

ČASOPIS LÉKARŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 148
2009, č. 3, s. 109–148
CLC EAL 148 (2)
109–148 (2009)

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

ROČNÍK 148/2009, č. 3

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 Blahoš, 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 ÚVN
U Vojenské nemocnice 1/200, 169 02 Praha 6

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

Prof. MUDr. Jan 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
Švýcarsko

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 kardiologicko-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

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

Prof. PhDr. Milada Říhová, 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.
1. 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	Vybrané souhrny	141
<i>Holčík J.</i> Nepodceňujeme důležitost dobré koncepční práce a kompetentního řízení zdravotnictví	Sjezd	
	<i>Záhumenský J.</i> Konference Sekce infekčních nemocí v gynekologii a porodnictví České gynekologicko-porodnické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně ...	142
Přehledové články	Zprávy	144
<i>Tvrzická E., Staňková B., Vecka M., Žák A.</i> Mastné kyseliny 2. Fyziologický a klinický význam	Knihy	140, 143
<i>Límanová Z.</i> Šedá eminence v medicíně – štítná žláza: 2. část	Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	146
<i>Trupar E., Brychta P.</i> Přehled chirurgické léčby vitiliga	Laureáti Nobelovy ceny	
Kazuistika	<i>Čech P.:</i> Werner Forssmann a Dickinson Woodruff Richards ...	147
<i>Hozáková-Lukáčová L., Kolářová L., Rožnovský L., Hiemer I., Denemark L., Čuřík R., Dvořáčková J.</i> Alveolární echinokokóza – nově se objevující onemocnění?		
Vyšetřovací metody		
<i>Gojová L., Jansová E., Pouchlá S., Fajkusová L.</i> Zavedení DNA čipu do molekulární diagnostiky Wilsonovy choroby		137

CONTENTS

(No. 3, 3rd Marz 2009) Journal of Czech Physicians

Topic	Selected Abstracts	141
<i>Holčík J.</i> Let us not underestimate the importance of good long-term programming and competent administration of health care	Congress	
	<i>Záhumenský J.</i> Conference of the Society of Infectious diseases in Gynaecology and in Obstetrics of the Czech Gynaecological and Obstetrical Society of the Czech Medical Society of J.E. Purkyně	142
Review Articles	News	144
<i>Tvrzická E., Staňková B., Vecka M., Žák A.</i> Fatty acids – 2. Clinical and physiological significance	Books	140, 143
<i>Límanová Z.</i> The thyroid gland-running the show behind the scenes – 2.nd part	Instruction to the Authors	146
<i>Trupar E., Brychta P.</i> Perspectives of surgical treatment of vitiligo	Nobel Prize Laureates	
Case report	<i>Čech P.</i> Werner Forssmann a Dickinson Woodruff Richards ...	147
<i>Hozáková-Lukáčová L., Kolářová L., Rožnovský L., Hiemer I., Denemark L., Čuřík R., Dvořáčková J.</i> Alveolar echinococcosis – a new emerging disease?		
Examination methods		
<i>Gojová L., Jansová E., Pouchlá S., Fajkusová L.</i> Introduction of DNA microarray in molecular diagnostics of Wilson disease		137

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2009

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 Pressegrasso, a.s. oddelenie inej formy predaja - P.O. BOX 183,
Vajnorská 137, 831 04 Bratislava, tel.: 02/444 588 21, fax: 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk.

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1224 Kč (55,32 €), jednotlivé číslo 102 Kč (4,61 €).

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 Spalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP,

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 25. 2. 2009. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČLS JEP.

Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučně 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 fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických

nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Aktuální téma

Nepodceňujme důležitost dobré koncepční práce a kompetentního řízení zdravotnictví

Holčík J.*

Masarykova univerzita Brno, Lékařská fakulta, Ústav sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví

SOUHRN

Začátky sociálního lékařství lze nacházet již v 18. a 19. století v teoretické práci věnované otázkám řízení zdravotnictví. Nejprve byla zřízena tzv. „státní medicína“. Začátky sociálně-lékařského myšlení, které byly motivovány průmyslovou revolucí a rostoucími sociálními rozdíly, vedly začátkem 20. století k prvním pokusům ustavit sociální lékařství jako samostatný lékařský obor. Do historie sociálního lékařství v Československu se zapsaly zejména tyto osobnosti: prof. František Procházka, prof. František Hamza, prof. Hynek Pelc a prof. Adolf Žáček. Hlavní motivací kvalitativních změn sociálního lékařství v Československu po roce 1989 byly obrovské politické, ekonomické a sociální změny, dokumenty Světové zdravotnické organizace a evropská zdravotní politika. Současná zdravotní politika přináší nové možnosti, výzvy i problémy. Ve větší míře by měla být využívána dlouhodobě orientovaná koncepční práce vycházející z humánních hodnot. Adekvátní profesionální dovednosti jsou pro řízení zdravotní péče nepostradatelné. Článek podává stručnou informaci o práci Společnosti sociálního lékařství a řízení péče o zdraví České lékařské společnosti J. E. Purkyně.

Klíčová slova: sociální lékařství, řízení zdravotnictví, zdravotní politika, reforma zdravotnictví.

SUMMARY

Holčík J. Let us not underestimate the importance of good long-term programming and competent administration of health care

The origin of Social Medicine is in the theories on the health services in the 18th and 19th centuries. The first step was establishing so-called State Medicine. Socio-medical thinking, the beginnings of which were determined by the process of the industrial revolution and the increasing social differences, led at the beginning of 20th century to the first attempts to establish Social Medicine as a separate medical discipline. In the history of Social Medicine in the Czech Republic the important personalities were mainly professors František Procházka, František Hamza, Hynek Pelc, and Adolf Žáček. The main motivation of qualitative changes of Social Medicine in Czechoslovakia after 1989 were great political, economic and social changes, documents of the World Health Organization and the European health policy. Present health care reform brings new opportunities, challenges, and problems. As a tool of its implementation a long-term programming based on human values should be used in a larger scale. The adequate professional skills in health care administration are indispensable. Article presents concise information on the work of the Society of Social Medicine and Health Care Administration of the Czech Medical Society of J. E. Purkyně.

Key words: Social medicine, health care administration, health policy, health care reform.

Ho.

Čas Lék čes 2009; 148: 111–115.

ÚVOD

Už v 18. století Johann Peter Frank (1745–1821) poukázal na úzkou závislost zdraví lidí na sociálních poměrech (1). Stavěl přitom na poznatcích mnohem starších, poukazujících na vliv životních podmínek lidí na jejich zdraví i na obsah a výsledky péče o zdraví v celé společnosti. Postupně si rostoucí počet lékařů uvědomoval, že nestačí pečovat jen o jednotlivé pacienty, ale že je důležité si všimnout i úrovně, struktury a vývoje zdravotního stavu celé populace.

Znamená to, zajímat se o vše, co souvisí se zdravím lidí. Důležití jsou samozřejmě především lidé s jejich záměry, sny i nadějemi a další okolnosti, které motivují jejich jednání. Podstatné jsou i podmínky, ve kterých lidé žijí, hrají si, pracují i odpočívají a které výrazně ovlivňují jejich zdravotní osud.

Užitečné je rovněž věnovat pozornost cílům, metodám i výsledkům široce pojímaného systému péče o zdraví, jehož odborná část je zdravotnictví, které poskytuje zdravotnické služby. Přínos zdravotnictví je podmíněn mnoha okolnostmi. Do značné míry závisí na systematické odborné přípravě

* Pozn. redakce: Autor je vedoucí pracovní skupiny pro studium zdravotního stavu obyvatelstva ustavené při předsednictvu ČLS JEP, předseda výboru Společnosti sociálního lékařství a řízení péče o zdraví ČLS JEP a přednosta Ústavu sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví LF MU v Brně.

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.
Ústav sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví LF MU
Komenského náměstí 2, 662 43 Brno
e-mail: jholcik@med.muni.cz

řídících pracovníků, na jejich kvalifikaci i na jejich kompetentním rozhodování. Špatná rozhodnutí mohou vést k dalekosáhlým škodám zdravotním i ekonomickým.

Zájem o životní podmínky lidí i o organizační okolnosti péče o zdraví našel svůj výraz v mnoha medicínských oborech. Ochranou a tvorbou zdravého životního prostředí a zdravým životním stylem se zabývá zejména hygiena a preventivní lékařství. Obor sociální lékařství a veřejné zdravotnictví se věnuje zdraví lidí, metodickým otázkám péče o zdraví populace a systému zdravotnictví.

Základní otázky, které jsou jádrem sociálního lékařství, jsou tři: Jaké je zdraví lidí? Proč je takové? Co se dá udělat pro jeho zlepšení? Metodickým východiskem je v tomto ohledu zejména statistika a epidemiologie, která se zabývá rozložením a determinantami stavů i událostí majících vztah ke zdraví v určených populačních skupinách a využívá výsledků tohoto studia ke zvládnání zdravotních problémů (2, 3).

Zmíněné tři otázky mají své pokračování. Nestačí vědět, jaké je zdraví, proč je takové a co se dá pro ně udělat. Je žádoucí si klást i politické, hodnotové a organizační otázky, které souvisejí s praktickou péčí o zdraví a využívají nabytých poznatků i zkušeností. Tato realizační fáze včetně organizačního řízení je doménou veřejného zdravotnictví.

Vydeme-li z historických pramenů, zjistíme, že důležitost řízení zdravotnické služby byla zřejmá nejprve v armádě (4). V mnohých válečných konfliktech nemoci způsobily více ztrát než vlastní bojové střety. Podcenit kvalitu řízení zdravotnické služby se nevyplácelo a velitelé to většinou věděli.

Při takovém typu řízení měl moc a „pravdu“ ten, kdo měl vyšší hodnost. Historicky vzato, zdravotnický organizátor nemusel mít vyšší kvalifikaci, mnohdy stačilo absolvovat kratší nebo delší kurz. Doložit svou spolehlivost a plnit rozkazy bylo důležitější než odborná kompetence.

Potřeba určité organizační struktury zdravotní péče byla zřejmá i v civilním životě. Proto byli už za Rakouska-Uherska lékaři školeni i v oblasti nazývané tehdy „Státní medicína“ (*Staatsmedizin*). Základem studia zmíněného oboru byly zákony, pravomoc úředníků jednotlivých stupňů a povinnosti lékařů, zdravotníků i občanů.

Dominance direktivního způsobu řízení a byrokratické metody rozhodování spočívající spíše na imperativu politické a ideologické poslušnosti než na výsledcích seriózních analýz a na uvážlivě stanovených cílech se v plné míře uplatnily v totalitních režimech 20. století.

VZNIK SOCIÁLNÍHO LÉKAŘSTVÍ

Podnětem pro vznik sociálního lékařství nebyly vojenské zkušenosti ani ambice vrchnostenské nadřazenosti. Populačně empirický přístup k poznávání zdraví lidí má své kořeny v 17. století v politické aritmetice Johna Graunta (1620–1674) a Williama Pettyho (1623–1687), kteří poukázali na potřebu soustavného sběru a hodnocení dat o obyvatelstvu a o zdravotní situaci jedinců i populačních celků.

Významným motivem pro rozvoj sociálně lékařského myšlení se stala alarmující zdravotní situace a strašlivé sociální podmínky, ve kterých živilo mnoho obyvatel v 18., 19. a začátkem 20. století. Městské obyvatelstvo chudinských čtvrtí ničila zejména tuberkulóza, která byla až do konce 20. let minulého století vedoucí příčinou smrti. Hrozivým sociálně-zdravotním problémem byl alkoholismus a pohlavní nemoci. Dětské infekční nemoci zabíjely až 25 % dětí v prvním roce jejich života a představovaly hrozbu i pro majetnější vrstvy.

Postupně se potvrzovalo, že sociální poměry výrazně přispívají ke vzniku nemocí a zhoršují jejich průběh. Dílčí léčebné úspěchy se nejednou obrátily vnůř, pokud se vyléčený nebo alespoň částečně zlepšený pacient vracel do původního prostředí. Dr. Alfřed Grotjahn, praktický lékař v Berlíně na začátku 20. století, formuloval díky svým rozsáhlým zkuše-

nostem základy sociální medicíny, a to ve formě sociální patologie a sociální hygieny.

První kroky sociálního lékařství byly v českých zemích spojeny se jménem docenta MUDr. Františka Procházky, kterému byla jeho habilitace z vnitřního lékařství rozšířena v roce 1909 na lékařství úrazové a sociální. Profesor Procházka se ve své další činnosti věnoval zejména „lékařství sociálně slabých“, posudkové činnosti a problematice zdravotního pojištění.

Nový impulz pro rozvoj sociálního lékařství přinesla práce profesora MUDr. Františka Hamzy (1868–1930), který založil v roce 1922 první Ústav sociálního lékařství v novém Československu na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně. Profesor Hamza proslul mimo jiné tím, že založil pro děti nemocné tuberkulózou Léčebný ústav v Luži u Košumberku. Jeho pojetí sociálního lékařství vycházelo z integrace zdravotní a sociální péče. Snažil se zakládat tzv. Lidové ústavy pro sociální péči zdravotní. Svě úvahy i záměry shrnul v monografii „Úvahy o sociální péči zdravotní“ (5). Zabýval se etikou i sociologií. Důležitou pozornost věnoval podmínkám bydlení v tehdejší Brně.

Domníval se, že v úzké návaznosti na klinickou medicínu zabývající se jednotlivými pacienty a jejich tělesnými orgány by měla být rozvíjena medicína sociální, resp. populační, která by se měla stát základem pro péči o zdraví ve správních geografických celcích a v sociálních skupinách, např. v organizacích, institucích i v rodinách.

Rychlý a relativně úspěšný rozvoj sociálního lékařství před druhou světovou válkou byl motivován širokou společenskou snahou o rozvoj demokracie, nárůstem poznatků v sociologii, zdravotnické statistice i epidemiologii. Nejvýznamnějším představitелеm takto orientované nové generace byl prof. MUDr. Hynek Pelc (1895–1942), který v roce 1937 vydal na svou dobu moderní učebnici sociálního lékařství (6).

SOCIÁLNÍ LÉKAŘSTVÍ V POVÁLEČNÉM ČESKOSLOVENSKU

Poválečný vývoj sociálního lékařství v Československu se neshodoval s vizionářskými představami profesora Hamzy. Tehdejší mocensko-politická situace vedla k nesporné dominanci ideologických dogmat importovaných ze Sovětského svazu.

Z jednostranné ideologické předpojatosti se klinická medicína snažila uniknout do úzké přírodovědecké orientace. Sociologický, etický, filozofický, metodický a nezávisle poznávací aspekt sociálního lékařství nezapadal do tehdejšího ideologického schématu. V roce 1953 byly ústavy sociálního lékařství na lékařských fakultách v Československu přejmenovány na ústavy organizace zdravotnictví.

Až v 60. letech minulého století se profesoru MUDr. Adolfovi Žáčkovi, DrSc. (1917) (po návratu z dvouleté práce ve Světové zdravotnické organizaci) podařilo prosadit, že se obor mohl vrátit ke svému původnímu názvu „Sociální lékařství“. Profesor Žáček tehdy připomínal, že má-li někdo správně organizovat a řídit, měl by o tom nejdříve něco vědět. Zdůrazňoval, že sociální lékařství je teoretickou a metodickou základnou rozvoje a řízení péče o zdraví i zdravotnictví.

Metodickým východiskem sociálního lékařství se stalo studium zdravotního stavu obyvatelstva, zdravotnická statistika a vědy o řízení spolu se systémovou analýzou. Náplň sociálního lékařství byla tehdy rozčleněna do tří základních oblastí, a to 1. studium zdravotního stavu populačních skupin, 2. studium vztahů mezi zdravím, nemocemi a společností a 3. studium problematiky zdravotnictví.

Výrazným přínosem se v 70. a 80. letech stala monografie prof. Žáčka věnovaná metodám studia zdraví a nemocí v populaci (7). Obor byl tehdy rozvíjen převážně jako akademická disciplína. Nespornou výhodou bylo, že se mohl opírat o výsledky některých zahraničních pracovišť a že mohl v rostoucí míře využívat obrovský intelektuální potenciál Světové zdravotnické organizace (SZO).

SOCIÁLNÍ LÉKAŘSTVÍ PO ROCE 1989

Zásadní politické, ekonomické a sociální změny, ke kterým došlo koncem 80. a zejména začátkem 90. let minulého století, přinesly oboru novou naději. Byly odstraněny mnohé bariéry spojené s dřívější politickou předpojatostí, začaly se rozšiřovat kontakty se zahraničními pracovišti, narůstal vliv nových sociálních okolností na zdraví lidí, zdravotnictví stálo před zásadní transformací.

Zdálo se, že se otevírají dveře k novému pojetí péče o zdraví založenému na poznání, že zdravotní problémy by neměly být řešeny převážně ve zdravotnických zařízeních, ale všude tam, kde zdraví vzniká a upevňuje se, tzn. v rodinách, školách a na pracovištích. Takové pojetí by přinášelo nové úkoly veřejné správě, zdravotní výchově, všem institucím a organizacím, sociálním skupinám i jednotlivým občanům.

Překonání jednostranné politické předpojatosti bylo spojeno s nadějí, že ideologická dogmata budou vystřídána rozvojem výzkumu a že „politické předpoklady“ tehdejších funkcionářů budou nahrazeny růstem kvalifikace nových řídicích pracovníků.

Skutečnost se však vyvíjela poněkud jinak. Převážily politické a ekonomické záměry. Do popředí se dostala decentralizace a privatizace provázená systémovou dezintegrací, a to včetně územního členění státu. Bylo zavedeno zdravotní pojištění potýkající se dosud s mnoha nedořešenými problémy.

Problematickým rozhodnutím ministerstva zdravotnictví byl v roce 1992 zrušen Ústav sociálního lékařství a organizace zdravotnictví, a to přesto, že se poměrně úspěšně transformoval, začal rozvíjet výzkum soustavy zdravotnických služeb (*health services research*) a produkoval slibné výsledky.

Teoretické, zdravotní a etické aspekty změn byly povětšinou odsunuty na druhou kolej. Rozšířila se iluze, že problémy transformace zdravotnictví vyřeší privatizace, konkurence, zavedení bodu a pojišťovny. Nebyla doceněna skutečnost, že zdravotnictví nemá jen ekonomické úkoly, ale i významné poslání humánní a sociální, že se jedná o citlivý sociální systém, jehož kvalita a výsledky dávají do značné míry smysl tehdejšímu politickému a ekonomickému změnám.

Název „Sociální lékařství“ přijímala oficiální místa jen s rozpaky. Představitelé oboru byli tehdy vyzváni, aby se název změnil na „Zdravotnický management“. Ze stejných důvodů, které vyslovil v 60. letech profesor Žáček, název oboru zůstal nezměněn.

Vývoj v 90. letech i na přelomu století dokládá, že pro řízení péče o zdraví jsou nezbytné relevantní informace, jejich kvalifikovaná analýza a adekvátní odborná příprava řídicích pracovníků. Významným přínosem bylo založení Školy veřejného zdravotnictví při Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví (IPVZ) v roce 1992. V roce 1994 získala škola akreditaci Evropské asociace škol veřejného zdravotnictví (ASPHER), na jejímž základě poskytuje mezinárodně uznávaný titul – *Master of Public Health*.

Pozoruhodný byl rovněž vývoj vztahu k SZO. Za minulého režimu byly její materiály přijímány s nedůvěrou, protože nestavěly na ideologických dogmatech tehdejší doby, a pokud vyzývaly ke změnám, bylo to mnohdy označováno za odsouzeníhodný revizionismus.

Od devadesátých let začala být SZO považována pravdivými vládami naopak za příliš sociální nebo dokonce jako neúnosně levicová, protože nerespektovala neoliberální ekonomické předpoklady, ale důsledně vycházela z vědeckého hodnocení dostupných dat a stavěla na humánních hodnotách, které hájila a rozvíjela.

Neobyčejně cenný přínos SZO se postupně začal přece jen prosazovat. K cenným výsledkům je možno přiřadit založení úřadovny SZO v České republice a její působení jak na odbornou, tak i na širokou občanskou veřejnost.

Oficiální místa však pomoc SZO v potřebné míře nevyužívala. Dokládá to například nepochopení tzv. Lublaňské charty přijaté na konferenci SZO v roce 1996, kterou čeští zástupci v Lublani nepodepsali (učinili tak až dodatečně).

Lublaňská charta zdůraznila, že transformace zdravotnictví by měla být vedena hodnotami, jako je lidská důstojnost, spravedlnost, solidarita a odborná etika. Dále je v ní uvedeno, že evropské zdravotní systémy musí být zacíleny na zdraví, mají být pro lidi, zaměřeny na kvalitu, založeny na spravedlivém financování a orientovány na posílení základní zdravotní péče. Význam Lublaňské charty nebyl v České republice dosud plně doceněn.

S nadějí bylo spojeno založení Institutu zdravotní politiky a ekonomiky v roce 2000. Ústav produkoval zejména metodické, hodnotící a analytické materiály. Jeho existence však netrvala dlouho. V roce 2006 byl zmíněný institut ministerstvem zdravotnictví zrušen.

DÍLČÍ POZNÁMKY K SOUČASNÉMU STAVU A VÝVOJI ZDRAVOTNICTVÍ

Nabízí se otázka, na co je vlastně zaměřena současná „reforma“ zdravotnictví. Je jejím cílem dosáhnout lepšího zdraví lidí a naplnit evropskou zdravotní strategii? Vzhledem k jejímu dosavadnímu průběhu se nabízí odpověď, že je zacílena na „ekonomickou kultivaci“ zdravotnictví spočívající v posílení ekonomické návratnosti investic do zdravotnických zařízení, a to zejména lékáren, v souladu se zájmy dominantních finančních korporací a navazujících lobbystických skupin.

Alarmující je občas opakovaná teze, že reforma bude bolet občany i zdravotníky, ale že je nutná. Pro koho tedy vlastně je? V čím zájmu je předkládána? Kdo má být vítězem a kdo poraženým?

Samotná ekonomická kritéria nestačí na zdůvodnění reformy. Mají-li být rostoucí nároky ekonomického růstu (energie, suroviny, rostoucí spotřeba neobnovitelných zdrojů) něčím ospravedlněny, měl by to být důstojnější život, zdraví i vzdělání lidí a jejich kulturní rozvoj.

„Regulační“ poplatky vybírané ve zdravotnických zařízeních za děti během roku 2008 byly varovným signálem připravované reformy. Mělo takové opatření přispět k tomu, aby děti byly zdravější? Je evidentní, že „administrativní jednoduchost“ výběru poplatků (bez výjimek) byla dána přednost před základními humánními hodnotami a v některých případech i před běžnou slušností. Netýká se to jen dětí, ale i celé řady dalších skupin obyvatel, které je absurdní „regulovat“, jako jsou např. rodící ženy, dárci orgánů, vážně zdravotně postižení, starší věkové skupiny apod.

Není divu, že rozpaky kolem poplatků se přenášejí na celou „reformu“, a to včetně nových navrhovaných zákonů. Jsou totiž z téže „dílny“. Varovná je i agitační rétorika, kterou ministerstvo zdravotnictví již téměř rok nabízí občanům i odborné veřejnosti místo seriózní komunikace a věrohodných argumentů.

POTŘEBA PŘÍPRAVY DOBRÉ ZDRAVOTNÍ POLITIKY

Bylo by asi naivní domnívat se, že řešením by byla plně vědecká zdravotní politika (*evidence based health policy*). Data, kvalifikované analýzy a vědecké poznatky, to je jen jedna „noha“ „trojnožky“ dobré zdravotní politiky. Druhá „noha“ je hodnotový systém.

Jaké hodnoty nám jsou drahé? Čemu dáme přednost? Umíme si vážit zdraví? Vážíme si vůbec sami sebe? Vážíme si svých blízkých? Víme, co vlastně znamenají hodnoty doporučené v Lublaňské chartě? Co pro nás znamená lidská důstojnost, solidarita a spravedlnost?

Na takové otázky asi nebudeme odpovídat „jedním hlasem“. To je dobře. V demokratické společnosti existuje mnoho postojů i názorů. Je potřeba se s poměrně velkou různorodostí názorů naučit žít. Řešením by měla být otevřená a věcná diskuze, bez osočování, nálepkování a zastrahování. Je to těžké, nezbyvá, než se to postupně učit.

Třetí „noha“ zmíněné trojnožky je konkrétní politická situace, organizační možnosti i kvalita demokratického procesu.

Nestačí se poučit o tom, jaká reforma byla přijata v Německu nebo ve Švédsku. Je užitečné se seznámit i s tím, jak dlouho a jakými metodami byla připravována, zda a do jaké míry se stali občané a odborníci užitečnými spoluvůrci schváleného řešení. Proto je nutné se zajímat i o politické okolnosti schvalování jednotlivých reformních kroků. Tak zásadní a důležité změny by neměly být vystaveny riziku ošidných nátlaků a náladovosti problematických „přeběhlíků“. Pokud k tomu dochází, je to závažný varovný jev.

Je vhodné připomínat, že veřejné zdravotnictví je věc veřejná. Neměl by to být předmět skrytých jednání a ošidných populačních „experimentů“. Politická realita vyvolává dojem, že aktivita reformátorů je úzce zaměřena na snahu prosadit svůj záměr, že podceňují, ne-li zcela přehlížejí, věcnou argumentaci a že jen s krajní nelibostí připouštějí kompromis.

Oč by mělo jít v komunikaci s odbornou i širokou občanskou veřejností? O formu veřejné kontroly nad zhruba 250 miliardami korun veřejných prostředků, které každoročně zdravotnictvím „protékají“. Zatím se spíše zdá, že finanční hodnota celé zdravotnické soustavy je atraktivní pro manažery a „developery“ stavějící na prosté skutečnosti, že lidé budou stonat i v průběhu finanční krize a že na nemocných se dá při trošce cynismu a ekonomické „šikovnosti“ i vydělat. Stačí snížit úroveň všeobecně poskytovaných zdravotnických služeb a marketingově zvládnout „nadstandardní“, až rozmařilou péči pro ty, kteří jsou ochotni do své nemoci „investovat“.

Dosavadní evropská strategie staví na tom, že nemocným je slušné pomáhat a že podstatným ekonomickým přínosem pro společnost jsou zdraví lidé. A to nejenom proto, že vykazují nižší pracovní neschopnost. Zdravé děti nevyžadují tolik péče, mohou chodit do školy, mládež se může soustavně připravovat na své povolání, lidé v produktivním věku se nepotýkají se zdravotními překážkami, starší lidé mohou být alespoň částečně aktivní a soběstační. Proto se každému státu vyplatí do zdraví občanů investovat. Zdraví je v tomto ohledu neobyčejně cenným veřejným statkem a představuje potenciál nejen ekonomického, ale i sociálního a kulturního rozvoje společnosti.

Je asi nezbytné začít reformu v hlavách lidí a nebát se diskutovat o tom, jaká by měla být dobrá zdravotní reforma (8). Měla by:

- vycházet z odborné analýzy stávající situace a z podložených návrhů na řešení dosavadních zdravotních problémů, měla by být orientována na zdraví lidí a respektovat i hájit základní lidské hodnoty;
- být připravována spolu s odbornou a občanskou veřejností, měla by využívat zahraničních zkušeností a stavět na evropské strategii zdravotní péče (9, 10);
- brát v úvahu specifické zdravotní problémy některých populačních skupin;
- posilovat hospodárnost zdravotní péče, počítat se skládaním účtů z průběhu reformy a pojímat financování jako jeden z nástrojů reformy a ne jako její cíl;
- být finančně realistická, spravedlivá a udržitelná v dlouhodobé časové perspektivě.

Je vhodné připomenout, že hospodárnost zdravotní péče nesmí být v tom, že se budou stavět nižší nebo vyšší finanční bariéry mezi zraněné a nemocné na jedné straně a jejich ošetřením a další potřebnou medicínskou a ošetrovatelskou péčí na straně druhé.

Je ostatně všeobecně známo, že jednou z nejhospodárnějších metod je zdravotní výchova ve všech jejích třech formách, a to edukace pacientů, varování před rizikovými faktory a výchova ke zdraví jako předmět vyučovaný na školách (11). Důležitým cílem je dosáhnout co nejvyšší zdravotní gramotnosti (funkční, interaktivní i kritické) (12).

Je žádoucí připomínat, že je nezbytné posilovat roli občanů v péči o zdraví, a to ne tak, že pod nátlakem zaplatí, ale především tím, že lidé budou informovanější i vzdělanější a vedeni snahou usilovat o nápravu věcí veřejných (13).

Kdybychom se měli zabývat argumentem, že při dosavad-

ním systému financování by v roce 2050 nebyly peníze na zdravotnictví a že proto je reforma nutná, hned na začátku úvahy je možné poznamenat, že nikdo neví, na co budou nebo budou v roce 2050 peníze. Při současné finanční a ekonomické situaci ve světě se to snad ani nedá odhadnout.

Co můžeme říci s jistotou už teď? Co lze už nyní označit za prioritu, jde-li nám o finanční únosnost zdravotnictví v roce 2050? Aktuální prioritou jsou zdraví a vzdělané děti. Ty budou v roce 2050 čtyřicátníci a padesátníci. Když budou vzdělaní a zdraví, pak si snad dokážou poradit s nápravou některých současných zmatků a třeba i dokážou vyřešit i ty problémy, na které dnes nestačíme. Měli bychom se tedy ptát, co dnes dokážeme udělat pro zdraví a vzdělání dětí.

Dosud se málo rozvíjí mezirezortní spolupráce, jejímž smyslem by mělo být lépe a účinněji reagovat na ty zdravotní problémy, na které nestačí aktivita ministerstva zdravotnictví.

Snad je zřejmé, že nejde jen o reformu zdravotnictví, jde o reformu nás samotných. Jedno staré přísloví říká: „Už nedokážeš změnit místo, odkud jsi vyšel, rozvažuj ale dobře, kam máš dojít.“ Budoucí reforma bude konec konců taková, na jakou budeme stačit odborně, politicky i morálně. Lze jen doufat, že bude lepší, než ta dosavadní.

NĚKTERÉ DÍLČÍ AKTIVITY V OBLASTI SOCIÁLNÍHO LÉKAŘSTVÍ A VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNICTVÍ

Je poctivé připustit, že problematická úroveň dosavadní reformy svědčí o malém rozvoji a téměř zanedbatelném vlivu oboru Sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví na dosavadní vývoj.

Bylo by pošetilé naříkat a zoufat si nad současným stavem. Občas se připomíná výrok připisovaný Konfuciovi: „Nemá smysl nadávat na tmu, je lepší zapálit svíčku.“ V tomto směru lze ocenit aktivity České lékařské společnosti J. Ev. Purkyně a práci členů Společnosti sociálního lékařství a řízení péče o zdraví ČLS JEP. Užitečná je rovněž činnost ústavů sociálního lékařství na lékařských fakultách a kvalifikovaná práce Ústavu zdravotnických informací a statistiky.

Společnost sociálního lékařství a řízení péče o zdraví ČLS JEP pořádá téměř každý měsíc v Lékařském domě v Praze seminář k aktuálnímu tématu péče o zdraví. Díky obětavému úsilí a vynalézavosti členů redakční rady je vydáván časopis Zdravotnictví v České republice, který vychází od roku 1998 a je cennou základnou jak pro sdělování výsledků mnohdy jen skromné vědecké práce, tak i pro odbornou diskuzi.

Za připomenutí stojí mimo jiné tyto semináře společnosti:

Reforma zdravotnictví, teoretická východiska, dominantní zájmy a předpokládané dopady (červen 2008) (8);

Konference SZO v Tallinnu – zdravotní systémy, zdraví a blahobyt, aktualita z práce SZO (říjen 2008); seminář byl pořádán ve spolupráci s Kanceláří Světové zdravotnické organizace v České republice (14);

Zdravotní stav obyvatel ČR v aktuálních statistických údajích (vybrané problémy) (listopad 2008); seminář byl pořádán ve spolupráci s Pracovní skupinou pro studium zdravotního stavu obyvatelstva při předsednictvu ČLS JEP;

Budoucí vývoj zdravotní péče v ČR z pohledu financování (leden 2009); seminář byl pořádán ve spolupráci s pracovníky projektu Kulatý stůl k budoucnosti financování zdravotnictví v ČR.

POTŘEBA A MOŽNOSTI DALŠÍHO ROZVOJE OBORU SOCIÁLNÍHO LÉKAŘSTVÍ A VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNICTVÍ

Pokud by zdravotnictví nebylo řízeno kvalifikovaně, náklady na jeho provoz by prudce rostly. Existuje reálné nebezpe-

čí, že problematickou koncepční prací, voluntaristickým rozhodováním a neujasněnou iniciativou se proplývá spousta peněz. Na oslabení koruny, rostoucí nezaměstnanost a další krizové jevy by měla reagovat citlivá a uvážlivá zdravotní i sociální politika vhodně využívající dostupných informací a kvalifikovaných analýz. Jejich absenci nemůže nahradit dobrá vůle nebo prchavé dojmy politiků.

Je nutné usilovat o rozvoj oboru Sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví, o posílení jeho personální i výzkumné základny. Jde jak o výuku na lékařských fakultách, tak o soustavnou odbornou přípravu řídicích pracovníků v oboru veřejného zdravotnictví (v rámci atestačních aktivit a prostřednictvím odborných seminářů).

Byla by chyba, kdyby řídicí zdravotničtí pracovníci měli jen běžné manažerské vzdělání. Řízení zdravotnictví má svá důležitá specifika, která by se vymstila ignorovat. Je na čem stavět. Škola veřejného zdravotnictví má s touto obtížnou prací cenné zkušenosti, které je potřebné i nadále využívat.

Bylo by žádoucí, aby se ministerstvo zdravotnictví mohlo opírat o výsledky instituce, která by garantovala tu část zdravotní politiky, která si zaslouží vědeckou úroveň. Dosavadní vývoj událostí dokládá, že je snadnější takové ústavy rušit (1992 ÚSLOZ a 2006 IZPE), než je vybudovat tak, aby byly skutečným metodickým i vědeckým přínosem.

Důvody ke kritice stávajícího stavu se hledají snadno. Samy se nabízejí. O to důležitější je poukázat na ty okolnosti, které svědčí jak o nezbytnosti budoucího rozvoje sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví, tak o užitečnosti a slibné budoucnosti takového přístupu.

Zahraněční zkušenosti dokládají, že pro zajištění náležité struktury i funkce soustavy zdravotní péče jsou důležité zejména tyto oblasti.

- Koncepční práce vycházející z analýzy současného stavu, posuzující možnosti změn a vyúsťující ve vhodnou organizační strukturu jak systému péče o zdraví, tak zdravotnictví.
- Informační systém vytvářející východisko potřebných změn i zpětnou vazbu poskytováním údajů o zdraví lidí i o stavu a činnosti soustavy péče o zdraví.
- Výzkum orientovaný na zdravotní stav obyvatelstva, na péči o zdraví a na poskytování zdravotnických služeb (*health system research, health services research*), který umožňuje získávat potřebné poznatky a informace, vhodně je zpracovat, ověřit formulované hypotézy a výsledky využít v praxi.
- Široce pojímaná výchova a soustavná odborná příprava jak řídicích pracovníků a celé odborné veřejnosti, tak všech lidí ve snaze dosáhnout co nejlepší zdravotní gramotnosti i co nejvyššího zdravotního potenciálu.
- Dlouhodobá strategie zdravotní péče, připravená a realizovaná nejlépe formou široce koncipovaných zdravotních programů (Zdraví 21), průběžně monitorovaných a hodnocených vhodnými ukazateli. Důležitá je orientace zejména na primární péči, mezirezortní spolupráci a na roli rodin (domácností) v péči o zdraví.

Na zásadní přínos zdraví pro ekonomický rozvoj poukázala v evropském kontextu Tallinnská konference konaná v červnu roku 2008 a pořádaná SZO. Tzv. Tallinnská charta důrazně vyzvala členské státy Evropského regionu SZO, aby posilovaly sdílené hodnoty, jako je solidarita, spravedlnost, participace na zdravotní politice a na rozdělování zdrojů, aby se ujistily, že potřebám chudých a dalších zranitelných skupin je věnována náležitá pozornost, aby posilovaly transparentnost financování a aby přizvaly všechny zástupce jednotlivých komponent zdravotního systému k podílu na přípravě a realizaci zdravotní politiky (8, 15).

Neocenitelným pramenem poznatků o významu sociálních determinantů zdraví je závěrečná zpráva Komise pro sociální determinanty zdraví ustavená SZO v roce 2005 (16). Předseda zmíněné komise, Sir Michael Marmot, profesor epidemiologie na Londýnské univerzitě, ve zprávě mimo jiné uvedl: „Neúčinné sociální programy, špatná politika a nespravedlivá

organizace ekonomiky vytváří toxickou kombinaci, která zbytečně zahubí spoustu lidí, a to nejen v rozvojových zemích“ (16, 17).

ZÁVĚR

Nedlouho po druhé světové válce, v dobách ekonomických i sociálních turbulencí napsal pětihvězdičkový generál americké armády a jeden ze spoluvůrců Marshallova plánu, O. N. Bradley (1893–1981): „Je na čase, abychom komidlovali podle hvězd a ne podle mihotavých světýlek náhodně projíždějících lodí.“ Máme v oblasti sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví takovou hvězdu?

Není to jen jedna hvězda, je to spíše souhvězdí. Jsou to humánní hodnoty, k nimž například patří zdraví, důstojnost, solidarita, svoboda, spravedlnost a slušnost, úsilí o hlubší poznání a účinnější zvládnutí zdravotních problémů i o dostupnou pomoc těm, kteří to potřebují. Lodí, která by nám na naší cestě ke zdraví měla být bezpečným dopravním prostředkem, je dobrá koncepční práce a kompetentní řízení veřejného zdravotnictví.

Všeobecně známý a dodnes aktuální je citát Jana Evangelisty Purkyně, jehož jméno nese Česká lékařská společnost JEP a který už v roce 1823 napsal: „... k fyzickému zachování a podporování blaha národa musí býti lékařství učiněno zájmem veřejným tak, aby lékařství, kladouc si za cíl zdraví a fyzickou dokonalost celého národa a přisvojíc si autoritu i výkonnou moc veřejnou, dokázalo to, oč by se marně pokoušely rozptýlené snahy jednotlivců.“

LITERATURA

1. **Altschuler G.** O sociální lékařské etice. Sociálně zdravotní revue 1937; 5(2): 32.
2. **Last JM.** Dictionary of Epidemiology. Fourth Edition. New York: Oxford University Press 2001; 196 s.
3. **Holčík J, Žáček A, Koupilová I.** Sociální lékařství. Brno: MU 2007; 137 s.
4. **Rosen J.** A history of public health. New York: MD Publications inc. 1958; 551 s.
5. **Hamza F.** Úvahy o sociální péči zdravotní. Praha: Ministerstvo veřejného zdravotnictví a tělesné výchovy 1921; 180 s.
6. **Pelc H.** Sociální lékařství. Praha: Melantrich 1937; 419 s.
7. **Žáček A.** Metody studia zdraví a nemocí v populaci. Praha: Avicenum 1974 a 1984; 402 s.
8. **Holčík J.** Reforma zdravotnictví. Teoretická východiska. Zdravotnictví v České republice 2008; 11(3): 78–82.
9. Commission of the European Communities: White Paper. Together for Health: A Strategic Approach for the EU 2008-2013. (http://ec.europa.eu/health/ph_overview/strategy/health_strategy_en.htm) [26.1.2009].
10. **Holčík J.** Priority evropské zdravotní politiky. Zdravotnictví v České republice 2009; 12(1): v tisku.
11. **Holčík J, Řehulka E.** Potřeba a poslání zdravotní výchovy. Čas Lék čes 2007; 146: 3–8.
12. **Holčík J.** Zdraví 21. Výklad základních pojmů. Praha: MZ ČR 2004; 160 s.
13. **Blahoš J.** Metamorphoses Medicinae. Zdravotnictví v České republice 2000; 3(1–2): 2–5.
14. **Holčík J.** Zdravotní systémy v Evropě. Zdravotnictví v České republice 2008; 11(4): 114–118.
15. WHO: The Tallinn Charter: Health Systems for Health and Wealth. (http://www.euro.who.int/healthsystems/Conference/Documents/20080620_10) [5. 12. 2008].
16. WHO: Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health: Final report of the Commission on social determinants of health. Geneva: WHO 2008; 246 s. (http://www.who.int/social_determinants/final_report/en/index.html) [26. 1. 2009].
17. **Holčík J.** Nespravedlnost, která zabíjí. Čas Lék čes 2009; 148: 4–9.

Text byl zpracován v souvislosti s řešením výzkumného záměru MŠMT č. MSM0021622421.

Přehledový článek

Mastné kyseliny

2. Fyziologický a klinický význam

Tvrzická E, Staňková B, Vecka M, Žák A.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, IV. interní klinika VFN

SOUHRN

Mastné kyseliny mají v organismu řadu důležitých úloh. V triglyceridech jsou zdrojem metabolické energie, v tukové tkáni slouží jako mechanické a tepelné izolátory, ve formě fosfolipidů jsou strukturální složkami membrán. Mastná kyselina pocházející z prostředního uhlíkového atomu glycerolu fosfatidylcholinu může ovlivnit aktivitu diglyceridu jako druhého posla. Nenasycené mastné kyseliny s 20 atomy uhlíku jsou prekurzory eikosanoidů, které mají široké pole autokrinních i parakrinních účinků. Mastné kyseliny jsou ligandy některých nukleárních receptorů, které se účastní mnoha metabolických procesů. Kovalentní modifikace proteinů (acylace) umožňuje jejich inkorporaci do membrán. Řada patologických stavů je doprovázena změnami ve složení mastných kyselin, velmi častý je pokles obsahu nenasycených a nárůst obsahu nasycených mastných kyselin (např. u dyslipidémie, malnutrice, zánětu, vrozených chorob). Víceenasycené mastné kyseliny jsou ve formě dietních doplňků využívány jak k prevenci, tak i k léčbě kardiovaskulárních onemocnění a dalších metabolických poruch.

Klíčová slova: mastné kyseliny, membrány, eikosanoidy, metabolismus.

SUMMARY

Tvrzická E, Staňková B, Vecka M, Žák A. Fatty acids – 2. Clinical and physiological significance

Fatty acids play multiple roles in humans and other organisms. In triglycerides they are the source of metabolic energy, in adipose tissue they serve also as temperature and mechanical isolators, in the form of phospholipids they are structural components of membranes. Fatty acids originating from the sn-2 glycerol carbon of phosphatidylcholine can influence the activity of diglycerides as second messengers. Unsaturated FA with 18-20 carbon atoms are precursors of prostaglandins, leucotrienes and thromboxanes, which have a broad scale of regulatory properties and have autocrine as well as paracrine effects. Fatty acids are ligands of several nuclear receptors, which take part in the subcellular control of a number of metabolic pathways. Covalent modification of proteins by FA (acylation) enables FA incorporation into the membranes. Number of pathological stages is accompanied with changes in fatty acid composition, often expressed as decreased content of unsaturated and increased content of saturated fatty acids (e.g. dyslipidemia, malnutrition, inflammation and inherited diseases). Polyunsaturated fatty acids as dietary supplements are used in prevention and in the therapy of cardiovascular diseases and other metabolic disturbances.

Key words: fatty acids, membranes, eicosanoids, metabolism.

Tv.

Čas Lék čes 2009; 148: 116–123.

ÚVOD

Mastné kyseliny (FA) mají v živých organismech řadu úloh. Jako součást fosfolipidů (PL) tvoří základní strukturu všech buněčných membrán, v triglyceridech (TG) představují významný zdroj energie; v tukové tkáni slouží jako zásoba energie i tepelná izolace. Mohou být takto skladovány prakticky v neomezeném množství, což můžeme pozorovat například u obézních jedinců a některých savců připravujících se na zimní spánek.

Nenasycené FA s 18–20 atomy uhlíku jsou prekurzory prostaglandinů, leukotrienů a tromboxanů, které mají širo-

ký rozsah regulačních vlastností, s autokrinními i parakrinními účinky. Mastné kyseliny jsou rovněž ligandy několika nukleárních receptorů, které kontrolují řadu metabolických pochodů na subcelulární úrovni. Kovalentní modifikace proteinů mastnými kyselinami umožňuje jejich inkorporaci do membrán. Mastné kyseliny s 20 a 22 uhlíkovými atomy jsou prekurzory dalších autakoidů: dokosanoidů, resolvinů, lipoxinů a neuroprotektinů (1). Hydroxy FA jsou aktivátory některých nukleárních faktorů (např. NF- κ B, AP-1 and TNF- α) a jsou zodpovědné za expresi prozánětlivých cytokinů (např. IL-1, IL-6, IL-8 a TNF- α) a adhezních molekul (např. ICAM-1, VCAM-1 a ELAM-1).

Adresa pro korespondenci:

RNDr. Eva Tvrzická, CSc.

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN

U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

fax: +420 224 923 524, e-mail: eva.tvrzicka@vfn.cz

FYZIOLOGICKÁ ÚLOHA MASTNÝCH KYSELIN

Mastné kyseliny plní v lidském organismu několik důležitých funkcí.

Zdroj energie

Mastné kyseliny ve formě TG jsou základním zdrojem metabolické energie. Oproti proteinům a sacharidům mají více než dvojnásobnou kalorickou hodnotu a k jejich skladování je třeba menšího množství vody. Energetická hodnota FA s dlouhým a velmi dlouhým řetězcem (LCFA a VLCFA) je 9,1 kcal/ g, pro FA se středním řetězcem (MCFA) to je 7,0 kcal/ g; FA s krátkým řetězcem (SCFA) představují energetický zdroj enterocytů a kolonocytů. Esenciální FA v molekulách TG jsou využívány pro další metabolické procesy, např. pro tvorbu signálních molekul (2). Hydrofobní charakter TG je navíc užitečný pro transport i skladování důležitých lipofilních molekul (vitaminy A, D, E a K).

Izolátory

Tkáň s vysokým obsahem TG (subkutánní a viscerální tuk) slouží také jako tepelné a mechanické izolátory. Navíc VLCFA jsou strukturálními složkami ceramidů, které snižují propustnost kůže pro vodu a mají nezastupitelné místo pro udržení vodní bilance (2). Zvláštním případem je přítomnost VLCFA v sekretu Meibomovy žlázy, kde tvoří bariéru mezi slzným filmem a kožními lipidy, a brání tak nadměrnému odpařování slz.

Nervová tkáň obsahuje řadu izolačních lipidů, které obklopují axony, a umožňují tak rychlý přenos informace. Čím silnější je myelinová vrstva, tím rychleji postupuje signál axonem.

Chemická struktura buněčných membrán

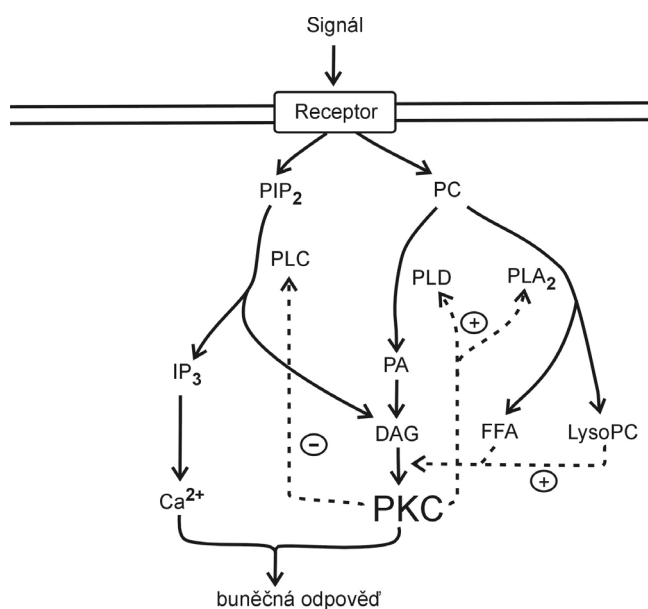
Mastné kyseliny ve formě PL jsou strukturálními složkami všech buněčných membrán. Jejich složení ovlivňuje sílu i propustnost membrán, a tím i aktivitu membránově vázaných proteinů (enzymů, iontových kanálů, receptorů a transportérů). Molekula PL obsahuje hydrofilní „hlavičku“ (cholin, etanolamin, serin, inositol), spojenou ve většině případů prostřednictvím kyseliny fosforečné s hydrofobním koncem (1 nebo 2 molekuly FA). Tato vlastnost umožňuje uspořádání tzv. lipidové dvojvrstvy, která má uvnitř hydrofobní část molekul a na vnější straně, orientované k vodnému prostředí, hydrofilní hlavičku. Pevnost membrány je zvýšena přítomností molekul cholesterolu a specifických proteinů. Čím vyšší je jejich obsah, tím nižší je propustnost (fluidita) membrány. Dalším faktorem, který fluiditu membrány ovlivňuje, je počet dvojných vazeb v molekulách FA. Ty jsou v membránách přítomny v převážné většině v *cis*-konfiguraci, každá vazba tedy způsobuje odklon řetězce od přímého směru pod úhlem cca 60° (dvojná vazba svírá úhel 120°). Řetězce tak zaujímají větší prostor, což se projeví zvýšenou fluiditou. Naopak přítomnost nasycených FA či nenasycených s *trans* konfigurací dvojných vazeb vnese do membrány rovné řetězce, které zaujímají menší prostor a fluidita membrány se sníží. Zvýšení počtu dvojných vazeb při stejném obsahu PL ale ovlivňuje propustnost membrány v menší míře než zvýšení obsahu PL vůči ostatním složkám (2).

Určitou obdobou buněčné membrány je obal lipoproteinu. Obsahuje rovněž PL, cholesterol a specifické bílkoviny, zvané apolipoproteiny. Molekuly PL jsou orientovány polární hlavičkou vně částice, a umožňují tak rozpustnost lipoproteinů ve vodném prostředí krevní plazmy. Hydrofobní řetězce FA jsou orientovány dovnitř částice, jejíž jádro je

tvoreno estery cholesterolu a TG. Propustnost „membrány“ lipoproteinů stoupá v řadě HDL < LDL < VLDL (3).

Chemická struktura druhých posílů

Informace v živém organismu je přijímána ve formě fyzikálních nebo chemických signálů (2). Vnitřní chemické signály, mezi které patří především hormony, nervové mediátory a růstové faktory, vyvolávají po vazbě na specifické receptory aktivaci látky zvané druhý posel, což může být např. cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), cyklický guanosinmonofosfát (cGMP), ionty kalcia, dále pak diglycerid (DG), inositoltrifosfát nebo oxid dusnatý. Například acetylcholin (signální molekula) ve vazbě na membránový receptor aktivuje fosfolipasu C, ta hydrolyzou fosfatidylinositol 4,5-bisfosfátu (PIP₂) v membráně vytvoří fosfatidylinositol 1,4,5-trisfosfát (PIP₃) a DG (oba působí jako druhí poslové); PIP₃ uvolňuje ionty kalcia ze sarkoplazmatického retikula, DG aktivuje proteinkinázu C. Aktivitu DG jako druhého posla může ovlivnit FA pocházející z prostředního (sn-2) uhlíkového atomu glycerolu fosfatidylcholinu, jak schematicky ukazuje obrázek 1.



Obr. 1. Funkce druhých posílů

Prekurzory eikosanoidů a substrát pro lipoperoxidaci

Eikosanoidy jsou základní hormony či regulační molekuly, které jsou přítomny u většiny forem života. Na rozdíl od endokrinních hormonů, které cestují krevním řečištěm, jsou eikosanoidy autokrinní nebo parakrinní faktory. Ovlivňují jak aktivity buněk, ve kterých jsou syntetizovány, tak i přilehlých buněk vazbou na 7TM receptory. Název eikosanoidy pochází z řeckého „eikosi“ = dvacet, protože obsahují 20 uhlíkových atomů v molekule. Nejznámějšími eikosanoidy (nejvíce prodávány) jsou prostaglandiny (PG), tromboxany (TX) a leukotrieny (LT) (4).

Prostaglandin- a tromboxan-syntetázy, enzymy, které katalyzují první krok metabolického procesu vedoucího přes endoperoxidy PGG₂ a PGH₂ k prostacyklinu, PG a TX, sestávají z cyklooxygenázy (COX) a hydroperoxidázy. Typickým inhibitorem COX je kyselina acetylosalicylová (Aspirin), protizánětlivý i antitrombotický lék, stejně jako další nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID); tyto léky ireverzibilně blo-

kují syntézu eikosanoidů, a ovlivňují tak řadu signálních funkcí. Výsledkem tohoto kroku je potlačení zánětu, horečky, bolesti a srážení krve.

Prostaglandiny stimulují zánětlivý proces, regulují tok krve k jednotlivým orgánům, kontrolují transport iontů membránami, modulují synaptické transmise a indukují spánek.

Tromboxany jsou vazokonstriktory a potenciální hypertenzivní faktory, které též usnadňují agregaci krevních destiček. Podle tohoto srážlivého účinku jsou i pojmenovány (trombóza – trombocyty). Tromboxan A_2 , produkovaný aktivovanými destičkami, má protrombotické vlastnosti (stimuluje aktivaci nových destiček i jejich agregaci). Index u zkratky PG a TX představuje počet dvojných vazeb v molekule, zbývající dvojně vazby prekurzoru jsou využity pro tvorbu cyklo- nebo oxy-derivátů.

Endogenním eikosanoidem je anandamid (arachidonyl ethanolamid), který se specificky váže na kanabinoidní receptory (CB); CB1 jsou exprimovány v mozku, gastrointestinálním traktu a tukové tkáni, CB2 jsou exprimovány v imunitním systému (5).

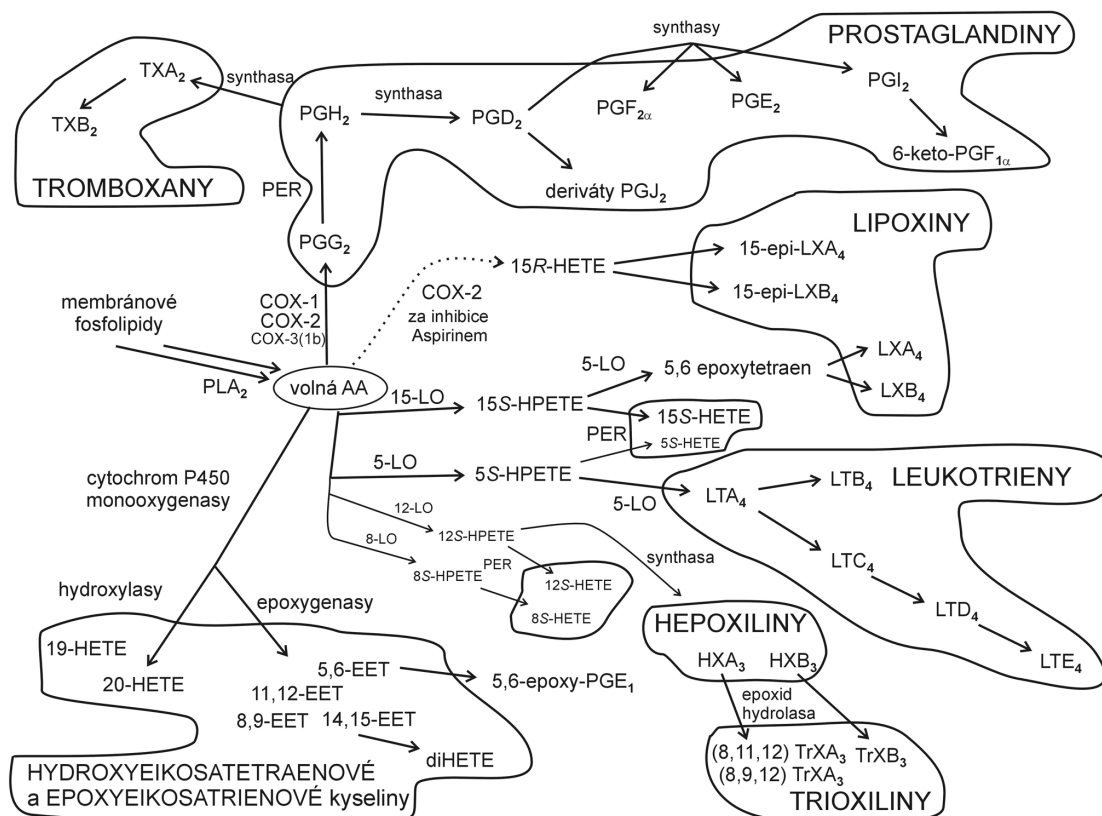
Lipoxygenáza (LOX) katalyzuje počáteční krok metabolického procesu vedoucího k LT. Název leukotrien reflektuje skutečnost, že byly poprvé objeveny v leukocytech, a že obsahují 3 konjugované dvojně vazby (4).

Prekurzory eikosanoidů jsou vícenenasycené FA (PUFA) odštěpené z sn-2 atomu uhlíku glycerolu fosfolipidů, jmenovitě arachidonová (AA), eikosapentaenová (EPA) a diho-

pro lipoperoxidaci však slouží také kyseliny linolová (18:2n-6), eikosadienová (20:2n-6), Meadova (20:3n-9) a dokosahexaenová (DHA).

Kyselina arachidonová je prekurzorem PG série 2 a LT série 4, EPA je prekurzorem PG série 3 a LT série 5, DHGLA je prekurzorem PG série 1 a LT série 3. Prostaglandiny a LT odvozené od AA jsou často syntetizovány jako odpověď na určitý akutní stav (úraz, stres), zatímco PG a LT odvozené z EPA modulují účinky PG odvozených od AA (obvykle ve stejné cílové buňce). Prostaglandiny odvozené z EPA se tvoří pomaleji a jejich úkolem je tlumit účinky zvýšených hladin PG odvozených z AA; jejich přiměřená produkce pravděpodobně chrání před srdečním infarktem, mozkovou příhodou, a dále před některými zánětlivými onemocněními (artritida, lupus, astma). Eikosapentaenová kyselina prostřednictvím svých mono- a trihydroxy derivátů snižuje produkci prozánětlivých cytokinů (např. IL-1 β , TNF- α). Potlačení produkce eikosanoidů odvozených z PUFA n-6 pomocí PUFA n-3 je pravděpodobně způsobeno kompeticí obou řad PUFA o společné enzymy, které se účastní elongace a desaturace kyseliny linolové (LA) na AA.

Specifické markery lipoperoxidace LA jsou kyseliny 9- a 13-hydroxy oktadekadienová (9-HODE a 13-HODE), kyselina 13-keto-oktadeka-9,11-dienová (13-OXO) a kyselina 13-hydroperoxy oktadekadienová (13-HPODE), které jsou významnými složkami oxidovaných LDL a účinnějšími aktivátory NF- κ B než 13-HODE. Dalšími významnými mar-



Obr. 2. Metabolismus kyseliny arachidonové

mo- γ -linolenová (DHGLA). Schéma metabolismu AA ukazuje obrázek 2. Mastné kyseliny jsou odštěpeny působením fosfolipasy A_2 a transformovány působením COX typu 1 a 2 na PG a TX, a pomocí LOX typu 5, 8, 12 a 15 na LT a kyseliny hydroxyeikosatetraenovou (HETE), hydroperoxyeikosatetraenovou (HPETE) a hydroxyeikosapentaenovou (HEPE). Některé trihydroxy deriváty EPA se nazývají lipoxiny (LX) nebo resolviny (Rv). Jako substráty

kery lipoperoxidace jsou malondialdehyd, 4-hydroxy-nonenal a F2-izoprostany.

Produkty neenzymatické oxidace AA a dalších dvacetihlíkatých FA (izoprostany) jsou sledovány jako zástupné (pomocné) markery oxidativního stresu. Cyklické sloučeniny odvozené z kyseliny α -linolenové (ALA), EPA a DHA se nazývají neuroprostany. Je známa rovněž tvorba necyklických produktů nazývaných izoketaly (6).

Spontánní reakce FA s molekulárním kyslíkem jsou předmětem studia vzhledem k účasti reakčních produktů v destruktivních biologických pochodech. Autooxidační procesy mají za následek tvorbu řady sloučenin, jako jsou hydroperoxydy, FA se 2 a více dvojnými vazbami tvoří cyklické produkty. Tyto sloučeniny nejsou stále a prostřednictvím hydroxy derivátů tvoří stabilní sloučeniny s karbonylovou skupinou. Některé z nich slouží jako markery oxidačního stresu (7).

Acylace proteinů

Acylace proteinů je důležitým způsobem kovalentní modifikace proteinů. Umožňuje jejich asociaci s biologickými membránami, a tím zvýšení jejich strukturální stability, dále pak interakce protein/protein i katalytickou aktivitu (8). Modifikované proteiny plní v organismu řadu funkcí.

V acylaci proteinů se uplatňují dva základní procesy – modifikace kyselinou myristovou, která byla již detailně prostudována, a kyselinou palmitovou, jejíž mechanismy zatím nejsou přesně známy.

Myristoylace probíhá na části proteinu zakončeném sekvencí methionin-glycin. Koncový methionin je odstraněn kotranslačně methionin amino-peptidázou a myristát je spojen s glycinem amidovou vazbou. Reakce je ireverzibilní a probíhá za katalýzy N-myristoyl transferázou.

Palmitoylace je realizována posttranslační reverzibilní thioesterifikací cysteinu, která není přímo spojena se vznikem proteinu, a je využívána i buňkami bez transkripčních aktivit (např. destičky). Protein může být deacylován působením enzymu palmitoyl protein thioesterázy (8).

Suplementace PUFA n-3 ovlivňuje příznivě acylaci proteinů, funkci iontových kanálů v myokardu a elektrickou stabilitu. Snižuje riziko náhlé kardiální smrti i fatálního infarktu myokardu (DART Study, Lyon Heart Study and GISSI Prevenzione Trial) (9–11).

Signální funkce a modulace genové transkripce

Buněčná signalizace zajišťuje přenos informace mezi buňkami jednotlivých soustav a její narušení má zásadní úlohu v patogenezi onemocnění. Signální dráhy mohou být ovlivněny některými geny, nukleárními faktory či receptory. Mastné kyseliny jako ligandy těchto receptorů či modulátory genové transkripce mohou buněčnou signalizaci významně ovlivnit (12).

Vliv FA (zvláště kyseliny stearové) na uvolňování inzulínu z β -buněk Langerhansových ostrůvků je jednak aktivní (akutní expozice FA většinou podporuje uvolňování inzulínu), jednak inhibiční (trvale zvýšené hladiny FA zhoršují inzulínovou rezistenci). Uvolňování inzulínu je podporováno přednostně nasycenými FA (SFA), na rozdíl od PUFA. Mechanismus odpovědi β -buněk není znám, uvažuje se o dosud neznámém metabolitu (receptoru) FA, který vzniká působením inzulínu na protein vázající sterolový regulační element (SREBP-1c) (13).

Nenasycené FA s dlouhým řetězcem (C20-22) a jejich metabolity jsou rovněž ligandy nukleárních receptorů některých transkripčních faktorů:

1. receptory aktivované peroxizomovými proliferátory (PPAR- α , PPAR- β/δ , PPAR- γ 1 a PPAR- γ 2),
2. jaterních X receptorů (liver X receptors, LXR) typu α a β ,
3. jaterních nukleárních faktorů (HNF) 4 α ,
4. SREBP-1 a 2.

Neesterifikované LCPUFA inhibují (jako ligandy) PPAR a LXR. Zpětná regulace HNF-4 je realizována thioestery acyl-CoA PUFA. Naproti tomu SREBP, které jsou senzory intracelulárních konverzí lipidů, se účastní syntézy cholesterolu (SREBP-1a SREBP-2), FA a TG (SREBP-1c).

Mechanismus působení PPAR ukazuje obrázek 3. Transkripční faktory interagují s odpovídajícími vazebnými

sekvencemi DNA, které kódují geny metabolicky významných bílkovin (enzymů, aktivátorů či inhibitorů lipidové a glukózové homeostázy, karcinogeneze, homeostázy tukové tkáně a dalších) (14).

Ligandy receptorů

V polovině minulého století se začaly objevovat studie amidových derivátů FA. U N-palmitoyletanolaminu ze sóji a vaječného žloutku bylo prokázáno působení jako protizánětlivého faktoru. Etanolamin, amonium a některé bioaktivní aminy jsou donory aminoskupiny při reakci s FA. Výsledné amidy reagují jak s kanabinoidními, tak s vaniloidními receptory. Mozkové kanabinoidní receptory se účastní signálních procesů paměťových, pohybových, emocionálních a nociceptivních. Naopak periferní kanabinoidní receptory se účastní mimo jiné modulace imunokompetentních buněk (15).

Etylestery FA, produkty neoxidativního metabolismu etanolu, jsou produkovány specifickými syntázami. Koncentrace etylesterů FA je specifickým markerem chronického abúzu alkoholu. Tyto estery mohou být ligandy PPAR, transkripčních faktorů κ B a aktivačního proteinu 1 (16).

Receptory pro faktor aktivující destičky (PAF, 1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-fosfocholin) jsou vysoce specifické pro molekulu PAF, která obsahuje v sn-1 poloze glycerofosfocholinu éterovou vazbu a v sn-2 poloze zbytek krátké FA (17).

Nereceptorové interakce mezi proteiny a mastnými kyselinami

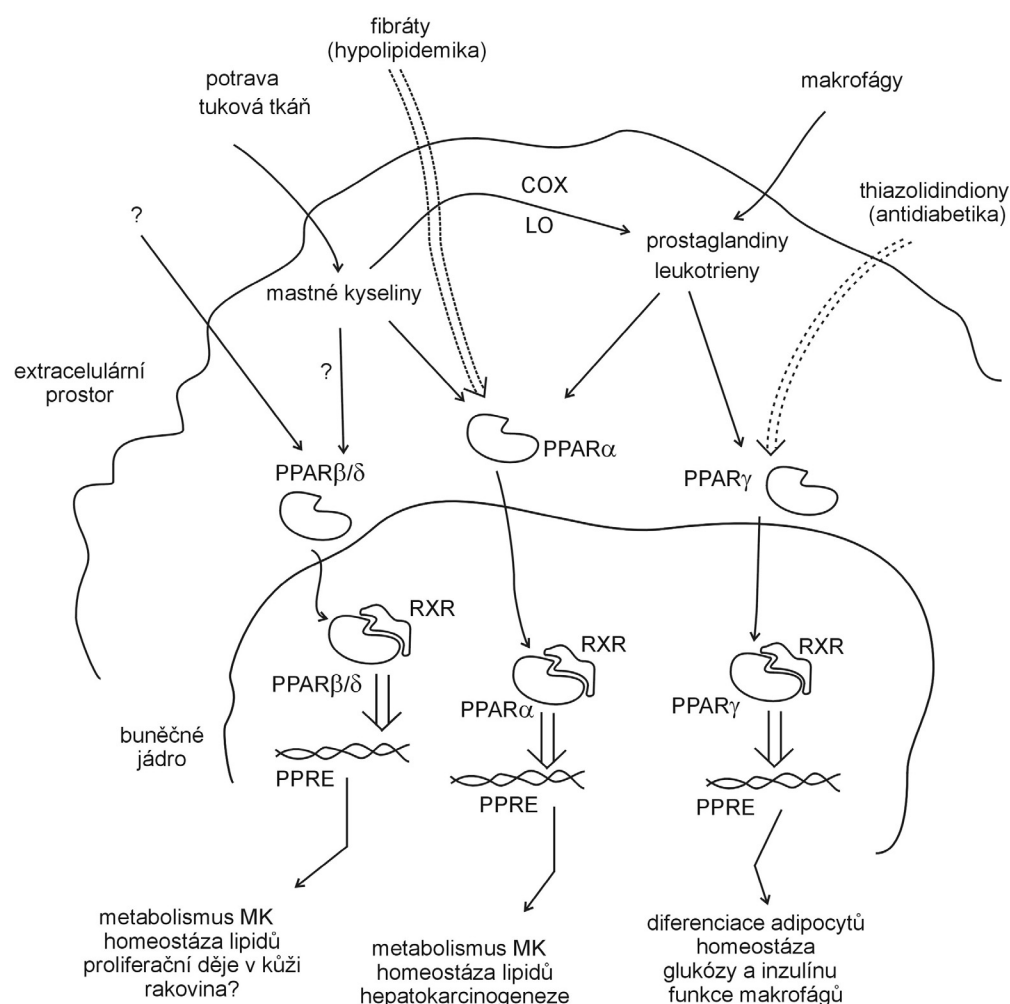
Některé FA (olejová, palmitolejová, arachidonová) jsou účinnými odpráhuječnými prostředky buněčné komunikace na úrovni mezibuněčných iontových kanálů. Mechanismus působení spočívá ve změně interakce mezi lipidy a spojujícími proteiny buněk, zvláště myocytů (18).

Mastné kyseliny ovlivňují i iontové kanály; například kalciové kanály ventrikulárních myocytů jsou přímo aktivovány LC PUFA. Byl popsán vliv DHA na aktivitu draslíkového kanálu usměrňující tok proudu intracelulárně jako důsledku jejího účinku na vedlejší podjednotku kalciového kanálu. Sodné kanály vykazují rozdíly mezi srdeční a svalovou izoformou v závislosti na typu inhibující FA. Těmito interakcemi jsou pravděpodobně zapříčiněny antiarytmické účinky n-3 PUFA (19).

PATOFYZIOLOGIE MASTNÝCH KYSELIN

Za fyziologických podmínek je profil FA v lipoproteinech i buňkách jednotlivých tkání určen především geneticky (živočišným druhem a typem tkáně), je však ovlivněn i dietním příjmem (FA i dalších složek diety), působením hormonů a dalšími faktory (teplota, radiace, viry). Zmíněné faktory ovlivňují aktivity elongáz a desaturáz FA, které mají určující vliv na jejich konečné složení (20). Přehled působení těchto faktorů na jednotlivé enzymy metabolismu FA udává tabulka 1.

Řada patologických stavů je spojena s charakteristickými změnami ve složení FA, které se projeví většinou zvýšeným obsahem SFA a níženým obsahem PUFA. Takto se projevuje například dyslipidémie, kareční stavy a malnutrice, zánět, oxidační stres, poruchy metabolismu (metabolický syndrom, diabetes mellitus 2. typu aj.). Není bez zajímavosti, že metabolické poruchy s tak odlišným projevem, jako je extrémní hubenost při mentální anorexii oproti obezitě u metabolického syndromu, mají obdobné změny ve složení FA. Charakteristickým znakem obou poruch je vedle zvýšeného obsahu SFA i zvýšený obsah kyseliny palmitolejové (která je markerem liponeogeneze) jako



Obr. 3. Mechanismus působení PPAR

důsledek zvýšené aktivity $\Delta 9$ desaturázy kyseliny palmitové a snížený obsah kyseliny linolové, který je pravděpodobně výslednicí několika faktorů (snížený příjem, zvýšená peroxidace a β -oxidace, zvýšená přeměna na AA pro syntézu eikosanoidů) (21, 22).

Nedostatek esenciálních FA je znám od 30. let minulého století (23) a v experimentu na zvířatech byl spojován s retardací růstu a zvýšenými transepidermálními ztrátami vody v důsledku vzestupu permeability kůže. U samců i samic se karence EFA projevovala sterilitou. Snížil se obsah kyseliny arachidonové, která je obsažena především ve fosfolipidech buněčných membrán a obalu lipoproteinů, a je mj. prekurzorem eikosanoidů (24–26). Organismus v této situaci zvýší desaturaci a elongaci kyseliny olejové na tzv. Meadovu kyselinu (20:3n-9) ve snaze zachovat fluiditu membrán a získat alternativní prekurzor pro syntézu eikosanoidů (27). S poruchou mikrotokových vlastností buněčných membrán, resp. poruchou stability biomembrán souvisí zřejmě popisovaná zvýšená fragilita kapilár a hematurie. Experimentální zvířata vykazují dále zvýšenou spotřebu potravy s negativní dusíkovou bilancí, pokles produkce ATP parenchymatózních orgánů (játra, myokard), který se projevuje sníženou kontraktilitou myokardu a abnormálními zálomy komplexu QRS na EKG. Deficit EFA v játrech vede k poruše transportu cholesterolu se sekundární dyslipidemií a zpomalením reverzního transportu cholesterolu. Somatické příznaky doplňuje porucha adaptace na tmu (dysopsie), snížená zraková ostrost i senzorické a motorické neuropatie (28–30). V 90. letech byly definovány patofyziologicky a klinicky rozdíly

karence PUFA n-3 a PUFA n-6, které jsou uvedeny v tabulce 2.

V souvislosti s nevhodným složením dietního tuku je zmiňován i obsah trans FA. Tyto kyseliny jsou považovány za více aterogenní než SFA. Jejich hlavním představitelem je kyselina transvakučnová, která vzniká bakteriálním působením v zažívacím traktu přežvýkavců a je obsažena v mléce a mléčných produktech. Lidský organismus je pravděpodobně na „dlouhodobý“ přísun této kyseliny v mléčných výrobcích za historicky dlouhé období již adaptován. Metabolit kyseliny transvakučnové – kyselina rumečnová – je zmíněn v 1. části této práce (31).

Dalším představitelem trans FA je kyselina elaidová, která vzniká díky nekvalitnímu katalyzátoru při ztužování rostlinných olejů na pokrmové tuky. Díky vyspělým technologiím i požadavku deklarace obsahu trans FA ve výrobku se jejich obsah postupně minimalizuje.

TERAPEUTICKÉ VYUŽITÍ VÍCENENASYCENÝCH MASTNÝCH KYSELIN

Dietní suplementace PUFA n-3 bývá spojována s obavami z oxidativního stresu a zvýšené oxidativní modifikace LDL ve srovnání s PUFA n-6. Je však třeba vzít v úvahu i nové názory o inkorporaci PUFA n-3 do fosfolipidů, která vede ke konformačním změnám a nižší náchylnosti dvojných vazeb k lipoperoxidaci než u PUFA n-6. Peroxylové radikály odvozené z EPA jsou více hydrofilní než radikály

Tab. 1. Faktory ovlivňující aktivity elongas a desaturas

Enzym	Aktivace	Inhibice
Δ-6D	nutriční vlivy ATP deficience EFA deficience Phe, Tyr vysokoproteinová dieta tukuprostá dieta Zn, Mg pyridoxin	etylalkohol lačnění glukóza, glycerol deficience proteinů deficience pyridoxinu exogenní cholesterol n-3 a n-6 PUFA ¹⁾ SFA nadbytek Phe a Tyr v potravě <i>trans</i> -MFA
	hormonální vlivy inzulín	glukagon (cAMP) adrenalin (cAMP) glukokortikoidy ADH, ACTH hyper-, hypoT ₃ , T ₄
	další faktory pokles externí teploty lačnění/realimentace	vzrůst externí teploty stárnutí radiace onkogenní viry
Δ-5D	inzulín LA, GLA, AA kolumbinová kyselina ²⁾	tukuprostá dieta exogenní cholesterol <i>trans</i> -MFA deficience proteinů glukóza vitamin A PUFA n-3 glukagon, adrenalin glukokortikoidy
Elongáza	suplementace glukózou deficience EFA tukuprostá dieta	lačnění

¹⁾ 20:5 n-3, 22:5 n-3, 22:6 n-3, 18:3 n-6, 20:3 n-6

²⁾ *trans, cis, cis*-oktadeka-5,9,12-trienová kyselina

ATP – adenosin trifosfát, Phe – fenylalanin, Tyr – tyrozin, ADH – antidiuretický hormon, ACTH – adrenokortikotropní hormon, T₃ – trijodtyronin, T₄ – tyroxin, MFA – monoenoové mastné kyseliny

vzniklé z LA; ochotněji difundují obalem lipoproteinů a na povrchu lipoproteinu je radikálová reakce rychleji ukončena (32, 33).

Zvýšený dietní příjem PUFA n-3 má, na rozdíl od PUFA n-6, za následek zvýšenou transkripci antioxidantních enzymů – odpřahujícího proteinu 2, glutathion transferázy 2 τ , superoxid dismutázy, a potlačenou transkripci enzymů, které se účastní tvorby reaktivních kyslíkatých a dusíkatých sloučenin (RONS). Suplementace PUFA n-6 zvyšuje aktivitu glutathion peroxidázy, superoxid dismutázy a katalázy (33, 34).

V současné době mají některé země zaregistrovány etyl estery PUFA n-3 jako léčivo pro dyslipidémie (např. USA, Rakousko). Je třeba zdůraznit, že dávka PUFA n-3 potřebná pro indukci genové exprese je 3–5 \times vyšší než dávka pro prevenci deficiencie EFA. Minimální denní dávka pro prevenci zahrnuje 400 mg ALA a 200 mg EPA i DHA. Doporučené dávky pro LA se pohybují mezi 5 a 14 g/den, pro ALA 1,5–2 g/den, a pro sumu EPA a DHA 0,3 až 1,6 g/den (35).

Enterální suplementace lipidovou emulzí obsahující PUFA n-3 a triglyceridy o střední délce řetězce (MCT) má příznivé účinky u pacientů s chylomikronemickým syndromem kombinovaným s těžkou akutní pankreatitidou. Více-nenasycené FA jsou také využívány pro kombinovanou terapii s fibráty, statiny či kyselinou nikotinovou v případě, kdy monoterapie není dostatečně účinná (36).

Užívání PUFA n-3 je výhodné i pro prevenci koronární srdeční choroby. Využívá se jejich antiarytmogenních

a antitrombotických účinků ve spojení s normalizací endotelální dysfunkce a profilu krevních lipidů. Doporučená denní dávka PUFA n-3 v sekundární prevenci je 1 g EPA a DHA (podle American Heart Association). Při léčbě metabolického syndromu mají PUFA n-3 příznivé účinky na jeho kardiovaskulární a hemodynamickou složku, i když neovlivňují inzulínovou rezistenci. Nezanedbatelné jsou v tomto směru i jejich mírné hypotenzivní a antitrombotické účinky (28).

Izolované etylestery DHA mohou zlepšit klinické i biochemické parametry u dětí s vrozenými poruchami biogeneze peroxizomů, jako je Zellwegerův syndrom, novorozenecká adrenoleukodystrofie či infantilní forma Refsumovy choroby (33, 37).

Enterální výživa i parenterální výživa obsahující EPA má široké použití u kriticky nemocných; příznivé účinky byly popsány u syndromu šokové plíce (ARDS), diseminované intravaskulární koagulace a dalších stavů (jaterní steatóza, biliární sludge, cholelitiáza). U pacientů po elektivních chirurgických výkonech na zažívacím ústrojí pro karcinom snižuje tato výživa gastrointestinální a infekční komplikace až o 50 % (35, 36, 38, 39).

Ztráty kosterního svalstva u některých typů proteino-energetické malnutrice jsou spojeny se zvýšeným katabolismem proteinů vlivem TNF- α , glukokortikoidů a faktoru indukujícího proteolýzu (PIF). Suplementace EPA zpomaluje degradaci kosterních svalů pravděpodobně inhibicí PIF. V experimentálních studiích byl popsán inhibiční účinek EPA na proteazómovou aktivitu (40, 41).

Tab. 2. Srovnání deficiencie PUFA n-3 a n-6

	PUFA n-3	PUFA n-6
Klinické symptomy	normální pokožka normální růst normální reprodukce abnormální ERG dysopsie polydipsie	kožní léze retardace růstu poruchy reprodukce steatóza polydipsie
Biochemické parametry	↓ 18:3n-3 a 22:6n-3 ↑ 22:4n-6 a 22:5n-6 ↑ 20:3n-9 (jen se současným ↓ PUFA n-6)	↓ 18:2n-6 a 20:4n-6 ↑ 20:3n-9 (jen se současným ↓ PUFA n-3)

ZÁVĚR

Mastné kyseliny jsou důležitou součástí všech organismů rostlinné i živočišné říše. Jejich složení je na všech stupních dáno především geneticky, jako významná složka potravního řetězce však mohou toto složení částečně ovlivnit. O mastných kyselinách a jejich působení v organismu máme již velmi mnoho poznatků, přesto ty nejvýznamnější, jako je např. tvorba různých eikosanoidů a dalších působků (dokosanoidy, resolviny) a jejich působení, modulace genové transkripce, souvislost s expresí genů a jejich polymorfismy stále čekají na detailní výzkum. Úspěšnost je do značné míry závislá na vývoji specializovaných metodik, které tyto poznatky umožní.

Zkratky

AA	– kyselina arachidonová (arachidonic acid)
ALA	– kyselina α -linolenová (α -linolenic acid)
AP	– aktivátorový protein
ARDS	– syndrom dechové tísně dospělých (adult respiratory distress syndrome)
ATP	– adenosintrifosfát
cAMP	– cyklický adenosinmonofosfát
CB	– kanabinoidní receptor
cGMP	– cyklický guanosinmonofosfát
COX	– cyklooxygenáza
DART	– Diet and Reinfarction Trial
DG	– diglyceridy
DHA	– kyselina dokosahexaenová (docosahexaenoic acid)
DHGLA	– kyselina dihomogamma-linolenová (dihomo-gamma-linolenic acid)
EFA	– esenciální mastné kyseliny (essential fatty acids)
ELAM	– endoteliální leukocytová adhezivní molekula
EPA	– kyselina eikosapentaenová (eicosapentaenoic acid)
FA	– mastné kyseliny (fatty acids)
GISSI	– Gruppo italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico
HDL-C	– cholesterol v lipoproteinu o vysoké hustotě (high density lipoprotein cholesterol)
HETE	– hydroxyeikosatetraenová kyselina
HEPE	– hydroxyeikosapentaenová kyselina
HODE	– hydroxyoktadekadienová kyselina
HNF	– jaterní nukleární faktor (hepatic nuclear factor)
HPETE	– hydroperoxyeikosatetraenová kyselina
HPODE	– hydroperoxyoktadekadienová kyselina
ICAM	– intercelulární adhezivní molekula
IL	– interleukin
LA	– kyselina linolová (linoleic acid)
LCFA	– mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (long chain fatty acids)
LDL-C	– cholesterol v lipoproteinu o nízké hustotě (low density lipoprotein cholesterol)
LOX	– lipoxygenáza
LT	– leukotrieny
LX	– lipoxiny

LXR	– jaterní receptor X (liver X receptor)
MCFA	– mastné kyseliny se středním řetězcem (medium chain fatty acids)
MCT	– triglyceridy se středním řetězcem (medium chain triglycerides)
MFA	– monoenoové mastné kyseliny
NF κ B	– nukleární faktor κ B
NSAID	– nesteroidní protizánětlivé léky (nonsteroidal antiinflammatory drugs)
PAF	– faktor aktivující destičky (platelet activating factor)
PG	– prostaglandiny
PIF	– faktor indukující proteolýzu (proteolysis inducing factor)
PIP2	– fosfatidylinositol 4,5-bisfosfát
PIP3	– fosfatidylinositol 1,4,5-trisfosfát
PL	– fosfolipidy
PPAR	– receptory aktivované peroxizomovými proliferátory (peroxisome proliferator activated receptor)
PUFA	– vícenenasycené mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids)
RONS	– reaktivní kyslíkaté a dusíkaté sloučeniny (reactive oxygen and nitrogen substances)
Rv	– resolviny
SCFA	– mastné kyseliny s krátkým řetězcem (short chain fatty acids)
SFA	– nasycené mastné kyseliny (saturated fatty acids)
sn	– stereospecific numbering
SREBP	– vazebná bílkovina pro sterol regulující elementy (sterol regulatory element binding protein)
TG	– triglycerid
TM	– transmembránový
TNF- α	– tumor nekrotizující faktor α
TX	– tromboxany
VCAM	– adhezivní molekuly vaskulárního endotelu (vascular cell adhesion molecule)
VLCSFA	– mastné kyseliny s velmi dlouhým řetězcem (very long chain fatty acids)
VLDL	– lipoprotein o velmi nízké hustotě (very low density lipoprotein)

LITERATURA

1. **Nelson DL, Cox, MM.** Lipid Biosynthesis. In: Principles of Biochemistry. New York: W.H. Freeman and Company 2005; 787–815.
2. **Nelson DL, Cox MM.** Lipids. In: Principles of Biochemistry. New York: W.H. Freeman and Company 2005; 343–363.
3. **Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH.** The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. J Clin Invest 1955; 34: 1345–1355.
4. **Smith WL.** Nutritionally essential fatty acids and biologically indispensable cyclooxygenases. Trends Biochem. Sci 2008; 33: 27–37.
5. **Berdyshev EV, Boichotb E, Lagenteb V.** Anandamide – a new look on fatty acid ethanolamides. J Lipid Mediat Cell Signal 1996; 15: 49–67.
6. **Praticé D, Lawson JA, Rokach J, et al.** The isoprostanes in biology and medicine. Trends Endocrinol Metab 2001; 12: 243–247.

7. **Haeggström JZ, Wetterholm A.** Enzymes and receptors in the leukotriene cascade. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 742–753.
8. **Resh MD.** Fatty acylation of proteins: new insights into membrane targeting of myristoylated and palmitoylated proteins. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1451: 1–16.
9. **Burr ML, Fehily AMI, Gilbert JF, et al.** Effects of changes in fat, fish, and fibre intake on death and myocardial infarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; II: 757–761.
10. **Lorgeril de M, Salen P, Martin JL, et al.** Mediterranean diet, traditional risk factors and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779–785.
11. **GISSI-Prevenzione Investigators:** Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447–455.
12. **Chapkin RS, McMurray DN, Davidson LA, et al.** Bioactive dietary long-chain fatty acids: emerging mechanisms of action. *Br J Nutr* 2008; 20: 1–6.
13. **Montecucco F, Steffens S, Mach F.** Insulin resistance: a proinflammatory state mediated by lipid-induced signaling dysfunction and involved in atherosclerotic plaque instability. *Mediators Inflamm* 2008; doi: 10.1155/2008/767623.
14. **Lapillone A, Clarke SD, Herd WC.** Polyunsaturated fatty acids and gene expression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 151–156.
15. **Pertwee RG.** Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and betone. *Addict Biol* 2008; 13: 147–159.
16. **Hannuksela ML, Liisanantti MK, Nissinen AE, et al.** Biochemical markers of alcoholism. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 953–961.
17. **Chao W, Olson MS.** Platelet-activating factor: receptors and signal transduction. *Biochem J* 1993; 292: 617–629.
18. **Bennett MV, Verselis VK.** Biophysics of gap junctions. *Semin. Cell Biol* 1992; 3: 29–47.
19. **Lombardi F, Terranova P.** Anti-arrhythmic properties of N-3 poly-unsaturated fatty acids (n-3 PUFA). *Curr Med Chem* 2007; 14: 2070–2080.
20. **Brenner RR.** Factors Influencing Fatty Acid Chain Elongation and Desaturation. In: Vergroesen AJ, Crawford M. eds. *The role of fats in human nutrition*. London: Academic Press 1989; 45–79.
21. **Žák A, Jáchymová M, Tvrzická E, et al.** The influence of polymorphism of –493G/T MTP gene promoter and metabolic syndrome on lipids, fatty acids and oxidative stress. *J Nutr Biochem* 2008; 19: 634–641.
22. **Žák A, Vecka M, Tvrzická E, et al.** Composition of plasma fatty acids and non-cholesterol sterols in anorexia nervosa. *Physiol Res* 2005; 54: 443–451.
23. **Burr GO, Burr MM.** A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem* 1929; 82: 345–367.
24. **Kinsella JE, Broughton S, Whelan JW.** Dietary unsaturated fatty acids: interactions and possible needs in relation to eicosanoid synthesis. *J Nutr Biochem* 1990; 1: 123–141.
25. **Crawford MA, Doyle W, William G, et al.** The role of fats and EFAs for energy an cell structures in the growth of fetus and neonate. In: Vergroesen AJ, Crawford M. eds. *The role of fats in human nutrition*. London: Academic Press 1989; 82–116.
26. **Seo T, Blane WS, Deckelbaum RJ.** Omega-3 fatty acids: molecular approaches to optima biological outcomes. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 11–18.
27. **Mead JF.** In: Holman RT. ed. *Progress in the Chemistry of Fats and Other Lipids*. Oxford: Pergamon Press 1971; 161–189.
28. **Dyerberg J.** Linolenate-derived polyunsaturated fatty acids and prevention of atherosclerosis. *Nutr Rev* 1986; 44: 125–134.
29. **Feskens EJ, Virtanen SM, Rasanen L, et al.** Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. A 20 year follow up of Finnish and Dutch Cohorts in Sevens Countries Study. *Diabetes Care* 1995; 18: 1104–1112.
30. **Holman RT, Johnson SB, Hatch TE.** A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 617–623.
31. **Tvrzická E, Staňková B, Vecka M, Žák A.** Mastné kyseliny. 1. Výskyt a biologický význam. *Čas lék čes* 2009; 148: 16–24.
32. **Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al.** Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 1999; 27: 1409–1420.
33. **Martinez M.** The fundamentals and practice of docosahexaenoic acid therapy in peroxisomal disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 101–108.
34. **Oberkofler H, Liu YM, Esterbauer H, et al.** Uncoupling protein-2 gene: reduced mRNA expression in intraperitoneal adipose tissue of obese humans. *Diabetologia* 1998; 41: 940–946.
35. **Kenler AS, Swails WS, Driscoll DS, et al.** Early enteral feeding in postsurgical cancer patients. *Fish Oil Structured Lipid Based polymeric Formula Versus a Standard Polymeric Formula*. *Ann Surg* 1996; 223: 316–333.
36. **Clarke SD.** The multi-dimensional regulation of gene expression by fatty acids: polyunsaturated fats as nutrient sensors. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 13–18.
37. **Ferdinandusse S, Denis S, Mooijer PA, et al.** Identification of the peroxisomal beta-oxidation enzymes involved in the biosynthesis of docosahexaenoic acid. *J Lipid Res* 2001; 42: 1987–1995.
38. **Dunstan J, Mori TA, Barden A, et al.** Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune response and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomised controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1178–1184.
39. **Mihirshahi S, Peat JK, Marks GB, et al.** Childhood Asthma Prevention Study. Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS). *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 162–168.
40. **Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, et al.** N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr* 2007; 97: 823–831.
41. **Smith HJ, Greenberg NA, Tisdale MJ.** Effect of eicosapentaenoic acid, protein and amino acids on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of cachectic mice. *Br J Cancer* 2004; 91: 408–412.

Práce byla podporována výzkumným záměrem MSM 0021620820 a MSM 0021620807.

Transkripční pochody v jádře

microRNAs (miRNAs) jsou generovány z dlouhé primární RNA polymery (II Pol II). Probíhá to ve dvou reakcích: rozštěpením Droshy z jaderného pri-miRNA a štěpením Dicer-u cytoplazmických pre-miRNAs. Ukazuje se, že Drosha štěpení probíhá přes obě exonuklázy (5'-3' a 3'-5') spojené

s místem, kde se odehrává ko-transkripce štěpení Drosha a je posílena degradace intronu ještě před spojením. Je také demonstrováno, že miRNA mohou být odvozeny od vedlejšího 3' transkriptu Pol II genů. Výsledky ukazují, že **transkripty s mnohočetnými miRNA jsou současně štěpeny během syntézy, a to ukazuje, že exonukleolytická degradace po Drosha štěpení v místech**

pre-mRNA může ovlivnit splynutí a maturaci četných mRNA.

Literatura:

Morlando M, et al.: Primary microRNA transcripts are processed co-transcriptionally. *Nature Structural & Molecular Biology* 2008; 15: 902–909.

P. Barták

Přehledový článek

Šedá eminence v medicíně – štítná žláza: 2. část

Límanová Z.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika VFN

SOUHRN

Práce navazuje na předchozí článek a věnuje se důsledkům dystyreózy v dalších lékařských oborech. Gastroenterologové, pečující o nemocné s celiakií, by měli pátrat po koincidenci s hypotyreózou., která může provázet i atrofickou gastritis. Léčba blokátory protonové pumpy může ovlivnit resorbci levotyroxinu. Problematika postižení srdce u osob s tyreopatiemi je dobře známá, nicméně dalšími i zobrazovacími i biochemickými metodami bude patrně možné odhalit i jemnější postižení srdce u subklinických stavů. Na rozvoj autoimunitního onemocnění má vliv podávání interferonu, který je využíván řadou oborů. U žen s karcinomem prsu jsou častěji prokazovány protilátky proti štítné žláze a je častěji odhalena subklinická porucha funkce než u kontrolního souboru. Významný přínos může mít spolupráce gynekologů a endokrinologů, protože nejméně 4% těhotných žen nevědí o své dystyreóze, která však může mít negativní dopad na psychomotorický vývoj plodu. Aktivní pátrání po onemocnění štítné žlázy a přítomnost protilátek je u vybraných onemocnění plně indikováno.

Klíčová slova: poruchy funkce štítné žlázy, protilátky proti štítné žláze, gastroenterologie, oftalmologie, onkologie, karcinom prsu, těhotenství.

SUMMARY

Límanová Z. The thyroid gland-running the show behind the scenes – 2nd part

This paper follows on the previous article and describes the consequences of thyroid dysfunction in other medical branches. When treating celiac disease gastroenterologists should look for coincident hypothyroidism, which may also be associated with atrophic gastritis. Treatment by proton pump blockers may influence resorption of levothyroxin. Heart disease problems in patients with thyroopathy is well known, yet further diagnostic methods may probably reveal even more nuanced heart complications in subclinical cases. The development of autoimmune disease is influenced by treatment with interferon, which is used in other medical branches. In female patients with breast cancer, antithyroid antibodies are found more frequently, and also subclinical dysfunctions are discovered more often than in the control group. Co-operation between gynecologists and endocrinologists may yield significant results, since a min. 4% of pregnant women are unaware of their thyroid malfunction. The malfunction may have negative impact on fetus psychomotoric development. Active search for thyroid gland dysfunction, existence of antibodies is in selected diseases fully warranted.

Key words: thyroid, thyroid antibodies, celiacia, breast carcinoma, pregnancy.

Lí.

Čas Lék čes 2009; 148: 124–128.

Vzájemné ovlivnění funkcí štítné žlázy a *trávicího traktu* není vzácností, proto by spolupráce mezi gastroenterology a endokrinology měla být užší. Všeobecně známým příznakem funkční poruchy (FP) štítné žlázy je změna střevní motility – obstipace u hypotyreózy a zrychlená pasáž u hyperfunkce, ale tyto příznaky bývají většinou až u plně rozvinuté FP. Mírná elevace *jaterních enzymů* provází zvýšenou i sníženou tyreoidální poruchu. Obvykle se laboratorní hodnoty normalizují při dosažení eufunkce, ale samo podávání tyreostatik může vyvolat jaterní lézi. Hepatotoxicitá tyreostatik je do určité míry závislá na výši dávky léku, proto sledování jaterních enzymů při léčbě vyššími

dávkami je nezbytné. Uvádí se větší riziko při podávání propylcilu než carbimazolu či methimazolu. Výjimečně stav může vyústit v jaterní selhání s nezbytností transplantace jater. V posledních letech se hledá vztah mezi chronickou lymfocytární tyreoiditidou a přítomností *Helicobacter pylori* (1, 2). Atofická gastritis se patrně vyskytuje u nemocných s chronickou lymfocytární tyreoiditidou častěji (3). Progrese *chronické gastritidy do atrofické gastritidy* sice není pravidlem, nicméně podchyzení osob s gastritidou (někdy v podobě autoimunitní nebo provázející zánětlivá střevní onemocnění) může hrát roli v usnadnění léčby štítné žlázy, nebo v jejím včasném odhalení (4). U osob s chronickou

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Zdeňka Límanová, CSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: liiman@vfn.cz

lymfocytární tyreoiditidou jsou častěji prokazovány protilátky proti parietálním buňkám (5). Osoby s atrofickou gastritidou hůře resorbují levothyroxin, který se lépe rozpouští v kyselém prostředí, proto potřebují vyšší substituční dávky, nebo mají problémy s určením optimální léčebné dávky. *Resorbci levothyroxinu* může negativně ovlivnit podávání inhibitorů protonové pumpy (6, 7), cholestyramin, železo, colestipol, uvažuje se i o raloxifenu, sojových přípravcích, calciumkarbonátu. *Celiakie* je typické autoimunitní onemocnění, častější postižení celiakií u osob s TAO je obecně známé. Vzhledem k tomu, že řada osob s celiakií je téměř asymptomatická nebo má nespecifické obtíže, je nutné u osob s TAO po tomto onemocnění aktivně pátrat, a naopak u osob s celiakií hledat osoby s TAO. Nemocní s celiakií mají častěji pozitivní protilátky proti tyreoidální peroxidáze (TPOab) – až u 30 % oproti 9,7 % kontrol, a často trpí psychickými problémy (8). Protilátky proti endomysiu a transglutamináze jsou prokazovány u osob s TAO ve vybraných souborech až v 1/3 (9, 10). Celiakie je u osob s TAO 41 častější než u zdravé populace (11). U osob s celiakií je několikanásobně vyšší riziko současného onemocnění štítné žlázy (12). Osobní zkušenosti potvrzují, jak výrazné zlepšení zdravotního stavu nastane u osob s TAO po zavedení bezlepkové diety u osob s podchycenou celiakií. Celiakie se může u nemocných s TAO manifestovat po zátěžové situaci (trauma, operace, gravidita, stres). Gastroenterolog může spolupracovat s endokrinologem i při léčbě hepatitidy C, léčené interferonem. Porucha funkce štítné žlázy se vyvine v 10–20 % i častěji a nemocné je potřeba poučit i sledovat (13).

Tyreoidální hormony jsou esenciální pro funkci myokardu. *Postižení srdce – jak převodních systémů, tak svalů* – při tyreoidální FP patří mezi klasické důsledky choroby, zcela výjimečně může patrně jít o spojení s autoimunitou (14). S problematikou funkčních tyreopatií a postižení srdce je lékařská veřejnost dobře seznámena, proto se budeme věnovat jen několika aspektům. Perikardiální výpotek se vyvíjí nejméně u 65 % nemocných s deletující hypotyreózou a při vyšetření srdce ultrazvukem může být prvním příznakem, od kterého se diagnóza hypotyreózy odvine, ale typický příznak „myxedémového srdce“ je dnes již vzácný. O tom, že se na rozvoji ischemické choroby srdeční (ICHS) podílí sekundární *hypercholesterolémie* u nepoznané hypotyreózy, je psáno v učebnicích a odborné společnosti doporučují vyloučit hypotyreózu před zahájením léčby hypolipidemiky. Že se tak neděje, dokládají četné osobní zkušenosti. Na nezbytnost aktivního pátrání po možné sekundární příčině hyperlipoproteinémie (nebo kombinaci primární a sekundární hyperlipoproteinémie) upozorňuje česká epidemiologická studie, opírající se o nálezy změn lipidů a přítomnosti postižení koronárních arterií u *subklinické hypotyreózy* (15, 16). Objevují se publikace, dokládající i subtilní postižení srdce – dyskinezu levé komory u subklinické hypotyreózy. Bude přínosné ověřit dalšími studii sdělení italských autorů, že změny ve struktuře myokardu, zjištěné pomocí videodenzitometrie, jsou v kvantitativním vztahu k úbytku tyreoidální funkce. Tyto změny nelze odhalit konvenční dopplerovskou echokardiografií. Autoři předpokládají, že nalezené změny mohou představovat časný příznak poruchy myokardu u tyreoidální insuficience (17). Diagnóza subklinické hypotyreózy v seniorském věku, především u žen, je poměrně častá – až u 10 % při cíleném screeningu. Závěry diskuzí o tom, zda tento stav je s hlediska rozvoje ICHS rizikový a zda vyžaduje léčbu, zůstávají otevřené (18, 19). Nepochybně je zapotřebí individuálního přístupu u každé osoby, a pokud léčba není indikována nebo zahájena, jsou zapotřebí pravidelné kontroly alespoň 1× ročně. Od spolupráce specializovaných kardiologů a endokrinologů budeme očekávat další závěry. K učebnicovým příznakům hyperfunkce štítné žlázy patří tachykardie, fibrilace síní a dysrytmie, které mohou provázet i subklinickou formu (20). Důsledkem

nejen plně rozvinuté hyperfunkce, ale i její subklinické formy, je zvětšování hmoty levé komory, její dyskineze, diastolická dysfunkce a následně snížení zátěžové kapacity. Posouzení tyreoidální funkce u osob s dysrytmií je nepochybně základním diagnostickým postupem, nicméně jednoznačný závěr u osob polymorbidních může být obtížný. Suprese TSH může být vyvolána i netyreoidálními vlivy. Substituci kardiaků s hypotyreózou je nezbytné sledovat pečlivěji a kontrolovat nález nejméně 2× ročně. Iatrogenní subklinická hyperfunkce může být důsledkem neúmyslného předávkování tyreoidální substitucí nebo po předčasném ukončení tyreostatické léčby. Nedostatečná substituce, která je pro myokard rovněž nevýhodná, může vzniknout při léčbě non lege artis, současně léčbě železem, inhibitory protonové pumpy atd. Sledování osob, hospitalizovaných v letech 2000–2005 na kardiologickém oddělení v Pise prokázalo jednoznačně vyšší mortalitu z kardiologické příčiny u osob se subklinickou hypotyreózou i subklinickou hypertyreózou oproti kontrolnímu souboru. Současně autoři sledovali koncentraci T3 a zjistili, že nejvyšší mortalita byla u osob se syndromem nízkého T3 (21). Syndrom nízkého T3 je nepochybně zajímavý i pro kardiology a bude zapotřebí dostatečného množství dalších seriálních studií k rozhodnutí, zda a kdy by suplementace tyreoidálními hormony mohla být přínosná. Do kardio-tyreoidologického výzkumu vstupuje sledování méně obvyklých parametrů, jako je vztah big endotelinu a N-terminalu pro B typ natriuretického peptidu (NT-proBNP) ke stupni srdeční nedostatečnosti (22): osoby s optimální hladinou FT4 (11,9–14, 6) měly nižší NT-proBNP než osoby s FT4 mimo toto rozmezí. Zda bude toto zjištění ověřeno a bude mít širší význam, zůstává otevřené. Léčba amiodaronem u osob s TAO může akcelerovat rozvoj FP. Letité doporučení vyšetřit TPOab před zahájením léčby amiodaronem tak, aby byly podchyceny osoby se zvýšeným rizikem TAO, je však zřídka respektováno.

Neurologové, setkávající se s *myopatickým syndromem*, svalovými slabostmi až hypotrofiemi či myalgiemi dobře vědí, že tyto příznaky patří mezi známé příznaky dystyreózy v rámci metabolických myopatií. Jde o typické důsledky poruchy nervově-svalového vedení při odchylce hladiny tyreoidálních hormonů a to je pro pacienta ta nejpríjemnější diagnóza z řady dalších – závažnějších – myopatií. Spojení myasthenia gravis s TAO je učebnicovým příkladem vztahů orgánové specifických autoimunitních chorob. Paroxysmální *hypokalemická svalová obrna*, v českých podmínkách vzácná, může vyvolat diferenciálně diagnostické potíže. Má patrně genetický podklad, postihuje osoby s floridní tyreotoxikózou Gravesova-Basedowova (GB) typu. Přesto, že se tato obrna vyskytuje spíše u asijského etnika, může se vzácně objevit i u kavkazské populace. Po zklidnění tyreotoxikózy obtíže zcela mizí (23). Výzkumy posledních let potvrdily na rozsáhlém souboru 658 osob s *roztroušenou sklerózou* (RS) klinickou zkušenost o častějším spojení s TAO (24). Vliv podávání Interferonu, využívaného při léčbě RS, na rozvoj či vyvolání TAO má nesporně svůj podíl. Recentní publikace upozorňuje na vliv nového léku *Alemtuzumabu* – rozvoj tyreoidální poruchy může být diagnostikován i po 30 měsících od ukončení léčby tímto lékem. Rozvoj TAO je prakticky vždy spojen s přítomností TPOab a častěji byla diagnostikována hyperfunkce (trvalá či přechodná) než hypofunkce. Ta v některých případech navázala na fázi hyperfunkce (25).

Oftalmolog se setká s typickými příznaky GB choroby při *endokrinní oftalmopatii*, vzácněji i u Hashimotovy tyreoiditidy, provázené hypotyreózou. Endokrinní oftalmopatie má různé varianty, nestejnou intenzitu i trvání obtíží. Je důsledkem autoimunitní reakce, při které se uplatňuje i vychýlená hladina tyreoidálních hormonů. Méně je známo, že osoby s *glaukomem* mohou častěji trpět tyreopatiemi, jak prokazuje studie z roku 2008 (26). Vysvětlením může být kontrakce extraokulárních svalů nebo kongesce venózního

očního systému s následným zvýšením nitroočního tlaku. *Sjögrenova choroba* je onemocněním interdisciplinárním a oční příznaky patří k velmi obtěžujícím. I u těchto nemocných může TAO být odhalena až u čtvrtiny. Pokud jsou diagnostikovány protilátky TPOab/nebo Tgab a funkce štítné žlázy je zachována, je nicméně zvýšené riziko rozvoje hypotyreózy v pozdějším věku častější (27).

V literatuře popisované myxedémové šílenství je dnes již jen historií. U většiny pacientů je diagnóza hypotyreózy zachycena dříve, než dojde k tak výrazným *psychickým projevům*, nicméně útlum u hypotyreózních a agitovanost u tyreotoxických pacientů je lékařům dobře známá. Nemocní, léčící se na psychiatrii s depresí, mívají poruchy funkce štítné žlázy poměrně často (v 6–49 %), statistiky se ale liší v závislosti na výběru vyšetřovaných, kritériích a diagnostickém postupu (28). Při diagnóze depresí (i dalších psychiatrických chorob) je orientační vyšetření TSH plně indikováno, klinické příznaky hypotyreózy mohou být minimální, často jsou skryty pod jinou diagnózou. Případná *léčba lithiem* hypotyreózu nejen prohlubuje, ale může vyvolat zvětšení tyreoidy. Pokud se odhalí byť jen subklinická hypotyreóza, nemocní ze substituční léčby profitují. Compliance osob s hypotyreózou a psychiatrickým onemocněním bývá často zhoršená, proto kontrola dodržení substituční léčby má být častější. Depresivní nemocní medikaci někdy sami spontánně ukončují. Vzácně popisována *encefalopatie u osob s Hashimotovou tyreoiditidou* je patrně zvláštní multifaktoriální jednotkou, ale u nejasných psychotických stavů spojených s křečemi, nebo při nejasném zhoršování psychických projevů je nutné tuto příčinu zvážit (29–31). Příznaky tyreotoxikózy jsou považovány někdy za kverulantství, spíše vzácně tito nemocní byli léčeni na psychiatrii. Vyléčením tyreotoxikózy se psychika obvykle upraví.

Otorinolaryngolog se setkává s *poruchou hlasu* při funkčních tyreopatiích běžně: chraptot může být vyvolán edémem hlasivek při hypotyreóze, přeskakující až třaslavý hlas provází tyreotoxikózu. Makroglosie, vyskytující se u myxedémů, vyvolá až rinolalii či neobratnost při artikulaci. Klasickým příznakem hypotyreózy je hypoakusie. Vzhledem k tomu, že jde často o staré osoby, je *nedoslýchavost* někdy mylně považována za příznak stáří. Vzácný Pendredův syndrom je kombinované postižení štítné žlázy a vnitřního ucha, vyvolaný mutací v genu pro pendrin (spojení sensorineurální nedoslýchavosti a strumy); jde o autozomálně recesivní genetické onemocnění. Porucha organifikace jodu a dyshomogeneze má za následek strumu, více či méně vyjádřenou hypotyreózu, a otorinolaryngologové by na tento původ nedoslýchavosti měli myslet (32, 33). Od roku 1996 lze tuto diagnózu potvrdit využitím molekulární genetiky (34). Na ORL přicházejí pacienti se *strumou*, její uzlovou přestavbou, s bolestivou subakutní tyreoiditidou, zcela výjimečně i s akutní tyreoiditidou (třeba při retrotonsilárním abscesu), s uzlinovým syndromem, s příznaky útlaku na krku, v krajním případě s průrůstáním tumoru štítné žlázy či objemnou retrosternální strumou. Spolupráce ORL a endokrinologů je obvykle úzká, využití tenkojehlové aspirační biopsie při nejasném zvětšení uzliny může být přínosné a ve vybraných případech nahradí chirurgickou excizi uzliny. Diagnostika etiologie strumy difuzní či uzlové patří endokrinologům. Operace štítné žlázy na ORL pracovištích – obvykle na základě indikace endokrinologem – je dnes běžná a je na vysoké úrovni. Léčba dnes již vzácných pooperačních komplikací (parézy n. recurrens) je doménou ORL nebo neurochirurgů.

Revmatologové spolupracují s endokrinology často, pacienti s *autoimunitními chorobami*, kteří jsou v jejich péči, mívají nejen často pozitivní TPOab nebo Tgab, ale i méně výrazné poruchy funkce štítné žlázy. Je rozumné u každého nemocného se sklerodermií, revmatoidní artritidou i dalším autoimunitním onemocněním zvážit TAO (35, 36), léčba přidružené tyreopatie vždy zlepšuje revmatologickou problematiku.

Imunologové mají v péči řadu pacientů s TAO, předpokladem úspěchu celkové léčby je včasné odhalení případné autoimunitní tyreopatie. Imunologové jsou si vědomi významu autoimunit, spolupráce s nimi je dobrá, podání *imunomodulační terapie* u osob s TAO vyžaduje solidní zvážení rizika léčby a konzultaci endokrinologa, což je obvykle akceptováno.

Při *onkologické léčbě* některými postupy je nezbytné věnovat pozornost i štítné žláze. Zatímco obvykle chemoterapie na žlázu nepůsobí, *zevní záření* v oblasti krku a hrudníku může vyvolat postiradiační tyreoiditidu a až u 30 % se pozvolna rozvíjí (subklinická) hypotyreóza. Zajímavé je zjištění, že štítná žláza bílé rasy je na vznik hypotyreózy po léčbě zevním zářením pro Hodgkinovu chorobu citlivější než tyreoida černé rasy (37). Onkologové by však měli věnovat zvýšenou pozornost všem osobám, které v dětství prodělaly radioterapii v oblasti hlavy, krku či horní části hrudníku pro zvýšené riziko pozdního vzniku druhé malignity – ve štítné žláze (38). Toto riziko bylo pozorováno i po transplantaci kostní dřeně v dětství (39). Podávání cytokinů vyvolá TAO u více než 10 %, ale lepší léčebná odpověď může být odměnou právě u osob, které TAO vyvinuly (40, 41). Hypotyreóza přechodná i trvalá byla popsána po podávání sunitinibu (inhibitoru tyrosinkinázy) (42). S ovlivněním funkce štítné žlázy je nutné počítat i při terapii Lenalidomidem (43, 44). Porucha tyreoidální funkce může být přechodná či trvalá. Při podávání léků, značných izotopem I 131, se vznik hypotyreózy musí předpokládat

Pro některé lékaře bude asi překvapením zjištění, že výskyt TAO u osob s *karcinomem prsu* je častější než u kontrolních souborů. Nález pouze pozitivních protilátek nebo subklinická hypotyreóza probíhají často asymptomaticky (45). Podle některých studií mají ženy s TAO lepší prognózu (46), jiné tuto výhodu nepotvrdily (47). Společným jmenovatelem pro mammu a tyreoidu je natrium-jodový symporter (NIS), který v obou žlázách koncentruje jod, v prsu především v období laktace (48). Výzkumy ve vztahu prs – štítná žláza jistě neskončily. Objevují se další studie, uvažuje se i o možnosti využití NIS v onkologické léčbě ovlivněním genové infekce (49, 50).

Zvláštní kapitolu je nutné věnovat gynekologii a porodnictví: Jak funkční tyreopatie, tak samo TAO má vliv na koncepci a průběh gravidity, na možné komplikace v průběhu *těhotenství* a na zdravotní stav plodu – především na psychomotorický vývoj. Příčinou sterility může být nepoznaná porucha funkce štítné žlázy – především (subklinická) hypotyreóza. Ženy s TPOab/ a nebo Tgab potrácejí častěji než ženy v kontrolním souboru (51). K odhalení rizikových žen nestačí vyšetření pouze žen s pozitivní osobní nebo rodinnou anamnézou, ale je vhodné vyšetřit TSH, TPOab a eventuálně FT4 u všech žen před zamýšlenou koncepcí nebo v počátcích gravidity. Dnes víme, že nejen rozvinutá, ale i subklinická funkční porucha musí být diagnostikována a léčená již před koncepcí a léčba musí být upravována v průběhu těhotenství. Pokud je choroba odhalena až v těhotenství, reakce lékaře na patologický laboratorní nález musí být okamžitá. Přítomnost TPOab odhalí ženy se zvýšeným rizikem funkční poruchy nejen průběhu těhotenství, ale i *po porodu*. Kontrola za 3 měsíce po porodu, případně i dříve, je indikována u všech rizikových žen. Poporodní tyreoiditida s následnou hypotyreózou komplikuje ženě život nejen v poporodním období, ale i v případě další gravidity. V České republice byly publikovány informace, upozorňující na závažnost problému (52). Konsensus o tom, jaké důsledky mají tyreoidální onemocnění v graviditě a jak postupovat diagnosticky a terapeuticky, publikovali zástupci endokrinologických společností prakticky z celého světa v roce 2007 (53). Výsledky předběžných screeningových aktivit v České republice (snížená funkce štítné žlázy až u 4 % asymptomatických žen a nejméně u 10 % žen průkaz protilátek TPOab) jsou

výzvou ke zlepšení péče o těhotné ženy (54). Informovanost žen ve fertilním věku, spolupráce s gynekology a praktickými lékaři je nezbytná.

Nezbytnost úzké spolupráce endokrinologa a chirurga je předpokladem kvalitní péče. K *operaci štítné žlázy* by měl být odeslán pacient až po endokrinologickém vyšetření, endokrinolog indikuje operaci i rozsah výkonu, chirurg zajistí technické provedení, eventuálně dle situace a lokálního nálezu změni rozsah. Pacient se pak má vrátit k plnohodnotnému životu. V současné době je akceptován ve většině indikací radikální chirurgický přístup – tj. lobektomie nebo totální tyreoidektomie, protože při ponechání zbytků je jejich růst i recidiva choroby po letech častá. Na druhé straně lymfom štítné žlázy ani Hashimotova tyreoiditida nejsou indikovány k chirurgické léčbě, pokud je diagnóza jednoznačná a nekomplikovaná. V současné době by již pooperační komplikace v podobě parézy zvrátelného nervu nebo pooperační hypoparathyreózy měly být zcela výjimečné. Operace štítné žlázy se má koncentrovat na vybraná – specializovaná pracoviště.

ZÁVĚR

Onemocnění štítné žlázy změnilo v minulém století svůj charakter. Převládají formy autoimunitní, často bez patrného zvětšení tyreoidy a většinou provázejí jedince po celý život. Projev onemocnění může být od zcela zanedbatelného přes minimální až k projevům závažným a v krajních případech, pokud by stav nebyl léčen, může vést ke smrti (myxedémové kóma, tyreotoxická krize). Včasná diagnóza TAO i osob s vyšším rizikem TAO zabrání rozvoji komplikací zvláště proto, že TAO je při správném přístupu dobře léčitelné. Přesto, že zatím není dostatek podkladů k zavedení širokého populačního skreeningu, agresivní přístup k vyhledávání osob se zvýšeným rizikem u vybraných skupin je jednoznačně indikován.

Zkratky

FP	– funkční porucha
GB	– Gravesova-Basedowova typu
ICHS	– ischemická choroba srdeční
NIS	– natrium-jodidový symporter
RS	– roztroušená skleróza
Tgab	– tyreoglobulin
TAO	– tyreoidální autoimunitní onemocnění
TPOab	– tyreoidální peroxidáza

LITERATURA

- Larizza D, Calcaterra V, Martinetti M, et al. *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid disease in young patients: the disadvantage of carrying the human leukocyte antigen-DRB1*0301 allele. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 176–181.
- Šterzl I, Hrdá P, Matucha P, et al. *Helicobacter pylori*, anti-thyroid peroxidase, anti-thyroglobulin and anti-gastric parietal cells antibodies in Czech population. *Physiol Res* 2008; 57 (Suppl 1): 135–141.
- Centanni M, Marignani M, Gargano L, et al. Atrophy body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1726–1730.
- Hala El-Zimaity. Gastritis and gastric atrophy. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 682–686.
- Segni M, Borrelli O, Pucarelli I, et al. Early manifestations of gastric autoimmunity in patients with juvenile autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4944–4948.
- Centanni M, Gargano L, Canettie G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 1774–1795.
- Lahner E, Centanni M, Agnello G, et al. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *Am J Med* 2008; 121: 136–141.
- Carta MG, Hardoy MC, Boi MF, et al. Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease: a possible role of thyroid autoimmunity. *J Psychosom Res* 2002; 53: 789–793.
- Jiskra J, Límanová Z, Vaničková Z, et al. IgA and IgG antigliadin, IgA anti-tissue trans glutaminase and antiendomysial antibodies in patients with autoimmune thyroid disease and their relationship to thyroidal replacement therapy. *Physiol Res* 2003; 52: 79–88.
- Iurio R, Mercuri V, Barbarulo F, et al. Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Minerva Endocrinol* 2007; 12: 239–243.
- Meloni GF, Tomasi PA, Bertoncelli A, et al. Prevalence of silent celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis from Northern Sardinia. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 298–302.
- Elfstrom P, Montgomery SM, Kampe O, et al. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 10: 3915–3921.
- Tarantino G, Gagliardi G, Conc P. Do thyroid abnormalities detected in patients treated for HCV-related chronic hepatitis persist? *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008; 21: 467–469.
- Markovic NS, Djurica S, Brajovic M. Delayed cardiomyopathy associated with autoimmune disease of thyroid gland. *Srp Arh Celok Lek* 2005; 10 (Suppl 1): 46–51.
- Mayer O Jr, Šimon J, Filipovský J, et al. Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation to selected risk factors. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 499–506.
- Mayer O Jr, Šimon J, Hrbková J, et al. Epidemiological study of hypothyroidism as cardiovascular risk in population. *Čas Lék čes* 2005; 144: 459–464.
- Di Bello V, Monzani F, Giorgi D, et al. Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 832–840.
- Cappola A, Fried LP, Arnold LP, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 289: 1033–1041.
- Rodondi N, Aujesky D, Vittingoff E, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease. *Am J Med* 2006; 119: 541–545.
- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76–131.
- Iervasio G, Molinaro S, Landi P, et al. An association between hypo- and hyperthyroidism and mortality. *Archives of Internal Med* 2007; 167: 1526–1532.
- Mayer O Jr, Čech J, Rosolova H, et al. Association between free thyroxine concentration and degree of heart failure in patients with chronic heart insufficiency. *Čas Lék čes* 2005; 144: 742–746.
- Melgren G, Bleskestad ICH, Aanderud S, et al. Thyrotoxicosis and paraparesis in a young woman: case report and review of the literature. *Thyroid* 2002; 1: 77–80.
- Edwards LJ, Constantinescu CS. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. *Mult Scler* 2004; 10: 575–581.
- THE CAMM S223 Trial Investigators. Altezumab vs. Interferon Beta1- in early multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2008; 359: 1786–1802.
- Cross JM, Girkin CA, Owsley C, et al. The association between thyroid problems and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1503–1505.
- D'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, et al. Thyroid dysfunction in primary Sjogren's syndrome: a long followup study. *Arthritis Rheum* 2003; 15: 804–809.
- Valdivieso S, Kripper FCh, Ivelic JA, et al. High prevalence of thyroid dysfunction among psychiatric inpatients. *Rev Med Chil* 2006; 5: 623–628.
- Payer J, Lysý L, Bagi L, et al. Hashimoto's encephalopathy – a rare and unusual syndrome. *Vnitř Lek* 2007; 3: 300–306.
- Vernino S, Geschwind M, Boeve V. Autoimmune encephalopathies. *Neurologist* 2007; 5, 13: 140–147.
- Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimotos encephalopathy: epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs* 2007; 21: 799–811.
- Astl J, Veselý D, Jablonický P. Pendredův syndrom, poznámky k problematice vrozené autosomálně recesivní percepční nedoslýchavosti spojené se strumou. *Otorinolaryng a Foniát* 2004; 53: 55–59.
- Banghova K, Al Taji E, Cinek O, et al. Pendred syndrome

- among patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: identification of two novel PDS/SLC26A4 mutations. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 777–783.
34. **Coyle B, Coffey E, Armour JA, et al.** Pendred syndrome (goiter and sensorineural hearing loss) maps to chromosome 7 in the region containing the nonsyndromic deafness gene DFNB4. *Nat Genet* 1996; 12: 421–423.
 35. **Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, et al.** Thyroid involvement in chronic inflammatory rheumatological disorders. *Clin Rheumatol* 1993; 12: 479–484.
 36. **Innocencio RM, Romaldini JH, Ward, LS.** Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. *Medicina (B. Aires)* 2004; 64: 227–230.
 37. **Metzger ML, Hudson MM, Somes GW, et al.** White race as a risk for hypothyroidism after treatment for pediatric Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1516–1521.
 38. **Brignardello E, Corrajs A, Isolato G, et al.** Ultrasound screening for thyroid carcinoma in childhood cancer survivors: a case series. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4840–4843.
 39. **Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, et al.** Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years experience. *Blood* 2009; 113: 306–308.
 40. **Steegman JL, Requena MJ, Martin-Regueira P, et al.** High incidence of autoimmune alterations in myeloid leukemia patients treated with interferon-alfa. *Am J Hematol* 2003; 72: 170–176.
 41. **Gogas H, Ioannovich J, Dafni U, et al.** Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 2006; 354: 709–718.
 42. **Desai J, Yassal J, Marqusee E, et al.** Hypothyroidism after sunitinib therapy for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Int Med* 2006; 145: 660–664.
 43. **Stein EM, Rivera C.** Transient thyroiditis after treatment with lenalidomide in a patients with metastatic renal cell carcinoma. *Thyroid* 2007; 17: 681–683.
 44. **List A, Kurtin S, Roe, DJ, et al.** Efficacy of Lenalidomid in myelodysplastic syndromes. *New Engl J Med* 2005; 352: 549–558.
 45. **Límanová Z, Barkmanová J, Friedmanová Z.** Thyroid gland function in women with breast carcinoma. *Vnitř Lék* 1996; 42: 605–609.
 46. **Smyth PP, Shering SG, Kilbane MT, et al.** Serum thyroid peroxidase autoantibodies, thyroid volume, and outcome in breast carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2711–2716.
 47. **Jiskra J, Barkmanová J, Límanová Z, et al.** Thyroid autoimmunity occurs more frequently in women with breast cancer compared to women with colorectal cancer and controls but it has no impact on relapse-free and overall survival. *Oncology Reports* 2007; 18: 1603–1611.
 48. **Spitzweg C, Morris JC.** The sodium iodide symporter: its pathophysiological and therapeutic implications. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 559–574.
 49. **Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, et al.** Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 645–649.
 50. **Petrich T, Helmeke HJ, Meyer GJ, et al.** Establishment of radioactive astatine and iodine uptake in cancer cell lines expressing the human sodium/iodide symporter. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 842–854.
 51. **Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D.** The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 394–405.
 52. **Límanová Z, Potluková E.** Význam preventivního vyšetření funkce štítné žlázy v graviditě. *Prakt Gyn* 2007; 11: 120–124.
 53. **Abalovich M, Nobuyuki A, Barbour L, et al.** Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (Suppl 8), S1–S47.
 54. **Springer D, Horáček J, Hauerová, D, et al.** Porucha štítné žlázy v těhotenství. *Čes Gynec* 2007; 72: 375–381.

Sedmnáct kroků, jak zvítězit nad internetovou pornografií (svěpomocný materiál)

- Nový začátek.
- Odpojte připojení k internetu. Vymažte z prohlížeče cookies, offline obsah a záložky na rizikové stránky. Rizikový materiál vymažte z pevného disku. Pak pusťte antivirový a antispywarový program. V případě recidivy to opakujte. Někdo se může např. na týden počítači zcela vyhnout. To je ještě lepší.
- Pak používejte počítač jen na omezenou dobu a k plnění konkrétních úkolů. Ušetřený čas můžete věnovat rozvoji vztahů a zálib.
- Pracujte, pokud možno, nepřipojení k internetu!
- V případě recidivy se potrestejte

nepříjemnou tělesnou prací. Třeba uklíďte a vyčistěte pečlivě kuchyň.

- Uvědomujte si více tělo. Očím, zápěstím, páteří atd. vynahrďte vhodným cvičením dřívější špatné zacházení.
- Používejte ukotvení. Místo fantazií, si uvědomte sebe, své okolí, situaci, zvuky atd.
- Skutečně tělesné, psychické i duchovní potřeby uspokojte lépe.
- Při bažení vypněte počítač a dělejte něco jiného.
- Dýchejte pomalu do břicha.
- Pracujte s motivací. Uvědomujte si nevýhody návykového chování pro tělo i mysl a výhody dobrého sebeovládání.
- Omezte zejména živočišné bílkoviny a vyhněte se pálivému jídlu.
- Dostatečně odpočívajte. Odpočatý člověk se lépe ovládá.

- Naučte se relaxovat. Na konci relaxace můžete použít autosugesce jako: 1. Ovládám dobře své chování! 2. Jsou moudrý a moudře jedním! 3. Sebeovládání je svoboda!
- Cvičte, tělesně pracujte, chodte.
- Používejte humor. Není to divné se zamilovat do procesoru?
- Vyhněte se alkoholu a drogám. Zhoršují sebeovládání.
- Pokud to nestačí, vyhledejte psychologa, psychiatra nebo sexuologa.

Videa

česky: <http://www.youtube.com/watch?v=R5ZkJobcvMQ>
anglicky: <http://www.youtube.com/watch?v=b-LNjc-uRgQ>

K. Nešpor, S. Brichcín

Přehledový článek

Přehled chirurgické léčby vitiliga

Trupar E, Brychta P.

Masarykova univerzita Brno, Lékařská fakulta, Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno

SOUHRN

Absence kauzální a v mnoha případech malá úspěšnost konzervativní terapie vitiliga vyústila v hledání možností, jak repigmentovat achromické plochy chirurgicky. Všechny chirurgické metody jsou založeny na přenosu autologních melanocytů do achromických lézí, jednotlivé postupy se liší technikou přípravy recipientní plochy, odběrem a dalším zpracováním melanocytů před vlastním přenosem. Chirurgickou terapii lze použít u pacientů se stabilními achromickými lézemi do 30 % povrchu těla. Článek podává přehled metod chirurgické léčby vitiliga.

Klíčová slova: vitiligo, chirurgická terapie vitiliga, přehled chirurgické léčby vitiliga.

SUMMARY

Trupar E, Brychta P. Perspectives of surgical treatment of vitiligo

The absence of causal and poor results of conservative treatment of vitiligo in many cases leads to the search for different treatment possibilities such as surgical treatment. All techniques of surgical treatment of vitiligo are based on autologous melanocytes grafting into the achromatic skin lesions. Individual surgical methods for such treatment differ in the preparation of recipient skin site, in harvesting and processing of autologous melanocytes before their grafting. The surgical treatment is useful for patients with stable achromatic skin lesions up to 30% of total body surface area in cases in which medical treatment has failed. This article is a review of different surgical techniques in surgical treatment of vitiligo.

Key words: vitiligo, surgical treatment of vitiligo, review of surgical treatment of vitiligo.

Tr.

Čas Lék čes 2009; 148: 129–131.

ÚVOD

Vitiligo patří mezi řadu idiopatických chorob, u nichž v současné době není možná kauzální terapie. Pokusy o chirurgickou léčbu achromických kožních lézí jsou logickým vyústěním s ohledem na malou úspěšnost konzervativní terapie u řady pacientů. Cílem chirurgické léčby je repigmentace achromických lézí. Všechny chirurgické postupy jsou založeny na transplantaci autologních melanocytů do okrsků kůže s chybějícím pigmentem. Jednotlivé postupy se liší v přípravě recipientní achromické plochy, ve způsobu odběru melanocytů a jejich dalším zpracováním před vlastní transplantací.

S nárůstem počtu chirurgicky ošetřených pacientů a s rostoucími zkušenostmi s přenosem autologních melanocytů byla definována obecná kritéria doporučovaná při výběru pacientů vhodných pro chirurgickou léčbu vitiliga (1, 2). Jsou to tato kritéria:

- pacienti nereagující na konzervativní terapii,
- pacienti s lézemi stabilními nejméně 1 rok na ploše do 30 % tělesného povrchu,
- pacienti bez známek hojení hypertrofickou nebo keloidní jizvou v osobní anamnéze,
- pozitivní minigraf test (3, 4),

- pacienti bez přítomnosti Koebnerova fenoménu,
- pacienti starší 12 let.

Byla publikována řada chirurgických postupů k léčbě vitiliga a jejich modifikací. Obecně je lze rozdělit do dvou skupin:

I. postupy bez separace odebraných kožních buněk (přenáší se kůže v různé tloušťce jako tkáň) a II. postupy zahrnující separaci kožních buněk v dalším zpracování po odběru, tedy přenos kožních buněk.

POSTUPY BEZ SEPARACE KOŽNÍCH BUNĚK – KOŽNÍ ŠTĚPY

Split-thickness skin grafts

Jedná se o přenos tenkých dermoepidermálních štěpů o tloušťce 0,1–0,2 mm odebraných dermatomem. Recipientní plochu je nutné zbavit epidermis. To se provádí zpravidla dermabrazí nebo laserovou ablací. Tato metoda se doporučuje u rozsahu achromické léze do maximálně cca 150 cm². Jako komplikace bývá uváděna světlejší barva ošetřené plo-

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Evžen Trupar
Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno
Jihlavská 20, 639 00 Brno
email: trupare@seznam.cz

chy způsobená pravděpodobně menším množstvím melanocytů v přeneseném štěpu a pozánětlivá hypo- nebo hyperpigmentace odběrové plochy (2).

Punch grafting

Přenos okrsků kůže v plné tloušťce o průměru 3 mm odebraných nástrojem pro punch biopsii z míst normálně zachovalé pigmentace do achromických lézí. Přenášený okrsek kůže je třeba zbavit nadbytečného podkožního tuku. V oblasti recipientní plochy se okrsky kůže implantují do otvorů stejného nebo o 0,5 mm menšího průměru vytvořených opět mechanicky ve vzdálenosti 4-8 mm mezi sebou (1). Komplikací může být tzv. „cobblestone effect“, tedy hrboletý povrch v příjmové oblasti po zhojení připomínající dlažební kostky. Tato komplikace bývá uváděna u 27–32 % takto léčených nemocných (1, 2). Výskyt této komplikace lze omezit vytvořením hlubších otvorů v recipientní oblasti asi o 1 mm než je tloušťka štěpu (5) nebo použitím silikonového krytí v pooperačním období (6).

Mini punch grafting

Postup stejný jako u punch graftů, okrsky kůže o průměru 1,5–2,5 mm a tloušťky 0,6–0,8 mm. Otvory v kůži v příjmové oblasti se vytvoří mechanicky puncherem, nebo Erbium-YAG laserem (7). V lokalitách, jako jsou rty, prsní dvorec apod. je zajištění imobilizace štěpů po zákroku velmi obtížné, v těchto případech se dá k fixaci štěpů použít tkáňové lepidlo (8).

Suction blister grafting

Principem metody, kterou publikoval Falabella (9), je přenos epidermis uměle vytvořeného puchýře, který se v donorské oblasti vytvoří podtlakem nebo pomocí tekutého dusíku. Výhodou je odtržení epidermis přesně v místě dermoepidermální junkce. Recipientní plocha se pro přijetí štěpu připravuje dermabrazí, laserovou ablací (CO₂, nebo Erbium-YAG laser), případně opět vytvořením puchýře a odtržením epidermis. Nevýhodou metody je častá přechodná hyperpigmentace donorské i recipientní oblasti.

Hair follicle grafting

Jedná se o přenos vlasových folikulů. Metoda je založena na poznatku, že v oblasti vlasového foliklu se nachází větší množství melanocytů. Při tomto postupu se zpravidla odeberá okrsek kůže z temporální oblasti, (cca 1 × 3 cm) ze kterého se připraví jednotlivé vlasové folikuly podobně jako při transplantaci vlasů, rozdíl je pouze v tom, že spodní třetina vlasu včetně vlasového bulbu se odstraní. Dále je postup podobný jako při transplantaci vlasů u alopecie. Do jednotlivých otvorů v recipientní oblasti se implantují připravené štěpy. Pigmentace lze pozorovat přibližně za 2 měsíce, melanocyty migrují radiálně z místa implantace (10).

Výhodou všech těchto metod je především možnost provedení zákroku ambulantně a bez návaznosti na buněčnou laboratoř.

POSTUPY SE SEPARACÍ KOŽNÍCH BUNĚK PO ODBĚRU – BUNĚČNÉ ŠTĚPY

Po odběru vzorku pigmentované kůže se provádí enzymatická separace na jednotlivé kožní buňky trypsinem. Tím se získá směs kožních buněk. V dalším zpracování lze tyto postupy dále rozdělit na postupy: a) s kultivací melanocytů a na b) postupy bez kultivace melanocytů.

Přenos kultivovaných melanocytů (grafting of cultured autologous melanocytes)

Kultivaci lidských buněk zavedli do klinické praxe v roce 1975 Rheinwald a Green (11), kteří použili kultivované keratinocyty k léčbě středně hlubokých popálenin. Od té doby se kultivace lidských buněk stala rutinně užívanou metodou v klinické praxi.

Zmnožením melanocytů kultivací lze ošetřit rozsáhlejší plochy, potřebná kultivační doba v buněčné laboratoři je zpravidla 4 týdny.

Metodu odběru a následné kultivace odebraných melanocytů provedl a publikoval v roce 1987 A. B. Lerner a spolupracovníci. Nakultivované melanocyty následně injikovali do achromických lézí, kde se kultivované melanocyty začlenily do bazální vrstvy a začaly tvořit pigment stejně jako za normálních fyziologických poměrů. Výsledkem byla repigmentace ošetřených ložisek s barvou blížící se barvě okolní zdravé kůže (12). Postup úspěšně použili a publikovali v roce 1993 i M. J. Olsson a L. Juhlin ze Švédska (13). Modifikovaný postup s užitím Erbium-YAG laseru pro ablací epidermis v recipientní plochy publikoval v roce 1998 i tým R. Kaufmanna z Frankfurtu. Jako buněčný nosič pro kultivované melanocyty použili vstřebatelnou matrix na bázi kyseliny hyaluronové – Laserskin® (14). Úspěšnou transplantaci kultivovaných autologních melanocytů u recipientní plochy připravené CO₂ laserem publikoval v roce 2004 tým Y. F. Chena z Taiwanu (15). Zajímavým je rovněž postup užitý týmem lékařů Kožní kliniky Fakultní nemocnice Brno, kteří kultivované autologní melanocyty implantovali do achromických lézí tlakovým zařízením Dermojet (16, 17).

Pravděpodobně první komerčně dostupný produkt využívající tento postup je MelanoSeed (Bio Tissue Technologies AG, Freiburg, Germany). Melanocyty se získávají ze vzorku kůže v plné tloušťce, kultivace probíhá 28 dní a suspenze kultivovaných melanocytů ve fibrinu se aplikuje na plochu připravenou dermabrazí (18).

Přenos nekultivovaných melanocytů (grafting of noncultured melanocyte suspension)

Jednodušším a finančně méně nákladným postupem je transplantace separovaných nekultivovaných melanocytů ve směsi s dalšími kožními buňkami. Z odebraného vzorku kůže, nebo dermoepidermálního štěpu jsou pomocí trypsinu odseparovány jednotlivé kožní buňky bez následné selekce melanocytů. Pacient pak dostává směs autologních kožních buněk v roztoku, resp. s buněčným nosičem. Modifikace této metody se liší dle jednotlivých pracovišť, kde se postup používá.

V roce 1992 Gauthier a Surleve-Bazeille (Bordeaux, Francie) popsali přenos směsi nekultivovaných melanocytů a keratinocytů do puchýřů připravených v místě recipientní plochy tekutým dusíkem (19). Jako donorskou oblast zvolili skalp a proceduru prováděli ve dvou dnech. V roce 2001 Nanny Van Gell a spolupracovníci (Ghent, Belgie) publikovali přenos směsi nekultivovaných melanocytů a keratinocytů u čtyř pacientů. Recipientní plocha byla připravena laserovou dermabrazí CO₂ laserem, směs buněk obohatili kyselinou hyaluronovou za účelem dosažení větší viskozity roztoku aplikovaného na recipientní plochu (20). Soubor 184 pacientů ošetřených touto modifikovanou metodou publikoval v roce 2003 Šanjeev V. Mulekar z Indie (21). Léčbu provedl u pacientů s fokálním, segmentálním a generalizovaným vitiligem s lézemi stabilními 6 měsíců na maximálně 30 % povrchu těla. Jako donorskou oblast pro odběr dermoepidermálního štěpu použil hýždě, velikost štěpu byla přibližně 1/10 velikosti plochy ošetřované léze. Recipientní achromické plochy připravil před vlastním přenosem buněk dermabrazí a aplikovanou suspenzí buněk kryl kolagenem a transparentním krytím.

ZÁVĚR

Ztráta pigmentu v repigmentovaných lézích po chirurgické terapii je málo častá, přesto publikovaná a pacienta je nutné na tuto eventualitu upozornit (22). Maximální velikost plochy, kterou lze ošetřit při jednom sezení, je limitována počtem přenášených melanocytů a je přibližně 200 cm² s ohledem na nutnost zachování rozumné velikosti donorského místa (18).

Chirurgický přenos autologních separovaných melanocytů je dle dostupných literárních zdrojů i našich vlastních zkušeností účinná metoda vhodná pro malé, stabilní léze do 100 cm² při jednom ošetření. U pacientů s větším rozsahem stabilních achromických lézí refrakterních ke konzervativní terapii je nutná expanze melanocytů kultivací. Za posledních deset let se přenos autologních melanocytů zařadil mezi léčebné metody s vysokou mírou úspěšnosti u segmentálních a fokálních forem vitiliga. Většímu rozšíření chirurgického postupu založeného na transplantaci autologních separovaných melanocytů brání nezbytná návaznost na buněčnou laborator a do jisté míry i finanční náročnost procedury.

LITERATURA

- Hartmann A, Bröcker E, Becker JC. Hypopigmentary Skin Disorders Current Treatment Options and Future Directions. *Drugs* 2004; 64: 89–107.
- Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 167–181.
- Falabella R, Arrunategui A, Barona MI, et al. The minigrafting test for vitiligo: detection of stable lesions for melanocyte transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 228–232.
- Westerhof W, Boersna B. The minigrafting test for vitiligo: detection of stable lesions for melanocyte transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 1061–1062.
- Boersma BR, Westerhof W, Bos JD. Repigmentation in vitiligo vulgaris by autologous minigrafting: results in nineteen patients. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 990–995.
- Agarwal US, Jain D, Gulati R, Bhargava P, Mathur NK. Silicone Gel Sheet Dressings for Prevention of Post-Minigraft Cobblestoning in Vitiligo. *Dermatol Surg* 1999; 25: 102–104.
- Sachdev M, Shankar DS. Dermatologic surgery: pulsed erbium: YAG laser-assisted autologous epidermal punch grafting in vitiligo. *Int J Dermatol* 2000; 39: 868–871.
- Ghorpade A. Use of tissue glue for punch grafting in vitiligo – A preliminary report. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004; 70: 159–161.
- Falabella R. Epidermal grafting: an original technique and its application in achromic and granulating areas. *Arch Dermatol* 1971; 107: 592–600.
- Sardi JR. Surgical Treatment for Vitiligo Through Hair Follicle Grafting: How to Make it Easy. *Dermatol Surg* 2001; 27: 685–686.
- Rheinwald JG, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell* 1975; 6: 331–343.
- Lerner AB, Halaban R, Klaus SN, Mellmann GE. Transplantation of human melanocytes. *J Invest Dermatol* 1987; 89: 219–224.
- Olsson MJ, Juhlin L. Repigmentation of vitiligo by transplantation of cultured autologous melanocytes. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1993; 73: 49–51.
- Kaufmann R, Greiner D, Kippenberger S, Bernd A. Grafting of in vitro cultured melanocytes onto laser-ablated lesions in vitiligo. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1998; 78: 136–138.
- Chen YF, Yang PY, Hu DN, Kuo FS, Hung CS, Hung CM. Treatment of vitiligo by transplantation of cultured pure melanocyte suspension: Analysis of 120 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 68–74.
- Pospíšilová A, Rulcová J, Vlašín Z, Hlubinka M, Adler J. Léčba vitiliga transplantací autologních melanocytů. *Derma* 3. tisícročia 2001; 1: 5–12.
- Vlašín Z, Pospíšilová A, Rulcová J, Hlubinka M, Feit J, Adler J. Rozšíření možnosti léčby vitiliga transplantací autologních melanocytů jejich injektáží zařízením Dermojet. *Čes-slov dermatol* 2001; 76: 246–247.
- Westerhof W, Löntz W, Vanscheidt W, Braathen L. European Academy of Dermatology and Venereology JEADV 2001; 15: 510–511.
- Gauthier Y, Surlève-Bazeille JE. Autologous grafting with noncultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 191–194.
- Van Geel N, Ongeane K, De Mil M, et al. Modified technique of autologous non-cultured epidermal cell transplantation for repigmenting vitiligo: A pilot study. *Dermatol Surg* 2001; 27: 873–876.
- Sanjeev V, Mulekar. Melanocyte-keratinocyte cell transplantation for stable vitiligo. *International Journal of Dermatology* 2003; 42, 132–136.
- Kahn AM. Surgical Treatment of Vitiligo. *Dermatol Surg* 1999; 25: 669–671.

mikroRNA regulující stresovou imunitní odpověď

MIC A a MIC B jsou stresem indukované ligandy, rozeznávané aktivovaným receptorem NKG2D. mikroRNA kódované lidským cytomegalovirem oslabují expresi MIC B zacílením na specifický nikoliv translatovaný region MIC B 3'. Protože toto místo je zakončováno mezi různými MIC B-alelami a podobné místo existuje v netransla-

tovaném regionu MIC A 3', autoři uvažují, že tato místa jsou terčem buněčných miRNA. V práci jsou identifikovány miRNA, které se vážou k těmto MICA a MICB 3' netranslatovaným sekvencím regionu a jsou získána data, která ukazují, že tyto mikroRNA udržují expresi MICA a MICB proteinů pod určitým prahem a vyvolávají akutní upregulaci obou během buněčného stresu. Tyto miRNA jsou nadměrně exprimované v různých nádorech

a v práci je demonstrováno, že pomáhají, aby nádor nebyl imunologicky rozeznán.

Literatura:

Stern-Ginossar N, et al. Human microRNAs regulate stress-induced immune responses mediated by the receptor NKG2D. *Nature Immunology* 2008; 9: 1065–1073.

P. Barták

Kazuistika

Alveolární echinokokóza – nově se objevující onemocnění?

¹Hozáková-Lukáčová L, ²Kolářová L, ¹Rožnovský L, ³Hiemer I,
⁴Denemark L, ⁵Čuřík R, ⁶Dvořáčková J.

¹Fakultní nemocnice Ostrava, Klinika infekčního lékařství

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. klinika infekčních a tropických nemocí VFN; IPVZ
Praha, NRL pro tkáňové helmintózy

³Slezská nemocnice v Opavě, Infekční oddělení

⁴Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Chirurgická klinika FNKV

⁵Biopstická laboratoř s.r.o., Plzeň

⁶Fakultní nemocnice Ostrava, Ústav patologie

SOUHRN

Alveolární echinokokóza je vzácná zoonóza vyvolaná larválním stadiem tasemnice *Echinococcus multilocularis*. Larva se vyvíjí ve formě cysty (hydatidy), která imituje nádor. Díky pomalému růstu hydatid je počáteční fáze onemocnění vždy asymptomatická, klinické obtíže se objevují až po několikaleté infekci. V České republice je onemocnění zatím velmi vzácné, a tím i málo známé. Z minulosti je znám pouze jediný případ alveolární echinokokózy, který byl popsán před třiceti lety. Teprve v posledních dvou letech se objevily nové případy alveolární echinokokózy, z nichž některé mají charakter autochtonní nákazy. Vzhledem k tomu, že současné epidemiologické studie ukazují na zvýšené riziko infekce *E. multilocularis* ve střední Evropě, předkládáme kazuistiku alveolární echinokokózy jater u 33leté ženy a 24letého muže, které zahrnují i možnosti stanovení diagnózy a terapie onemocnění.

Klíčová slova: *Echinococcus multilocularis*, alveolární echinokokóza, diagnóza, chemoterapie, chirurgická léčba.

SUMMARY

Hozáková-Lukáčová L, Kolářová L, Rožnovský L, Hiemer I, Denemark L, Čuřík R, Dvořáčková J. Alveolar echinococcosis – a new emerging disease?

Alveolar echinococcosis is a rare zoonotic disease caused by the cestode larval stages of *Echinococcus multilocularis*. The Larva develops as a tumour like cyst (hydatid). Due to a slow cyst development, the early stage of the infection is always asymptomatic and the clinical symptoms develop after years later. In the Czech Republic the disease is still very rare. Only one alveolar echinococcosis case was reported 30 years ago. However, new alveolar echinococcosis cases occurred during last two years and some of them indicate autochthonic character of the transmission. With regard to the recent increasing risk of infection with *E. multilocularis* in Central Europe, we present two case reports of alveolar echinococcosis in a 33-year old woman and a 24-year old man. The reports show diagnostic process and therapy of the infection.

Key words: *Echinococcus multilocularis*, alveolar echinococcosis, diagnosis, chemotherapy, surgery.

Ho.

Čas Lék čes 2009; 148: 132–136.

ÚVOD

Alveolární echinokokóza (AE) neboli hydatidóza je závažné parazitární onemocnění, které je vyvoláno larválním stadiem tasemnice *Echinococcus multilocularis*. Onemocnění se endemicky vyskytuje na severní polokouli, přičemž k nejvíce postiženým oblastem patří Aljaška, Čína a Japonsko (1). Ve střední Evropě patří ke vzácně se vyskytujícím onemocněním. Do konce minulého století se AE vyskytovala zejména ve Švýcarsku, v Rakousku,

v jihovýchodní Francii a v jižním Německu, kde se incidence pohybovala v rozmezí kolem 0,02–1,4/100 000 obyvatel za rok (1). Od poloviny 90. let minulého století docházelo k mírnému nárůstu případů humánní AE nejen v uvedených zemích, ale i v Polsku, na Slovensku a v Maďarsku, což pravděpodobně souvisí s nárůstem počtu lišek během posledních desetiletí (2). V České republice byla AE poprvé popsána v roce 1979 u 74leté ženy z okresu Klatovy, podruhé v roce 2008 u 57letého muže z Plzeňska (3).

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Lubomíra Hozáková-Lukáčová
Klinika infekčního lékařství FN
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava
fax: +420 597 374 290, e-mail: lubomira.lukacova@email.cz

AE patří k alimentárním zoonózám. Dospělé tasemnice žijí v tenkém střevě masožravců, zejména u lišek (35–65 % prevalence v české populaci), ale také u psů a koček (2, 4–6). K nákaze člověka dochází po pozření vajíček tasemnic, která jsou vylučována s trusem masožravců. Z epidemiologického hlediska je významné, že bezprostředně po defekaci jsou vajíčka schopná infikovat další obratlovce (mezihostitele), v nichž probíhá larvální vývoj tasemnic. Přirozenými mezihostiteli v životním cyklu tasemnic jsou převážně hlodavci, náhodným mezihostitelem může být i člověk. V zaživacím traktu se z vajíček uvolňuje larva, která proniká střevem a krevním nebo lymfatickým řečištěm migruje prakticky vždy do jater. V játrech se parazit vyvíjí ve formě cysty (hydatida, alveokok), která difuzně prorůstá do okolní tkáně, destruuje ji, čímž imituje nádorové bujení. Zatímco hydatida periferně narůstá, ve středu léze dochází k nekróze a kalcifikaci ložiska (1, 7). U neléčených pacientů může být jedno či více ložisek, jejichž velikost kolísá od několika milimetrů až po 5–20 cm (8).

Zdrojem růstu alveokoka jsou germinativní buňky, které jsou přítomny na jeho periferii. Exogenním pučením se buňky mohou uvolňovat a krevním nebo lymfatickým řečištěm metastazovat do blízkých orgánů, např. dutiny břišní, retroperitonea, ale i do vzdálenějších orgánů, např. plic, mozku a kostí (1).

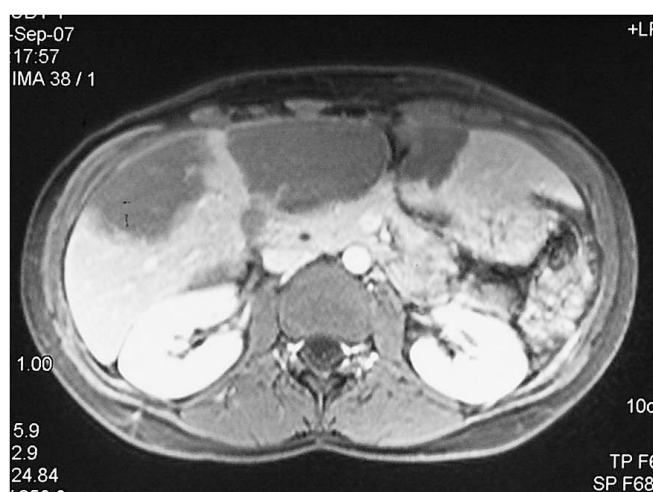
Rychlost růstu AE a následný rozvoj klinických příznaků závisí na imunitním stavu postiženého jedince. U osob bez poruchy imunity je vzhledem k pomalému růstu parazita inkubační doba velmi dlouhá. Analýzou 207 evropských případů AE bylo prokázáno, že onemocnění bylo nejčastěji diagnostikováno u osob ve věku 50–70 let (9). Počáteční fáze infekce je vždy asymptomatická a trvá 5–15 let. U třetiny pacientů je prvním příznakem ikterus, u další třetiny bolesti v epigastriu, zbývající pacienti si stěžují na únavnost a váhový úbytek. U asymptomatických pacientů může být náhodně zjištěna hepatomegalie jako první projev AE (8). Imunosuprese například u HIV pozitivních pacientů vede k relativně rychlému růstu alveokoka a fatálnímu průběhu onemocnění (9). Ani transplantace jater u osob se závažnou AE není bez rizika. Pokud nejsou z těla příjemce odstraněny všechny zárodky parazita, dochází díky imunosupresi k jeho rychlému růstu (10).

Pro diagnostiku AE mají zásadní význam zobrazovací metody, sérologická a u nejasných případů i histologická vyšetření (11, 12). Terapie spočívá v chirurgickém odstranění parazitárních ložisek v kombinaci s chemoterapií benzimidazoly. Albendazol či mebendazol se podávají už před operací a poté ještě nejméně dva roky (13). Mnohdy ale není radikální chirurgický zákrok možný; u těchto pacientů je léčba benzimidazoly dlouhodobá až celoživotní (11, 14). Přestože je AE vzácné onemocnění, zasluhuje si pozornost pro téměř 100% úmrtnost neléčených pacientů a pro vysoké náklady na léčbu. Naštěstí i při konzervativní léčbě nedochází k podstatnému zkrácení života pacientů (1, 2).

KAZUISTIKY

Kazuistika 33leté ženy

Mladá úřednice, která pochází z východního Slovenska, poslední tři roky žije na Jesenícku. Od roku 1996 opakovaně navštívila alpské země (Rakousko, Švýcarsko, Francie, Itálie) za účelem turistiky, lesní plody sbírala výjimečně. V lednu 2006 byla vyšetřena praktickým lékařem pro únavu. Pro zjištěnou anémii hematolog zahájil léčbu preparáty železa. Pro subfebrilie a únavu byla v prosinci 2006 odeslána na Infekční oddělení v Opavě. Byla zjištěna hepatomegalie, která sahala až k pupku, proto bylo provedeno ultrazvukové vyšetření (UZ) a počítačová tomografie (CT)



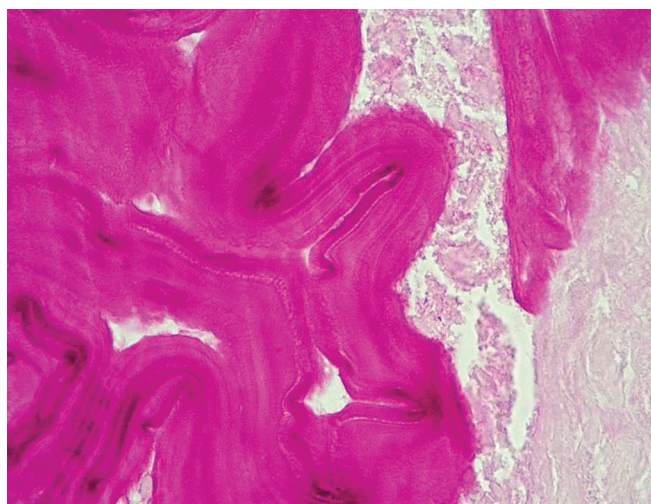
Obr. 1. CT jater s obrazem AE jater v sagitální rovině



Obr. 2. CT jater – stejné ložisko ve vertikální rovině

břicha (obr. 1, 2). V pravém laloku jater byla zjištěna dvě objemná hypodenzní ložiska velikosti 9,5 × 4,5 cm a 10 × 5 cm, na rozhraní pravého a levého laloku třetí ložisko také velikosti 10 × 5 cm. Útvary měly nepravidelné okraje s menšími kalcifikacemi. Hemangiomy byly vyloučeny pomocí výpočetní tomografie s použitím značených erytrocytů (SPECT). Prvotním sérologickým vyšetřením byly prokázány protilátky proti *Echinococcus* sp. Onemocnění bylo hodnoceno jako suspektní cystická echinokokóza/hydatidóza (původce *E. granulosus*), která se vyskytuje relativně častěji, ale současně bylo doporučeno kontrolní sérologické vyšetření s detekcí specifických protilátek proti *E. multilocularis*.

Na chirurgické klinice FN Ostrava byla v březnu 2007 provedena laparoskopická operace s biopsií ložiska. Histologickým vyšetřením byla zjištěna nekrotická masa obklopená PAS pozitivní membránou, která je typická pro larvální stadia echinokoků (obr. 3). Poté byla pacientka předána na Kliniku infekčního lékařství FN v Ostravě. Metodou ELISA IgG byly detekovány protilátky proti alveolární a cystické echinokokóze, ale i cysticerkóze způsobené larválním stadiem tasemnice *Taenia solium*. Diagnóza alveokokózy byla jednoznačně potvrzena konfirmačním ELISA testem s purifikovaným polysacharidovým antigenem Em2^{plus} (ELISA test založený na kombinaci antigenu Em2



Obr. 3. Histologický obraz – PAS pozitivní membrána parazita



Obr. 4. CT jater – postižení levého laloku jater

a rekombinačního antigenu II/3–10 firmy Bordier Affinity Products).

Vzhledem k inoperabilnímu jaternímu nálezu byla u pacientky zahájena kontinuální léčba albendazolem v denní dávce 700 mg (15 mg/kg/den), tj. Zentel á 200 mg 2–0–1,5 tbl.

Při pátrání po možných metastázách AE byla provedena CT plic s normálním nálezem, ale na CT mozku bylo zjištěno frontotemporálně vlevo hypodenzní ložisko 3 × 2 cm. V mozkomíšním moku byl nález v normě, nebyly v něm prokázány ani protilátky proti *E. multilocularis* ani nádorové buňky. Rovněž oční vyšetření a EEG záznam byly v normě. Pacientka byla asymptomatická, proto neurochirurg doporučil konzervativní postup s dalším sledováním vývoje ložiska. Nález na magnetické rezonanci (MR) mozku po měsíční léčbě byl ve srovnání s CT bez progresu. Po půlroční léčbě byla provedena pozitronová emisní tomografie (PET). Nález na játrech byl oproti původnímu CT vyšetření rozsahem beze změny, ale zvýšené vychytávání ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy (FDG) na okraji ložisek prokazovalo trvalý zánětlivý proces. V ložisku v mozku nebylo zvýšené vychytávání glukózy, ale ani PET nepřispěla k určení etiologie ložiska. Zvažován byl gliom mozku, proto neurochirurg doporučil biopsii ložiska, kterou pacientka dosud odmítá.

Pacientka dosavadní 18měsíční léčbu albendazolem toleruje dobře, přetrvává u ní jen mírné píchání v pravém podžebří a občasná bolesti hlavy. Laboratorně byla zjištěna pouze mírná anémie (hemoglobin 119 g/l), eozinofilie nepřekračující 7 %, aminotransferázy i bilirubin jsou trvale v normě, jen hodnota gama-glutamyltransferázy (GGT) je lehce nad hranicí normy. Hladina celkových IgE protilátek, která poměrně přesně a rychle signalizuje aktivitu AE, klesla z původní hodnoty 376 na 152 U/ml (norma do 87 U/ml). Hladina specifických protilátek proti alveokokku i po roce léčby zůstává stabilní.

Za 6 měsíců od stanovení AE bylo provedeno kontrolní UZ a CT vyšetření. UZ vyšetření prokazovalo regresi nálezu, ale CT tento nález nepotvrdilo. Kontrolní PET je plánována s odstupem 12 měsíců.

Pacienta je bezdětná a zvažuje graviditu, což je velký problém. Byla poučena o možném teratogenním účinku albendazolu, dokonce zvažuje přerušování léčby v graviditě i přes upozornění na vysoké riziko zhoršení AE.

Kazuistika 24letého muže

Druhým pacientem je 24letý muž ze Vsetínska, který nikdy nebyl v zahraničí. Bydlí s rodiči v rodinném domě,

pracuje jako řidič, má psa a občas sbíral lesní plody. Od konce března 2008 začal pociťovat píchání a tlaky v epigastriu, sám si nahmatat tuhou rezistenci v pravém podžebří. V dubnu 2008 byl přijat na chirurgické oddělení ve Vsetíně pro výrazné bolesti břicha a hepatomegálii přesahující 10 cm pod žeberní oblouk. Pomocí UZ a CT břicha byl zjištěn nehomogenní, převážně cystický útvar postihující celý levý lalok jater v rozsahu 17,2 × 12,1 × 16,6 cm (obr. 4). Ložisko s mnohočetnými drobnými kalcifikacemi otláčovalo okolní orgány, zejména střední kličky a hlavu pankreatu. V pravém laloku jater bylo nalezeno další ložisko velikosti 7 mm v průměru. MR prokázala výrazný útlak dolní duté žíly v úseku 5 cm. Sérologicky pomocí antigenu Em2^{plus} byla potvrzena diagnóza AE. Na chirurgické klinice FN Praha – Vinohrady a v IKEM Praha bylo vyloučeno operační řešení včetně transplantace jater. Pacient byl přeložen na Kliniku infekčního lékařství FN Ostrava. Metodou PET byly vyloučeny metastázy AE, současně byla potvrzena vitalita alveokokku v játrech pomocí zvýšeného vychytávání FDG při ventrálním okraji ložiska.

Pacient je od dubna 2008 léčen albendazolem v denní dávce 800 mg (11,5 mg/kg/den), tj. Zentel á 200 mg 2-0-2 tbl, dosavadní půlroční léčbu toleruje dobře. Laboratorní vyšetření prokázalo lehce zvýšenou hodnotu GMT, eozinofilie nebyla přítomna, dále byla zjištěna vysoká hladina celkových IgE protilátek (3500 U/ml), po 6 měsících došlo k poklesu na 2890 U/ml. Kontrolní zobrazovací metody dosud nebyly u pacienta provedeny, PET je plánována za 1 rok od úvodního vyšetření.

DISKUZE

V naší republice je AE stále vzácné onemocnění, spolu s našimi dvěma kazuistikami se dosud jedná o čtyři publikované případy (3). NRL pro tkáňové helmintózy eviduje další tři případy onemocnění (nepublikováno). S ohledem na současný výskyt *E. multilocularis* u lišek v Evropě je možno v naší republice očekávat nárůst počtu nejen importovaných, ale zejména i autochtonních případů AE. Importované onemocnění mohou souviset s častým pobytem a turistikou našich občanů v endemických oblastech, např. v alpských zemích, kde se mohla infikovat pacientka uvedená v první kazuistice.

Zvýšené riziko autochtonní AE souvisí s nárůstem populace lišek v naší republice, ke kterému došlo podobně jako v jiných evropských zemích v důsledku vakcinace zvířat proti vzteklině, která je dříve decimovala (15).

V řadě oblastí ČR byl *E. multilocularis* prokázán nejen u lišek, ale také u psa a kočky (6). V letech 1997–1998 prevalence u lišek dosahovala místy až 63,6 % (4, 6). Podobně jako v jiných evropských zemích bylo u nás zjištěno, že se nakažené lišky objevily i ve městech, kde se staly, podobně jako ve volné přírodě zdrojem infekce pro hlodavce, kteří následně mohou nakazit psy a kočky (16). K nákaze člověka by tak mohlo dojít i přímo v městských aglomeracích, pokud nejsou doma chovaná zvířata pravidelně odčervovaná. S ohledem na skutečnost, že u muže s diagnostikovanou AE nebyl zjištěn výjezd mimo republiku, dá se předpokládat, že se infikoval na našem území. Zdá se být tedy zřejmé, že AE může mít i na našem území charakter autochtonní nákazy a díky vysoké prevalenci *Echinococcus multilocularis* u různých druhů masožravců lze očekávat v následujících letech nárůst počtu onemocnění AE.

I když v současnosti zaznamenáváme narůstající počet případů s AE, jejich celkový počet v Evropě je dosud za posledních 50 let poměrně malý. Celkový počet případů do roku 2002 nepřesáhl 600 (9). Vzhledem k malému počtu osob s AE prokazanou navíc během dlouhého časového období je tak velmi obtížné stanovit rizika infekce. Lesní plody mohou být kontaminovány vajíčky tasemnic, přesto není doposud zřejmé, zda náhodné požití malého počtu vajíček parazita povede k rozvoji AE. Pravděpodobně největší riziko vzniku AE je u osob, které trvale žijí a pracují v oblastech s endemickým výskytem *E. multilocularis* (např. lesníci, zemědělci, zahrádkáři), přičemž riziko infekce se významně zvyšuje, pokud tyto osoby zároveň chovají psy a kočky, kteří mohou být rezervoárem infekce (9). U osob v riziku AE jsou navrhována preventivní opatření, která zahrnují screeningová sérologická vyšetření, případně i vyšetření jater ultrazvukem (11).

Diagnostika AE většinou spočívá na zobrazovacích metodách a ve správné interpretaci sérologických vyšetření. Metodou volby zůstává UZ a CT, která u plně rozvinutých forem prokazují heterogenní hypoechogenní masu s nekrotickými ložisky a kalcifikacemi (11). Ložiska bez zřetelně vyvinuté parazitární stěny se vyznačují nepravidelnými okraji. Během časně AE mohou být ložiska podobná hyperechogennímu hemangiomu (13). Shodný nálezní při vyšetření UZ a CT je poměrně vzácný. Z literárních údajů vyplývá, že shoda může být prokázána jen v 42 % pacientů (13). I u naší pacientky kontrolní UZ vyšetření sice prokázalo regresí nálezu, ale CT vyšetření tento výsledek potvrzen nebyl. Přesto mají zobrazovací metody význam i při hodnocení účinnosti léčby, neboť mohou poukázat na nedostatečnou léčbu, při níž parazitární útvar nadále roste, nebo na úhyn parazita, při němž dochází k vaskularizaci nebo kolikvaci nekrotického ložiska (11).

MR je přínosná pro zobrazení patologických změn v intra- a extrahepatálním cévním řečišti a v přilehlých orgánech, avšak není spolehlivá při průkazu kalcifikovaných ložisek (11). PET je významná pro sledování účinnosti léčby benzimidazoly, při úspěšné léčbě klesá vychytávání FDG, což signalizuje nižší aktivitu parazitárního ložiska (16). Kontrolní PET je vhodné provádět s odstupem 12–18 měsíců, příznivý výsledek může přispět k ukončení dlouhodobé terapie u neoperabilních ložisek (17). Ale ani negativní PET nemusí signalizovat úspěšné vyléčení, v některých případech byly prokázány rekurence onemocnění i za několik let po ukončení léčby (17). Zobrazovací metody jsou důležité i v diferenciální diagnostice, nezbytné je vyloučit například hepatocelulární karcinom (vyšší hodnota alfa-1 fetoproteinu v krvi), cystickou echinokokózu, amébový absces jater, hemangiom jater (8, 11).

Sérologická vyšetření doplňují zobrazovací metody při určení etiologie prokazaného ložiska. Nezapomenutelný význam mají v počátečních fázích AE, kdy jsou ložiska

malá a těžko detekovatelná zobrazovacími metodami. Používají se i pro kontrolu úspěšnosti chirurgické léčby. Pokud dojde ke kompletnímu odstranění cysty, hladiny specifických protilátek v průběhu několika měsíců postupně pomalu klesají. Pro hodnocení účinku konzervativní léčby mají sérologické testy jen omezený význam. Ve shodě s literárními zdroji zaznamenáváme dosud i u naší pacientky úspěšně léčené benzimidazoly stabilní hladinu specifických protilátek (13).

Při úvodních sérologických vyšetřeních ELISA metodou se většinou používají antigeny s menší specificitou, a proto se někdy při vyšetření sér pacientů s AE objeví zkřížená reaktivita protilátek s antigeny *E. granulosus* (původci cystické echinokokózy) nebo s antigeny dalších tkáňových helmintů. Pro přesné určení etiologie se v těchto případech používá více než jeden typ antigenu. K nejčastěji využívaným patří purifikované polysacharidové antigeny Em2^{plus} a polypeptidy Em16 a Em18 (11) se specificitou pro alveokokózu přesahující 98 % (1). Všechna výše zmíněná sérologická vyšetření jsou dostupná v NRL pro tkáňové helmintózy. Výsledky sérologického vyšetření vždy interpretujeme s ohledem na anamnézu, klinický průběh a výsledky zobrazovacích metod.

Pokud trvá podezření na AE a pokud jsou sérologické metody i při použití specifických protilátek negativní či neurčité, doporučuje se vyšetření metodou polymerázové řetězové reakce (PCR), která umožňuje detekci parazitární RNA nebo DNA v biologickém materiálu. PCR diagnostiku je možné provést z materiálu získaného diagnostickou punkcí, ale spolehlivost nemusí být vysoká, pokud se nepodaří odebrat vzorek obsahující parazitární membránu (18, 19). Navíc při punkci hrozí riziko diseminace parazitárních buněk (11, 13).

Laboratorní vyšetření při AE má jen omezenou hodnotu, eozinofilie obvykle chybí, hyperimmunoglobulinémie, která je přítomna u většiny pacientů, je následkem polyklonální protilátkové odpovědi. Pro kontrolu konzervativní léčby má malý význam sledování specifických protilátek, mnohem přínosnější jsou celkové IgE protilátky (1). Při úspěšné léčbě hladina celkových IgE protilátek klesá během několika měsíců.

Léčba AE spočívá v radikální resekci ložiska v játrech a dalších postižených orgánech, současně se podávají benzimidazoly po dobu minimálně dvou let (11, 13). Radikální řešení je možné jen u menších a dobře přístupných ložisek. Transplantace jater se zvažuje při biliární cirhóze s ascitem nebo při krvácení z jicnových varixů v důsledku portální hypertenze (11). Pokud jsou ložiska inoperabilní, je nutná několikaletá, někdy doživotní terapie benzimidazoly (11, 13). Albendazol (ABZ) proniká dobře hematoencefalickou bariérou, což je výhodné při cerebrální formě AE. Většinou se užívá kontinuální léčba, zejména u těžkých a progresivních forem (11, 13). U méně závažných forem a v případě toxicity je možné i cyklické podávání (28 dní léčby, 14 dní pauza, tzv. „washout phase“), ale v mezidobí bez léčby může být narušena kontrola nad růstem parazita (11). Benzimidazoly mají na *E. multilocularis* jen parazitostatický účinek na rozdíl od parazitocidního působení na *E. granulosus* (13). Doporučená denní dávka ABZ je 10 až 15 mg/kg/den (maximálně 800 mg/den) rozdělených na dvě dávky. Mebendazol (MBZ) se podává v denní dávce 40–50 mg/kg/den rozdělených na tři dávky. Oba léky se podávají s jídlem obsahujícím tuk (13). Nežádoucí účinky při léčbě benzimidazoly bývají častější při léčbě MBZ, zahrnují například zvýšení aminotransferáz, neutropenii, gastrointestinální a neurologické symptomy, reverzibilní alopecii. Léčbu je možno považovat za úspěšnou při stabilitě či regresí nálezu na zobrazovacích metodách, při poklesu hladiny celkových IgE protilátek, stabilitě či poklesu protilátek proti AE a při nepřítomnosti nežádoucích účinků léčby (13). Problémem zůstává léčba benzimidazoly v těhotenství pro jejich teratogenní účinky.

ZÁVĚR

Alveolární echinokóza je v České republice dosud vzácné, ale závažné parazitární onemocnění, jehož četnost může v následujících letech narůstat. V práci jsou uvedeny kazuistiky dvou mladých pacientů s AE, u nichž bylo ložiskové postižení jater diagnostikováno relativně pozdě bez možnosti radikálního chirurgického řešení. Pacienti jsou léčeni albendazolem, průběh onemocnění je dosud příznivý.

Zkratky

ABZ – albendazol
 AE – alveolární echinokóza
 CT – počítačová tomografie
 FDG – ¹⁸F-fluorodeoxyglukóza
 GMT – gama-glutamyltransferáza
 IgE – imunoglobulin E
 MBZ – mebendazol
 MR – magnetická rezonance
 PET – pozitronová emisní tomografie
 UZ – ultrazvukové vyšetření

LITERATURA

1. **Eckert J, Deplazes P.** Biological, Epidemiological, and Clinical Aspects of Echinococcosis, a Zoonosis of Increasing Concern. *Clin Microb Rev* 2004; 17: 107–135.
2. **Torgerson P, Schweiger A, Deplazes P, et al.** Alveolar echinococcosis: From a deadly disease to a well-controlled infection. Relative survival and economic analysis in Switzerland over the last 35 years. *J Hepatol* 2008; 49: 72–77.
3. **Skalický T, Třeška V, Martínek K, et al.** Alveolární hydatidóza – vzácný případ jaterního postižení v České republice. *Čes Slov Gastroent Hepatol* 2008; 62: 30–33.
4. **Kolářová L.** *Echinococcus multilocularis*: new epidemiological insights in Central and Eastern Europe. *Helminthologia* 1999; 36: 193–200.
5. **Kolářová L, Červený J, Martínek K.** The occurrence of *Echinococcus multilocularis* in Central and Eastern Europe. *Helminthologia* 1998; 35: 165–166.
6. **Martínek K, Kolářová I, Červený J.** *Echinococcus multilocularis* in carnivores from the Klatovy district of the Czech Republic. *J Helminthol* 2001; 75: 61–66.
7. **Jiang C, Don M, Jones M.** Liver alveolar echinococcosis in China: Clinical aspect with relative basic research. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4611–4617.
8. **Amman R, Eckert J.** Cestodes: *Echinococcus*. *Gastroenterol Clin N Am* 1996; 25: 655–689.
9. **Kern P, Bardonnat K, Renner E, et al.** European Echinococcosis registry: human alveolar echinococcosis, Europe, 1982–2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 133–139.
10. **Bresson-Hadni S, Koch S, Beurton I, et al.** Primary disease recurrence after liver transplantation for alveolar echinococcosis: long term evaluation in 15 patients. *Hepatology* 1999; 30: 587–564.
11. **Pawlowski ZS, Eckert J, Vuitton DA, et al.** Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment. In: Eckert J, Gemmell MA, Meslin F-X, Pawlowski ZS. WHO/OIE Manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. Paris: Office Internationales des Epizooties 2001; 20–71.
12. **McManus D, Zhang W, Li J, Bartley PB.** *Echinococcosis*. *Lancet* 2003; 362: 1295–1304.
13. **Reuter S, Jensen B, Buttenschoen K, Kern P.** Benzimidazoles in the treatment of alveolar echinococcosis: a comparative study and review of the literature. *J Antimicrob Chemotherapy* 2000; 46: 451–456.
14. **Hemphill A, Spicher M, Stadelmann B, Mueller J, et al.** Innovative chemotherapeutic treatment for alveolar and cystic echinococcosis. *Parasitology* 2007; 134: 1657–1670.
15. **Romig T, Dinkel A, Mackenstedt U.** The present situation of echinococcosis in Europe. *Parasitol Int* 2006; 55: 187–191.
16. **Ehrhardt AR, Reuter S, Buck AK, et al.** Assessment of disease activity in alveolar echinococcosis: a comparison of contrast enhanced ultrasound, three-phase helical CT and [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Abdom Imaging* 2007; 32: 730–736.
17. **Stumpe KDM, Renner-Schneider EC, Kuenzle AK, et al.** F-18-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography of *Echinococcus multilocularis*. Liver Lesions: Prospective Evaluation of its Value for diagnosis and Follow-up during Benzimidazole Therapy. *Infection* 2007; 35: 11–18.
18. **Kern P, Frosch P, Helvit M, et al.** Diagnosis of *Echinococcus multilocularis* infection by reverse-transcription polymerase chain reaction. *Gastroenterology* 1995; 109: 596–600.
19. **Myjak P, Nahorski W, Pietkiewicz H, et al.** Molecular confirmation of human alveolar echinococcosis in Poland. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 121–125.

Děkujeme prof. Petrovi Kernovi z Infekční kliniky v Ulmu v SRN za konzultace při léčbě a sledování našich pacientů.

Identifikace genů, které regulují migraci

Na procesu hojení snažili se najít systematickou analýzu genů, které regulují migraci epitelálních buněk. Na začátku identifikovali tři kategorie špiček: ty které akcelerují, ty, které inhibují a ty, které poškozují migraci připojených efektů proliferace nebo metabolismu. Ukázalo se 66 genů, které migraci buď

urychlily, nebo poškodily. Čtyřicet dva z nich původně byly spojeny s motilitou nebo s adhezí. V dlouhodobém pozorování video-mikroskopem se objevilo široké spektrum fenotypických změn včetně alterací v rozsahu a povaha porušené adheze buňka-buňka, směrování motility, buněčné polarity i tvaru a dynamiky protruze. Nalezeny tři hlavní signalizační uzly: β-katenin, β-1 integrin a aktin a velké množství genů, kte-

ré akcelerovaly migraci porušenou adhezí.

Literatura:

Kaylene JS, et al. Identification of genes that regulate epithelial cell migration using an siRNA screening approach. *Nature Cell Biology* 2008; 10: 1027–1038.

P. Barták

T-buňky a jejich polibek smrti

T-buňky secernují solubilní faktory pro velmi specifickou intercelulární komunikaci a jsou zaměřené na zabíjení buněk. Specifita je dána především T-buněčnými receptory, které rozeznávají komplexy peptidu a MHC z antigenprezentujících buněk a dále

z řízené sekrece cytokinů a lytických faktorů do imunologické synapse mezi T-buňkou a antigenprezentující buňkou. Byla sledována molekulární báze pro tuto synaptickou sekreci a také bylo ukázáno T-buněčné uvolnění určitých zánětlivých faktorů vícečetnou cestou řízenou mimo synapse. Zdá se tedy, že způsob sekrece je šit

podle určité funkce secernovaných molekul.

Literatura:

Huse M, et al. Shouts, whispers and the kiss of death: directional secretion in T cells. *Nature Immunology* 2008; 9: 1105–1111.

P. Barták

Vyšetřovací metody

Zavedení DNA čipu do molekulární diagnostiky Wilsonovy choroby

Gojová L, Jansová E, Pouchlá S, Fajkusová L.

Masarykova univerzita Brno, Lékařská fakulta, Interní hematologická klinika FN Brno, Centrum molekulární biologie a genové terapie

ABSTRAKT

Východisko. Wilsonova choroba (WCH) je závažné, autozomálně recesivní onemocnění, jehož podstatou jsou mutace v ATP7B genu, který kóduje měď-specifickou ATPázu. U postižených jedinců dochází k poruše vylučování toxické mědi z organismu a k jejímu hromadění v tělesných orgánech. Molekulární diagnostika Wilsonovy choroby je důležitou součástí stanovení správné diagnózy. Cílem práce bylo navrhnout a zvalidovat genotypovací DNA čip, který umožňuje současně analyzovat 87 mutací a 17 polymorfismů v ATP7B genu.

Metody a výsledky. V první fázi validace bylo testováno 97 WCH pacientů se známým genotypem a 46 vzorků uměle připravených mutagenézí. Všechny analyzované sekvenční varianty byly detekovány se 100% správností. Ve druhé fázi validace byly testovány reálné vzorky WCH suspektních pacientů. Dosud jsme zanalyzovali 58 nepříbuzných pacientů, z nichž u 10 byla čipovou analýzou potvrzena diagnóza WCH, u 13 byla nalezena jedna mutace a u 35 žádná. U pacientů s jednou nebo žádnou detekovanou mutací následovalo přímé sekvenování kódující oblasti genu ATP7B, přičemž nebyla nalezena žádná další kauzální mutace.

Závěry. Wilsonův čip se jeví jako rychlá a spolehlivá vyhledávací metoda mutací v ATP7B genu.

Klíčová slova: ATP7B gen, APEX metoda, DNA čip, molekulární diagnostika, Wilsonova choroba.

ABSTRACT

Gojová L, Jansová E, Pouchlá S, Fajkusová L. Introduction of DNA microarray in molecular diagnostics of Wilson disease

Background. Wilson disease (WD) is a serious autosomal recessive disorder caused by mutations in ATP7B-gene which encodes a copper-specific ATPase. WD patients suffer from impaired biliary excretion of copper from organism and its' accumulation in body organs. Molecular diagnostics of WD is an important part of correct diagnosis statement. The aim of the study was to design and validate a genotyping DNA microarray which enables to analyze 87 mutations and 17 polymorphisms in ATP7B gene, simultaneously.

Methods and Results. 97 WD patients with known genotypes and 46 samples prepared by mutagenesis were tested in the first phase of chip validation. All analyzed sequence variants were detected with 100% accuracy. Samples from WD suspected patients were tested in the second phase of validation. We have analyzed 58 unrelated patients, yet. The diagnosis of WD was confirmed in 10 patients, 13 patients were heterozygous for some mutation and 35 had no mutation in ATP7B gene. Samples with one or no mutation found by microarray analysis were sequenced directly and no further causal mutation was revealed.

Conclusions. Wilson chip seems to be a fast and reliable method for screening of mutations in ATP7B gene.

Key words: ATP7B gene, APEX method, DNA microarray, molecular diagnostics, Wilson disease.

Go.

Čas Lék čes 2009; 148: 137-140.

ÚVOD

Wilsonova choroba (WCH, MIM 277900) je závažná, autozomálně recesivní porucha metabolismu mědi, způsobená deficitem měď-specifické ATPázy (ATP7B). Průměrná incidence WCH se udává 1 na 35 000 živě narozených dětí. Fyziologickou úlohou ATP7B proteinu je transport mědi v organismu – inkorporace mědi do ceruloplazminu a její vylučování žlučí (1). ATP7B protein je exprimován zejména v játrech, v menší míře také v mozku, ledvinách a placentě. V případě nefunkčního proteinu dochází v tělesných orgánech k akumulaci toxické

mědi, což může vést až k nevratnému poškození jater, neurologickému selhání a následné smrti, pokud není zahájena správná léčba (2, 3). Choroba se manifestuje nejčastěji ve druhé dekádě života, což znesnadňuje její včasné odhalení. Wilsonovu chorobu lze diagnostikovat na základě kombinace klinických příznaků, biochemických parametrů a molekulárně biologické analýzy ATP7B genu (4–6). Kaiser-Fleischerův prsteneček v oku, který vzniká ukládáním mědi v rohovce a je typickým příznakem WCH, však nebývá častokrát zřetelný (7). Biochemická diagnostika WCH je založena na zvýšeném vylučování mědi močí po podání penicilaminu (> 5 μmol/24 hod.),

Adresa pro korespondenci:

Mgr. Lucie Gojová
Centrum molekulární biologie a genové terapie FN
Černopolní 9, 613 00 Brno
fax: +420 532 234 623, e-mail: lgojova@fnbrno.cz, luciegojova@seznam.cz

nízké sérové hladině ceruloplazminu (< 0,2 g/L), volné mědi v séru (< 14 $\mu\text{mol/L}$) a zvýšeném obsahu mědi v jaterní sušině (> 250 $\mu\text{g/g}$). Nicméně, někteří postižení jedinci mohou být od zdravých heterozygotů – přenašečů biochemicky nerozeznatelní (8). Nejvíce specifickým přístupem ke stanovení diagnózy WCH se jeví molekulárně genetická analýza ATP7B genu. ATP7B gen je lokalizován na dlouhém raménku chromozomu 13 v oblasti 13q14.3 a obsahuje 21 exonů (9, 10). Kóduje protein o 1465 aminokyselinách s celkovou velikostí 157 kDa (11). Do současnosti bylo v tomto genu popsáno více než 400 mutací, z nichž většina je etnicky specifických (12). Převažující mutací v bělošské populaci je p.H1069Q (c.3207C>A), která vede ke ztrátě schopnosti proteinu vázat ATP (13). V současné době se molekulární analýza ATP7B genu opírá o klasickou metodu detekce nejčastějších mutací v jednotlivých populacích restrikcí štěpením a následně přímé sekvenování. Tento přístup je poměrně neefektivní, časově i finančně nákladný. S cílem zefektivnit molekulární diagnostiku WCH jsme navrhli genotypovací DNA čip pro detekci 87 vybraných mutací a 17 polymorfismů v ATP7B genu využívající technologie APEX (Arrayed Primer Extension).

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Soubor pacientů

Pomocí Wilsonova čipu byla provedena analýza 97 nepříbuzných WCH pacientů, jejichž genotyp byl předem stanoven jinou, molekulárně-biologickou metodou a 58 nepříbuzných pacientů suspektních na WCH. Všichni pacienti pocházeli z České republiky a Slovenské republiky a byli zasláni k molekulární analýze WCH z různých klinických pracovišť. Od všech pacientů byl obdržen informovaný souhlas s molekulárně-biologickou analýzou ATP7B genu. DNA byla izolována z periferní krve vysolovací metodou.

DNA čip

Wilsonův čip umožňuje simultánní detekci 87 mutací a 17 polymorfismů v ATP7B genu, které kdy byly detekovány u WCH pacientů v naší laboratoři a které jsou frekventní v blízkých populacích. Na čipu, jehož povrch je speciálně upraven 3-aminopropyl-trimethoxysilanem + 1,4-fenylendiisothiokyanátem, jsou za vzniku kovalentní vazby natištěny specificky navržené krátké oligonukleotidové sondy modifikované amino-skupinou pro detekci všech vybraných sekvenčních variant genu. Každá mutace/polymorfismus je detemínována dvěma různými sondami (sense/antisense), kromě nejčastější mutace p.H1069Q, pro jejíž detekci jsou na čip umístěny sondy čtyři. Sondy jsou navrženy dle standardní „wild type“ sekvence ATP7B genu tak, aby se jejich 3'OH konec nacházel vedle místa sekvenční změny, kterou chceme na čipu analyzovat. Teplota tání, délka a tvorba sekundárních struktur jsou dalšími důležitými parametry sond. Principem analýzy mutací na Wilsonově čipu je APEX (Arrayed Primer Extension) reakce, při níž dochází k prodloužení sond vždy přesně o 1 fluorescenčně značený nukleotidový terminátor (místo mutace/polymorfismu) dle sekvence komplementárně nahybridizovaného úseku analyzovaného DNA vzorku. Touto metodou lze na čipu analyzovat konkrétní substituce, malé inserce a delece v ATP7B genu.

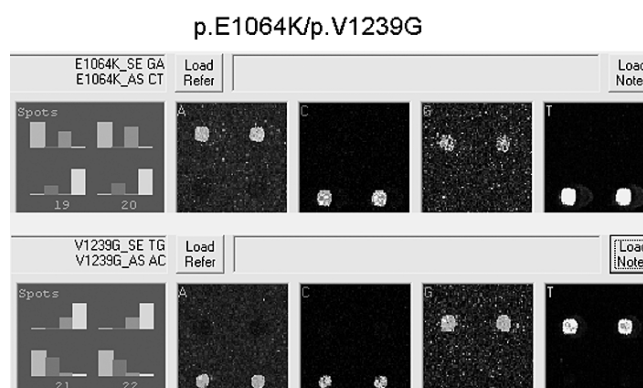
VÝSLEDKY

Validace čipu

Pro možnost využití Wilsonova čipu jako screeningové metody v rutinní diagnostice WCH bylo nutné provést jeho

Tab. 1. Genotypy nalezené čipovou analýzou u WCH suspektních pacientů

Pacient	Genotyp
1–2	p.H1069Q/p.H1069Q
3	p.G1341D/p.A1018V
4	p.H1069Q/p.G988R
5	p.W779X/p.W779X
6	p.H1069Q/p.E1064K
7	p.H1069Q/c.3649_3654del6
8	p.L1305P/c.3649_3654del6
9	p.E1064K/p.V1239G
10	p.E1064K/c.2299insC
11	p.R778G/-
12	c.3402delC/-
13	p.T737R/-
14–23	p.H1069Q/-
24–58	-/-



Obr. 1. Výstup z programu Genorama: Výsledek čipové analýzy – pacient 9 s genotypem p.E1064K/p.V1239G

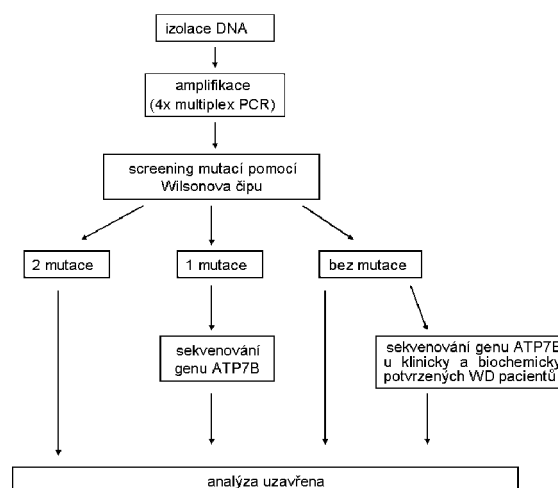
validaci, která spočívala v prvé řadě v otestování funkčnosti jednotlivých sond a schopnosti správně detekovat mutační status. Další podstatnou součástí validace bylo testování neznámých vzorků.

V první fázi validace čipu byla testována schopnost navržených oligonukleotidových sond správně detekovat jednotlivé mutace a polymorfismy ATP7B genu. Byl vybrán soubor 97 WCH pacientů se stanoveným genotypem. Celkem bylo na DNA čipu u vybraného souboru detekováno 43 různých mutací a 15 polymorfismů v homo/heterozygotní formě se 100% správností. Tímto krokem byla otestována funkčnost 118 oligonukleotidových sond (56 %) přítomných na čipu. 13 sond (11 %) vykazovalo slabý nebo žádný signál. Každou testovanou mutaci/polymorfismus bylo ale možné spolehlivě určit alespoň jedním oligonukleotidem (sense nebo antisense) (14). Pro otestování zbylých sond bylo připraveno 46 DNA vzorků s vnesenou mutací či polymorfismem do ATP7B genu. Z celkového počtu 92 oligonukleotidových sond navržených pro detekci frekventních mutací v jiných populacích, 10 sond (11 %) vykazovalo slabý nebo žádný signál. Nicméně, všechny tyto vnesené sekvenční změny byly na čipu detekovány se 100% správností.

Ve druhé fázi validace bylo pomocí Wilsonova čipu otestováno 58 DNA vzorků nepříbuzných, WCH suspektních pacientů. Z celkového počtu 116 analyzovaných alel bylo nalezeno 33 mutantních. Zbytek alel byl sekvenován bez nálezu dalších mutací. Wilsonova choroba byla potvrzena u 10 pacientů, 13 pacientů byli heterozygotní přenašeči jedné mutace a u 35 pacientů nebyla nalezena žádná mutace v ATP7B genu (tab. 1, obr. 1).

DISKUZE

Současným trendem nejen v molekulární diagnostice je miniaturizace analýz a nástup čipové technologie. Genotypovací čipy představují vhodný nástroj pro detekci širokého spektra mutací a polymorfismů v genech v rámci jedné analýzy (15, 16). Cílem naší práce bylo urychlit a zjednodušit molekulární diagnostiku Wilsonovy choroby využitím genotypovacího čipu na bázi APEX pro detekci sekvenčních změn v ATP7B genu. Principem APEX technologie je Sangerovo dideoxysekvencování. Na čipu dochází k prodlužování imobilizovaných sond vždy právě o jeden fluorescenčně značený terminátor – dideoxynukleotid (ddATP, ddGTP, ddCTP, ddUTP) komplementárně dle hybridizovaného úseku analyzovaného DNA vzorku. Každý ze čtyř terminátorů je označen jinou fluorescenční barvou. Podle toho, který dideoxynukleotid se naváže na danou mutačně-specifickou sondu, lze detekovat sekvenční změny v DNA. APEX technologie umožňuje analyzovat pouze vybrané spektrum známých mutací, nikoliv mutace nové. Nicméně je možné tuto metodu využít pro detekci jak substitucí, tak i delecí a inzerací jednoho či více nukleotidů. Současně je také možné pomocí jedné sondy detekovat více sekvenčních variant. Výhodou APEX metody je její rychlost, jednoduchost a přesnost (17–22). Pro analýzu na Wilsonově čipu bylo vybráno 87 mutací a 17 polymorfismů ATP7B genu. Vybraný mutační panel zahrnoval mutace vyskytující se v české populaci, mutace prevalentní u jiných etnik a polymorfismy pro haplotypovou analýzu (23–29). Na každém čipu byly natištěny kontrolní sondy pro zajištění správného průběhu APEX reakce. Validace Wilsonova čipu, která spočívala v otestování funkčnosti jednotlivých sond, ukázala, že z celkového počtu 210 oligonukleotidových sond natištěných na čipu, 23 sond (11 %) vykazovalo slabý nebo žádný signál. Současně prokázala schopnost správně určit všechny vybrané mutace/polymorfismy. Každá mutace byla spolehlivě detekována alespoň jednou z dvojice specifických sond. Fakt, že některé sondy vykazovaly velmi slabý nebo žádný signál, souvisí s největší pravděpodobností se skutečností, že determinují mutace/polymorfismy nacházející se v sekvenci ATP7B genu s vysokým obsahem GC či AT párů, případně repetitivních oblastí (21). Problém se správnou funkčností může být spojen také s tvorbou sekundárních struktur, délkou a teplotou tání sond. Každou mutaci detekovanou na čipu je nicméně nutné vždy nezávisle ověřit jinou molekulárně biologickou metodou (např. restričním štěpením nebo sekvenční analýzou). Zavedením genotypovacího čipu do molekulární diagnostiky Wilsonovy choroby jsme rozšířili prvotní screeningový panel mutací v ATP7B genu z 5 na 87 (14). Příprava vzorku formou multiplexové polymerázové řetězové reakce i samotná APEX reakce na čipu jsou otázkou několika hodin. V případě, že jsou na čipu nalezeny dvě mutace, je diagnóza Wilsonovy choroby potvrzena. Pokud je čipovou analýzou detekována pouze jedna mutace, je nutné v molekulární diagnostice WCH pokračovat přímým sekvenováním genu ATP7B. V případě, že na čipu není prvotním screeningem nalezena žádná mutace, měla by následovat konzultace s ošetřujícím lékařem, zda pokračovat v molekulární analýze. Pokud má pacient klinicky potvrzenou diagnózu WCH, je



Obr. 2. Schéma postupu molekulárně-genetického vyšetření Wilsonovy choroby

nutné osekvenovat celý ATP7B gen (obr. 2). Naše výsledky ukazují, že Wilsonův čip je vhodná screeningová metoda jednonukleotidových polymorfismů, malých delecí a inzercí v ATP7B genu.

Zkratky

APEX – Arrayed Primer Extension
 ddATP – dideoxyadenosintrifosfát
 ddGTP – dideoxyguanosintrifosfát
 ddCTP – dideoxycytosintrifosfát
 ddUTP – dideoxyuridintrifosfát
 WCH – Wilsonova choroba

LITERATURA

1. Bingham MJ, Ong TJ, Sumner KH, et al. Physiologic function of the Wilson disease gene product, ATP7B. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 982S–987S.
2. Kodama H. Genetic disorders of copper metabolism. In: Chang LW. (ed.) *Toxicology of Metals*. New York: CRC Lewis Publishers 1996; 371–386.
3. Harris ED. Cellular copper transport and metabolism. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 291–310.
4. Ferenci P. Review article: diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 157–165.
5. Medici V, Rossaro L, Sturniolo GC. Wilson disease-A practical approach to diagnosis, treatment and follow-up. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 601–609.
6. Medici V, Trevisan CP, D'Inca R et al. Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 936–941.
7. Liu M, Cohen EJ, Brewer GJ, et al. Kayser-Fleischer ring as the presenting sign of Wilson disease. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 832–834.
8. Vrabelova S, Letocha O, Borsky M, et al. Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype/phenotype correlation in 227 patients with Wilson disease. *Mol Genet Metab* 2005; 86: 277–285.
9. Petrukhin K, Fischer SG, Pirastu M, et al. Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 338–343.
10. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 344–350.
11. Petrukhin K, Lutsenko S, Chernov I, et al. Characterization of the Wilson disease gene encoding a P-type copper transporting ATPase: genomic organization, alternative splicing, and structure/function predictions. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1647–1656.

12. **Ferenci P.** Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet* 2006; 120: 151–159.
13. **Payne AS, Kelly EJ, Gitlin JD.** Functional expression of the Wilson disease protein reveals mislocalization and impaired copper-dependent trafficking of the common H1069Q mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10854–10859.
14. **Gojova L, Jansova E, Kulm M, et al.** Genotyping microarray as a novel approach for the detection of ATP7B gene mutations in patients with Wilson disease. *Clin Gen* 2008; 73: 441–452.
15. **Gemignani F, Perra C, Landi S, et al.** Reliable detection of beta-thalassemia and G6PD mutations by a DNA microarray. *Clin Chem* 2002; 48: 2051–2054.
16. **Jaakson K, Zernant J, Kulm M, et al.** Genotyping microarray (gene chip) for the ABCR (ABCA4) gene. *Hum Mutat* 2003; 22: 395–403.
17. **Schrijver I, Oitmaa E, Metspalu A, et al.** Genotyping microarray for the detection of more than 200 CFTR mutations in ethnically diverse populations. *J Mol Diagn* 2005; 7: 375–387.
18. **Kurg A, Tonisson N, Georgiou I, et al.** Arrayed primer extension: solid-phase four-color DNA resequencing and mutation detection technology. *Genet Test* 2000; 4: 1–7.
19. **Zernant J, Kulm M, Dharmaraj S, et al.** Genotyping microarray (disease chip) for Leber congenital amaurosis: detection of modifier alleles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 3052–3059.
20. **Cremers FP, Kimberling WJ, Kulm M, et al.** Development of a genotyping microarray for Usher syndrome. *J Med Genet* 2007; 44: 153–160.
21. **Tonisson N, Zernant J, Kurg A, et al.** Evaluating the arrayed primer extension resequencing assay of TP53 tumor suppressor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 5503–5508.
22. **Shadrina M, Nikopentius T, Slominsky P, et al.** Association study of sporadic Parkinson's disease genetic risk factors in patients from Russia by APEX technology. *Neurosci Lett* 2006; 405: 212–216.
23. **Curtis D, Durkie M, Balac P, et al.** A study of Wilson disease mutations in Britain. *Hum Mutat* 1999; 14: 304–311.
24. **Margarit E, Bach V, Gomez D, et al.** Mutation analysis of Wilson disease in the Spanish population — identification of a prevalent substitution and eight novel mutations in the ATP7B gene. *Clin Genet* 2005; 68: 61–68.
25. **Shah AB, Chernov I, Zhang HT, et al.** Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 317–328.
26. **Gromadzka G, Schmidt HH, Genschel J, et al.** Frameshift and nonsense mutations in the gene for ATPase7B are associated with severe impairment of copper metabolism and with an early clinical manifestation of Wilson's disease. *Clin Genet* 2005; 68: 524–532.
27. **Loudianos G, Dessi V, Lovicu M, et al.** Molecular characterization of Wilson disease in the Sardinian population — evidence of a founder effect. *Hum Mutat* 1999; 14: 294–303.
28. **Firneisz G, Lakatos PL, Szalay F, et al.** Common mutations of ATP7B in Wilson disease patients from Hungary. *Am J Med Genet* 2002; 108: 23–28.
29. **Loudianos G, Dessi V, Lovicu M, et al.** Mutation analysis in patients of Mediterranean descent with Wilson disease: identification of 19 novel mutations. *J Med Genet* 1999; 36: 833–836.

Práce byla podpořena projekty Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR: MSMT LC06023 and 2B08060.

Poliklinika BIOREGENA spol. s.r.o. se sídlem: Vajgarská 1141, Praha 9, 198 21,
přijme:

praktického lékaře

s možností ubytování. Nástup možný ihned. CV zasílejte na adresu: lan@bioregena.cz, poliklinika@bioregena.cz

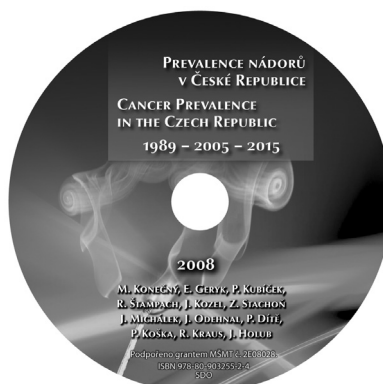
Knihy

Konečný M, et al.

**PREVALENCE NÁDORŮ V ČESKÉ
REPUBLICI 1989 – 2005 – 2015**

Brno: Masarykova Univerzita, Přírodovědecká fakulta 2008; 69 s. + CD, text ČJ/AJ, 170 × 235 mm, bar. ISBN 978-80-903255-2-4.

Výsledkem mezioborové spolupráce 12 odborníků je pohled na vývoj prevalence u 23 nádorových diagnóz u mužů a 26 diagnóz u žen ve věku 0–85+ let a 35–64 let v letech 1989–2005, evidovaných v registru nádorů ČR. Grafy a tabulky jsou doplněny stručným komentářem a mapami geografického rozložení počtu žijících s příslušnou



diagnózou. Ověřená data byla podkladem k výpočtu prevalence předpokládané do roku 2015 jako jeden z ukazatelů objemu a nákladů zdravotní péče v onkologii. I když statistický model vycházel ze zavedené regresní analýzy, mohou očekávané počty žijících mužů a žen s nádory překročit nebo nenaplnit v dalších letech uvedenou predikci v závislosti na vývoji diagnostiky, terapie, evidence nádorů a na dalších faktorech. Časové prostorové přehledy podle krajů doplňuje příložené CD, o které mohou zájemci požádat na e-mailové adrese: konecny@geogr.muni.cz

*Edvard Geryk
Jihlavská 20, 625 00 Brno*

Vybrané souhrny

Eberl R, Schalamon J, Singer G, Huber SS,
Spitzer P, Höllwarth ME
Trampoline-related injuries in childhood

Eur J Pediatr 2008; 167: (PubMed).

Doporučení podaná za účelem prevence poranění na trampolíně byla poskytována už od 70. let minulého století. Avšak bez ohledu na toto edukační úsilí se zdá, že bezpečnostní doporučení jsou ignorována a počet poranění na trampolíně stoupá. Na univerzitním pracovišti dětské chirurgie v Grazu v Rakousku bylo blíže vyšetřeno za období tří let celkem 265 dětí (46 % chlapců) s věkovým mediánem 8,2 roky (1–14). Počet zaznamenaných poranění kontinuálně narůstal od roku 2005 (10,6 %) do roku 2007 (58,1 %). Většina poranění byla zaznamenána mezi dubnem a zářím s maximem v srpnu. Přibližně 75 % všech příhod proběhlo odpoledne, 40 % poranění byla klasifikována jako těžká, zbytek jako lehká. Ačkoliv existují rezervy v bezpečnostních doporučeních, všechny naše pokusy za období třicetiletého snažení redukovat úrazy dětí na trampolíně selhaly a jejich počet narůstá. V současnosti nemohou být trampolíny považovány za bezpečné rekreační aktivity a představují neakceptovatelné riziko dokonce i v případech přítomného dozoru.

Florkowski A, Zboralski K, Talarowska M, Janiak M,
Janiak A, Gałecki P.

**Suicide attempts -possibility
of psychoprofilactic**

Pol Merkur Lekarski 2008; 25(147): 291–293.

Ne všechna suicidia lze předvídat a účinně jim předcházet. Na druhou stranu uvažované riziko dokonané sebevraždy ve své podstatě dovoluje lékaři ujmout se léčby deprese a takto snížit riziko sui-

cidia respektive morbiditu a mortalitu v populaci. Každý lékař by měl věnovat zvláštní pozornost nemocným s intenzivní úzkostí a zvláštní agitací psychomotoriky nebo psychotickým příznakům jako imperativním halucinacím a perzekučním bludům.

Významnými rizikovými faktory dokonaných sebevražd jsou skleslost, sociální izolace, potíže s adaptací po ztrátě blízké osoby či rozvodu. Při posuzování suicidálního rizika nesmí být v případě jakýchkoliv pochybností opomíjena konzultace s psychiatrem. Věkovými skupinami s vysokým rizikem jsou adolescenti a jedinci v pokročilém věku.

Kjaer BN, Laursen LC.

Food-dependent exercise-induced anaphylaxis

Ugeskr Laeger 2008; 170(49): 4058.

Anafylaxe indukovaná námahou a současně podmíněná konzumací některých potravin je relativně neznámou variací alergie na potraviny. Řada potravin, obzvláště pšenice, může indukovat ve spojení s cvičením erytém, generalizovanou urtikou, angioedém, astma nebo obstrukci v oblasti horních dýchacích cest. Častěji se můžeme setkat s hypotenzí až šokovou situací, méně často fatálními důsledky. Samostatně však ani cvičení ani požití příslušných potravin anafylaxi nenavodí. Příznakům je však možno se vyhnout vynecháním specifických potravin po dobu asi 4 hodin před cvičením. Diagnóza je často stanovena pozdě pravděpodobně vzhledem k méně časté incidenci těchto stavů.

MUDr. Petr Čáp, PhD.

Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie
150 30 Praha 5, Rentgenova 2
e-mail: petr.cap@homolka.cz

VÝZVA REDAKCE

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

Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti.

Děkujeme za porozumění a spolupráci.

Redakční rada Časopisu lékařů českých

Konference Sekce infekčních nemocí v gynekologii a porodnictví České gynekologicko-porodnické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně

Dne 24. ledna 2009 se v Kongresovém centru ECM City Pankrác v Praze konala II. konference Sekce infekčních nemocí v gynekologii a porodnictví ČGPS ČLS JEP (dále SIN).

SIN je odborná sekce zabývající se diagnostikou a léčbou infekčních nemocí v těhotenství, za porodu a v šestinedělí, cílem je formulace doporučených postupů screeningu infekčních těhotenských komplikací, antibiotické profylaxe v oboru gynekologie a porodnictví a léčby gynekologických zánětů. Vznikla v roce 2007 a k dnešnímu dni má 96 členů, úzce spolupracuje s Perinatologickou sekcí ČGPS a se Společností infekčního lékařství ČLS JEP.

Tématem I. konference v roce 2008 byly infekce v těhotenství, druhý ročník konference se zaměřil na gynekologický zánět.

Záštitu nad konferencí převzal doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc., vedoucí katedry Gynekologie a porodnictví IPVZ, který konferenci uvedl krátkým shrnutím cílů konference, konkrétně potřeb spolupráce s kolegy z oboru infekčního lékařství a mikrobiologie. Zmínil potřebu definice jasných pravidel antibiotické profylaxe v gynekologické chirurgii a porodnictví a potřebu účelné a racionální antibiotické politiky.

První vyžádanou odbornou přednáškou bylo sdělení prof. MUDr. Michaela Halašky, DrSc., který velice přehledně zpracoval téma zánětů v urogynekologii. Přednášku uvedl stručným historickým nástinem boje lékařů proti gynekologicko-porodnickým zánětům. Následně se věnoval diagnostice a léčbě infekcí močových cest v gynekologické praxi a na závěr analyzoval mikroskopickou strukturu implantátů používaných v urogynekologii a její vztah k pooperačním zánětům.

Přednáška prof. MUDr. Jana Hořejšího, CSc. pojednávala o zánětech u prepubertálních dívek. Na rozdíl od žen ve fertilním období je nejčastějším etiologickým agens endogenní střevní flóra a lékem volby je lokální antibiotická mast s obsahem nitrofuratelu. Zpeřtřením přednášky byl fotodokument sbírky předmětů, které se našly v pochvě děvčátek.

Vzácným hostem konference byl přednosta Infekční kliniky 1. LF UK doc. MUDr. Michal Holub, CSc., který se dlouhá léta zabývá infekcí herpes genitalis. V poslední době klesá počet žen, které v dětství překonaly labiální herpes simplex, a proto nemají protektivní protilátky. U nich lze očekávat velice závažnou primární herpetickou infekci genitálu, která je až ve 30 % procentech způsobena HSV typem I. Tato infekce je často nepoznaná, protože se neprojevuje charakteristickým pustulózním výsevem, ale těžkou deskvamační generalizovanou vulvovaginítidou, často s retencí moče a lymfadenopatií.

Přednáška doc. MUDr. Jiřího Špačka, CSc. obsahovala srovnání různých parametrů u žen s rekurentní vaginální mykózou a zdravých žen. Autoři nezjistili podstatnější rozdíly v imunitním systému, ve výskytu poruch glycidového metabolismu a v kolonizaci pochvy mikroby. Cílem léčby rekurentní mykotické kolpity není dosažení sterilního poševního prostředí uvedené skupiny žen, ale zlepšení kvality života. Proto by ve spektru opatření měly mít své místo i psychoterapie a poradenství.

Doc. MUDr. Jaromír Mašata, CSc. na základě mikrobiologických nálezů poševního prostředí nastínil doporučené postupy antibiotického krytí v gynekologické operativě. Operaci, při které je otevřená pochva, již není možné považovat za sterilní, a proto cílená a racionální antibiotická profylaxe snižuje výskyt zánětlivých pooperačních komplikací. Na základě publikovaných studií je možno shrnout, že jednorázové podání antibiotika před operací je dostatečné a nevede k riziku vzniku rezistence mikroorganismů.

Nejvíce očekávaná a velice vzácná byla účast pana prof. MUDr. Pavla Pařka, CSc., který ve své vynikající přednášce uvedl možnosti diferenciální diagnostické rozvahy při rozlišování náhlých příhod břišních z chirurgických a gynekologických příčin. Nastínil otázku, jestli z forenzního hlediska může gynekolog vykonat apendektomii. Vedoucí katedry gynekologie a porodnictví IPVZ doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc. ho ubezpečil, že apendektomie je součástí atestační přípravy v oboru gynekologie a porodnictví, a tudíž ji může erudovaný gynekolog vykonávat.

MUDr. Ladislav Krofta, CSc. ve své přednášce shrnul ultrazvukové známky akutního a chronického zánětu adnex, zejména vejcovodů. Neopomněl připomenout, že ultrazvukové vyšetření je jenom pomocná zobrazovací metoda a doplňuje pracovní diagnózu stanovenou na základě anamnézy a klinického palpačního vyšetření.

Druhým zástupcem Infektologické společnosti byl MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc. Jeho přednáška se týkala výskytu, průběhu a léčby HIV infekce u žen. HIV pozitivní ženy mají vyšší riziko některých gynekologických onemocnění, jako je rakovina děložního čípku a zánětlivé onemocnění zevních rodidel včetně rozsáhlých herpetických infekcí. Uvedl i doporučení ke screeningu dysplastických změn čípku u HIV pozitivních pacientek.

MUDr. Josef Záhumenský, PhD. shrnul publikované meta-analýzy o pánevním zánětu a uvedl doporučené postupy ambulantní a nemocniční léčby PID. Zdůraznil, že opoždění včasné diagnostiky a léčby jenom o pouhých několik dní může mít závažné následky na plodnost ženy a na její kvalitu života, a proto je potřeba začít antibiobickou léčbu i v nejasných případech.

MUDr. Daniela Vaňousová popsala výskyt, diagnostiku a léčbu nejčastějších pohlavně přenosných onemocnění z pohledu dermatovenerologa. Pro mnohé zúčastněné byla novinkou informace, že nejenom kapavka a syfilis podléhají povinnému hlášení, ale i chlamydiová gynekologická infekce a condylomata accuminata. Kapavka bývá u žen diagnostikovaná a hlášená méně než u mužů, protože je často diagnostikovaná a léčená pod diagnózou nespecifické cervicitidy.

MUDr. PhDr. Pavel Čepický, CSc. varoval před zbytečným traumatizováním pacientek na ambulanci kvůli výsledkům kulturačního vyšetření pochvy. Jediným 100% patogenem poševního prostředí je *Trichomonas vaginalis*, ostatní mikroorganismy se vyskytují i v pochvě zdravých žen a jejich kulturační záchyt ještě nemusí znamenat kolpitudu. Uvažoval, že nejenom bakteriální vaginóza je dysmikrobie, ale i klasická kandidová kolpituda spíše vykazuje známky poruchy poševní biocenózy než klasický infekční zánět.

MUDr. Daniel Driák, PhD. si kladl ožehavé otázky týkající se očkování proti HPV virům a pomocí domácí i zahraniční literatury se snažil odpovědět na některé kontroverze ohledně věku očkovaných žen, výběru očkovací látky, eventuální potřeby boostrovací dávky po letech. Největší diskuzi vyvolala otázka, jestli je vhodné očkovat i mužskou populaci – přenašeče nákazy a jestli je potřebná testace přítomnosti HPV před očkovaním.

MUDr. Marek Pluta přednesl data o možných infekčních komplikacích u onkogynekologických pacientek a definoval rizikové faktory vzniku pooperačního zánětu. Kromě klasických opatření, jako jsou principy antiseptiky a asepsy a antibiotické profylaxe, by měla dominovat i snaha operatérů o minimální potřebnou invazivitu a rozsah výkonů.

Volná sdělení obsahovala především hezky fotograficky zdokumentované zajímavé kazuistiky, například o genitální tuberkulóze imitující ovariální malignitu, o primární herpetické vulvitidy imitující rozsáhlý mykotický zánět a o případech prvního úmrtí těhotné ženy na AIDS v České republice. Souhrnné referáty se týkaly výskytu a léčby zánětlivých komplikací nitroděložních tělísek, významu poradenství v preven-

ci sexuálně přenosných onemocnění u adolescentů, možností diagnostiky a terapeutického ovlivnění intersticiální cystitidy a antibiotického krytí ošetření rozsáhlých porodních poranění.

Závěrem je možno shrnout, že multidisciplinární konference jsou velice užitečné a při definování doporučených postupů v oboru je potřebná spolupráce všech zaangażovaných specialistů. Výstupem konference budou i některé souhrnné články v naší literatuře, například o managementu herpes genitális u žen včetně doporučených postupů při léčbě rekurrentního herpesu v graviditě.

Třetí konference se bude konat v lednu 2010 v Praze a tématem budou celkové infekční onemocnění komplikující graviditu a porod. Přesnější údaje o konferenci i ostatní informace o činnosti SIN jsou dostupné na našich webových stránkách www.infekcegp.cz.

Za výbor SIN

MUDr. Josef Záhumenský, Ph.D., předseda SIN
Gynekologicko-porodnická klinika FN Na Bulovce
e-mail: jozef.zahumensky@gmail.com

Kniha

Fonagy P, Target M. PSYCHOANALYTICKÉ TEORIE (PERSPEKTIVY Z POHLEDU VÝVOJOVÉ PSYCHOPATOLOGIE)

Praha: Portál 2005; s. 398, 649 Kč. ISBN 80-7178-993-3.

Psychoanalýza je metodou léčby, ale i pohledem na člověka v jeho individuálním psychosociálním vývoji. Zabývá se zejména nevědomými duševními procesy, přičemž zdůrazňuje význam prvních let života dítěte pro utváření osobnosti a vztahů žitých v dospělosti.

Jen připomínám (neboť je všeobecně známo), že zakladatelem psychoanalýzy je významný rodák z Příboru na Moravě Sigmund Freud (1856–1939), od jehož smrti v letošním roce uplyne 70 let. Počátky zmíněného přístupu k lidskému jedinci ve zdraví i v nemoci klademe na přelom 19. a 20. století a do Vídně. Od té doby prodělala psychoanalýza zajímavý vývoj a stala se i kulturním fenoménem. O jejich dějinách, s přihlédnutím k psychopatologii, kriticky a současně s pochopením pro historii a současnost tohoto psychologického proudu, nás seriózně a čtivou formou poučují angličtí autoři recenzované publikace – psychoanalytička Mary Targetová a psychoanalytik Peter Fonagy.

Kniha je rozdělena do čtrnácti kapitol, závěrem práce nalezneme seznam použité literatury a věcný rejstřík. Pro přiblížení zajímavé publikace uvedu alespoň názvy jednotlivých kapitol.

1. Předmluva k této knize a uvedení do problematiky základního psychoanalytického modelu; 2. Freud; 3. Strukturální přístup; 4. Modifikace a rozvinutí strukturálního modelu; 5. Úvod do teorie objektivních vztahů; 6. Kleinovsko-bionovský model; 7. „Ne-

závislá“ škola britské psychoanalýzy; 8. Severoameričtí teoretici objektivních vztahů; 9. Interpersonálně – relační přístup: od Sullivanova k Mitchellovi; 10. Bowlbyho model teorie přimknutí (attachment); 11. Teorie schémat a psychoanalýza; 12. Model metalizace podle Petera Fonagyho a Mary Target; 13. Psychoanalytická teorie v praxi; 14. Závěry a další směřování.

Autoři kladou velký důraz na klinickou praxi (což je pro teoretiky psychoanalýzy příznačné) i na současné psychologické a částečně neurovědní výzkumy. S trochou nadsázky lze říci, že teorie vychází z praxe a je tu proto, aby zdůvodňovala praxi. Kromě přehledu různých teorií ve světle vývojové psychopatologie by však lékařsky vzdělaného čtenáře mohlo zajímat, že základní psychoanalytické pojmy nalézají oporu i v neurobiologii. Kognitivními neurovědními bylo prokázáno, že mozkové procesy probíhají z větší části zcela mimo vědomí člověka, tedy i emoční zpracování složitějších podnětů se odehrává automaticky a bez naší vědomé účasti (a regulace). Z dalších poznatků jako příklad uvedme, že nejranější dětské zkušenosti jsou podstatným způsobem zprostředkovány péčí nejbližších osob dítěte, zejména matek. Empatická péče matky, spolehlivá matčina přítomnost a oddanost dítěti souvisí s jeho vnitřní stabilitou i v pozdějším životě, zmenšuje bážlivost a pravděpodobně i celoživotní náchylnost jedince k onemocnění spojeným se stresem a depresí. Bereme totiž již za prokázáno, že dlouhodobě zvýšená sekrece glukokortikoidů může vést k trvalému poškození neuronů hippocampu. V souvislosti s psychoanalýzou (a psychoterapií vůbec) je zajímavý i vztah mezi genetikou a prostředím, jenž se „láme“ přes psychiku člověka. Je vysoce pravděpodobné, že exprese genů je modifikovatelná také proměnnými

přicházejícími ze zmíněných oblastí – a v uvádění příkladů by bylo možné pokračovat.

Závěrem zmíním jednu zajímavost týkající se úmrtnosti psychoanalytiků a ostatních lidí. V jedné seriózní studii bylo zjištěno, že v letech 1953–1982 byla úmrtnost psychoanalytiků (mužů) v USA o 48 % nižší než u celkové mužské populace. Jinak řečeno: Psychoanalytická dráha v USA je zárukou, že psychoanalytik má v daném roce o polovinu menší šanci umřít než průměrný americký muž. Také je zde konstatováno, že psychoanalytici mají podstatně nižší úmrtnost než ostatní lékaři. Tuto statistiku, jak se v knize dočteme, lze prozaicky vysvětlit tím, že výsada dlouhověkosti u psychoanalytiků může mít spojitost se sedavým, málo stresovým a v USA dobře chráněným povoláním. Možná, že k dlouhověkosti také přispívá i samotná psychoanalýza, která je povinnou součástí psychoanalytického výcviku, jejíž blahodárny účinek tedy každý psychoanalytik zakusí také sám na sobě. Jistě by nebylo bez zajímavosti provést obdobné šetření i v českých poměrech, ovšem museli bychom počítat s chybou „malých čísel“, neboť počty osob, které psychoanalýzou prošly a zároveň ve své praxi tuto metodu uplatňovaly či uplatňují, je poměrně nízký. Ovšem dodejme, že psychoanalýza se u nás praktikuje, přes všechny obtíže spojené s oběma totalitními režimy, nepřetržitě již zhruba sedm desetiletí.

Přečtení recenzované publikace může být přínosné pro všechny lékaře a klinické psychology, kteří mají o psychoanalýzu vážný zájem a jsou orientováni v základních pojmech hlubinné psychologie.

Jan Vymětal
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2

Zprávy

ZALOŽENÍ ČESKÉ SPOLEČNOSTI
BEZKREVNÍ MEDICÍNY

V době všeobecného pokroku medicíny ve světě nás těší, že vás můžeme informovat o založení České společnosti bezkrevní medicíny (Czech Society of Bloodless Medicine – CSBM). Hlavním posláním společnosti je péče o zvyšování úrovně odborných znalostí v oblasti bezkrevní medicíny, a to nejen svých členů, ale všech zdravotních pracovníků. Mezi aktivity CSBM patří organizování vzdělávání lékařů a ostatních členů CSBM v bezkrevní medicíně, podpora účasti lékařů na odborných akcích a mezinárodní spolupráce na poli bezkrevní medicíny.

Naše aktivity jsou úzce spojeny s představením preparátů a přístrojů a propagací jejich použití v léčebné péči. Činnosti České společnosti bezkrevní medicíny jsou multidisciplinárního charakteru, a to znamená, že individuálními členy CSBM jsou lékaři různých odborností, chirurgických i nechirurgických oborů.

Individuálním členem CSBM se podle stanov může stát každý občan starší 18 let, který pracuje v oboru nebo chce činnost

CSBM aktivně podporovat. O řádné členství se každý jednotlivec uchází písemně s uvedením osobních dat a odborné kvalifikace. Členské příspěvky nejsou určeny, jsou dobrovolné. Přihlášku je možné poslat mailem nebo se on-line přihlásit na naší webové stránce.

Kolektivním členem CSBM se může stát každá instituce, která používá nebo vyrábí léky, preparáty nebo vybavení užívané jako alternativy transfuze krve nebo určené pro šetření krví či zástavu krvácení.

POSILÁNÍ A CÍLE

1. Hlavním posláním činnosti CSBM je péče o zvyšování úrovně odborných znalostí v oblasti bezkrevní medicíny, a to nejen svých členů, ale i členů dalších lékařských společností a všech zdravotních pracovníků.
2. Hájí a zastupuje odborné zájmy svých členů.
3. Dbá o rozvoj a rozšiřování vědeckých poznatků v oboru bezkrevní medicíny a o jejich využívání v léčebné péči.

4. Podílí se na zvyšování povědomí odborné i laické veřejnosti o metodách bezkrevní medicíny.
5. Podporuje vzdělávání lékařů a ostatních členů CSBM v bezkrevní medicíně.
6. Podporuje účast lékařů a ostatních členů CSBM na odborných akcích.
7. Podporuje mezinárodní spolupráci na poli bezkrevní medicíny.
8. Dbá o dodržování etických zásad při výkonu zdravotnického povolání.

SYMPOZIUM

Vzhledem k tomu, že se každodenně ve světě organizují symposia zaměřená na používání alternativ transfuze krve, chceme, aby také česká medicína byla součástí takových akcí. Proto vás vybízíme k účasti na symposiích a kongresech. Plánujeme každý rok organizovat čtyři symposia na témata související s používáním preparátů a přístrojů v bezkrevní léčbě. Každé symposium bude ohodnoceno kredity ČLK. Rádi vám poskytneme všechny dodatečné informace.

(jos)

**První symposium se koná ve čtvrtek 12. března 2009 ve 13 hodin
v Kinosále FN Brno–Bohunice, Jihlavská 20 na téma
BEZKREVNÍ LÉČBA – SOUČASNÝ STAV A PERSPEKTIVY.**

PROGRAM

13.00–13.10	ZAHÁJENÍ SYMPOZIA
13.10–13.30	B. Stibor: Erythropoetin a další erytropoézu stimulující látky
13.30–13.50	D. Seidlová: NovoSeven® – univerzální hemostatikum
13.50–14.10	H. Ondrášková: Nová rizika alogenních krevních převodů
14.10–14.30	I. Čundrle: Intraoperační sběr krve
14.30–14.50	M. Hájek, Š. Kispisti, C. Kučera: Léčebné možnosti hyperbarické oxygenoterapie u kriticky nemocných
14.50–15.10	I. Čundrle: Řízená hypotenze nově
15.10–15.30	R. Wagner: Význam perioperačního monitorování destičkových funkcí pro bezkrevní medicínu
15.30–15.40	DISKUZE

Symposium je ohodnoceno 3 kredity a je zaevidováno v centrálním registru akcí ČLK v souladu se Stavovským předpisem ČLK č. 16.

Přihláška je k dispozici na www.bloodless.wz.cz

Těšíme se na spolupráci

*doc. MUDr. Ivan Čundrle, CSc., předseda
MUDr. Bronislav Stibor, místopředseda
dr. med. Josip Šlipac, vědecký sekretář*

Zprávy

SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Spolek lékařů českých v Praze pořádá v dubnu, květnu a v červnu 2009 pravidelné přednáškové večery s diskuzí. Začátek je vždy v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

DNE 6. DUBNA 2009

Přednáškový večer Neurologické kliniky
1. LF UK a VFN v Praze
přednosta: prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

Hennerův večer

K 80. narozeninám prof. MUDr. Jiřího Tichého, DrSc.

Koordinátor: prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

1. E. Růžička: Úvod (5 min)
 2. T. Zima: Děkaní 1. lékařské fakulty UK (15 min)
 3. E. Růžička: Historie Haškovicovy a Hennerovy neurologické kliniky (15 min)
 4. K. Šonka: Neurologie 21. století (15 min)
 5. Gratulace (20 min)
- Diskuze

DNE 20. DUBNA 2009

Přednáškový večer Ústavu pro péči o matku a dítě v Praze
ředitel: doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.

Traplův večer**Prenatální diagnostika**

Koordinátor: doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.

1. J. Feyereisl: Úvod (5 min)
 2. J. E. Jirásek: Základy prenatálního vývoje (15 min)
 3. L. Krofta: Sonoembryologie (15 min)
 4. K. Koterová: Růstové křivky I. trimestru gestace (10 min)
 5. K. Dlouhá: Screening I. trimestru gestace (10 min)
 6. I. Kučerová: Ultrazvukový screening v II. trimestru (15 min)
 7. I. Hromadníková: Fetální DNA a RNA v těle matky (15 min)
- Diskuze

DNE 27. DUBNA 2009

Přednáškový večer Ortopedické kliniky dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol
přednosta: doc. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA

Popelkův večer**Onemocnění a poranění hlezenního kloubu**

Koordinátor: doc. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA

1. T. Trč: Úvod (5 min)
 2. D. Stehlík: Anatomie a biomechanika hlezna (10 min)
 3. A. Schejbalová: Onemocnění hlezna dětského a adolescentního věku (10 min)
 4. T. Trč, M. Handl: Patologie hlezna dospělých a možnosti terapie (10 min)
 5. M. Hanus: Poranění a možnosti terapie TC kloubu v dětství a adolescenci (10 min)
 6. M. Handl, T. Trč: Poranění hlezna v dospělosti (10 min)
 7. T. Trč: Závěr (5 min)
- Diskuze

DNE 4. KVĚTNA 2009

Přednáškový večer Kliniky dětské chirurgie
2. LF UK a FN Motol
přednosta: prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.

**Kafkův večer
Dětská chirurgie**

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.

1. J. Šnajdauf: Úvod (5 min)
 2. O. Petru: Význam ERCP u cyst cholelodu (10 min)
 3. A. Kučera: Traumatická ruptura bránice (10 min)
 4. P. Kuklová: Atrézie jícnu – long gap (10 min)
 5. L. Kavalcová: Totální aganglionóza kolon (10 min)
 6. J. Trachta: Zkušenosti dětského chirurga z Konga (10 min)
- Diskuze

DNE 11. KVĚTNA 2009

Slavnostní večer České lékařské společnosti JEP, Spolku lékařů českých v Praze a Fyziologického ústavu 1. LF UK v Praze

Purkyňův večer**140. výročí úmrtí J. E. Purkyně**

Koordinátor: prof. MUDr. Otomar Kittnar, DrSc.

1. O. Kittnar: Úvod (5 min)
2. V. Riljak, K. Jandová, D. Marešová, M. Langmeier, J. Pokorný: Nikotin a centrální nervový systém: historie, současnost, možná rizika (10 min)
3. D. Marešová, J. Bortelová, S. Trojan: Vliv etanolu na činnost korových neuronů za vývoje (10 min)
4. K. Jandová, V. Riljak, D. Marešová, M. Langmeier, J. Pokorný: Magnézium a jeho možný protektivní účinek v CNS (10 min)
5. M. Nedbalová, A. Jandová, A. Čoček, J. Pokorný: Účinek magnetického pole na inhibiči adhirence leukocytů u nádorových pacientů (10 min.)
6. E. Medová, O. Kittnar, M. Mlček, J. Slavíček, J. Charvát, M. Szabo: Změny elektrického pole srdečního u pacientů diabetiků (typ 2) po převedení z inzulínu na PAD (10 min)
7. E. Filatová, O. Kittnar, M. Mlček, J. Slavíček, J. Charvát, J. Chlumský, P. Šváb: Konfigurace elektrického pole srdce u asymptomatických diabetiků 2. typu s diastolickou dysfunkcí levé komory (10 min)

Krátká vystoupení:

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc. – předseda SLČ v Praze
prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. – předseda ČLS JEP

Společenský program**DNE 18. KVĚTNA 2009**

Přednáškový večer Chirurgické kliniky
3. LF UK a FNKV
přednosta: prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc., společně s Ústavem patologie 3. LF UK, přednosta: prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.

Polákův večer**50 let od vydání knihy prof. E. Poláka „Kapitoly o fyziologických předpokladech v chirurgii hrudní“**

Koordinátor: doc. MUDr. Robert Gürlich, CSc.

1. R. Gürlich: Úvod (5 min)
2. F. Vyhnánek: E. Polák – fyziologické předpoklady v chirurgii (7 min)
3. M. Očadlík, D. Jirava, F. Vyhnánek, Z. Vernerová: Primární plicní synoviosarkom (5 min)

4. F. Vyhnánek, D. Jirava, M. Očadlík, V. Fychterová: Solitární fibrózní nádor pleury (5 min)
 5. R. Gürlich, P. Salaj: Pseudotumor retroperitonea u nemocného s hemofilií A a inhibitorem fVIII (5 min)
 6. R. Kostka, F. Vyhnánek, P. Skála, V. Mandys, L. Koldová: Stromální nádory zažívacího traktu (5 min)
 7. L. Denemark, L. Havlůj, L. Koldová: Maligní karcinoid hlavy pankreatu (5 min)
 8. R. Kostka, T. Bajtler, B. Sosna: Liposarkom semenného provazce (5 min)
 9. R. Ston, L. Havlůj, Z. Pelák, J. Šach: Akrospiron levé paže (5 min)
 10. L. Vlček, M. Bernat, M. Dvořáček: Infikovaná výduť stehenní tepny – extraanatomická rekonstrukce (5 min)
- Diskuze

DNE 25. KVĚTNA 2009

Přednáškový večer IV. interní kliniky
1. LF UK a VFN v Praze
přednosta: prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

Prusíkův večer**Idiopatické střevní záněty – nové trendy**

Koordinátor: MUDr. Karel Lukáš, CSc.

1. A. Žák: Úvod (5 min)
 2. J. Kotlas: Genetické aspekty (10 min)
 3. A. Novotný: Současný názor na patofyziologii (10 min)
 4. F. Novák: Akutní komplikace (10 min)
 5. T. Švestka: Chronické komplikace (10 min)
 6. K. Lukáš: Biologická léčba (10 min)
 7. E. Meisnerová: Parenterální výživa (10 min)
- Diskuze

DNE 1. ČERVNA 2009

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

11. Večer slovenských lékařů Bratislava**Oxidačný stres a jeho účasť v patológii niektorých ochorení**

Koordinátor: prof. Dipl. Ing. Zdeňka Ďuračková, Ph.D.

1. Z. Ďuračková: Úvod (5 min)
 2. Z. Ďuračková, J. Muchová, Z. Paduchová, L. Andrežalová: Súčasný pohľad na oxidačný stres (10 min)
 3. J. Muchová, Z. Paduchová, Z. Orszaghová, A. Liptáková, Z. Ďuračková: Účasť oxidačného stresu v patológii niektorých ochorení a jeho ovplyvnenie prírodnými polyfenolmi (10 min)
 4. J. Trebatická, A. Viktorínová: Oxidačný stres a ióny kovov u detí yperkinetickou poruchou aktivity a pozornosti (10 min)
 5. V. Jakuš, J. Kostolanská, M. Šapák: Úloha glykačného a oxidačného stresu v rozvoji neskorších diabetických komplikácií u detí s diabetes mellitus typ 1 (10 min)
 6. L. Turecký, V. Kupčová, K. Plank, E. Uhlíková, L. Divéky: Paraoxonáza a žlčové kyseliny v sére žien s intrahepatálnou cholestázou gravidných (10 min)
- Diskuze

prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.
vědecký sekretář

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
předseda

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

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 (<http://www.cls.cz/nts/casop/lekari/lekari.asp>). 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: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel./fax: 224 266 226 (Marcela Havlíková), e-mail: havlikova@cls.cz.

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním a přísně 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- a post-graduálním 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 Lék čes 2000; 139(1): 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 **papírové formě** ve formátu A4 a celý **text, tabulky, obrázky, fotografie i seznam použité literatury včetně příloh také na CD nebo disketě 3,5"** (Word 6.0/95 a vyšší verze). Text, který má být zvýrazněn, podtrhněte, text, který má být vysázen kurzívou, podtrhněte vlnovkou. **Text v elektronické podobě graficky neupravujte!** Pro urychlení komunikace **uvádějte e-mailovou adresu a telefonní číslo**.

Redakce netrvá na imprimatur vedoucího pracoviště. **K originálu rukopisu přiložte prohlášení podepsané všemi uvedenými autory**, že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit ani doplňovat text. Korekturu je nutné provést podle platných korektorských značek (ČSN 88 0410). **Korektury vračejte obratem, nejdříve však do 8 dnů od data odeslání z redakce**. Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel.

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**.

TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být opatřena 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. Označte horní okraj obrázku. Médium (disketu, CD...) označte jménem autora a názvem práce. **Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta. Číslo obrázku (grafu) musí být uvedeno na příslušném místě v textu**.

V rukopisech předkládaných k publikaci je nutné přesně vyznačit, **kteřé 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** (2000 Kč za jednu tiskovou stranu). Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. **Citace uvádějte v pořadí, v jakém se vyskytují v textu**. V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1). Vyhýbejte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“ 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. **Domínek J, Žáček P.** Chirurgie srdečních chlopní (...nejen pro kardiochirurgy) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.
2. **Jiskra J.** Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy současné endokrinologie, Štítná žláza. Praha: Galén 2006; 227–237.
3. **Dunovský J.** Úmluva 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; 5–15.
4. **Goetz P, et al.** Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky. Čas Lék čes 2008; 147: 159–161.

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 nemocnicí 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.

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: 1x česky, 1x anglicky, max. rozsah 200 slov bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

Vlastní text – seznam použitých zkratk – literatura – poděkování.

Adresa pro korespondenci: 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: 1x česky, 1x anglicky, max. rozsah 200 slov s následujícím členěním:

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.

Adresa pro korespondenci: 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

Adresa pro korespondenci: celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

Pod seznam použitých 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 vrácena zpravidla do 3 měsíců.

Redakce nepřijme práce: které neodpovídají uvedeným požadavkům; které byly nepříznivě posouzeny recenzenty; jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala; není-li v záměru redakce a poslání časopisu danou problematiku publikovat; pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacího 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

Nobelovu cenu za medicínu pro rok 1956 získali Američan francouzského původu André-Frédéric Courmand (Cas Lék čes 2009; 148, 107–108), Němec Werner Forssmann a Američan Dickinson Woodruff Richards, jejichž společným předmětem zájmu byla katetrizace srdce.

WERNER THEODOR
OTTO FORSSMANN
(1904–1979)

Narodil se 29. srpna 1904 v Berlíně jako syn právníka Julia Forssmanna (v hodnosti kapitána padlého 1916 v Haliči) a Emmy Hindenbergové. Maturoval 1922 na Askánském gymnáziu v Berlíně a v letech 1922–1929 vystudoval medicínu na berlínské Univerzitě Bedřicha Wíléma. Státní zkoušky složil 1. února 1928, následující zkušební rok u Wilhelma Becka v univerzitním oddělení Moabitské nemocnice v Berlíně věnoval přípravě disertace a tehdy provedl své první **pokusy na sobě**; v zimě pak asistoval Rudolfovi Fickovi při výuce anatomie.

Po promoci 1. února 1929 pracoval krátce ve špandavské soukromé ženské nemocnici, pak u Richarda Schneidera na chirurgii v Eberswalde u Berlína. Obdivoval experimenty na zvířatech, jaké konali Bernard, Chauveau či Marey. Věřil, že dokáže totéž i na člověku, a přednesl to Schneiderovi. Ten sice jeho úvahy ocenil, pokusy mu však zakázal. Forssmann si přesto tajně otevřel loketní žílu a zavedl do ní gumový katétr v přítomnosti jediného kolegy, který měl postup katétru sledovat na štítě fluoroskopu, zpanikařil však a chtěl cévku vytáhnout, aby pokus zmařil; Forssmann potom kolegovi nahradil zrcadlem a takto sám úspěšně **zavedl katétr do svého srdce**, což skiagrafiicky zdokumentoval. Schneider mu zprvu vyčetl zklamání důvěry, vzápětí však poblahopřál k úspěchu pokusu, nabídl plnou podporu a naléhal na bezodkladnou publikaci. On, Wilhelm His a August Bier pak Forssmannovi pomohli získat místo na chirurgické klinice Ferdinanda Sauerbrucha v berlínské nemocnici Charité. Do této Mekky německé chirurgie přišel Forssmann 1. října 1929; jeho *Sondáž pravého srdce* vyšla v *Klinische Wochenschrift* 5. listopadu 1929 a vynesla autorovi veliký zájem tisku, osočení kolegou Ungerem, který si nárokoval prvenství jako spoluautor jakési práce o intraarteriální léčbě, zásadní odpor lékařských autorit („S takovými uměleckými kousky se může habilitovat v cirku-se,“ prohlásil Sauerbruch) a vyhazov.

Dne 1. ledna 1930 se vrátil do Eberswalde k tolerantnímu Schneiderovi. Nyní spojoval katetrizaci s kontrastní radiografií srdce v pokusech prováděných zprvu na králících, pak na psech, které choval u své matky. Prokázal, že do ústřední části oběhové soustavy je možno vpravit vysoce koncentrovanou kontrastní látku. Konal tu opět i pokusy na

sobě – celkem své vlastní srdce katetřoval devětkrát, vždy bez vedlejších účinků. Ačkoli v Eberswalde nemohl pořizovat snímky s krátkou expozicí, **prokázal, že do lidského srdce lze injikovat kontrastní látku**. Poslal o tom zprávu do Münchner medizinische Wochenschrift, 29. listopadu 1930 představil výsledky pokusů eberswaldskému spolku lékařů, v dubnu 1931 stručně referoval na 25. sjezdu Německé chirurgické společnosti. Na nejbližší schůzi berlínského spolku chirurgů byl pak Sauerbruchem nečekaně vyzván k návratu do Charité. Byl přijat jako anesteziolog odpovídající za operační program. Postoj nadřizených i kolegů k jeho výzkumným záměrům se však neměnil. Forssmann požádal Německou radu pro podporu vědy o příspěvek na své pokusy, odpověď však nikdy nedostal. Na počátku léta 1932 mu Sauerbruch doporučil zanechat výzkumu a věnovat se praktické chirurgii.

Dne 31. července 1932 přijel do městské nemocnice v Mohuči, aby vedl ženské oddělení chirurgie. Ihned v první den potkal uroložku Elsbet Engelovou, která se rok nato za něho vdala a v letech 1934–1943 mu dala šest dětí. V Mohuči pracoval do srpna 1933. Na sklonku toho roku otvíral Karl Heusch v berlínské Nemocnici Rudolfa Virchowa první urologické oddělení a místo šéflékaře spojné s výukovými povinnostmi nabídl Forssmannovi. Ten přijal, aniž Heuschovi tajil, že na urologii nezamýšlí zůstat natvalo. S Heuschem provedl na sobě pokus o aortografii: Pod místní anestezii se snažili vpravit kontrastní látku do aorty, při dosažení její stěny hrotem jehly však nesnesitelná bolest pokaždé donutila Forssmanna k přerušení. Po třetím pokusu ukončili a manželka mu pak s poukazem na odpovědnost vůči rodině další pokusy zakázala.

V létě 1936 nabídnul Albert Fromme Forssmannovi místo šéflékaře na své proslulé chirurgické klinice v Drážďanech – Friedrichstadtu. I této nabídky Forssmann využil a v Drážďanech jako chirurg dozrál. V roce 1938 nastoupil jako šéflékař na 3. chirurgii v Nemocnici Roberta Kocha (bývalé Moabitské); po necelém roce však byl 1939 povolán do armády, kde odsloužil druhou světovou válku, posléze v hodnosti plukovního lékaře; odpovídal za péči o nejtěžší válečná zranění, aniž tušil, že za mořem s dvanáctiletým zpožděním opakují jeho pokusy. Na konci války unikl před Rudou armádou do amerického zajetí; prošel několika tábory, brzy však byl propuštěn a zamířil domů, kde našel jen opuštěné rozvaliny. S rodinou se shledal až v horském údolí bádenského Schwarzwaldu – ve vsi Wembachu už Elsbet provozovala lékařskou praxi. On se krátce živil jako dřevorubec, než se ke své ženě připojil. V roce 1948 se přestěhovali do níže položeného Wiesu. K urologické specializaci se oba vrátili 1950 v Bad Kreuznachu nedaleko Mohuče. U „otrocké práce pokladenského lékaře“ v porýnském městečku setrval Forssmann až do roku 1957, přestože mu stále častěji

přicházela pozvání k přednáškám o vlastních pokusech. V roce 1951 účinkoval v britském dokumentárním filmu, 1954 publikoval článek o historii srdeční katetrizace, dostal východoněmeckou Leibnitzovu medaili, stal se členem Americké společnosti hrudních lékařů a 1956 byl ke svému překvapení spolu s Courmandem a Richardsem poctěn „za své objevy týkající se **katetrizace srdce a patologických změn v oběhové soustavě**“ Nobelovou cenou s třetinovým finančním podílem.

V uváděcím proslovu připomněl Göran Liljestrand, že studium tlaku a průtoku krve v lidském srdci bylo odkázáno na nepřímé metody až do roku 1929, kdy Forssmann „s neohrožeností mládí nikterak nevinnými pokusy na sobě“ ukázal, že tenkou cévkou je možno zavést z loketní žíly až do pravé síně lidského srdce a že tedy metody vyvinuté pro pokusy na zvířatech jsou použitelné i při studiu na člověku. Další pokusy na sobě prováděl Forssmann k rentgenologickému vyšetření pravé části srdce a plicních cév pomocí kontrastní látky; pokusy toho druhu na sobě nutně vyžadovaly pevné přesvědčení o smyslu metody. O to trpěl pak mu nedostalo přiměřené podpory. Laureát pak ve své přednášce *The Role of Heart Catheterization and Angiocardiology in the Development of Modern Medicine* (1956) rozlišil tři stadia vývoje moderní kardiologie: první s objevem krevního oběhu (Harvey) včetně kapilár (Malpighi), druhé se zavedením náprstníku v léčbě edému (Withering), zavedením vyšetřování poklepem (Auenbrugger) a poslechem (Laënnec) a zavedením elektrokardiografie (Einthoven), třetí stadium zahájené nástupem klasické francouzské experimentální fyziologie (Bernard); prvenství v katetrizaci srdce živého zvířete pro čistě pokusné účely přiznal Forssmann anglickému reverendu Stephenu Halesovi (kolem 1705).

Nobelova cena změnila jeho životní dráhu. V roce 1956 hned po zveřejnění zprávy ze Stockholmu byl jmenován čestným profesorem lékařství Univerzity Johanna Gutenberga v Mohuči, počátkem roku 1958 přednostou chirurgického oddělení Evangelické nemocnice v Düsseldorfu (vedl je do roku 1970) a 1961 čestným profesorem chirurgie Národní univerzity v argentinské Córdoba, 1962 byl zvolen členem výkonného výboru Německé chirurgické společnosti, 1966 zahraničním dopisujícím členem Britské lékařské společnosti, 1967 čestným členem Indické akademie věd, 1968 mu byla udělena Zlatá medaile Společnosti chirurgické medicíny ve Ferrare. Po odchodu na odpočinek 1970 shromáždil své vzpomínky a úvahy ve zvukové podobě. Přepis vyšel v anglickém překladu jako *Experiments on Myself. Memoirs of a Surgeon in Germany* (1974, s předmlouvou A. F. Courmندا). Zemřel 1. června 1979 v Schopfheimu na úpatí Schwarzwaldu.

DICKINSON
WOODRUFF RICHARDS
(1895–1973)

Narodil se 30. října 1895 v Orange v americkém státě New Jersey. Jeho otec Dickinson Woodruff Richards starší byl právník, matka Sally Lambertová pocházela z lékařské rodiny a životní dráhy jejího otce i tři bratři vedly přes nemocnici Bellevue a Lékařsko-chirurgickou fakultu Kolumbijské univerzity v New Yorku. D. W. Richards mladší vychodil Hotchkissovu školu v Lakeville ve státě Connecticut, kde nabyt klasickeho humanitního vzdělání s důrazem na dějepis, angličtinu a řečtinu, v níž zvláště vynikal. Od roku 1913 na Yaleově univerzitě pokračoval v humanitních studiích, dobré základy získal i v matematice a přírodních vědách. Krátce po bakalářské promoci 1917 byl povolán do armády; sloužil jako poručík u dělostřelectva, 1918–1919 v americkém expedičním sboru ve Francii. Po návratu studoval od 1919 na Lékařsko-chirurgické fakultě Kolumbijské univerzity, 1922 získal magisterskou hodnost ve fyziologii a 1923 doktorát medicíny. V letech 1923–1927 pracoval v newyorské Presbyteriánské nemocnici. Spřátelil se s Lawrencem J. Hendersonem z Harvardovy university, našel v něm příklad ideálního vědce a svého učitele fyziologie. V letech 1927–1928 studoval základy vědecké medicíny a klinického vyšetřování jako stipendista u Sira Henryho H. Dalea v londýnském Státním ústavu pro lékařský výzkum.

Roku 1928 se vrátil do New Yorku k práci v Presbyteriánské nemocnici a na Kolumbijské univerzitě, později v prvním (univerzitním) oddělení newyorské nemocnice Bellevue a 19. září 1931 se oženil s Constance Burrell Rileyovou, budoucí matkou čtyř dětí.

V tomto prvním období své vědecké dráhy (do 1932) se stal stoupencem Hendersonova pojetí srdce, plic a krevního oběhu jako jednotného fyziologického aparátu pro výměnu dýchacích plynů mezi ovzduším a tělními tkáněmi. Publikoval mj. studii *Oxyhemoglobin Dissociation Curves of Whole Blood in Anemia* (J Clin Invest 1927; 4: 105, s M. Strausem); s Alvanem L. Barachem **zkoumal účinky léčby chronických srdečních a plicních nemocí kyslíkem**; tento výzkum byl vkladem do **základů moderní oxygenoterapie**. Začátek dlouholeté spolupráce s André F. Cournandem odstartoval druhou etapu (1932–1940) výzkumu funkce plic založeného na aplikaci Hendersonova konceptu. Výsledkem bylo **vypracování funkčních zkoušek plic**, stanovení standardních normálních hodnot a užití zkoušek k vyšetřování funkce plic při různých chorobách včetně tuberkulózy, chronické rozedmy a fibrózy. Potřeba získat smíšenou žilní krev z pravé síně k určení krevního průtoku na základě Fickova principu obrátila v roce 1936 jejich pozornost k Forssmannově příkladu. Než se rozhodli přistoupit k pokusům na člověku, věnovali čtyři roky **přípravným pokusům s katetrizací srdce psa a šimpanze**. Ústředním tématem třetí etapy (1940–1961) bylo **diagnostické**

a léčebné užití katetrizace lidského srdce v klinické praxi při šoku, selhání srdce, vrozených vadách i získaných chorobách srdce, systémové hypertenzi i plicních chorobách. Spojení katétru s manometrem umožnilo přímé měření krevního tlaku (1941), cévky vylepšených mechanických vlastností pronikaly dále z pravé síně do pravé komory (1942) a do plicnice (1944), dvojitý průsvit dovozoval současné měření na dvou různých místech oběhu. V roce 1942 vytvořil Richards v Bellevue z fyziologů, kliniků a chirurgů Kolumbijské i Newyorské univerzity skupinu pro **studium šoku u člověka**; 1944 shrnul výsledky průkopnického výzkumu ve své „harveyské“ přednášce. V letech 1944–1946 působil jako zastupující předseda sekce fyziologie Výboru pro lékařský výzkum Úřadu pro vědecký výzkum a rozvoj; 1945 se stal přednostou univerzitního oddělení nemocnice Bellevue; 1947 byl ustanoven jako „Lambert Professor“ lékařství na Kolumbijské univerzitě. V poválečných a časných 50. letech organizoval kardiopulmonální výzkum v Bellevue i v Presbyteriánské nemocnici, jejíž laboratoř vedli postupně Eleanor Baldwinová, John R. West a Alfred P. Fishman. S E. Baldwinovou spolupracoval na vývoji praktických klinických metod měření funkce plic; 1948–1949 s Cournandem a Baldwinovou navrhl systém fyziologické klasifikace plicní nedostatečnosti.

Nobelovu cenu pro rok 1956 „za své objevy týkající se **katetrizace srdce a patologických změn v oběhové soustavě**“ dostal Richards rovným dílem s Cournandem a Forssmannem. V prezentačním projevu vysvětlil Göran Liljestrand zásluhy obou Američanů o využití Forssmannova objevu pro diagnostické i léčebné účely humánní medicíny i jejich průkopnickou a vůdčí roli ve výzkumném procesu. Richards pak pronesl přednášku *The Contributions of Right Heart Catheterization to Physiology and Medicine, with Some Observations on the Physiopathology of Pulmonary Heart Disease* (1956) o tom, že se s Cournandem opírali o znalost Forssmannových pokusů i jejich ojedinělých nápodob v Německu, Portugalsku, Jižní Americe a Francii; že měření v pravé části lidského srdce „poskytla klíč k téměř všem syntézám, všem integracím“, o něž se pokoušeli k objasnění povahy kardiopulmonální funkce; že ačkoli se oba považovali za plicní specialisty, jejich studium oplývalo odbočkami do fyziologie srdce; jejich objevy byly většinou přípravné, častěji ukazující nové problémy než řešící staré; pravý význam svého díla viděl v probuzení zájmu a v podnícení skvělé práce v četných laboratořích a klinikách mnoha zemí; za těžiště budoucího výzkumu označil farmakodynamiku plic, zvláště plicního oběhu; zdůraznil potřebu chápat souvislost funkce se strukturou.

Obdržel mnoho dalších poct včetně Pamětní medaile Johna Phillipse (1960), Trudeauovy medaile (1968), Koberovy medaile (1970), rytířského řádu francouzské Čestné legie (1963); byl členem mnoha vědeckých společností, prezidentem Asociace amerických lékařů (1962); z mnoha nabízených čestných

doktorátů přijal jen dva: 1957 na Yaleově univerzitě – své alma mater – a 1966 na Kolumbijské univerzitě, kde prožil celou svou lékařskou i akademickou kariéru.

V roce 1961 odešel na odpočinek ze svých funkcí v Bellevue i na Kolumbijské univerzitě, kde však nadále přednášel. Po mnoho let působil jako konzultant u Merck, Sharp & Dohme Company a redigoval *Merck Manual*. Dějiny kardiopulmonální fyziologie vyložil v díle *Circulation and Blood: Men and Ideas* (1964, s Alfredem P. Fishmanem). Svůj filozofický pohled na lékařství soustředil ve sbírce deseti přednášek v podobě šesti esejů o medicíně a čtyř esejů o fyziologii *Medical Priesthoods and Other Essays* (1970). Jako lékař se vyjadřoval k mnoha společenským problémům: energicky obhajoval reformu veřejného zdravotnictví; před Smíšeným legislativním výborem pro studium narkotik doporučoval zavedení legální distribuce drog závislým (1957); proti Americké lékařské asociaci se zasazoval o vyšší příspěvky starým lidem na zdravotní péči.

Zemřel 23. února 1973 ve svém domě v Lakeville v Connecticutu. Jeho dílo zůstává příkladem **přínosu základního lékařského výzkumu klinické praxi**.

POUŽITÁ LITERATURA

1. **Daintith J, Mitchell S, Tootill E, Gjertsen D.** Biographical Encyclopedia of Scientists, 2. ed. Bristol and Philadelphia, Institute of Physics Publishing 1994; 1: 303 (Fors.); 2, 752 (Rich.).
2. **Garaty JA, Carnes MC. (eds.)** American National Biography. New York – Oxford: Oxford University Press 1999; 18: 435–436 (Rich.).
3. **Magill FN (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 716–725 (Fors.), 728–737 (Rich.).
4. **Nikliček L, Štein K.** Dějiny medicíny v datech a faktech. Praha: Avicenum 1985; 252, 284.
5. **McMurray EJ. (ed.)** Notable twentieth-century scientists. New York: Gale Research Inc. 1995; 673–674 (Fors.); 1667–1669 (Rich.).
6. **Schott H.** Kronika medicíny. Praha: Fortuna Print 1994; 423 (Fors.), 608 (Fors., Rich.), 613 (Fors.).
7. **Sodomka L, Sodomková Magd, Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 305–306 (Fors.); 306 (Rich.).
8. The New Encyclopaedia Britannica, 15th ed. Chicago, Encyclopaedia Britannica, Inc. 1985; 4,886 (Fors.); 10,45 (Rich.).
9. **Wasson T. (ed.)** Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987; 336–337 (Fors.); 862–864 (Rich.).
10. World Who's Who in Science from Antiquity to the Present. Chicago: Marquis Who'Who Inc. 1968; 589 (Fors.); 1418 (Rich.).

MUDr. Pavel Čech
Kabinet dějin lékařství 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
e-mail: pavel.cech@lf3.cuni.cz