.:** Catheter-Induced Hemorrhagic Pseudopolyps of the Urinary Bladder. *JAMA*, 1965, 19, s. 195–197.
9. **Ordóñez, N. G., Rosai, J.:** In: Rosai J.: *Ackerman's Surgical Pathology*. St. Louis, Mosby, 1996, s. 1188.
10. **Abdul-Karim, F. W., Cohen, R. E.:** Atypical Stromal Cells of Lower Female Genital Tract. *Histopathology*, 1990, 17, s. 249–253.
11. **Groisman, G. M., Polak-Charcon, S.:** Fibroepithelial Polyps of the Anus. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1998, 22, s. 70–76.
12. **Goble, N. M., Clarke, T., Hammonds, J. C.:** Histological Changes in the Urinary Bladder Secondary to Urethral Catheterisation. *Br. J. Urol.* 1989, 63, s. 54 – 357.



OSTEOPORÓZA A JEJÍ LÉČBA

Petr Broulík

Osteoporóza se dnes považuje za civilizační chorobu, její prevalence ve vyspělých zemích vzrůstá. Podle střízlivých odhadů trpí osteoporózou v České republice kolem 700 000 lidí. Této závažnosti přitom zdaleka neodpovídá přístup široké lékařské veřejnosti k diagnostice ani k léčbě osteoporózy. Ta bývá diagnostikována až v pokročilém stadiu (často při výskytu zlomeniny), kdy je již léčba mimořádně obtížná, a to přesto, že moderní farmakologie nabízí velmi účinné terapeutické přístupy.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2007, 136 s.,

*Edice Farmakoterapie pro praxi / Sv. 27, formát: 110 × 190 mm, brož.,
cena 195 Kč, ISBN 978-80-7345-134-9.*

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

KAZUISTIKA

Alkaptonurie a tvorba močových konkrementů

¹Zadina J., ¹Průša R., ²Goliáš V., ³Štaifová K.¹Ústav klinické biochemie a patobiochemie 2. LF UK a FNM, Praha²Ústav geochemie, mineralogie a nerostných zdrojů, Přírodovědecká fakulta UK, Praha³Urologická ambulance, Praha 6

SOUHRN

Alkaptonurie je autosomálně recesivní choroba s komplikacemi v pozdním věku (artróza a ochronóza). Příčinou vylučování alkaptonu (kyselina homogentisová) do moči je vrozená porucha tvorby enzymu homogentisát-1,2-dioxygenázy, který je důležitým článkem v katabolismu fenylalaninu a tyrozinu. Homogentisát je ve velkém množství vylučován do moči, která stáním a alkalizací tmavne (výsledek tvorby polymerizačního produktu). Přítomnost alkaptonu v moči může přispívat k iniciačním podmínkám pro vznik močových konkrementů. Popisujeme případ 71letého muže s rozvinutými příznaky alkaptonurie, u kterého byl z močové trubice extrahován močový konkrement černé barvy tvořený amorfní organickou složkou a krystalickou fází, která byla analyzována RTG difrakcí a infračervenou spektroskopií. Krystalická fáze byla tvořena weddellitem a whitlockitem (1 : 1), v infračerveném spektru byl navíc jako minoritní složka detekován karbonátapatit.

Klíčová slova: urolitiáza, močové konkrementy, alkaptonurie.

SUMMARY

Zadina J., Průša R., Goliáš V., Štaifová K.: Formation of the Urinary Stones in Alkaptonuria Patients
Alkaptonuria is an autosomal recessive disease with late complications (arthritis and ochronosis). Excretion of alkapton (homogentisic acid) in the urine is due to congenital lack of the enzyme homogentisate 1,2-dioxygenase, which mediates the essential step in the catabolism of phenylalanine and tyrosine. Urine excretion of homogentisic acid is very high, urine turns dark if allowed to stand or is alkalized (a result of formation of polymerization products of alkapton). The presence of alkapton in urine has high lithogenic effect. We report 71 years old man suffering from alkaptonuria with present severe late complications. In this man black coloured urinary calculus was extracted from the urethra. This calculus was formed of organic amorphous part and crystallized part analyzed by X-ray diffraction and infrared spectroscopy identifying weddellite and whitlockite (1:1), and trace amounts of carbonate apatite.

Key words: urolithiasis, urinary calculi, alkaptonuria.

Za.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 330–332.

Alkaptonurie je vzácně se vyskytující autosomálně recesivní metabolická choroba, jejíž příčinou je vrozená porucha tvorby enzymu homogentisát-1,2-dioxygenázy. Homogentisát, který je za normálních podmínek meziproduktem katabolismu tyrozinu a je odbouráván v játrech a ledvinách, se ukládá v těle v oxidované a polymerované formě, která je tmavě zbarvena a byla popsána jako alkapton.

Alkaptonurie se fenotypicky manifestuje ukládáním sloučeniny do kolagenních struktur, kde inhibuje intracelulární hydroxylaci lyzinu, což vede se vzrůstajícím věkem k degenerativním změnám pojivových tkání a postižení srdečních chlopní. U homozygotů je homogentisát vylučován ve velkém množství moči. Moč stáním na vzduchu či po alkalizaci tmavne a vytváří hnědý až černý oxidační produkt alkapton. Přítomnost alkaptonu může přispívat k iniciačním podmínkám pro vznik urolitiázy.

KAZUISTIKA

Muž, 71 let, s rozvinutými symptomy alkaptonurie s vážným postižením hybnosti (ochronotická artropatie). Pacient se dostavil do pohotovostní ambulance pro potíže při močení a makroskopickou hematurii, renální koliku neudával. Při vyšetření byl zjištěn konkrement v močové trubici, ten byl extrahován sondáží po rozdělení na menší části.

Ledviny a močový měchýř bez zjevných patologických změn, ale po mikci zůstává v močovém měchýři menší reziduum moče (asi 20 ml). Mírná hypertrofie prostaty s projevy strukturálních změn nejspíše zánětlivého původu, hladina prostatického specifického antigenu (PSA) v normě (1,9 µg/l).

K analýze do laboratoře byly dodány dva konkrementy nepravidelného tvaru o průměru přibližně 10 mm a celkové

hmotnosti 0,24 g. Tmavě hnědé až černé konkrementy byly tvořeny pevně spojenými šupinkami, mezi kterými bylo po rozrušení možno izolovat drobná zrnka tvořená pevnější hmotou. Tyto částice byly podrobeny analýze, neboť se z nich dala získat zřetelná spektra a difrakční záznam.

Identifikace složek konkrementu byla provedena: 1. rentgenovou difrakcí – měření bylo provedeno na RTG difraktometru X'Pert Pro firmy PANalytical (Holandsko). Podmínky měření: anoda Cu, zatížení 40 kV, 30 mA, rozsah měření 3–60° theta; 2. infračervenou spektroskopií – vzorky byly měřeny na FTIR spektrometru NICOLET Impact 400D firmy Nicolet (USA) v oblasti vlnočtů 400–4000 cm⁻¹. Výsledky jsou udávány v hmotnostních procentech.

RTG difraktogram (graf 1) byl vyhodnocen programem HighScore za použití databáze PDF -2. V materiálu byl velký podíl amorfni fáze, který odhadem mohl být i nad 50 % a byl způsoben přítomností oxidovaných forem homogentisátu vzniklých polymerací. Krystalická fáze byla tvořena weddellitem (dihydrát šfavelanu vápenatého) a whitlockitem (fosforečnan vápenatý s částečnou substitucí Mg a Fe^{II}) v poměru 1 : 1.

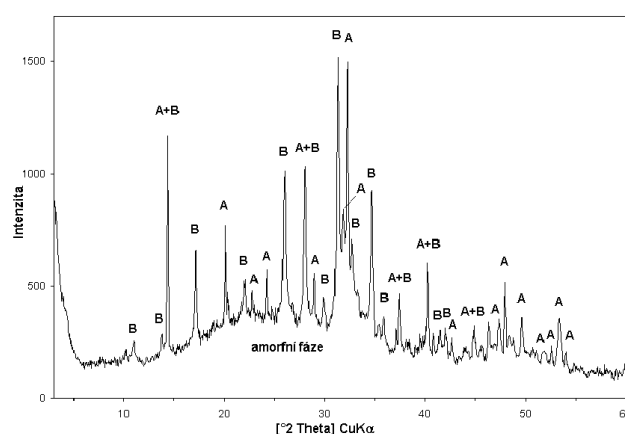
Infračervená spektra analyzovaného konkrementu (graf 2) byla zpracována pomocí počítačového programu Omnic (verze 3.1a) porovnáním s knihovnou spekter Kidney Stone coded, která obsahuje 18 247 spekter. Hodnocení bylo komplikováno přítomností amorfni organické složky, která nedovolila vyslovit jednoznačný výsledek. Množství weddellitu ve vzorku se pohybovalo v rozmezí 40–50 %. Jako další složky byly prokázány whitlockit a karbonátapatit, které patří do skupiny fosfátových konkrementů a u kterých je přesné rozlišení spekter obtížné. Zastoupení whitlockitu a karbonátapatitu bylo téměř 1 : 1, jak je vidět z porovnání s vybraným spektrem ze spektrální knihovny (graf 3).

DISKUZE

Pacient je typický alkaptonurik s rozvinutými symptomy nemoci. Jedním z projevů choroby je masivní vylučování homogentisátu do moči v denních množstvích 4–8 g (1, 2). Tato skutečnost může zásadním způsobem přispívat k tvorbě močových konkrementů.

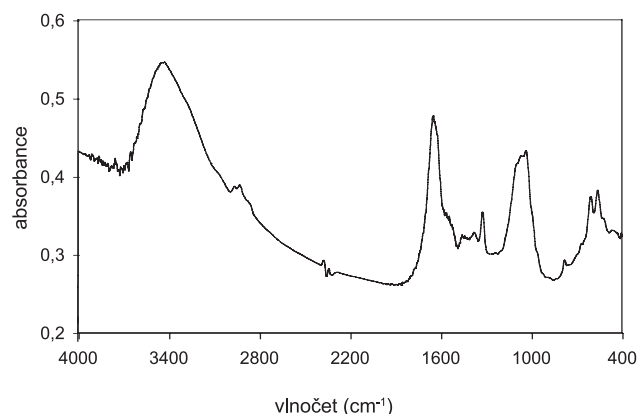
Přítomnost močových konkrementů u nemocných s alkaptonurií byla popsána ve studiích zabývajících se jak alkaptonurií (2, 3), tak urolitiázou (4, 5). Většina těchto prací se zabývá dospělými pacienty a v časové posloupnosti projevů nemoci je výskyt urolitiázy přiřazován ke střednímu a vyššímu věku. V popisovaném případě je výskyt urolitiázy vázán na vysoký věk. Urolitiáza postihuje asi 2/3 alkaptonuriků a převažuje u pacientů mužského pohlaví. Kromě urolitiázy se u mužů často vyskytuje prostatolitiáza, ale oba symptomy spolu nesouvisí. Konkrementy u prostatolitiázy se primárně tvoří z prostatického sekretu a ne z litogenních látek obsažených v moči.

U pacientů dětského věku byl vysoký výskyt močových konkrementů zjištěn na Slovensku v oblastech s endemicky výrazně zvýšenou prevalencí urolitiázy (6). Pozoruhodný byl nález močového konkrementu už u dvouletého dítěte. Zvýšená frekvence urolitiázy u pacientů s alkaptonurií mladších 15 let svědčí o tom, že tato komplikace může začínat již v raném dětství a že rozhodujícím parametrem pro tvorbu kon-



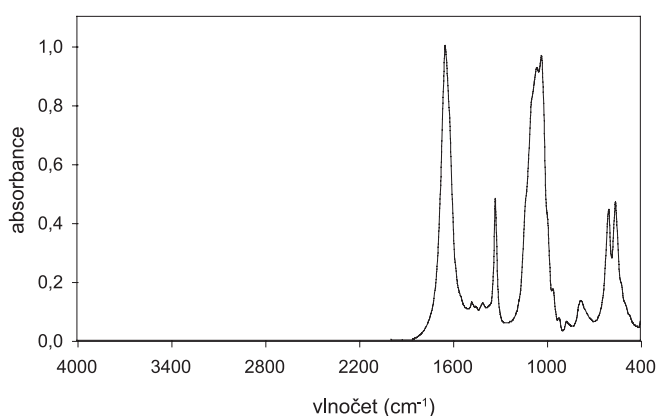
Graf 1. RTG difraktogram močového konkrementu – krystalické fáze: weddellit (A) a whitlockit (B), zhruba v hmotnostním poměru 1 : 1

Ve vzorku je přítomno velké množství amorfni fáze, která se projevuje zvýšeným pozadím v širokém rozmezí difrakčních úhlů.



Graf 2. Infračervené spektrum analyzovaného močového konkrementu

V oblasti vlnočtů 400–1800 cm⁻¹ interferuje amorfni fáze.

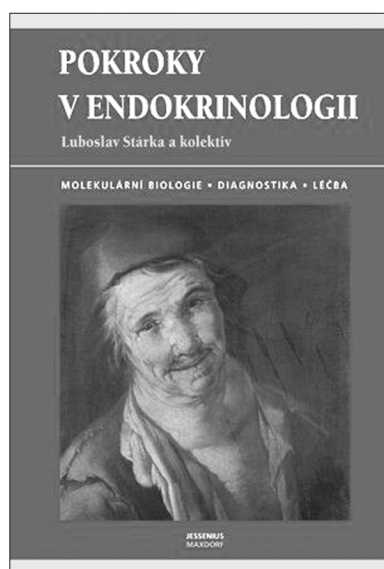


Graf 3. Infračervené spektrum z knihovny močových konkrementů tvořených ze 40 % weddellitu, 30 % whitlockitu a 30 % karbonátapatitu

krementů bude složení moči s vysokým obsahem homogentisátu. Etiopatogeneze těchto konkrementů odpovídá procesu tzv. heterogenní nukleace, kdy částice mikroskopických rozměrů pomáhají při vytváření agregačních center pro tvorbu krystalů (7).

LITERATURA

1. **Menon, I. A., Persad, S. D., Haberman, H. F. et al.:** Characterization of the pigment from homogentisic acid and urine and tissue from an alkaptonuria patient. *Biochem. Cell Biol.*, 1991, 69, s. 269–273.
2. **Sener, R. N.:** Prostatic and renal stones and unilateral obstruction of the urinary tract caused by ochronosis. *Amer. J. Radiol.*, 1992, 158, s. 214–215.
3. **Phornphutkul, Ch., Introne, W. J., Perry, M. B. et al.:** Natural history of alkaptonuria. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, s. 2111–2121.
4. **Křížek, V.:** Urolithiasis and prostatolithiasis in alcaptonuria with ochronosis. *Int. Urol. Nephrol.*, 1971, 3, s. 245–250.
5. **Křížek, V., Sadílek, L.:** Urolitiáza. Etiopatogeneze, konzervativní terapie a prevence. Praha, Avicenum, 1990, 200 s.
6. **Zibolen, M., Srsnova, K., Srsen, S.:** Increased urolithiasis in patients with alkaptonuria in childhood. *Clin. Genet.*, 2000, 58, s. 79–80.
7. **Bartoníčková, K.:** Urolitiáza. In: Schüick, O. et al.: *Klinická nefrologie*, Praha, Medprint, 1995, s. 179–198.



POKROKY V ENDOKRINOLOGII

Molekulární biologie, diagnostika, léčba

Luboslav Stárka a kolektiv

Padesáté výročí existence pražského Endokrinologického ústavu bylo příležitostí krátce připomenout důležité kapitoly historie české endokrinologie, zamyslet se nad budoucími směry v oboru, zdůraznit oblasti vědy, které v posledních letech na sebe obrátily pozornost a na s tím spojené změny endokrinologie v terénní praxi. Odborník jistě uvítá přehled pro endokrinologii důležitých pokroků v genetice nebo proteomice, současný pohled na funkci některých nově objevených hormonů, na pokroky v endokrinologii štítné žlázy, steroidních hormonů nebo řízení kostního metabolismu, ale i na pokroky v odvětvích blízkých, jako je chirurgie některých endokrinních žláz, diabetologie nebo endokrinologická onkologie.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2007, 792 stran, váz. formát B 5, cena 995 Kč, edice Jessenius, ISBN 978-80-7345-129-5.

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

KAZUISTIKA

Hypokalémie u suicidálního pokusu dospívající dívky

Tesfaye H., Průša R., Doupovcová J.

Ústav klinické biochemie a patobiochemie 2. LF UK a FNM, Praha

SOUHRN

Při akutní intoxikaci theofylinem se může vyskytnout hypokalémie, hyperglykémie a další metabolické poruchy. Tyto odchylky jsou přisuzovány nadbytku catecholaminů s intracelulárním přesunem draselných iontů a catecholaminy stimulovanou glukoneogenezi. V tomto sdělení popisujeme případ dívky, u které se při suicidálním pokusu při orálním předávkování theofylinem vyvinuly vážné metabolické poruchy s klinicky významnou toxickou odpovědí. Při koncentraci theofylinu 68 mg/l byla evidentní těžká hypokalémie (až 1,8 mmol/l). Nejvyšší naměřená hodnota plazmatické glukózy byla 10,2 mmol/l. Navzdory poklesu hladiny léku byla kreatinínáza (CK) několik hodin po otravě významně zvýšená (8,60 μ kat/l), při současném zvýšení sérového myoglobinu na 74,8 μ g/l. Pomocí elektrokardiogramu (EKG) byla potvrzena ventrikulární arytmie s výraznými extrasystolami. Po 48 hodinách léčby a intenzivní péče klesla hladina theofylinu (21,1 mg/l) těsně nad terapeutické rozmezí, ale relativní hypokalémie přetrvávala, navzdory suplementaci draselnými ionty, dokonce i poté, kdy hladina theofylinu již byla pod detekční mezí. Velmi důležitými opatřeními jsou: včasná gastrointestinální dekontaminace, stanovení sérových hladin léku v odpovídajících intervalech, elektrokardiografické vyšetření a následná léčba arytmií, podpůrná léčba zahrnující vyrovňování metabolických poruch, následné stanovení sérových elektrolytů, především draselných iontů a současně stanovení kreatinínázy, myoglobinu a dalších analytů, dokonce i po významném snížení hladiny theofylinu.

Klíčová slova: hypokalémie, předávkování theofylinem, akutní intoxikace.

SUMMARY

Tesfaye H., Průša R., Doupovcová J.: Hypokalaemia in a Suicide Attempt of an Adolescent Girl

In acute theophylline poisoning hypokalaemia, hyperglycaemia, and other electrolyte disturbances may occur. These abnormalities have been attributed to catecholamine excess with intracellular movement of potassium and catecholamine-stimulated gluconeogenesis. Herein we describe a female teenager, who developed metabolic disturbances with significant toxic response to oral theophylline overdose in a suicide attempt. Severe hypokalaemia (1.8 mmol/L) was among the leading pathological findings, at peak theophylline concentration (68 mg/L). There was high plasma glucose (10.2 mmol/L). Creatinine-kinase was evidently abnormal (8.60 μ kat/L) several hours post poisoning, while serum myoglobin was markedly elevated (74.8 μ g/L) despite the decrease in the drug level. Ventricular arrhythmia with marked extra systoles has been confirmed on electrocardiograph. Finally, the patient recovered through intensive care management with theophylline level (21.1 mg/L) falling close to reference range after 48 hours, but relative hypokalaemia persisted despite potassium supplementations even after the drug level fall below detection limit. In conclusion, timely gastrointestinal decontamination, determination of serum drug levels in intervals, electrocardiography evaluation followed by treatment of arrhythmias, supportive care including balancing of metabolic disturbances, follow-up assessment of serum electrolytes, in particular potassium and creatinine-kinase parallel with myoglobin level assessment even after significant decrease in theophylline level are very important measures.

Key words: hypokalaemia, theophylline overdose, acute intoxication.

Te.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 333–336.

POPIS PŘÍPADU

- V suicidálním pokusu údajně pozřela 17letá studentka zdravotní školy neznámé množství theofylinových tablet 250 mg/tabletu přípravku Afonilum, pravděpodobně s prodlouženým uvolňováním.

- Přibližně 30 minut po požití přípravku údajně došlo k samovolnému zvracení. Asi o 3 hodiny později byla přijata na pohotovost s nauzeou, zvracením a zjevným bušením srdce.
- *Při přijetí:* váha = 55 kg, výška = 170 cm, tělesná teplota = 36,5 °C, dechová frekvence = 16/min, tepová frek-

MUDr. Hundie Tesfaye, Ph.D.
Ústav klinické biochemie a patobiochemie 2. LF UK a FNM
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
fax: +420 224 435 320, e-mail: hundie.tesfaye@fnmotol.cz

vence = 88/min, krevní tlak = 116/50 mm Hg, afebrilní, při vědomí, ostatní fyzikální nález byl fyziologický.

- Statimový rozbor séra ukázal závažnou hypokalémii (1,91 ... 1,86 mmol/l), mírnou hyponatrémii (133 mmol/l), hyperglykémii a metabolickou alkalózu. Hladina theofylinu byla 44 mg/l a drogový skrínink byl negativní.
- Na EKG se objevilo několik ventrikulárních extrasystol, prodloužení QTC intervalu vedlo k přijetí na pediatrickou kliniku.
- S hladinou theofylinu 68 mg/l bylo v důsledku rozvíjejícího se rizika život ohrožující arytmie nutné přeložení na pediatrickou jednotku intenzivní péče (JIP). Z důvodu hyperventilace a laboratorně pozorovaných známek metabolické alkalózy byla zahájena řízená ventilace.

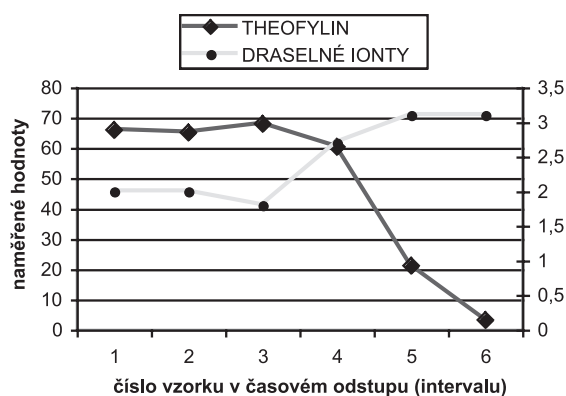
Průběh a terapie

- *Parenterální suplementace draselnými ionty 4 až 5 mmol/kg/den a monitorování vitálních funkcí*
- Navzdory suplementaci byla zaznamenána poměrně závažná hypokalémie a byla předepsána orální suplementace draselnými ionty při sledování na standardním lůžku dětské kliniky.
- Klinické zlepšení bylo pozorováno za 24 hodin po požití, kdy byla pacientka celkově stabilizovaná.
- Uzdravení, s hladinou draselných iontů stále pod hranicí normy 3,1 mmol/l, bylo dosaženo asi za 72 hodin po hospitalizaci.
- Při kontrole stabilizovaná, ale laboratorní nálezy stále ukazují tendenci k metabolické alkalóze a hypokalémii, navzdory pokračování v orální suplementaci draselnými ionty.
- Pacientka byla propuštěna v dobrém zdravotním stavu, až na přetrvávající hypokalémii vyžadující stálou suplementaci draselnými ionty ve formě KCl 3 × 1 tbl a další ambulantní sledování.

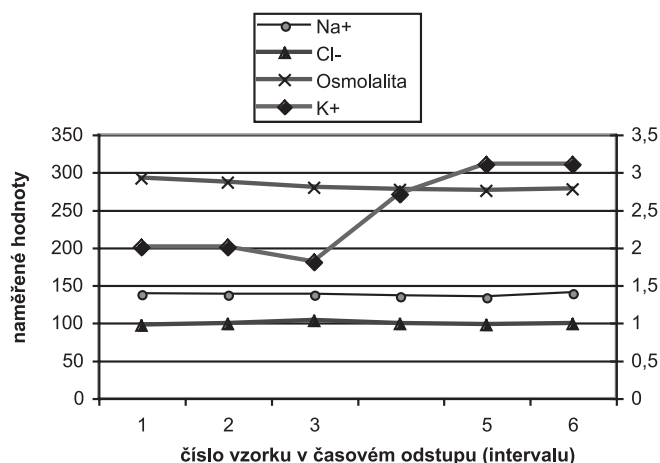
DISKUZE

Theofylin se běžně používá k léčbě bronchospastických plicních onemocnění. Z prací mnoha autorů (1–4) jsou velmi dobře známy nežádoucí účinky běžných chronických dávek a akutní intoxikace při předávkování nebo úmyslném zneužití.

Nicméně zneužití theofylinu mladistvými jako suicidálního prostředku je ojedinělé. Přestože jsou projevy intoxikace individuální (5–7), při akutní intoxikaci theofylinem byl popsán výskyt hypokalémie, hyperglykémie a poruch dalších parametrů homeostázy (8, 9). Tyto poruchy vnitřního prostředí jsou přisuzovány nadbytku katecholaminů s intracelulárním přesunem draselných iontů a katecholaminy stimulovanou glukoneogenezí. Hypokalémie může předpovědět závažnou toxicitu dříve než sérové koncentrace theofylinu dosáhnou vrcholu. V řadě případů intoxikace theofylinem jak u dětí, tak i u dospělých, byla velmi často popisována závažná srdeční arytmie (10, 11). U dospělých s akutní otravou theofylinem byla popsána arytmie při koncentracích vyšších než 100 mg/l. Avšak toxicita u dětí byla prokázána při mnohem nižších koncentracích (12). V našem případě byla arytmie (obr. 3a) evidentně v souvislosti s těžkou hypokalémií a vrcholem hladiny theofylinu (obr. 1). Po zvládnutí akutního stavu se EKG křivka normalizovala (obr. 3b).



Obr. 1. Sérové hladiny draselných iontů (mmol/l) v inverzním vztahu s hladinami theofylinu (mg/l)



Obr. 2. Výsledky rutinně vyšetřovaných sodných a draselných iontů (Na^+ a K^+), chloridů (Cl^-) v mmol/l a osmolality v mOsm/kg v séru po dobu intenzivní péče při intoxikaci theofylinem



Obr. 3. Elektrokardiogram znázorňující patologickou křivku s bigemií jako obraz výrazné arytmie při intoxikaci theofylinem (a) a normalizace po zvládnutí akutního stavu (b)

Tab. 1. Hodnoty acidobázických parametrů v průběhu prvních 72 hodin po hospitalizaci z důvodu požití theofylinu při suicidálním pokusu

Datum	čas	pH	pCO ₂ (kPa)	pO ₂ (kPa)	BB	BE	HCO ₃ (mmol/l)	sat.HbO ₂ (rel.j.)
19.3.07	8:42	7,457	3,52	10,84	43,9	-3,9	18,2	0,97
19.3.07	11:36	7,464	3,35	10,66	43,6	-4,2	17,6	0,97
20.3.07	16:22	7,567	4,08	8,18	53,6	5,8	27,2	0,95
21.3.07	9:28	7,481	4,35	10,30	48,9	1,1	23,8	0,96
23.3.07	6:36	7,432	5,92	7,88	51,8	4,0	28,9	0,91
referenční rozmezí		7,36–7,44	4,40–5,73	9,5–14,0	44–63	-2,3–2,3	18,4–26,0	0,92–0,98

Dále byly pozorovány tendence k metabolické alkalóze a nízké osmolalitě séra (tab. 1, obr. 2), ale tyto se brzy normalizovaly. Fakt, že hladina theofylinu u pacientky postupně narůstala až k trojnásobku horní meze terapeutického rozmezí, ukazuje na větší nebezpečí lékové formy s postupným uvolňováním "sustained-release", u které byly popsány i fatální následky (13). Jako důsledek předávkování theofylinem bylo také popsáno rhabdomyolýzou vyvolané selhání ledvin (14–16). Z tohoto pohledu může zvýšení CK a myoglobinu ukazovat na rhabdomyolýzu vyvolanou intoxikací theofylinem. V popisovaném případě byly hladiny CK a myoglobinu zjevně abnormální (kreatin Kináza 3,66...8,22...8,60 μ kat/l při laboratorním referenčním rozmezí vztaženém k věku a pohlaví = 0,41–2,85 μ kat/l a tomu odpovídající hodnoty myoglobinu 74,8...65,9...62,7 μ g/l při laboratorním referenčním rozmezí vztaženém k věku a pohlaví = 7,2–36,7 μ g/l), ale renální funkce nebyly postiženy. Ať byla příčina zvýšení koncentrace CK a myoglobinu jakákoliv, s klesající hladinou theofylinu došlo postupně k normalizaci jejich hladin.

Z dalších neobjasněných důvodů zůstala hladina draselných iontů překvapivě chronicky pod normálem, navzdory pokračující suplementaci. Je možné, že tímto incidentem byla odhalena již dříve existující renální tubulopatie se ztrátami draselných iontů, což je potřeba dále sledovat. V akutní fázi intoxikace theofylinem, může být hypokalémie akcentována cestou působení přes indukci katecholaminu (17). Příčiny chronické hypokalémie mohou být různé včetně močové ztráty na základě tubulopatie. V tomto případě je přetrvávající hypokalémie, dosud neznámé etiologie, zjištěná při předávkování theofylinem, důvodem pro dispenzarizaci. Po vyloučení abúzu laxativ a diuretik a současně suplementaci draselnými ionty, nebyla močová ztráta draselných iontů dostatečně prokázána. I přesto lze u provedeného 10hodinového sběru moči, 10 měsíců po incidentu, pozorovat enormní močové ztráty draselných iontů s hodnotou 134,4 mmol/24 hodin (referenční rozmezí: 35–80 mmol/24 hodin) při snížené hladině draselných iontů v séru (3,2 mmol/l). Z hlediska diferenciální diagnostiky by se mohlo jednat o vzácné syndromy – např. Gittelmanův, Bartrův, Liddlův a podobně, avšak je předmětem dalšího vyšetření včetně koncentrační schopnosti ledvin adiuretinovým testem, případně genetickým rozbořem.

ZÁVĚRY

V případě intoxikace theofylinem je nezbytná časná gastrintestinální dekontaminace, opakované stanovení

sérových hladin theofylinu, elektrokardiografické vyšetření, dále intenzivní péče zahrnující vyrovnávání metabolických poruch. Mezi velmi důležitá opatření patří další sledování hodnot sérových elektrolytů, obzvláště draselných iontů a dále CK, souběžně s hodnocením hladiny myoglobinu, dokonce i po významném snížení hladiny theofylinu a klinickém zlepšení.

LITERATURA

1. **Skinner, M. H.:** Adverse reactions and interactions with theophylline. *Drug Saf.*, 1990, 5 s. 275–285.
2. **Shannon, M., Lovejoy, F. H. Jr.:** Hypokalemia after theophylline intoxication. The effects of acute vs chronic poisoning. *Arch. Intern. Med.*, 1989, 149, s. 2725–2729.
3. **Sessler, C. N.:** Theophylline toxicity: clinical features of 116 consecutive cases. *Am. J. Med.*, 1990, 88, s. 567–576.
4. **Shannon, M.:** Life-threatening events after theophylline overdose: a 10 year prospective analysis. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 159, s. 989–994.
5. **Eshleman, S. H., Shaw, L. M.:** Massive theophylline overdose with atypical metabolic abnormalities. *Clin. Chem.*, 1990, 36, s. 398–399.
6. **Anderson, W., Youl, B., Mackay, I. R.:** Acute theophylline intoxication. *Ann. Emerg. Med.*, 1991, 20, s. 2725–2729.
7. **Hagley, M. T., Traeger, S. H., Schuckman, H.:** Pronounced metabolite response to modest theophylline overdose. *Ann. Pharmacother.*, 1994, 28, s. 195–196.
8. **Shechter, P., Berkenstat, H., Segal, E., Rapoport, J.:** Theophylline intoxication: clinical features and pharmacokinetics during treatment with charcoal hemoperfusion. *Isr. J. Med. Sci.*, 1996, 32, s. 766–770.
9. **Parr, M. J., Anaes, F. C., Day, A. C. et al.:** Theophylline poisoning – a review of 64 cases. *Intensive Care Med.*, 1990, 16, s. 394–398.
10. **Bittar, G., Friedman, H. S.:** The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. *Chest.*, 1991, 99, s. 1415–1420.
11. **Sessler, C. N., Cohen, M. D.:** Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study. *Chest*, 1990, 98, s. 672–678.
12. **Shannon, M., Lovejoy, F. H. Jr.:** Effect of acute versus chronic intoxication on clinical features of theophylline poisoning in children. *J. Pediatr.*, 1992, 121, s. 125–130.
13. **Robertson, N. J.:** Fatal overdose from a sustained-release theophylline preparation. *Ann. Emerg. Med.*, 1985, 14, s. 154–158.
14. **Charytan, D., Jansen, K.:** Severe metabolic complications from theophylline intoxication. *Nephrology (Carlton)*, 2003, 8, s. 239–242.

15. **Titley, O. G., Williams, N.:** Theophylline toxicity causing rhabdomyolysis and acute compartment syndrome. *Intensive Care Med.*, 1992, 18, s. 129–130.
16. **Maaten, J. C., Hoorntje, S. J.:** Acute renal failure in theophylline poisoning. *Neth. J. Med.*, 1993, 42, s.61–64.
17. **Kearney, T. E., Manoguerra, A. S., Curtis, G. P., Ziegler, M. G.:** Theophylline toxicity and the beta-adrenergic system. *Ann. Intern. Med.*, 1985, 102, s. 766–769.

Autoři děkují MUDr. Barboře Obermannové z pediatrické kliniky a MUDr. Zuzaně Bezděkové z Kliniky anesteziologie a resuscitace FN Motol za poskytování důležitých klinických údajů k této kazuistice.

Mechanismus biogeneze barelových proteinů

Komunikace mitochondrií s ostatní buňkou vyžaduje β -barelové proteiny zevní membrány. Tyto barelové proteiny jsou syntetizovány jako prekurzory v cytosolu a importovány do mitochondrií obecnou translokázou TOM za vyčlenění struktury SAM. Ta obsahuje dva proteiny zcela základní pro přežití buňky

– kanálový Sam50 a Sam35. Autoři identifikovali třídící signál mitochondriálních β -barelových proteinů, který je univerzální v celé oblasti eukaryotické. Tento signál iniciuje prekurzorovou inzerci do hydrofilního, proteinového membránového prostředí, formujícího Sam35 a Sam50. Sam35 rozeznává β -signály a zvyšuje vodivost kanálu Sam50. Následný prekurzor uvolněný ze Sam je spojen s integrací do lipidové fáze. Je

pravděpodobné, že toto představuje generální mechanismus biogeneze β -barelových proteinů.

Literatura:

Kutik S. et al.: Dissecting Membrane Insertion of Mitochondrial β -Barrel Proteins . *Cell Dissecting Membrane Insertion of Mitochondrial β -Barrel Proteins* . *Cell*, 2008, 132, s. 1011,1024.

P. Barták

VYBRANÉ SOUHRNY

Fok, A., Numata, Y., Schulzer, M., Fitzgerald, M. J.

Risk factors for clustering of tuberculosis cases: a systematic review of population-based molecular epidemiology studies

Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2008, 12, s. 480–492.

Nakupení rizikových faktorů tuberkulózy: přehled vybraných epidemiologických studií

Řada molekulárně epidemiologických studií vedle k identifikaci rizikových faktorů pro nakupení TBC případů v populaci. Cílem práce bylo odhadnout dopad těchto společně vyšetřovaných rizikových faktorů na nakupení TBC. Předmětem zkoumání bylo deset elektronických databází dosahujících až po datum leden 2006 spolu s ručně analyzovanými časopisy *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* a review bibliografických článků. Meta analýzy odds ratios (ORs) pro různé rizikové faktory byly vedeny s užitím náhodných efektivních modelů, rozvrstvených dle incidence TBC. Ke spočítání různorodosti nahromaděných proporcí a míry rizika byly použity regresní metaanalýzy.

Nakupení TBC podílu značně kolísalo (7,0–72,3 %) v celkem 36 studiích ze 17 zemí.

V mnohočetných regresních metaanalýzách byly s vyšším nakupením TBC spojeny vysoká TBC incidence, střední velikost seskupení a běžný záznam o kontaktu. Odds ratios (ORs) (95% CIs) pro studie s nízkou i vysokou/střední incidencí TBC, s využitím cut off 25/100 000 /rok, byly 3,4 (2,7–4,2) a 1,6 (1,3–2,1) až 1,3 pro různé podskupiny. Jedinci mužského pohlaví (místní původ, abúzus alkoholu a konzumace injekčně podávaných drog) měli významně vyšší rizika ve studiích s nízkou incidencí TBC než ti s vysokou respektive střední incidencí. Z metaanalýz studií vyplynulo, že právě abúzus alkoholu, drogy v injekční formě a život bez domova charakterizuje vysoce rizikové skupiny v populaci s nízkou TBC incidencí. Další výzkum je však potřebný pro lepší chápání přenosu TBC a jeho dynamiky zejména v zemích s vysokou zátěží tímto onemocněním.

Skinner-Adams, T. S., McCarthy, J. S., Gardiner, D. L., Andrews, K. T.

HIV and malaria co-infection: interactions and consequences of chemotherapy

Trends Parasitol., 2008, May 2.

Souběžná infekce HIV a malárie: interakce a konsekvence chemoterapie

V globální epidemiologii HIV/AIDS dochází k překryvu s malárií, neboť významný počet HIV infikovaných jedinců žije v oblastech s různou úrovní přenosu malárie. Přestože závažnost koincidence infekce HIV a parazitů malárie není plně pochopena, dostupné důkazy ukazují na fakt, že infekce působí synergicky a společně vyústí v závěrečné zhoršení. Důležitost chápání chemoterapeutických interakcí mezi HIV infekcí a infekcí malárií se právě nyní rozpoznává. Je známo, že některá antimalarika mají slabé antiretrovirové účinky, avšak poslední studie rovněž ukázaly, že jisté antivirové látky mohou inhibovat růst parazitů malárie. V tomto textu se diskutují poslední nálezy vlivu infekce HIV/AIDS a souběžné infekce malárie a možné role chemoterapie ve zdokonalení léčby těchto chorob.

Yoshino, T., Nisijima, K., Shioda, K., Yui, K., Kato, S.

Oseltamivir (Tamiflu(R)) increases dopamine levels in the rat medial prefrontal cortex

Neurosci Lett., 2008, Epub 2008, Apr 9.

Oseltamivir zvyšuje hladinu dopaminu v mediální prefrontální kortexu u krys

Oseltamivir, inhibitor neuroaminidázy, je účinný v léčbě jak sezonní chřipky, tak typu H5N1. Tento lék je obecně dobře tolerován a jeho běžně uváděnými nežádoucími účinky jsou jen nauzea a zvracení. Avšak chování spadající do oblasti neuropsychiatrie včetně skoků z balkónů u mladých osob léčených tímto preparátem byly referovány z Japonska. Tato skutečnost vedla k varování vůči preskripci ze strany příslušných úřadů. Farmakologické mechanismy neuropsychiatrických příznaků zůstávají nejasné. Řada studií referovala, že změny v neurotransmisi a abnormální chování jsou v úzkém vztahu. Vyšetřovali jsme změny v dopaminovém a serotoninovém metabolismu po systémovém podání oseltamiviru v oblasti mediálního prefrontálního kortexu (mPFC) krys s využitím mikrodiálzy. Extracelulární dopamin byl v návaznosti na systémové intraperitoneální podání (25 mg/kg nebo 100 mg/kg) zvýšen v porovnání s kontrolními hodnotami. Signifikantně byly také zvýšeny metabolity dopaminu. Serotonin po podání oseltamiviru nijak změněn nebyl. Tyto nálezy ukazují, že oseltamivir zvýšil uvolnění dopaminu v mPFC krys. Autoři uvádějí, že zvýšení dopaminu během léčby oseltamivirem může způsobit abnormální chování některých mladých pacientů. V případě, že tento lék je předepsán dětem, je observace nezbytná.



MIGRÉNA

Průvodce ošetřujícího lékaře

Jiří Mastík

Migréna představuje závažný medicínský problém, postihuje přibližně 12 % populace. V poslední dekádě zaznamenala léčba migrény značný pokrok s nástupem specifické selektivní skupiny antimigrenik, tzv. triptanů, i účinnější profylaktické léčby. Publikace je zaměřena na edukaci specialistů – neurologů, věnujících se léčbě bolestí hlavy, ale těžit z ní mohou i neurologové bez této specializace a praktičtí a rodinní lékaři.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2008, 104 s., edice Farmakoterapie pro praxi / Sv. 28, cena 195 Kč, formát 110 × 190 mm, brož., ISBN 978-80-7345-139-4.

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

Výuka humanitních věd na lékařských fakultách v České republice

VIII. sympozium lékařských fakult ČR

Praha, 13. února 2008

Sympozium o výuce humanitních předmětů na lékařských fakultách se stává tradičním setkáním a příležitostí k výměně názorů a zkušeností mezi vysokoškolskými pedagogy. Pozornost je věnována nejen vlastní výuce, ale každoročně je vybráno ještě další téma. Letos to byly vztahy psychosomatické. Ačkoli již na toto téma bylo napsáno a řečeno mnohé, přece se

v každodenní praxi na psychosomatické vztahy zapomíná. Na tomto poli se též objevují nové poznatky, které zasluhují pozornost. Na lékařských fakultách je dnes výuka lékařské psychologie zcela běžná. Cílem je, aby byla výuka co nejefektivnější.

Pro lepší představu o sympoziu uvádíme krátké souhrny sdělení v tom pořadí, v jakém byly předneseny.

Klinická pastorační péče

Opatrná M.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Péče o duchovní dimenzi nemocných je v našem zdravotnickém systému téměř neznámá. Klinická pastorační péče je péče o existenciální, duchovní a náboženské potřeby nemocných i těch, kdo se o ně starají. Plně respektuje autonomii nemocného a jeho osobní hodnoty vycházející z jeho pře-

svědčení a z jím preferované kultury. V konceptu přístupu k celkovému utrpení přispívá především snižováním existenciální úzkosti ke zlepšení či udržení kvality života pacienta a jeho blízkých.

Intentio duplex

Payne J.

Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK, Praha

Fenomenologii lze vymezit také jako obor zkoumající intencionalitu samotnou i oba její póly čili 'cogitatio' a 'cogitatum' v jejich transcendentálním rozměru. Ovšem překvapivě jen výjimečně se této filozofii dařilo všimnout si toho, že mínění nutně musí mít podvojnou povahu. Přiblí-

žil se tomuto výkladu jen Edmund Husserl a Eugen Minkowski s tím, že ani jeden nerozpracoval tuto poměrně radikální koncepci v jejích důsledcích. Prezentace ukázala řadu důkazů pro uvedené tvrzení.

Posttraumatický rozvoj člověka – nové poznatky

Mareš J.

Ústav sociálního lékařství LF UK, Hradec Králové

Přehledový referát upozornil, že traumatická událost nemusí u člověka vyvolat pouze posttraumatickou stresovou poruchu, ale za určitých podmínek i pozitivní změny

osobnosti. Téma rozvoje osobnosti po traumatu má svou dlouhou historii, ale intenzivní výzkum pozitivních důsledků negativních životních událostí se rozběhl až v posled-

ních 15 letech. Referát přibližuje vybrané modely, které se snaží popsat jak průběh změn, tak výsledky změny osobnosti, shrnul hlavní typy traumatických událostí, u kterých byl posttraumatický rozvoj empiricky zkoumán, podal pře-

hled nejčastějších kvantitativních i kvalitativních metod pro diagnostikování posttraumatického rozvoje a diskutoval metodologické problémy, s nimiž se měření pozitivních změn potýká.

Psychofyziologické projevy doprovázející konsolidaci traumatické paměti

Bob P.

Ústav pro humanitní studia v lékařství a Psychiatrická klinika 1. LF UK, Praha

Disociace představuje proces charakterizovaný typickými změnami konsolidace paměti. V důsledku stresové reakce pravděpodobně dochází k blokování konsolidace paměti v hippocampu a prefrontálním kortexu a v důsledku intenzivního kognitivního konfliktu dochází k dysregulaci

autonomního systému a dalších systémů účastnících se stresové odpovědi. Tento vztah ukazuje bezprostřední vliv mezi změnami kognitivních funkcí v důsledku stresu a autonomními změnami, které ovlivňují vznik psychosomatických poruch.

Disociativní symptomy a neuroendokrinní dysregulace

Šusta M.

Ústav pro humanitní studia v lékařství a Psychiatrická klinika 1. LF UK, Praha

Disociativní symptomy jsou dávány tradičně do kontextu s prožitými psychologickými stresory, které vytvářejí disociované vzpomínky vztahující se ke stresovým životním událostem. V současnosti existuje několik studií, které potvrzují vztah mezi neuroendokrinní odpovědí a diso-

ciativními symptomy a také ukazují na významnou dysregulaci hypotalamo-hypofyzo-adrenální osy. Tato dysregulace zároveň ukazuje na vztah mechanismů aktivního a pasivního zvládnání stresu a typických neuroendokrinních změn.

Bludný kruh psychosomatických vztahů v estetické chirurgii

Janáčková L.

Oddělení somatopsychiky 1. LF UK a VFN, Praha

Estetická chirurgie se zabývá kosmetickými úpravami ženského i mužského těla chirurgickou cestou. Pacient má obvykle jasnou představu co chce, ale chirurg ví, co je možné udělat. Vhodný výběr pacientů a vytipování rizikových skupin je podmínkou jakékoliv úspěšné operace. Medicín-

sky úspěšná operace není zárukou spokojenosti pacienta. Vhodným doplňkem přetínajícím bludný kruh psychosomatických vztahů u pacientů vyžadujících estetickou úpravu je psychologický přístup a péče čerpající z poznatků aplikované zdravotnické psychologie.

Psychodynamika a psychosomatika

Šebek M.

Ústav lékařské etiky a humanitních základů medicíny 2. LF UK, Praha

Psychodynamická nouze často hledá řešení v somatických symptomech a somatické poruchy pomáhají léčit narušenou

psychickou rovnováhu. K pochopení těchto procesů je třeba, aby nemoc byla chápána jako fenomén mající význam

v aktuální lidské existenci a ne jako pouhý „materiální fakt“. Nemoc v této významové podobě má funkci v řešení psychických konfliktů (např. vina a trest, separační konflikt), ve ztracené narcistické rovnováze, v nedostatečné ekonomii

pudového/citového života, ve ztrátě vnějších a narušení vnitřních objektů. Tyto komplikované funkce nemoci v regulaci psychické rovnováhy jsou v praxi často zastíněny populární koncepcí stresu.

Podaří se v České republice zavést segment základní psychosomatické medicíny?

Chvála V.

Středisko komplexní terapie psychosomatických poruch v Liberci

Psychosomatictí pacienti navštěvují všechny ordinace a zatěžují prakticky všechny obory. Ani rozvinutý segment samotné psychoterapie nemůže dostatečně pomoci. Mezi segmentem biologicky orientovaných lékařských praxí a segmentem psychoterapeutických pracovišť u nás chybí mezistupeň nazvaný v Německu segment základní psychosomatické péče.

Ten musí mít dostatečnou kapacitu pro zachycení velkého počtu psychosomatických pacientů, schopnost je ošetřovat a těm nejběžnějším také pomoci, rozpoznat ty z nich, kteří vyžadují specializovanou péči, bez které nelze čekat uzdravu, případně je odkázat do segmentu psychoterapie.

MOPRA – modifikovaná odborná praxe

Králová J.

Ústav sociálního lékařství a zdravotní politiky LF UP, Olomouc

Ve školním roce 2008/2009 dojde k zavedení nového předmětu v 1. ročníku: Etické základy komunikace pro odbornou praxi. Výuku bude zajišťovat Ústav sociálního lékařství a zdravotní politiky. Cílem bude zejména přiblíže-

ní konkrétního sociálního světa pacientů a klientů v medicínské praxi, podporování internalizace etických hodnot v interaktivních vztazích, pozitivní sebehodnocení a vnímání důstojnosti člověka.

Etika jako předmět ve zdravotnických vzdělávacích programech v České republice

Šimek J., Doskočil O.

Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity, České Budějovice

Po roce 1990 začaly v České republice vedle stávajících lékařských fakult vznikat nová vysokoškolská pracoviště, která koncentrují svůj zájem na vzdělávání pracovníků v nelékařských zdravotnických a zdravotně sociálních profesích.

Výuka zdravotnické etiky v souvislosti s tímto procesem přestala být doménou pouze lékařských fakult. Při dřívějším středoškolském vzdělávání sester byla výuka etiky okrajovou záležitostí, na středních zdravotnických školách etika jako samostatný předmět neexistoval a neexistuje a etická témata byla pouze tu a tam zařazována do jiných předmětů,

zejména ošetrovatelství. Na nově existujících zdravotnických a zdravotně sociálních fakultách (příp. vysokých školách či samostatných vysokoškolských ústavech) je etika součástí kurikula téměř všech akreditovaných oborů. Obsah i rozsah vzdělávání se na lékařských a nelékařských zdravotnických fakultách liší jen velmi málo.

Ukazuje se, že nelékařských fakult je v současnosti stejný počet jako fakult lékařských. Výuka humanitních předmětů na lékařských a nelékařských zdravotnických fakultách má mnoho společného. Vzniká zde tedy široké pole spolupráce, které by bylo dobré vzít v úvahu.

Plány a perspektivy výuky psychosomatiky a komunikace u posluchačů LF MU v Brně

Bendová M.

Ústav psychologie LF MU, Brno

Na základě 3letých zkušeností s výukou lékařské psychologie u mediků 4. ročníku LF MU usilujeme o to, aby se výuka lékařské psychologie na LF v Brně rozšířila o 30 hodin sebezkušenostního výcviku a komunikace. Domníváme se, že 30hodinový sebezkušenostní výcvik, který bude

veden asistenty s psychoterapeutickou atestací, a absolvování některého z respektovaných psychoterapeutických sebezkušenostních výcviků postačí k provádění tzv. podpůrné psychoterapie.

Vztah lékaře a pacienta na počátku 21. století

Beran J.

Psychiatrická klinika LF UK a FN, Plzeň

Ve vztahu mezi lékařem a pacientem se nyní objevuje významná překážka v podobě narůstající nedůvěry mezi lékařem a pacientem. Lékař v pacientovi vidí možný zdroj stížností, a tudíž potenciálního ohrožení svého profesionálního postavení. Obdobně pacient má celou řadu důvodů k nedůvěře v lékaře a ve zdravotnictví jako takové. Došlo

k devalvaci respektu i osobnosti lékaře a nevznikla nová hodnota, kterou představuje partnerská spolupráce lékaře a pacienta. Tento stav není ani pro jednu ze zúčastněných stran dobrý. Vytvoření vzájemné důvěry je důležitým, ale nejspíš vzdáleným cílem.

Symposium pořádá Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK v Praze ve spolupráci s Psychiatrickou klinikou LF UK v Plzni. Význam symposia ocenil ve své zahajovací řeči děkan 1. LF UK prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA. Vedle bohatého programu patří k sympoziu živá diskuze a hojná účast

vysokoškolských pedagogů, postgraduálních studentů a dalších zájemců.

*doc. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK a FN
Alej Svobody 80, 323 00 Plzeň
e-mail: beran@fnplzen.cz*

ZPRÁVY

HORIZONTY PREVENTIVNÍ GERONTOLOGIE PRO LÉKAŘE V PRAXI

Dne 16. dubna 2008 pořádala Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně svůj již 17. mezinárodní kongres, tentokrát na téma „Horizonty preventivní gerontologie pro lékaře v praxi“. Letošního ročníku se nově účastnila také 1. lékařská fakulta UK v Praze zastoupená prof. MUDr. Alešem Linhartem, DrSc. a Slovenská lékařská společnost. Kongres je pořádán tradičně v rámci mezinárodního zdravotnického veletrhu Pragomedica 2008.



Kongres byl přínosný pro praktické lékaře i specialisty aktuálností letošního tématu zaměřeného na životní styl stárnoucí populace. Současný demografický vývoj se odráží v mnoha aspektech nejen ve zdravotní péči. Řadu nepříznivých symptomů stáří můžeme ovlivnit prevencí.

Slavnostního zahájení kongresu se ujal prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., předseda ČLS JEP a čerstvě jmenovaný Rytíř českého lékařského stavu za rok 2007. Milým překvapením byla hudební gratulace v podobě houslového vystoupení.

První blok věnovaný preventivní geriatrii uvedla předsedkyně České gerontologické a geriatrické společnosti ČLS JEP (ČGGS) MUDr. Iva Holmerová, Ph.D. svým sdělením o psychickém zdraví a prevenci kognitivního poklesu. Paní primářka upozornila na významné geriatrické a gerontopsychiatrické problémy shrnuté do 4 „D“ – deprese, demence, delirium, drugs a vysvětlila pojem DALY (Disability Adjusted Life Years) jako zátěž nemoci – DALY (YLD + YLL) – duševní onemocnění jsou často

závažnější než onkologická onemocnění. Do roku 2020 se deprese pravděpodobně stane 2. nejvýznamnější příčinou ztracených let v důsledku nemoci a dysability. Výskyt deprese u seniorů se pohybuje v rozmezí 1–10 %, ale 10–40 % představují tzv. subsyndromální deprese. Deprese se vyskytuje u 30–50 % seniorů v institucích. Mezi rizikové faktory deprese ve stáří patří osamocenenost a sociální izolace, ztráta partnera a blízkých, nízký socioekonomický status, dlouhodobý pobyt v instituci, dysabilita a nesoběstačnost, chronická bolest či chronické onemocnění, deprese v anamnéze, abúzus alkoholu či jiných návykových látek, hypokineze. Paní primářka dále upo-

a sociální péče. Na snižování rizika Alzheimerovy nemoci a jiných demencí se podílí správná životospráva, učení a duševní aktivita, kvalita vztahů s lidmi, pohyb, reakce na stres a preventivní medikace. Dosavadní studie jsou nepřesvědčivé pro antioxidanty, vazomotorické látky a inhibitory cholinesteráz. Velké naděje se však vkládají do preventivního účinku *Ginkgo biloba*, sledovaném ve studii GEM (the Ginkgo Evaluation of Memory) a GuidAge.

Prof. MUDr. Eva Topinková, CSc. se ve svém sdělení věnovala problematice sarkopenie a syndromu geriatrické křehkosti.

Křehkost je definována jako globální porucha fyziologických rezerv organismu zahrnující pokles funkční kapacity většího počtu orgánových systémů. Klinickým korelátem je zvýšená vulnerabilita a neschopnost udržet fyziologickou a psychosociální homeostázu při vystavení stresu.

Multisystémová patologie se manifestuje:

- nízkou fyzickou aktivitou, únavností či vyčerpaností,
- celkovou slabostí a nízkou svalovou silou,
- celkovým zpomalením (chůze, (psycho) motoriky),
- úbytkem tělesné hmoty (hmotnost, osteopenie, sarkopenie).

Projevují se jako syndrom hypomobility, nestability, poruchy kontinence, kognice, imunity, výživy či jako nespecifická dekon-dice.

Prevalence geriatrické křehkosti: 20 až 30 % v populaci nad 75 let, zvyšuje se s věkem

Nepříznivé zdravotní důsledky:

- geriatrické syndromy,
- dysabilita a závislost na pomoc druhých,

zornila na stoupající incidenci Alzheimerovy choroby a jiných demencí, které se v České republice vyskytují u 130 000 občanů. Do roku 2030 půjde pravděpodobně o největší zátěž systémů zdravotní





- zvýšená mortalita,
- více hospitalizací,
- více umístění v dlouhodobé péči.

Klinický fenotyp křehkosti zahrnuje příznaky ztráty váhy, slabosti, únavy, anorexie, snížený příjem potravy, inaktivitu. Z fyzikálních nálezů je nápadná sarkopenie, osteopenie, poruchy rovnováhy a chůze, dekonidice, podvýživa, zpomalení motoriky a chůze.

Sarkopenie je definována jako věkově podmíněná ztráta svalové hmoty a síly. Dochází ke ztrátě funkce svaloviny (svalové síly) a poklesu kvality svaloviny doprovázející úbytek svalové hmoty. S věkem ubývá celková svalová hmota a mění se tělesné složení ve prospěch tukové hmoty. Svalová hmota ubývá nerovnoměrně.

Důsledky sarkopenie:

- malá fyzická zdatnost, poruchy mobility (chůze, rovnováha),
- snížená výkonnost dýchacích svalů,
- zvýšený výskyt pádů (riziko fraktur zvyšuje o 26–35 %),
- snižuje bazální metabolismus a zhoršuje glukózovou toleranci,
- zhoršuje termoregulaci (intolerance chladu i tepla),
- zvyšuje riziko hypokalémie.

Diagnostika sarkopenie je možná denzitometricky s měřením SMI = skeletal muscle mass index (SMI) U sarkopenie $SMI = < 2$ SD pod průměrem referenční mladé populace. SMI však neodliší jednotlivé kompartmenty svalu. Proto je většinou indikováno vyšetření svalu MR. Byla stanovena hraniční hodnota SMI pro muže a ženy. Při jejím překročení se zvyšuje riziko fyzické dysability:

Diagnostické hodnoty SMI:

$SMI < 5,75 \text{ kg/m}^2$ pro ženy

$SMI < 8,50 \text{ kg/m}^2$ pro muže

Současné možnosti intervence shrnuje tabulka 1.

Ve druhém tematickém bloku zaměře-

ném na předpoklady úspěšného stárnutí nejvíce zaujala přednáška prof. MUDr. Jaroslava Blahoše, DrSc. o novém programu výzkumu vitamínu D v Evropské unii, do kterého se zapojila také Česká republika.

Odpolední program byl zahájen třetím blokem věnovaným ovlivnění projevů stárnutí. Zde největší ohlas publika vzbudila prezentace prof. MUDr. Petra Arenberga,

korekci mimických vrásek na čele a kolem očí. Používají se preparáty Botox nebo Dysport. Výplňové materiály jsou indikovány u vrásek kolem úst, nosu a dekoltu. Rozlišujeme dočasné výplně s kyselinou hyaluronovou, semipermanentní či permanentní (fibroblasty, tuková tkáň). Z dalších korektivních metod se hojně využívají biostimulační a chirurgické lasery. Z nové generace pak smoothbeam laser a Gentle YAG laser. Mezi moderní postupy patří fotodynamická terapie – rejuvenace založená na aktivaci fibroblastů k tvorbě kolagenu.

Program kongresu zakončil tematický blok Antiaging medicíny. Primářka MUDr. Monika Golková představila současné směry AA medicíny. Medicína proti stárnutí se zabývá dosažením nejvyšší kvality života při dlouhověkosti. Existuje kolem 300 teorií stárnutí. Zahrnuje komplexní vyšetření včetně mozkových neurotransmiterů s úpravou poruch spánku, biochemický a hormonální skrínink, měření biologického věku orgánů, test potravinové alergie, DNA analýzu a MELISA test. Dle mezinárodních studií trpí potravinovou intolerancí 20–35 % populace. Tento proces lze velice obtížně rozpoznat, protože se projevuje nenápadně a skry-

Tab. 1. Současné možnosti intervence

Nefarmakologické	Farmakologické
<p>fyzická aktivita</p> <ul style="list-style-type: none"> • vytrvalostní/proti odporu (zlepšuje sílu svalu x nezvyšuje počet svalových vláken ani motorických jednotek, jen mírně narůstá objem svalových vláken – svalové hmoty) • celková maximální svalová hmota <p>výživa</p> <ul style="list-style-type: none"> • esenciální AMK zvláště leucín • proteinová suplementace • výživa v raných vývojových obdobích x kalorická restrikce 	<p>inhibitory zánětu</p> <ul style="list-style-type: none"> • COX 2 – inhibitory, TNF-@ inhibitory... inhibice proteazomů antioxidanty hormony (vitamin D, GH, IGF-1, DHEA, testosteron, anabolické steroidy, SARM, GH sekretagoga, esterogeny – Tibolone) inhibice myostatínu – rekombinantní lidský protilátka farmaka (ACE inhibitory, statiny)

DrSc. o kožních projevech stárnutí a možnostech korektivní dermatologie, především komentovaná videoprojekce plastických úprav obličeje. Zatím nedokážeme zastavit biologické hodiny, ale můžeme alespoň zpomalit stárnutí kůže. V korektivní dermatologii se používá chemický peeling, botulotoxin, výplně, laserový resurfacing, Aptos technika, PDT-rejuvenace a dermabraze. Chemický peeling je indikován u jemných vrásek, jizev po akné či pigmentacích. Podle hloubky vrásek rozlišujeme povrchový peeling (do 0,06 mm), středně hluboký (do 0,45 mm) a hluboký (do 0,6 mm). Používají se AHA kyseliny (kyselina glykolová), dále kyselina trichloroctová nebo v kombinaci kyselina mléčná a salicylová. Botulotoxin je indikován ke

tě. Potravinová intolerance vzniká v důsledku tvorby protilátek proti jistým potravinám ve třídě IgA a následně IgG, na rozdíl od reakce typu IgE u potravinových alergií. S potravinovou intolerancí může být spojena řada onemocnění nejrůznějších systémů organismu. Méně známý je Leaky gut syndrom – syndrom zvýšené propustnosti střeva. Jde o chorobný stav, kdy se mezi jednotlivými buňkami střevní sliznice vytvoří velké prostory. Zvýšeně propustné prostředí vede k zánětu a dalšímu atrofickému poškození střevní obranné linie. Terapií tohoto stavu je úplné vyloučení potravin či potravin, které představují hlavní alergen. Dále je nutná regenerace poškozené střevní sliznice. Využívá se speciálních látek jako L-glutamin, polynenasycené mastné kyseliny, probiotika a prebio-

tika. V závěru přednášky primářka Golková připomněla úlohu hormonu melatoninu v řízení biorytmů našeho organismu. V klinických studiích byly potvrzeny pozitivní účinky melatoninu v léčbě spánkových poruch, ale také u dětí s autismem či epilepsií. Přesto stárnutí zůstává velice individuální. Navíc každý z našich orgánů může mít jiný biologický věk.

Asociace medicíny proti stárnutí (AMPS) sestavila ANTI AGING DESATERO:

- STRAVUJTE SE ZDRAVĚ.
- DOPLNĚTE DO TĚLA DŮLEŽITÉ LÁTKY.
- DODRŽUJTE PITNÝ REŽIM.
- POHYBUJTE SE.
- OMEZUJTE STRES.
- UDRŽUJTE SOCIÁLNÍ KONTAKTY.
- VYHÝBEJTE SE ZNEČIŠTĚNÉMU PROSTŘEDÍ.
- DOSTATEČNÝ SPÁNEK.
- OPTIMISMUS.
- LÁSKA A DOTEKY LÉČÍ.

„Medicína 3. tisíciletí se přiklání k prevenci. Neléčíme nemocné, ale snažíme se nemocem předcházet. Čím dříve začneme, tím lépe se dá stárnutí ovlivnit,“ uzavřela primářka Golková.

Velice zajímavé sdělení o hormonální strategii AA medicíny přednesl profe-

Tab. 2. Hormonální změny v průběhu stárnutí

Pokles	Vzestup
IGF, GH	TSH
DHEA	PTH
aldosteron	FSH
T3	testosteron u žen
kalcitonin	inzulín
D-vitaminy	
testosteron	
glukagon	
estrogeny u žen	

sora MUDr. et RNDr. Luboslav Stárka, DrSc. z Endokrinologického ústavu v Praze. Připomněl integrální rozměr procesu stárnutí jako zdravotnický, ekonomický, sociální, psychologický, ale i politický problém. Téměř každý by se rád dožil vysokého věku, ale stárnout se nechce nikomu. Cílem není prodlužovat život, ale umožnit plnohodnotné a aktivní prožívání sklonku života. Zatím jedinou cestou k prodloužení života je kromě geneticky zakotvené informace a prevence onemocnění hladovění. Náhradou hladovění jsou některé látky aktivující

mechanismy působící proti hladovění (sirtuiny). Sirtuiny a zejména SIRT 1 (silent information regulator 1) hrají roli v odpovědi na poškození DNA, na změny metabolismu, v dlouhověkosti a karcinogenezi. Byla zjištěna řada různých látek modifikujících SIRT 1 expresi a aktivitu. Patří k nim i některé potravinové součásti a aditiva (např. resveratrol a dihydrokumarin). Z hormonálně účinných látek L-tyroxin, inzulin a generátor NO nitroprusid sodný výraznými aktivátory exprese SIRT 1 u lidí. V průběhu stárnutí dochází u obou pohlaví k hormonálním změnám (tab. 2).

Profesor Stárka v závěru své prezentace položil několik otevřených otázek:

„Je korekce těchto změn oprávněná? Máme pokles některých hormonů léčit? Není omezení účinku endogenních hormonů ochranným mechanismem? Jaké jsou nejzávažnější důsledky oslabení endokrinních mechanismů u stárnoucích lidí? Neškodíme hormonální suplementací více než prospíváme?“ Odpovědi na tyto otázky postupně přinesou četné vědecké výzkumy a odborná sympozia.

MUDr. Veronika Cirmanova
Národní 8, 116 94 Praha 1

TESCO A ČLS JEP PODPORUJÍ VÝZKUM RAKOVINY

Veřejnou sbírku na nákup přístrojů pro onkologická pracoviště a na podporu výzkumu v oblasti diagnostiky a terapie v onkologii vyhlásily od 12. května do 30. listopadu 2008 Tesco Stores ČR a Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Finanční prostředky budou shromažďová-

ny prostřednictvím projektu Tesco Běh pro život.

V Českých městech Hradci Králové, Plzni, Českých Budějovicích, Praze, Frýdku Místku, Brně a Mostu se uskuteční za spolupráce s Pražským mezinárodním maratónem lokální běhy pro širokou veřejnost. Registrační poplatky, které zaplatí účastníci těchto akcí, budou věnovány na onkologický výzkum.

Sekretariát ČLS JEP zajistil povolení

finanční sbírky na Magistrátu hl. města Prahy a založení sbírkového účtu u Raiffeisenbank, a.s., 140 21 Praha 4, Olbrachtova 2006/9. Na číslo účtu – 500 1033173/5500 – je možné posílat finanční příspěvky i mimo akci Tesco Běh pro život. Od konce června bude možné posílat peníze na konto i prostřednictvím dárcovské SMS. Celkovou vybranou částku navýší Tesco o 10 %.

(ktl)

ZPRÁVY

**SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH
V PRAZE**

Pořádá v červnu 2008 pravidelné přednáškové večery s diskuzí. Začátek v 17.00 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

DNE 2. ČERVNA 2008

Přednáškový večer Spolku slovenských lékařů Bratislava
předseda: prof. MUDr. I. Riečanský, CSc.

**10. večer slovenských lékařů
Bratislava**

**Metódy nukleárnej medicíny
v onkologickej diagnostike**

Koordinátor: doc. MUDr. Izabela Makaiová, CSc.

1. I. Makaiová: Úvod (5 min)
2. I. Makaiová, J. Veselý: Súčasný stav metód nukleárnej medicíny v onkologickej diagnostike (15 min)
3. S. Kováčová, J. Veselý, I. Makaiová, P. Bánki, V. Lehotská: Prístrojová technika nukleárnej medicíny zameraná na onkologickú diagnostiku (10 min)
4. J. Puškačová, I. Makaiová, D. Sejnová, J. Veselý, E. Kaizerová, A. Foltínová: Zobrazovacie metódy nukleárnej medicíny v detskej onkológii (10 min)

5. I. Makaiová, J. Veselý, J. Kaušitz, S. Kováčová, J. Tomeková, V. Lehotská, E. Takáčsová, V. Pročka, B. Duchaj: Ako môžu prispieť metódy nukleárnej medicíny pri hľadaní primárneho alebo duplicitného nádoru? (20 min)

Diskuze

*prof. MUDr. Miloš Grim
vedecký sekretár DrSc.*

*prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
předseda*

VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všetky prispievatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích *neopomijeli 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

KNIHY

Glad, J.
FUTURE HUMAN EVOLUTION

<http://whatwemaybe.org>

Papírový komentář ke knize on-line

První, co mě překvapilo, byla internetová dostupnost knížky nevyžadující žádné objednávání, žádné platby, a jediné náklady s ní spojené se týkaly opotřeby tiskárny, spotřeby inkoustu a papíru na vytištění cca 80 stran. Po odborné stránce pak odva ha autora, s jakou opět otevřel téma eugeniky, které je stále tématem ožehavým a nesnadným. Někdy až zavrhaným, protože nezbytně přesahuje do oblastí filozofie, ideologie a politiky, kde často platí více názory než fakta.

Svou provokativností se podobá tématu kolektivní viny nebo rasismu. Ve všech jmenovaných případech jde v případě averze o nedorozumění, někdy účelové, někdy o vědomé překroucení skutečnosti. Právě tak, jako není uznávána kolektivní vina, ačkoliv jde o projev přirozené generalizace, již je schopna většina živočichů, nebo jsou popírány odlišnosti mezi snadno charakterizovatelnými skupinami osob, zvláště pokud se dopustíme kvalitatívního hodnocení, stejně i princip eugeniky jako snaha o biologické zlepšení lidského rodu je negativně poznamenán nacistickou ideologií, a je vždy vnímán jako program podezřelý z nespravedlivého zvýhodnění jedněch a usurpace práv druhých. A tak jsme stále v zajetí nepřipustných otázek, tabuizovaných odpovědí, neověřitelných dogmat, která mohla mít svá opodstatnění před tisíci lety, ale dnes spíše znamenají vítězství nepoznatelného nad poznatelným.

Hned v úvodu autor polemizuje s překonanou představou, dominující ideologií některých režimů o biologické stejnosti všech současných lidí, kdy jediné, co není stejné a co nás formuje, jsou vnější podmínky. Naštěstí byly za těmito názory již zavřeny dveře a kyvadlo odborného, ale i veřejného mínění se přesunulo na stranu uznání genetické determinace našich vlastností.

John Glad se pokusil shrnout zastánce určitých názorů souvisejících s eugenickým tématem do skupin, které jsou ovšem namíchané jak podle tradičního dělení (Neo-Malthusianci. Anti-Malthusianci), tak podle jejich zájmů a postojů k některým představám o struktuře a možnostech zasahování do vývoje lidské společnosti. Každé takové dělení je ovšem vždy jen pokusem o zjednodušení situace, neboť ve

skutečnosti jde o prolínání představ a názorů. Podobným přístupem můžeme v eugenice scholasticky oddělit od sebe dva směry: negativní a pozitivní. Negativní směr, který dnes již z části a v některých státech dospěl (včetně našeho) do stadia „klinického použití“, je vlastně umělou selekcí do jisté míry nahrazující selekci přirozenou (sem by například patřily interrupce z důvodů vážných dědičných chorob plodu). Přirozená selekce brání propagaci do dalších generací těm genům (alelám), jejichž vlivem dochází ke snížení životaschopnosti jejich nositele. Jejich podíl v genofondu dalších generací se zmenšuje, je-li jejich odpad větší než novotvorba. Sem například patří všichni ti, jichž zárodečný genom jim nedovolí dožít se reprodukčního věku, z genetického pohledu jde o nositele „letálních“ genotypů. Ve státech s vyspělým zdravotnictvím a dostatkem prostředků, aby byly jeho vymoženosti realizovány, je přirozená selekce velice potlačena, a za těchto podmínek i nositelé některých letálních genotypů se mohou dožít reprodukčního věku – příkladem nám může být cystická fibróza.

Hodnotit důsledky omezení přirozené selekce z hlediska vývoje obsahu našeho genofondu je obtížné. Odpůrci eugeniky se opírají o výpočty populačních genetiků, kteří došli k závěru, že i úplné potlačení přirozené selekce nepovede k nápadnému zmnožení počtu „letálních genů“ v našem genofondu, ale nárůst bude velice pomalý. To ovšem platilo v případě genů s jednoduchou dědičností, ale nelze to aplikovat na tzv. multifaktoriální dědičnost charakteristickou pro tzv. komplexní choroby. Ty naznačují, že pro ně může platit pravidlo o přeměně kvantity v kvalitu. Postupný nárůst určitých alel v mnoha různých genech, které samy o sobě mají na lidský fenotyp nepatrný vliv, může vést v důsledku změny vnějších faktorů k fenotypovému zvratu. Překročením určitého prahu se z fenotypu „zdravého“ stane fenotyp „nemocný“ a z populačního hlediska se ze vzácné může stát běžná choroba.

Komplexní choroby nám sice nabízejí i druhou neeugenickou možnost, jak s nimi naložit. Vzhledem k jejich vztahu k vnějším vlivům mohli bychom se soustředit na jejich úpravu tak, aby se pro ně staly nepříznivé. Výskyt obezity, vysokého krevního tlaku, cukrovky a dalších „civilizačních“ chorob by se možná dal omezit hladověním, a jako černý vtíp můžeme dodat, že onemocnění projevující se převážně ve vyšším věku, lze redukovat snížením věkové hranice dožití.

Přenosu „špatných“ genů do dalších generací může také bránit pokles fertility jejich nositelů. John Glad soudí, že tento způsob redukce počtu „špatných“ genů je zatím funkční, ale i tady medicínský pokrok omezuje účinek genů snižujících fertilitu.

Dojem, že fertilita v „bohatých“ zemích klesá v důsledku nahromadění nepříznivých faktorů, vnitřních i vnějších, je možná opodstatněná, avšak potřebné statistické údaje, které by takový názor podpořily, nejsou k dispozici. Problém je podobný globálnímu oteplování. Tam však vítězí víra v lidské zavinění při nárůstu faktorů, které nepříznivě ovlivňují podnebí.

Zastánci eugeniky jsou přesvědčeni, že přibývání „špatných“ alel v lidském genofondu by se nemělo nečinně přihlížet, a pokud budou k dispozici všeobecně přijatelné důkazy, měli bychom se snažit takový trend zvrátit nebo alespoň zbrzdřit. Tento přístup, který se snaží omezit přenos patogenních alel do dalších generací (dnes již částečně akceptovaný), je základem již zmíněné negativní eugeniky.

Mnohem méně snesitelné je pro většinu lidí pomyšlení na aktivní zasahování do lidského genofondu – což je cílem pozitivní eugeniky. Cest, kterými by se pozitivní eugenika mohla ubírat, je dnes mnoho a stále přibývají. Nejsou to pouze metody „genové terapie“, které zákonně omezujeme na takové úpravy genomu, které nejsou přenášeny do dalších generací. Ačkoliv jsme již většinou překonali obavy z potravin připravených z geneticky upravených rostlin a zvířat a chystáme se k zásahům do lidského genomu, nechceme příliš riskovat. S nepovedenými pokusy na rostlinách a zvířatech jsme smířeni, jde o přirozenou a nezbytnou součást výzkumu. Máme sice již geneticky modifikované organizmy (GMO), které můžeme považovat za úspěšné výsledky výzkumu, avšak zatím se ještě příliš málo vyznáme ve funkcích genů, v jejich vzájemných vztazích, a zvláště pak nechápeme význam všeho ostatního, čeho je v genomu většina, ale za geny to nepovažujeme. Zmínit se o pokusech na lidech, s cílem získat geneticky modifikované osoby, které by takto získané vlastnosti mohly přenášet na své potomky, může leckdo považovat za kacířství, nicméně neměli bychom být pokrytečtí a popírat existenci něčeho, co již dnes, a nejen v medicínských vědách, běžně existuje. Každý nový lék musí nakonec projít klinickými zkouškami, což není nic jiného než pokusy na člověku. Ovšem léky na rozdíl třeba od různých zákonů nebo nařízení, musely již

před klinickým zkoušením projít celou řadou náročných zkoušek, které měly ověřit jejich neškodnost.

Mezi pozitivní eugenické metody zařazuje John Glad i klonování, dosud zásadně odmítané. Nejspíš proto, že jsme si vědomi špatných vlastností současného člověka a jeho neobyčejné schopnosti vše zneužít.

Důvodem, proč je pomýšlení na tuto stránku eugeniky tak nepřijemné, je asi ve zkušenosti. Nejen příroda, ale i lidské snažení se posunuje vpřed procesem, který označujeme jako pokus a omyl, i když se může zdát nevhodný. Pokud se někdy rozhodneme eugenické přístupy použít,

budeme se bohužel asi muset i s tímto faktem smířit. Čím méně toho víme, tím více omylů bychom se asi dopustili. Jde o to najít únosnou a přijatelnou míru. Historie medicíny nás však učí, že některé její velké pokroky, byly na svém počátku také spíše pokusy na člověku, občas i neúspěšnými.

V závěru své publikace se John Glad věnuje proveditelnosti eugenických zásahů do života lidské společnosti a možnosti oživení eugenického hnutí v podobě sociální síly. Jediná užitečná otázka, kterou si můžeme z tohoto hlediska položit je, zda jsme již pro uznání a realizaci eugeniky dost vyspělí. S omezováním individuální

svobody v zájmu „většiny“ máme smutné zkušenosti, i když chápeme, že z medicínského hlediska bylo a je někdy nezbytné.

Každý pokrok je vždy spojen s určitými ztrátami, ne všechny cesty vedou přímo k zářným zítřkům, řada z nich je slepých. Smutnou zkušeností také je, že veřejné mínění je snadno ovladatelné a jednou z nejúčinnějších sil, které na ně působí, je strach, zvláště strach z neznámého. Právě proto si můžeme položit otázku: „Budeme patřit mezi GMO?“

*Radim Břička
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2*

**Záhejský, J.
ZEVNÍ DERMATOLOGICKÁ
TERAPIE A KOSMETIKA
POHLEDY KLINICKÉ
A FYZIOLOGICKÉ**

*Praha, Grada Publishing, 2006, s. 133,
cena uvedena. ISBN 80-247-1551-1.*

Když jsem po dvaceti letech bloudění po kožních střediscích dostal po sametové revoluci ve svých třiašedesáti letech dermatovenerologickou katedru IPVZ v Praze, byl jsem naplněn spoustou odhodlání, z nichž mě brzy osvobodili ti, kterým se podařilo projít komunistickým bludištěm bez ztráty kytičky. Tehdy mě můj dobrý kamarád z pražské YMCY profesor Danda s gratulací pozdravil s tím, že je to doba vhodná nejméně pro napsání životopisu. Protože takový literární útvar by se neobe-

šel bez nepublikovatelných výrazů, snadno jsem od takové perspektivy upustil. Naštěstí byli však jiní, kteří dokázali své životní zkušenosti zapsat, a tak vykompenzovat četné neumětelské pokusy o odbornou výchovu. Jedním takovým zachráncem nesocialistické tváře medicíny byl a ještě je profesor brněnské univerzity Jiří Záhejský.

Vzepřel se všem nástrahám stáří a dal dohromady knížku o své celoživotní lásce, o kožní bariéře. Jeho knížka na začátku popisuje nejen funkční vlastnosti hlavní ochranné části lidského těla – 2 m² kůže – ale také interakce zárodečných listů, a to rovněž jako srovnávací pojednání. Zdůrazňuje kůži a její léčení jako náhradní bariérový systém a rozbírá četné možnosti kombinace extern, zejména emulgátorů, které vedou přímo do sféry kosmetiky. Přitom nezapomíná ani na jeden z významných úkolů dermatologie, což jsou možnosti ino-

vace bariéry v pracovních postupech. Není pomínuto ani nebezpečí solárních poruch, které jsou v současnosti velice nebezpečné. Citovaná literatura postihuje rozsáhlé spektrum publikací od 70. let minulého století až do současnosti – citace jsou jak zahraniční, tak i domácí. V předmluvě bratislavský profesor Buchvald zdůrazňuje význam publikace v každodenní praxi. Musím dodat, že stejně významná je knížka i pro výuku mediků a atestantů, zejména v dnešní době, kdy jedinou obrázkovou učebnicí je, bohužel, příliš drahá, ale skvělá Dermatovenerologie Vlašínova. Snad je to dost charakteristické pro současnost, že těžiště dobré výuky se přesouvá pomalu, ale zřetelně do moravského Brna. Jako Pražák to konstatuji s těžkým srdcem.

*Pavel Barták
Šrobárova 50, 100 00 Praha 10*

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

UPOZORNĚNÍ PRO AUTORY

Níže uvedené Pokyny pro autory se v některých bodech liší od pokynů dříve uveřejňovaných, zejména upozorňujeme na nutnost přiložit k článkům typu původní práce a vyšetřovací metody anglický překlad. Žádáme autory, aby pokynům a přípravě rukopisů věnovali zvýšenou pozornost.

Pokyny pro autory

Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Pokud si přeje autor článku uveřejnit dedikaci grantu, výzkumnému záměru apod., zašle redakci spolu s rukopisem vyplněný formulář objednávky k publikaci práce. Formulář lze nalézt na domácí stránce ČLČ (). Na objednávku je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. Příslušná částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez přiložené objednávky nebudou redakcí posuzovány a autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak redakce objednávku neobdrží, bude rukopis autorovi vrácen.

Bližší informace Vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 258 (Marcela Havlíková), fax: 224 266 226, e-mail: havlikova@cls.cz.

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Časopis lékařů českých je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním. Tím se liší od úzce oborově profilovaných časopisů odborných společností. Je časopisem vědeckým, publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kazuistiky, články o pre- i postgraduálním vzdělávání lékařů, odpovědi na odborné dotazy čtenářů aj.

Tyto Pokyny pro autory jsou v souladu s „Jednotnými požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech“ (3. revize, 1988, „Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals“ publikovanými v plném překladu v Čas. Léč. čes., 2000, 139, s. 31.

OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze rukopis, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí.

Rukopisy zasílejte v originálu a jedné kopii formátu A4. **Přiložte tabulky, obrázky, fotografie i seznam použité literatury a celý text včetně příloh na CD nebo disketě 3,5“ (Word 6.0/95 a vyšší verze, typ písma Times New Roman, velikost 12, řádkování 1,5).** Text, který má být zvýrazněn, podtrhněte souvislou čarou, text, který má být kurzívou, podtrhněte vlnovkou. **Text v elektronické podobě graficky neupravujte!**

Redakce netrvá na „Imprimatur“ vedoucího pracoviště; jeho udělení ponechává na zvyklostech pracoviště. **K originálu rukopisu přiložte prohlášení podepsané všemi uvedenými autory,** že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění, a dále **prohlášení, že autoři souhlasí s bezplatným a časově neomezeným zveřejněním jejich článku na internetu.**

Práce musí být formulovány s konečnou platností.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit, eventuálně doplňovat text. Korekturu je nutné provést podle platných korektorských značek (ČSN 88 0410), a to nejlépe výraznou (barevnou) tužkou. **Korektury vracejte obratem, nejpozději však do 8 dnů od data odeslání z redakce.** Na pozdější autorské korektury nemůže být z časových důvodů brán zřetel.

Pro urychlení komunikace uvádějte prosím svoji e-mailovou adresu a telefonní číslo.

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (Système international de Unités). Hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

NÁZVY LÉČIV

U léčivých specialit je nutné vedle výrobního názvu uvést i generický název.

ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. **V nadpisu a souhrnu zkratky nepoužívejte.** Seznam zkratek v abecedním pořádku s vysvětlením přikládejte na zvláštním listu.

TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být na zvláštním listu, číslována arabskými číslicemi, s popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. **Číslo tabulky musí být uvedeno na příslušném místě v textu.**

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. **Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel zpracované pro jednobarevný tisk. Fotografie, obrázky, grafy a schémata dodejte na disketě 3,5“, CD, zip nebo jaz, ale veškerá dokumentace musí být zaslána i v papírové podobě.** Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. MACEK1.tif).

U mikrofotografií musí být uveden způsob barvení a zvětšení. Každou ilustraci označte na rubu jménem autora a počátkem názvu práce a označte horní okraj obrázku. Jménem autora a názvem práce označte i médium (disketu, CD...). **Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta.**

Možnosti **barevné reprodukce** jsou v časopisu omezeny. Časopis přešel na systém úhrady barevných reprodukcí. V rukopisech předkládaných k publikaci je nutné přesně vyznačit, **kteří obrázky mají být barevné,** a připojit **písemný souhlas s platbou.** Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. **Barevné strany** bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, **si hradí autoři sami.** Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.

KLÍČOVÁ SLOVA

Tři až deset klíčových slov uveďte pod souhrnem/abstraktem. Užívejte termínů/hesel z Index Medicus (tezaurus MeSH).

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. **Citace jsou sestaveny v pořadí, v jakém se vyskytují v textu, nikoliv řazeny abecedně.** V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1).

Vyhýbejte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“, „ústní sdělení“ a „osobní informace“. Správnost odkazu (citace) by měla být ověřena. Při citacích **upřednostňujte domácí autory a publikace** před zahraničními.

Příklady citací monografické publikace (1), příspěvku v monografické publikaci (2), ve sborníku (3), článku v časopisu (4):

1. **Haškovcová, H.:** Informovaný souhlas. Praha, Galén, 2007, 104 s.

2. **Máček, M.:** Stárnutí a tělesná aktivita. In: Kalvach, Z., Zadák, Z., Jirák, R. et al.: Geriatrie a gerontologie. 1. vyd. Praha, Grada Publishing, 2004, s. 153–164.

3. **Dunovský, J.:** Umluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech, České Budějovice, Zdravotně sociální fakulta JU, 2003, s. 5–15.

4. **Gürlich, R., Novotný, J., Stríž, I. et al.:** Riziko vzniku malignity po orgánové transplantaci. Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 597–600.

POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

Materiály (schémata, obrázky, grafy aj.) převzaté z jiných pramenů/publikací mohou být publikovány pouze s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají příslušné autorské/nakladatelské právo (copyright ©). Vyžádejte si svolení i od autorů prací v tisku, nepublikovaných dat, příp. osobního sdělení. Písemné potvrzení o svolení přiložte k rukopisu.

ETICKÉ ASPEKTY

Je-li referováno o pokusech na lidech, přiložte čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místní etickou komisí. **Zásadně neuvádějte na ilustrujícím materiálu jména nebo iniciály nemocných nebo nemocniční či protokolová čísla.** U pokusů na zvířatech uveďte, zda byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální používání zvířat, nebo přiložte čestné prohlášení o souhlasu místní etické komise.

KONFLIKT ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil.

Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují.

Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci svěřeny, budou drženy v tajnosti.

FORMY PUBLIKACÍ A JEJICH ROZSAH

Přehledový článek

Maximální rozsah 10 stran textu, tj. 2500 slov, 40 citací, 4 kusy libovolných ilustrací, pokud redakce nerozhodla jinak.

Aktuální téma, Původní práce, Speciální sdělení, Vyšetřovací metody

Maximální rozsah textu 10 stran, tj. 2500 slov, 6 tabulek, 40 citací, 4 ilustrace.

Farmakoterapie, Kazuistika, Lékařská etika, Dějiny lékařství, Vzdělávání

Maximální rozsah 8 stran, tj. 2000 slov, 30 citací, 4 ilustrace.

Komentáře

Maximální rozsah 4 strany, tj. 1000 slov, 5 citací.

Zprávy ze sjezdů a konferencí

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov; u světových sjezdů 3 strany, tj. 750 slov.

Recenze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov.

Dopisy redakci, Diskuze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov, 5 citací.

Zprávy, Osobní zprávy

Maximální rozsah 1,5 strany.

Maximální rozsah 2,5 strany + fotografie. Jubilea významných osobností (pouze 60, 70, 80, 90 let).

Otázky z praxe

Maximální rozsah půl strany, bez citací.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

Aktuální téma, Přehledový článek, Farmakoterapie, Kazuistika, Speciální sdělení

Titulní strana:

krátký, výstižný název práce,
zkratka jména, příjmení autora/ů,
úřední název pracoviště.

Souhrn: 2x (1x česky, 1x anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov) bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

Vlastní text. Seznam použitých zkratk. Literatura. Poděkování.

Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

Původní práce, Vyšetřovací metody

Titulní strana:

krátký, výstižný název práce,
zkratka jména, příjmení autora/ů,
úřední název pracoviště.

Strukturovaný abstrakt: 2x (1x česky, 1x anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov).

Části abstraktu:

Východisko: 2–4 věty charakterizující stav problému, 2–3 věty udávající cíl práce.

Metody a výsledky: charakteristika sledované skupiny, použité metody. Nejvýznamnější výsledky, vyjádřené numericky s udáním statistické významnosti.

Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

Vlastní text, metody, výsledky, diskuze. Seznam použitých zkratk. Literatura.

Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Všechny rukopisy typu původní práce a vyšetřovací metody jsou od 1. ledna 2008 redakcí přijímány pouze s anglickým překladem, který dodá autor. Článek v angličtině podléhá stejným požadavkům recenzentů jako článek v češtině a po proběhlém recenzním řízení a příp. úpravách bude uveřejněn v anglické mutaci časopisu na internetu. Redakce překlady nezajišťuje, vyhrazuje si však právo nekvalitní překlad vrátit autorovi k přepracování.

Zprávy ze sjezdů, Dějiny lékařství, Dopisy redakci, Diskuze

Titulní strana:

krátký, výstižný název práce,
zkratka jména, příjmení autora/ů,
úřední název pracoviště.

Vlastní text, celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

Pod seznam použité literatury se uvádí informace o případné podpoře grantem (plný název agentury a číslo grantu), dále přesná adresa pracoviště i bydliště a rodné číslo prvního autora.

Každý rukopis je hodnocen redakcí a prochází zdvojeným recenzním řízením. Nepřijatá práce jsou na vyžádání vráceny zpravidla do 3 měsíců.

Redakce nepřijme práce:

kteřé neodpovídají uvedeným požadavkům,
kteřé byly nepříznivě posouzeny recenzenty,
jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala,

není-li v záměru redakce a posláni časopisu danou problematiku publikovat,

pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu:

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

e-mail: horak@fnkv.cz

LAUREÁTI NOBELOVY CENY

SIR ALEXANDER FLEMING

(1881–1955)

Těžko bychom našli dalšího laureáta Nobelovy ceny, který by se těšil stejné obecné známosti, popularitě a nesouměřitelným zásluhám o zdraví veškeré populace. Alexander Fleming, Sir, laureát Nobelovy ceny za medicínu a nositel přebohatého soupisu ocenění, titulů a čestných univerzitních hodností se narodil 6. srpna 1881 v drsném kraji severního Skotska jako syn statkářů. Dětství prožil spolu se svými sourozenci ve hrách, domácích pracích a sportování. Školní výuky se mu dostávalo zpočátku ve venkovské jednotřídce, kterou navštěvoval již od svých pěti let. Později přešel na školu v Darvelu, kam docházel čtyři míle ráno i večer denně pěšky. Zde si také při klukovské potyčce o přestávce ve třídě zlomil nos, a poněvadž nebyl včas lékařsky ošetřen – nic ho prý nebolelo – získal tzv. „boxerský nos“, který se stal výrazným rysem jeho tváře. Darvelskou školu ukončil ve dvanácti letech a rodina rozhodla o jeho dalším vzdělání – přešel do akademie v Kilmarnocku v rodném hrabství. Železniční stanice, kde mohl nastoupit do vlaku a přejet z Lochfieldu do Kilmarnocku, byla vzdálená 10 kilometrů, které musel každý pátek večer a pondělí ráno zdolávat i se zavazadlem pěšky. Později řekl: „To mě udržovalo v dobré kondici a velmi mi to prospívalo.“ Na akademii rád vzpomínal a získal zde podle vlastního vyjádření základ ke studiu přírodních věd. Dnes se možná můžeme pozastavit nad tím, nakolik to mohla být opravdu dobrá průprava k dalším studiím: Ve třídě jich bylo asi šedesát a v jednom školním roce se studovaly vždy zároveň pouze dva předměty. Byla to anorganická chemie, magnetismus a elektřina, nauka o teple, světle, zvuku a základy fyziologie. Po dvou letech přešel Alexander do Londýna, kde se zapsal na Polytechnic School na Regent Street. Navštěvoval zde její obchodní oddělení.

Když mu bylo sedmnáct let, vypukla v Africe Búrská válka, která po počátečních nezdarech vzedmula vlnu britského vlastenectví. Tři bratři Flemingové se dobrovolně zapsali do výlučně skotského pluku London Scottish. Ale do expedičního sboru se přihlásilo tolik dobrovolníků, že nakonec Alexander zůstal v Anglii stejně jako jeho bratři.

Po smrti strýce Johna zdědil Alex 250 liber, na tehdejší dobu značnou částku. Rozhodl se studovat medicínu, což mu

i celá rodina schválila. V Anglii bylo v té době studium medicíny zcela jinak organizované než na soudobých univerzitách střední Evropy. Každá nemocnice měla vlastní lékařskou fakultu (v Londýně oné doby bylo dvanáct nemocnic, tudíž dvanáct lékařských fakult), která měla právo přijímat studenty i bez absolventského vysvědčení ze střední školy. Studenti mohli získat zvláštní diplom, tzv. *conjoint*, který jim umožňoval provozování lékařské praxe, ale nedovoloval přístup k vyšším univerzitním hodnostem. Fleming, který neměl ani imatrikulaci, doháněl střední školu soukromými hodinami a přihlásil se do Seniors College of Preceptors. V červnu roku 1901 školu ukončil se skvělým výsledkem: Dostal první cenu z celého Spojeného království. Pak si už mohl vybrat studium medicíny a celkem náhodně, podle oblíbeného sportu, ve kterém vynikal – vodního póla – zvolil studium při nemocnici Saint Mary. Imatrikulaci zkoušky pak složil v roce 1902 v Londýně.

Život na chudém skotském venkově, namáhavé cesty do škol a za vzděláním, pěstování v Anglii u studentů vysoce ceněného sportu – to vše formovalo již v základech jeho povahu, která se vyznačovala klidným, zamklým temperamentem, vrozenou skromností a bezměrnou pracovitostí. Bystrá inteligence, vytrvalost, píle a neuhastitelná vědecká žízeň byly nutnými předpoklady jeho úspěchu. K tomu všemu se připojil i pozitivní vliv bohyně Fortuny, jež – jindy tak vrtkavá – přispěla Flemingovi i notným dílem štěstí.

Roku 1906 začal pracovat v inokulačním oddělení nemocnice Saint Mary pod vedením už tehdy známého bakteriologa Almontha Wrighta. Předtím se chtěl věnovat chirurgii a místo získané v inokulačním oddělení prof. Wrighta, za které vděčil paradoxně výborným výsledkům ve sportu (konkrétně ve sportovní střelbě), bylo jeho „životní klikou“. Sám později napsal: „Málokomu se poštěstí pracovat po boku velkého mistra, ale mně to osud dopřál.“

Bakteriologická laboratoř byla tehdy finančně velmi mizerně dotovaná. Materiální vybavení bylo primitivní: několik Petriho misek, zkumavky, skleněné rourky, mikroskop, sterilizátor a inkubátor. Fleming si musel sám sestrojovat některé přístroje a jinak pracoval jen s několika zkumavkami a kapilárami. Celé oddělení se skládalo ze dvou nepřilíš velkých místností, kde působil profesor a jeho asistenti a kde v té době již velice slavný a uznávaný Almroth Wright vykonával i část své lékařské praxe. Měl totiž v té době rozsá-

lou klientelu z bohatých společenských vrstev a honoráře, které velkoryse věnoval z velké části na svou laboratoř, mu dovolávaly udržovat a zásobovat výzkum. Ale protože laboratoř měla dobré výsledky a podařilo se jí najít metodu detekce tuberkulózy ve velmi raném stadiu, byla už rok po přijetí Alexandra Fleminga rozšířena a brzy potom začala získávat i pravidelné příjmy za prodej očkovacích látek, sér, antitoxinů a opsoninů. Platy asistentů však byly velmi malé nebo žádné, a tak si museli vydělávat i soukromou lékařskou praxí. Stejně tak i Fleming: Závěrečné lékařské zkoušky složil v roce 1908 a mimo práce v laboratoři působil jako lékař v nemocnici Saint Mary a v ordinaci profesora Freemana, spolupracovníka Almrotha Wrighta. Během několika let se stal respektovaným lékařem. Později řekl o svém tehdejší vědeckém životě: „Intelektuální velikost nevytvářejí mramorové sály, ale pouze duše a mozek výzkumníka.“

Jako lékař působil i během první světové války. Almroth Wright byl totiž jmenován plukovníkem a odvelen do Francie. Vzal s sebou několik lidí, mezi nimi i Fleminga. Všichni stále pracovali na bakteriologickém výzkumu a dospěli k významným výsledkům, které se koncem války a brzy po ní prosadily a přispěly v boji proti infekci i k rozvoji chirurgie. (Např. poznatek, že antiseptické prostředky používané ke sterilizaci nástrojů nemají žádný účinek, poněvadž nejsou schopné hubit bakterie a v určitých případech i napomáhají jejich množení.)

Po návratu do Anglie po skončení války začal Fleming znovu pracovat v bakteriologické laboratoři při nemocnici Saint Mary. V roce 1922 objevil lysozym. Byl to významný objev, který poukázal na úplně nový a velmi důležitý aspekt obrany organismu. Lysozym je přirozený antiseptický prostředek a první obrana buňky proti mikrobům. Nesčetné pokusy prováděné s různými sekrety lidského organismu (slzy, sliny, hlen, moč, krev atd.) jej potvrzovaly. V prosinci roku 1921 oznámil svůj objev i své závěry ve vlivné a tradiční společnosti Medical Research Club, ale jeho poznatky byly přijaty s nedůvěrou, naprostým chladem a nezájmem. Ani později, kdy uveřejnil dalších pět studií (spolu s dr. Allisonem) o účincích lysozymu a opět se setkával s nepochopením, nepřestal studovat a zkoušet účinky antiseptik na leukocyty. Uznání se dočkal až za osm let po uveřejnění objevu: V roce 1930 na prvním mezinárodním mikrobiologickém kongresu belgický vědec Jules Bordet ve své zahajovací

řeči uznal a vysoce ocenil všechny dosa-
vadní Flemingovy studie o lysozymu.

Daleko známější než objevení lysozymu je objev penicilinu z roku 1928, k němuž došlo částečně náhodou, kdy se na nedostatečně vymyté Petriho misce usadila na agaru plíseň. Ale kdyby nebylo předchozích patnácti let pilné výzkumné práce a usilovného hledání, nebylo by zřejmě k objevu došlo. Je známé, že náhoda přeje pouze připraveným. Historie objevu penicilinu je lékařské obci důvěrně známá, proto se zde – v lékařském odborném časopisu – nechci o ní jakožto laik rozepisovat. Je však třeba stále připomínat, že šlo o neskutěčně důležitý objev, který zachránil životy milionů lidí, otevřel nové perspektivy v rozvoji lékařských věd a stočil jejich další vývoj na nové cesty.

Nastalo období pokusů a hledání. Zázračná plíseň byla objevena, ale bylo třeba ji pěstovat, množit a snažit se izolovat čistý penicilin. Izolace se podařila až v květnu roku 1940 oxfordskému chemikovi, uprchlíku z nacistického Německa, Ernstu Chainovi a jeho příteli a spolupracovníku, biochemikovi Howardu Floreymu. Penicilin začal být testován nejprve na laboratorních zvířatech, o rok později (v roce 1941) na prvních čtyřech pacientech. Stručně řečeno, z těchto čtyř pacientů první zemřel na nedostatečné zásoby penicilinu, druhý na jiné komplikace a dva

se podařilo vyléčit. Vyvstala důležitá otázka: Kdo a kde začne penicilin vyrábět ve velkém? Farmaceutické firmy v Anglii, zcela zaneprázdněné válečnými dodávkami neprojevily zprvu ke své škodě žádný zájem. Howard Florey proto odcestoval do USA a posléze získal zájem tří amerických firem, které začaly penicilin průmyslově vyrábět.

V roce 1943 byla průmyslová výroba penicilinu zahájena i ve Velké Británii a v květnu téhož roku odjel Florey do severní Afriky k armádě generála Montgomeryho, kde testoval účinky nového léku při léčbě infikovaných střelných zranění. Mimořádný úspěch medikamentu ze „zázračné plísně“ vyvolal rozvoj farmaceutického průmyslu. Od června roku 1944 byly již zásoby průmyslově vyráběného penicilinu tak veliké, že dovolily léčit všechny vojáky spojeneckých armád. Penicilin se projevil jako bezprecedentně účinný lék proti většině kůků vyvolávajících hnisavá onemocnění stejně jako proti gonokokům, meningokokům, pneumokokům, bacilům antraxu, difterie, syfilidy a tetanu.

V červenci roku 1944 udělil Flemingovi anglický král šlechtický titul: bakteriolog z laboratoře při nemocnici Saint Mary se stal Sirem Alexandrem Flemingem.

V roce 1945 získali Fleming, Flory a Chain za objev penicilinu Nobelovu cenu. Pro Fleminga následovalo období

mnoha poct, veřejných projevů, udělování cen, hodností, medailí, čestných občanství a také namáhavých cest do zahraničí. Napsal o sobě: „Za poslední rok se mi život trochu ztížil.“ Neúnavně jezdil po světě, přednášel na kongresech, univerzitách a v učených společnostech, vedl vyčerpávající, únavný život. Práci v laboratoři však až do své smrti neopustil.

Skromný, mlčenlivý, uzavřený a nesmírně pracovitý Sir Alexander Fleming zemřel 11. března 1955. Je pochován v chrámu sv. Pavla v Londýně, což je významná pocta vyhrazená pouze několika velmi slavným Angličanům. Jeho jméno je nepochybně zapsáno mezi jmény dobrodinců lidstva.

Literatura:

1. **Maurois, A.:** La vie de Sir Alexander Fleming. Paris, Hachette, 1959.
2. **Porter, R.:** Největší dobrodín lidstva. Praha, Prostor, 2001.
3. http://cs.wikipedia.org/wiki/Alexander_Fleming

*prof. PhDr. Milada Říhová, CSc.
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků
1. LF UK
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha
e-mail: milada.rihova@lf1.cuni.c*



*Kdo nosí v srdci katedrálu,
kterou chce postavit,
je už vítězem.*

A. DE SAINT-EXUPÉRY