

ČASOPIS LÉKARŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 148
2009, č. 9, s. 405–472
CLC EAL 148 (5)
405–472 (2009)

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

ROČNÍK 148/2009, č. 9

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

Doc. 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 kardiiovaskulární chirurgie
1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

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

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

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		Speciální sdělení	
<i>Opatrná M.</i> K diskuzi o etikoterapii	407	<i>Nešpor K.</i> Chraňte děti před počítači a počítače před dětmi . . .	442
Přehledové články		Abstrakta	
<i>Vránová J, Horák J, Krátká K, Hendrichová M, Kovaříková K.</i> ROC analýza a využití analýzy nákladů a přínosů k určení optimálního dělicího bodu	410	První desetiletí PET v důkazech (Nemocnice Na Homolce, Praha, 4. září 2009)	445
Původní práce		2. trilaterální symposium s mezinárodní účastí (Rožnov pod Radhoštěm, 17.–19. června 2009)	451
<i>Marel M, Krejbič F, Stránská P, Měříčka O, Homolka J, Skácel Z, Zemanová M.</i> Analýza anamnestických dat a výsledků vyšetření v souboru 353 nemocných s plicním karcinomem z let 2004–2007	416	Sjezdy	
<i>Pešák J, Zapletalová J, Grézl T.</i> Zmírňování koftavosti bronchodilatací β_2 sympatomimetikem formoterolem	424	<i>Procházka V.</i> Olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí	459
<i>Votruba J, Čáp P.</i> Vydechaný oxid dusnatý a jeho korelace s bioptickými nálezy u pacientů s chronickým kašlem	429	<i>Kmetová A, Štěpánková L.</i> Seminář o metodologii výzkumu nikotinu a tabáku	459
Kazuistika		<i>Cirmanová V.</i> Zoonózy – nákazy s přírodní ohniskovostí	460
<i>Mócičková H, Koniřová E, Strítěský J.</i> Závažná kožní toxicita po léčbě ifosfamidem, gemcitabinem a vinorelbinem u pacienta s relapsem Hodgkinova lymfomu a ichthyózou	434	<i>Cirmanová V.</i> 8. celostátní konference dětské pneumologie	462
<i>Tesfaye H, Cimermanova R, Cholt M, Sýkorová P, Pechová M, Průša R.</i> Subakutní tyreoiditida zaměněna za zubní problém	438	Zprávy	415, 441, 444
		Osobní zprávy	465
		Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	470
		Laureáti Nobelovy ceny	
		<i>Čech P.</i> Arthur Kornberg	471

CONTENTS

(No. 9, 3rd September 2009) Journal of Czech Physicians

Topic		Special Article	
<i>Opatrná M.</i> On the debate about ethicotherapy	407	<i>Nešpor K.</i> Protect children from computers and computers from children	442
Review Articles		Abstracts	
<i>Vránová J, Horák J, Krátká K, Hendrichová M, Kovaříková K.</i> Receiver Operating Characteristic analysis and the Cost – Benefit analysis in determination of the optimal cut-off point	410	First decade of PET in evidences (Hospital Na Homolce, Prague, September 4, 2009)	445
Original Article		Second trilateral symposium with international participation (Rožnov pod Radhoštěm, June 17–19, 2009)	451
<i>Marel M, Krejbič F, Stránská P, Měříčka O, Homolka J, Skácel Z, Zemanová M.</i> Analysis of symptoms and case history data in the set of 353 patients with lung cancer in 1st Pulmonary department of Charles University, Prague	416	Congresses	
<i>Pešák J, Zapletalová J, Grézl T.</i> Reduction of stuttering through bronchodilatation with β_2 sympathomimetic drug formoterol	424	<i>Procházka V.</i> Olomouc Hematology days with international participation	459
<i>Votruba J, Čáp P.</i> Fractional exhaled nitric oxide and its correlation with bioptic results in chronic cough patients	429	<i>Kmetová A, Štěpánková L.</i> European Centre of Excellence in Clinical Tobacco Research	459
Case report		<i>Cirmanová V.</i> Zoonoses – infections with natural foci	460
<i>Mócičková H, Koniřová E, Strítěský J.</i> Serious cutaneous toxicity following ifosfamide, gemcitabine and vinorelbine therapy in a patient with relapsed Hodgkin lymphoma and ichthyosis	434	<i>Cirmanová V.</i> 8 th National Conference on Paediatric Pneumology	462
<i>Tesfaye H, Cimermanova R, Cholt M, Sýkorová P, Pechová M, Průša R.</i> Subacute thyroiditis confused with dental problem	438	News	415, 441, 444
		Personal News	465
		Instruction to the Authors	470
		Nobel Prize Laureates	
		<i>Čech P.</i> Arthur Kornberg	471

<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.czInformace 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. 8. 2009. Zaslání příspěvků se nevracejí, jsou archivovány ČLS JEP.Vydavatel získá otiskem příspěvků či elektronickým způsobem výlučné nakladatelské
právo k jejich užití. Otiskované příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu,
Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah
a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování
v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických
nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Aktuální téma

K diskuzi o etikoterapii

Opatrná M.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Onkologická klinika VFN

SOUHRN

Text je odpovědí na článek E. Kalvinské „Od etikoterapie k moderní psychoterapii“ (Čas Lék čes 2009; 148: 243–245). Autorka cituje z původních pramenů zakladatele etikoterapie a uvádí je do širších souvislostí.

Klíčová slova: etikoterapie, psychoterapie, ezoterismus, krizový asistent.

SUMMARY

Opatrná M. On the debate about ethicotherapy

The paper is a response to E. Kalvinska's article "From ethicotherapy to modern psychotherapy" (Čas Lék čes 2009; 148: 243–245). The author quotes from the original materials of the founder of ethicotherapy and contextualizes them.

Key words: ethicotherapy, psychotherapy, esotericism, spiritual (crisis) caregiver.

Op.

Čas Lék čes 2009; 148: 407–409

V polovině roku 2008 jsem publikovala dva články (1, 2), v nichž jsem upozorňovala na nebezpečí etikoterapie. Po roce, v červnu t.r. odpověděla E. Kalvinská textem (3), na který reagují následujícími body.

1. Etikoterapie není v naší zemi ani kdekoli jinde uznanou formou psychoterapie.

2. Článek E. Kalvinské je nazván *Od etikoterapie k moderní psychoterapii*. Bohužel nikde v textu není odkaz na odbornou literaturu, která by tento vývoj zachytila, resp. nejsou v článku odkazy na pojednání, která by uváděla etikoterapii jako předchůdkyni psychoterapie či jako jeden ze základů, z nichž moderní psychoterapie vzešla.

3. Marsilio Ficino (lat. Marsilius Ficinus), zmíněný v článku jako vědec, kterému se přisuzuje vznik pojmu etikoterapie (3, s. 243), byl nejen lékař a filozof, ale rovněž astrolog. Přeložil jak Platonovy a Plotinovy spisy z řečtiny do latiny, tak také Corpus Hermeticum. V souvislosti s osobou C. Bezděka je třeba na tomto místě připomenout, že hermetismus je druh ezoterismu, jehož hlavním cílem je transformace jedince. Za součást hermetismu je považována alchymie, astrologie a magie (4, s. 142).

4. Dokumentační centrum českého hermetismu na svých stránkách uvádí práci Petra Kalače: *Stručná historie české esoterické scény od konce 19. století do roku 1989* (5).

P. Kalač v textu zmiňuje C. Bezděka: „Ten samý rok umírá náš první psycho-etiko-terapeut MUDr. Ctibor Bezděk (10. 3. 1872 – 22. 2. 1956).“ Na úvodní stránce Dokumentačního centra českého hermetismu najdeme odkaz i na Svět magie.

5. Autorka článku dále píše: „Věřím tomu, že kdyby

se M. Opatrná seznámila s původními prameny...“ (3, s. 244). S původními prameny jsem se seznámila a cituji: a) C. Bezděk – *Záhada života a smrti*:

„Člověk si svou nemoc vytváří sám, řídí si její postup a vede ji buď k uzdravení, anebo k smrti.“ (6, s. 38).

„Tento zákon (všeobecný mravní zákon) pak bude nutně základem zdraví a současně základem veškerého léčení (...). Smysl etikoterapie tedy spočívá v tom, že je nutno nejprve stanovit mravní stav pacientovy duše, pak mu ukázat poruchy jeho mravního života a zjistit vnitřní vztah jeho choroby k těmto poruchám.“ (6, s. 116).

„Až se tento způsob léčby rozšíří a najde se dost lékařů, kteří budou mít porozumění pro lidskou duši, vyznají se v ní a budou ji umět skutečně podepřít a vysvobodit z propasti tmy nevědomí a zla, potom ovšem bude práce etikoterapeuta mnohem snazší. Nemocný pak předstoupí před něho už připraven a s vědomím, že bude muset skládat počet ze svého myšlení a konání v přesvědčení, že taková bilance mu může přinést nejen novou životní náplň, ale i tělesné a duševní zdraví.“ (6, s.147–148).

„V poslední době bylo stanoveno několik metod, jak se dostat do podvědomí vlastního, nebo cizího, a ovládnout je.“ (6, s. 206).

b) C. Bezděk – *Záhada nemoci a uzdravení*:

„... církevní pravověrnost může být vážnou překážkou ke skutečnému probuzení duše, a tím i k jakémukoli etickému léčení.“ (7, s. 19).

„Bude tedy naším úkolem ovlivňovat oficiální medicínu, aby si všimla etických otázek, aby více přihlížela ke stavu

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Mgr. Marie Opatrná, Ph.D.
předsedkyně České společnosti pro klinickou pastorační péči ČLS JEP
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2
e-mail: mopatrna@seznam.cz

duše nemocného ... Úkolem etikoterapie je nejen probouzet člověka k tomu, aby poznal podstatu a smysl svého života, ale také jej na této cestě udržovat.“ (7, s. 20).

*Bezděk se domnívá, že příčinou epileptických záchvatů jsou „intenzivní zásahy vášní a zla prýšticího z pacientovy duše. ... dochází k těžkému vnitřnímu zápasu mezi duchovním a tělesným principem. Jeho vnějším projevem může být u některých lidí právě epileptický záchvat (...). Se zlými úmysly nesouhlasí pacientovo Nad-já, odmítá je a tím dochází ke konfliktu. Epileptický záchvat je pak náhradou za zlý čin, který měl být spáchán. V jiných případech může být záchvat výrazem strachu před Božím trestem.“ (7, s. 63).

*„Etikoterapie vidí původní příčinu epidemických nemocí ve vystupňování lidských vášní, tedy v projevu zla, jehož původcem je sám člověk.“ (7, s. 90). „Je to cesta dlouhá, zdánlivě nekonečná, ale takový už je vývoj lidského pokolení. Tato cesta bude nejen dokonalou profylaxí proti nakažlivým nemocem, ale současně bude i velice cennou pomocí na cestě k duchovnímu přerodu a obrodě lidstva.“ (7, s. 91).

*„Toto lidské Já tvoří i lidské tělo v jeho různých konstitucích. Je to útvar věčný, ale jím vytvořené tělo věčné není, je pomíjivé. Lidské Já po dosažení určitých cílů své hmotné tělo opouští, a to je pak odsouzeno k rozpadu. Já však v době, která je mu určena, si vytvoří nové tělo, nové individuum, jež s sebou na svět přináší odlesk všech prožitých zkušeností, schopností, předností i nedostatků, které se v něm v průběhu vývoje nastřádaly. Zde má svůj skutečný zdroj dědičnost ...“ (7, s. 94–95). Uvedené „vysvětlení“ má objasnit, „proč nejen revmatismus, ale i všechna ostatní onemocnění podléhají lidské duši.“ (7, s. 95).

*Kritici etikoterapie se už za Bezděkovu života pozastavovali nad tím, jak by mohly mravní přestupky ovlivnit život dítěte. Bezděk v této souvislosti cituje N. O. Losského: „V každém z nás, ať v malém nebo velkém, žije Boží jiskra, která tvoří naše Já. Toto já ví docela dobře, kdykoliv se prohrěšilo proti mravnímu zákonu – u dítěte třeba netrpělivostí nebo zlostným křikem apod. Ono si je vědomo, že dříve nebo později bude muset za každý takový přestupek pykat. Následky nedobrých činů se mohou dostavit někdy hned v zápětí, jindy přijdou s neúprosnou zákonitostí později. Je jisté, že mezi stavem duše dítěte a jeho nemocí existuje přímý zákonitý vztah.“ (7, s. 121).

6. *Osobní dojem z obou knih.* Jedná se o směs filozofických myšlenek, myšlenek převzatých z křesťanství, buddhismu a dalších východních náboženství a samozřejmě z ezoterismu. V Bezděkově textu je mimo jiné uváděn Paracelsus (alchymista a astrolog přelomu 15. a 16. století) a Blavatská (zakladatelka Theosofické společnosti). Propojení medicíny první poloviny 20. století s touto filozoficko-náboženskou směsí vytváří opravdu originální, avšak bizarní obraz, k jehož dokreslení snad na tomto místě postačí pohled na dědičnost a reinkarnaci jako na dvě strany téže mince (6, s. 41). Vlastní „mystická“ zkušenost (6, s. 175–176) zřejmě dodávala Bezděkovi pocit, že on je tím, kdo může druhým lidem určovat, co je dobré a co zlé, že on, případně další vyvolení lékařů, mohou transformovat jedince podle vlastního výkladu „Božího zákona“.

7. Nakladatelství Fontána (8), ve kterém v roce 2000 vyšla Bezděkova kniha *Záhada nemoci a uzdravení – Etikoterapie II – Léčení duše a těla*, a v roce 2007 *Etikoterapie – Záhada nemoci a smrti*, se „specializuje“ na vydávání ezoterické literatury (astrologie, magie, věštění, okultní vědy atp.) a publikací týkajících se alternativní medicíny. Vedle Bezděkových knih vyšly v uvedeném nakladatelství ještě dvě další publikace týkající se etikoterapie, jejichž autorem je V. Vogelntanz.

8. V. Vogelntanz – *Co s doktorem – cesta etikoterapie*. Z upoutávky na knihu (9), kterou Fontána vydala v roce 1997, cituji: „Léčba čistě hmotnými prostředky, jako jsou chemické léky, je jen plýtváním penězi a časem, neboť se s podstatou nemoci zcela mýjí. Ke skutečnému a trvalému uzdravení tak nemůže dojít. Není-li pochopen význam onemocnění v životě člověka, nejenže takové léčení nepomáhá, ale může

dokonce i škodit. Etikoterapie se snaží v životě nemocného najít místo, kde se odklonil od vesmírného řádu věcí, od zákona lásky a jednoty. Je-li nalezeno a odstraněno ono blokuující přesvědčení a změněn způsob života, může dojít ke skutečnému uzdravení v duchu, a tím i k vymizení hmotných příznaků v těle.“ (9).

9. Přibližně za deset let vychází druhá Vogelntanzova kniha *Co s doktorem 2 – cesta etikoterapie*. Opět cituji z upoutávky na knihu: „Ten „úrok stranou“ z nalinkované medicínské dráhy mi umožnil jasně vidět a pojmenovat hlavní slabinu současné medicíny i společnosti. A tou je tvající nevědomost o duchovních zákonech, v jejichž režii se nemoc vyvíjí zákonitě tam, kde je člověk svým myšlením, citěním a konáním nerespektoval.“ Choroby, které se mohou podle autora léčit etikoterapií: deprese, bulimie, roztroušená skleróza, křečové žíly, rakovina (10).

10. Návrh E. Kalvínské na vytvoření profese krizového asistenta, tedy osoby, která by nebyla vysílána církvemi, tak jak je tomu podle ní v Belgii či Holandsku (11, s. 723; 3, s. 245), je poněkud matoucí a zavádějící. V těchto zemích existují nemocniční kaplani (osoby vysílané křesťanskými církvemi) a dále nemocniční kaplani/poskytovatelé spirituální péče, kteří jsou vysíláni svými náboženskými (muslimové, hinduisté ...) nebo humanistickými organizacemi (12). Protože belgická autorka ve svém textu pro Evropskou síť nemocničních kaplanů (12) vysloveně nezmiňuje humanisty, ale ateistické poskytovatele spirituální péče, vznesla jsem na ni v únoru t.r. dotaz. Dr. Anne Vandenhoeck z teologické fakulty v Lovani odpověděla, že ateistický poskytovatel spirituální péče v Belgii musí být členem oficiální, státem uznané organizace humanistů, aby mohl v nemocnici poskytovat poradenství a vykonávat humanistické rituály.

E. Kalvínská ani sekce krizových asistentů se však k humanistům nehlásí. Proto je nezbytné si položit otázku, z jakých duchovních proudů bude práce krizových asistentů vycházet. Vzhledem k autorčině orientaci na ezoteriku a alternativní medicínu se mi její návrh na zavedení krizových asistentů jeví jako riskantní.

11. E. Kalvínská uvádí, že od roku 2004 používá metodu systematické rodinné terapie. To je možné a nikdo tuto skutečnost nepopírá. Do loňského roku však prokazatelně měla ordinaci, kde poskytovala etikoterapii. Poslední doloženou aktualizaci webových stránek (13) mám z června 2008. Po uveřejnění mých článků byly webové stránky postupně upravovány až nakonec byl text úplně odstraněn. I nyní však vyhledávač Google najde spojení jména a etikoterapie (14).

12. Autorka článku tvrdí: „V červnu 2008 jsem byla upozorněna na to, že někteří léčitelé ve své praxi název „etikoterapie“ zneužívají. O tom nic nevím a nemám s tím nic společného. Vždy jsem vycházela z původní koncepce MUDr. C. Bezděka ...“ (3, s. 244).

a) E. Kalvínská se podílela spolu s V. Vogelntanzem (a dalšími) na přípravě textu *Etikoterapie II* k vydání. O jejich spolupráci svědčí jmenovité poděkování Alexeje Bezděka z 21. září 1999 (7, s. 213).

b) Na konci publikace je zmíněna Českomoravská univerzita alternativní medicíny (7, s. 211) a Českomoravský svaz léčitelů umění (7, s. 216).

c) E. Kalvínská tudíž nejspíše od roku 1999 musela vědět, že se pohybuje v kruzích alternativní medicíny, tedy léčitelství. Rovněž snad věděla, že etikoterapie je metodou nevědeckou, kterou léčitelé „nezneužívají“ (3, s. 244), ale podobně jako ona praktikují.

Tvám na všem, co jsem napsala ve svých článcích v loňském roce (1, 2). Znovu opakuji, že etikoterapie je alternativní metoda, která může nemocného vážně poškodit. Dále se pozastavuji nad tím, že etikoterapeut jako poskytovatel nevědecké metody může v této zemi ovlivňovat dění týkající se zavádění nemocničních kaplanů i jejich vzdělávání.

Domnívám se, že jak v rámci Purkyňovy společnosti, tak v rámci širší odborné (lékařské i teologické) veřejnosti je třeba

ba zodpovědět řadu otázek týkajících se etablování nemocničních kaplanů, resp. zavádění klinické pastorační péče do zdravotnických a sociálních zařízení. V únoru t.r. založená odborná společnost – Česká společnost pro klinickou pastorační péči ČLS JEP (15) si interdisciplinární dialog klade jako jeden ze svých cílů.

LITERATURA

1. **Opatrná M.** Lékařská etika a etikoterapie. Čas Lék čes 2008; 147: 258–260.
2. **Opatrná M.** Lékařská etika a etikoterapie II. Čas Lék čes 2008; 147: 303–306.
3. **Kalvinská E.** Od etikoterapie k moderní psychoterapii. Čas Lék čes 2009; 148: 243–245.
4. **Vojtíšek V.** Encyklopedie náboženských směrů v České republice – Náboženství, církve, sekty, duchovní společenství. Praha: Portál 2004.
5. Dokumentační centrum českého hermetismu. Dostupné z <http://dcch.grimoar.cz/?Loc=detail&Cat=1&Lng=1&UID=3> a z <http://esoteric.mysteria.cz/svetmagie.htm>
6. **Bezděk C.** Etikoterapie – Záhada života a smrti. Praha: Gemma89 1995.
7. **Bezděk C.** Etikoterapie II – Záhada nemoci a uzdravení – Léčení duše a těla. Praha: Fontána 2000.
8. Nakladatelství Fontána. Dostupné z <http://www.nakladatelstvi-fontana.prodejce.cz/> a dále z <http://www.fontana-esotera.cz/go/default.php> nebo <http://www.fontana.ws/>
9. <http://www.fontana.ws/alternativni-lecba/co-s-doktorem.html>
10. <http://www.fontana.ws/alternativni-lecba/co-s-doktorem-2.html>
11. **Kalvinská E.** Poskytování spirituální péče v českých nemocnicích. Prakt Lék 2008; 88: 722–724.
12. www.eurochaplains.org
<http://www.eurochaplains.org/belgium.htm>
<http://www.eurochaplains.org/netherlands.htm>
13. <http://www.etikoterapie-kalvinska.cz>
14. <http://www.ordinace.cz/katalog/dusevni-zdravi/> <http://www.atila.cz/k/?id=FR3a25ed9ebf842>
<http://www.firmy.cz/detail/370890-mudr-eva-kalvinska-praha-modrany.html>
15. www.cskpp.estranky.cz

10. seminář TABÁK A ZDRAVÍ

se bude konat v pátek 16. října 2009 od 9 do 16 hodin v Lékařském domě, Sokolská 32, 120 00 Praha 2.

Pořadatelé:

Pracovní skupina pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku ČLS JEP
Všeobecná fakultní nemocnice
1. lékařská fakulta UK
Společnost pro léčbu závislosti na tabáku

Program bude tradičně zaměřen na různé aspekty závislosti na tabáku, především na léčbu této nemoci.

Budou diskutována jak současná doporučení léčby, tak možnosti v České republice.

Seminář je určen jak lékařům, tak sestřám a bude hodnocen kredity ČLK i ČAS.

Přihlášky:

eva.svobodova@lf1.cuni.cz

Přehledový článek

ROC analýza a využití analýzy nákladů a přínosů k určení optimálního dělicího bodu

¹Vránová J, ²Horák J, ²Krátká K, ²Hendrichová M, ²Kovaříková K.
¹Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav lékařské biofyziky a lékařské informatiky
²Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, I. interní klinika

SOUHRN

Ve své práci jsme předložili přehled o ROC (receiver operating characteristic) analýze a jejím použití v medicíně. Článek uvádí krátký přehled teorie i způsob, jak lze ROC křivku vytvořit, a dále zdůrazňuje význam analýzy nákladů a přínosů (Cost-Benefit Analysis) při volbě optimálního dělicího bodu (prahu). Použití ROC analýzy jsme ukázali na několika příkladech v části „Analýza nákladů a přínosů“. Na těchto příkladech vidíme, že pro určení optimálního dělicího bodu má rozhodující význam prevalence onemocnění, závažnost onemocnění, rizika a nežádoucí účinky léčby nebo diagnostického testu, celkové náklady na léčbu pravdivě i falešně pozitivních pacientů i riziko nedostatečné nebo žádné léčby u falešně negativních.

Klíčová slova: ROC analýza, ROC křivka, senzitivita, specificita, pozitivní prediktivní hodnota, negativní prediktivní hodnota, prevalence, analýza nákladů a přínosů, plocha pod křivkou, screeningový test, optimální dělicí bod.

SUMMARY

Vránová J., Horák J., Krátká K., Hendrichová M., Kovaříková K. Receiver Operating Characteristic analysis and the Cost – Benefit analysis in determination of the optimal cut-off point

An overview of the use of Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis within medicine is provided. A survey of the theory behind the analysis is offered together with a presentation on how to create a ROC curve and how to use Cost – Benefit analysis to determine the optimal cut-off point or threshold. The use of ROC analysis is exemplified in the “Cost – Benefit analysis” section of the paper. In these examples, it can be seen that the determination of the optimal cut-off point is mainly influenced by the prevalence and the severity of the disease, by the risks and adverse events of treatment or the diagnostic testing, by the overall costs of treating true and false positives (TP and FP), and by the risk of deficient or non-treatment of false negative (FN) cases.

Key words: Receiver Operating Characteristic, Cost – Benefit analysis, optimal cut-off point.

Vr.

Čas Lék Čes 2009; 148: 410–415

ÚVOD

ROC křivka (receiver operating characteristic curve – graf prahové operační charakteristiky) byla vyvinuta americkými vědci a poprvé použita během 2. světové války pro přesnější detekci nepřátelských objektů. Je součástí teorie detekce signálů (1, 2). Dnes nachází široké uplatnění především v oblasti medicíny při lékařském rozhodování, např. v epidemiologii, radiologii, psychologii (3) apod. V posledních letech se ROC analýza stala důležitým nástrojem v oblasti strojového učení pro vyhodnocování a porovnávání kvality algoritmů neuronových sítí a metody data mining (4, 5).

V oblasti medicíny se užívá především pro hodnocení kvality a síly diskriminace diagnostických či screeningových testů, regresních a diskriminačních modelů, při zavádění nových

diagnostických přístrojů, nových léků a nových způsobů léčby do medicínské praxe a také při porovnávání více diagnostických metod za účelem vybrat tu nejlepší, při porovnávání různých analytických modelů apod. Její neoddelitelnou součástí se dnes stala analýza nákladů a přínosů (Cost-Benefit Analysis).

ROC ANALÝZA – DEFINICE VELIČIN

Tradiční ROC analýza se obvykle používá pro případ dvou tříd, protože se jednoduše definuje a interpretuje. Umožňuje vyhodnocení a grafické znázornění chování klasifikátorů při klasifikaci právě do těchto dvou tříd.

Adresa pro korespondenci:

Ing. Jana Vránová
 Ústav lékařské biofyziky a lékařské informatiky 3. LF UK
 Ruská 87, 100 00 Praha 10
 e-mail: jana.vranova@lf3.cuni.cz

Tab. 1. Tabulka záměn (klasifikační tabulka), se skutečnými počty případů – pravdivě pozitivních, falešně pozitivních, pravdivě negativních a falešně negativních

Test	Nemoc		Celkem
	přítomna	nepřítomna	
pozitivní	TP	FP	TP + FP
negativní	FN	TN	FN + TN
celkem	TP + FN	FP + TN	n

TP – pravdivě pozitivní, FP – falešně pozitivní, FN – falešně negativní, TN – pravdivě negativní

Předpokládejme, že máme skupinu vyšetřovaných osob a na základě diagnostického (screeningového) testu máme rozhodnout, kteří jedinci jsou zdraví a kteří trpí sledovaným onemocněním. Po definici vhodného prahového (dělicího) bodu, který nám právě rozdělí náš vyšetřovaný soubor na zdravé jedince a pacienty, a s ohledem na skutečnost, že všechny testy vykazují jistou nejednoznačnost, dostaneme po naměření hodnot čtyř množiny osob:

1. True positive (TP) – pacienti s nemocí, které test označil správně jako nemocné.
2. True negative (TN) – zdraví jedinci s negativní hodnotou testu.
3. False positive (FP) – zdraví jedinci s pozitivní hodnotou testu.
4. False negative (FN) – nemocní pacienti, které test nezachytil (jsou nesprávně klasifikováni jako zdraví).

Přehledné znázornění těchto množin vidíme v tabulce 1, kterou též nazýváme jako tabulku záměn (6). V oblasti medicíny, v regresní analýze se tato tabulka spíše označuje jako klasifikační, protože nám zobrazuje počet správně a nesprávně klasifikovaných případů.

Z předchozích hodnot můžeme nadefinovat základní veličiny ROC analýzy:

Senzitivitu, též také **TPR** (true positive rate – pravdivě pozitivní poměr), která je definována jako poměr mezi pacienty, kteří byli pomocí testu správně klasifikováni, a všemi pacienty, kteří dané onemocnění skutečně mají.

$$TPR = \text{senzitivita} = \frac{TP}{TP + FN}$$

Specificitu, nebo také **TNR** (true negative rate – pravdivě negativní poměr), kterou definujeme jako poměr mezi zdravými jedinci, které test správně vyloučil, a všemi zdravými jedinci.

$$TNR = \text{specificita} = \frac{TN}{FP + TN}$$

Dále definujeme **FPR** (false positive rate – falešně pozitivní poměr) a **FNR** (false negative rate – falešně negativní poměr) následujícími vztahy:

$$FPR = \frac{FP}{FP + TN} \quad \text{a} \quad FNR = \frac{FN}{TP + FN}$$

Je potřeba si všimnout, že $FPR = 1 - TNR$ a $FNR = 1 - TPR$.

Dalšími důležitými veličinami ROC analýzy jsou prediktivní hodnoty diagnostického testu, a to:

PPV (positive predictive value) – pozitivní prediktivní hodnota testu, která nám určuje, jaká je pravděpodobnost, že pacient je nemocný, když je test pozitivní. Definujeme ji jako poměr pravdivě pozitivních testů ke všem pozitivním testům.

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP}$$

NPV (negative predictive value) – negativní prediktivní hodnota testu, která nám definuje přesnost negativní predikce. Je to poměr pravdivě negativních testů a všech negativních testů.

$$NPV = \frac{TN}{TN + FN}$$

Senzitivita a specificita jsou charakteristiky samotného diagnostického testu, naproti tomu prediktivní hodnoty jsou velmi závislé na prevalenci onemocnění. Pomocí prevalence můžeme tyto hodnoty vyjádřit následovně:

$$PPV = \frac{\text{senzitivita} \cdot P(D^+)}{\text{senzitivita} \cdot P(D^+) + (1 - \text{specificita}) \cdot (1 - P(D^+))}$$

a

$$NPV = \frac{\text{specificita} \cdot (1 - P(D^+))}{(1 - \text{senzitivita}) \cdot P(D^+) + \text{specificita} \cdot (1 - P(D^+))}$$

kde $P(D^+)$ je prevalence onemocnění.

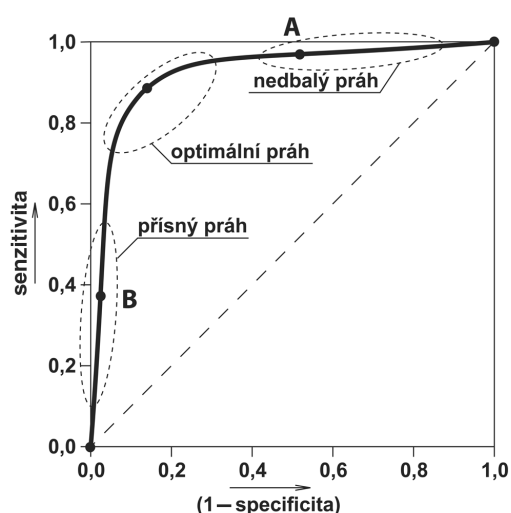
Když známe výsledek diagnostického testu, můžeme spočítat aposteriorní (potestovou) pravděpodobnost výskytu onemocnění. Tyto aposteriorní pravděpodobnosti jsou právě dány hodnotami PPV a NPV a jsou předmětem prvořadého zájmu pro kliniky. Dobrý diagnostický či screeningový test je takový, jehož výsledek zvyšuje kvalitu předpovědi o výskytu onemocnění oproti předpovědi založené pouze na prevalenci onemocnění (7).

Další veličinou, kterou v ROC analýze definujeme je **přesnost screeningového testu**, kterou definujeme jako podíl součtu všech jedinců správně klasifikovaných ($TP + TN$) a všech osob podrobených diagnostickému testu (n).

$$\text{přesnost} = \frac{TP + TN}{n}$$

KONSTRUKCE ROC KŘIVKY

Pokračujme dále v našem příkladu se skupinou vyšetřovaných osob a navíc předpokládejme, že náš diagnostický test při své vysoké hodnotě signalizuje větší pravděpodobnost výskytu onemocnění než při hodnotě nízké. Naměřené hodnoty si nejprve seřadíme podle velikosti (v našem případě od největší po nejmenší). U každé naměřené hodnoty si poznaménáme, zda pacient s touto hodnotou testu je zdravý nebo nemocný a dále si pro každou hodnotu spočteme senzitivitu a hodnotu $FPR = 1 - \text{specificita}$. ROC křivku sestrojíme právě z těchto dvou hodnot, a to na osu x vynásíme postupně hodnoty FPR (nebo $1 - \text{specificita}$) a na osu y hodnoty TPR (nebo senzitivity). Příklad grafu ROC křivky spolu s optimálním, přísným a nedbalým prahem vidíme na obrázku 1. Teď již můžeme spočítat poslední důležitou veličinu ROC analýzy, a tou je plocha pod křivkou, označovaná také jako AUROC nebo jenom AUC (area under the ROC curve).



Obr. 1. Graf ROC křivky spolu s oblastí přísného, optimálního a nedbalého prahu

PLOCHA POD KRIVKOU

Plocha pod křivkou je neparametrická veličina, netrpí zkrácením, ke kterému dochází při nevyváženém zastoupení jednotlivých tříd v populaci, neexistují problémy s tzv. „nenormální“ rozložením. Navíc vykazuje velmi velkou podobnost s Wilcoxonovým a Mannovým-Whitneyho U-testem.

Plocha pod křivkou nabývá libovolných hodnot od 0 (resp. 0,5) do hodnoty 1 a právě její velikost definuje diskriminační kvalitu diagnostického testu nebo regresního modelu. Čím více se blíží 1 (100 %), tím je test kvalitnější. Hodnocení kvality testu podle velikosti plochy pod křivkou definujeme podle Tapea (8) následující stupnicí:

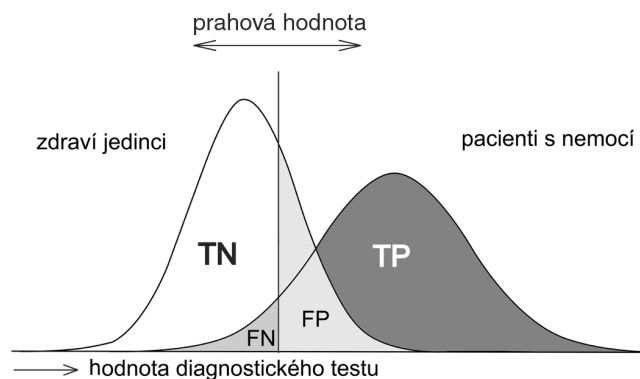
- 0,50–0,60 ... selhání (FAIL),
- 0,60–0,70 ... slabá (POOR),
- 0,70–0,80 ... slušná (FAIR),
- 0,80–0,90 ... dobrá (GOOD),
- 0,90–1,00 ... výtečná (EXCELLENT),

přičemž, pokud je velikost plochy $AUC = 0,50$, má náš diagnostický test asi stejnou hodnotu, jako bychom si při příchodu pacienta do ambulance hodili minci a na základě toho rozhodli, zda je nemocen nebo zdravý.

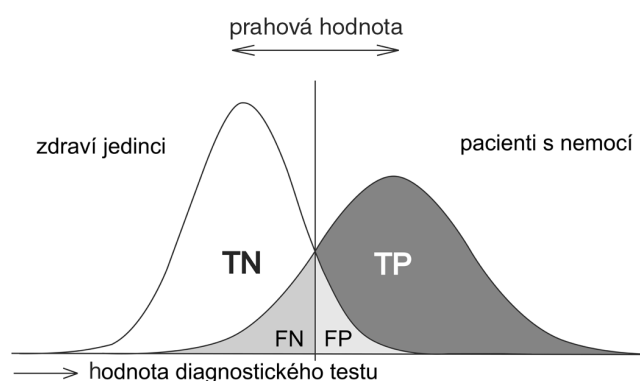
URČENÍ OPTIMÁLNÍHO DĚLÍČÍHO BODU

Nejdůležitějším úkolem ROC analýzy je nadefinovat optimální polohu dělicího bodu. Na obrázcích 2 až 4 postupně vidíme, že při libovolném posunutí prahové hodnoty se nám mění všechny základní charakteristiky ROC analýzy, tj. TP, TN, FP, FN a tedy i senzitivita, specifickita, PPV a NPV.

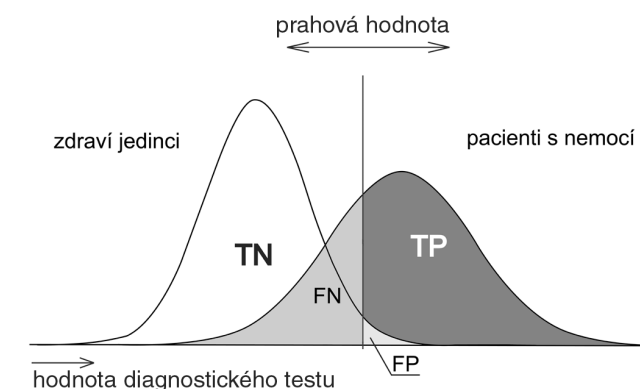
Posunutí prahového bodu zleva doprava (posunutí dělicí čáry postupně na obrázcích 2, 3 a 4) odpovídá pohybu prahového bodu po ROC křivce, také zleva doprava (tento pohyb vidíme na obrázku 1). Prahový bod se pohybuje od „nejpřísnějšího“ prahu (bod [0, 0]), postupně přes oblast „přísného“, „optimálního“ a „nedbalého“ prahu až do bodu [1, 1], který nazýváme „nejvíce nedbalým“. V oblasti „přísného“ prahu jsou kritéria pro přijetí pozitivního testu nastavena velmi přísně, tj. málokterého pacienta klasifikujeme jako nemocného. Tato skutečnost minimalizuje počet falešně pozitivních, avšak za cenu ztráty citlivosti (senzitivity), tedy velká část pravdivě pozitivních – čili skutečně nemocných – nebude správně diagnostikována. Naopak v oblasti „nedbalého“ prahu jsou kritéria nastavena tak, že téměř všichni vyšetřovaní jsou zachyceni jako nemocní. Počet



Obr. 2. Poloha nízkých hodnot screeningového testu



Obr. 3. Posun dělicí linie (prahové hodnoty) screeningového testu k vyšším hodnotám



Obr. 4. Posun dělicí linie (prahové hodnoty) screeningového testu k vysokým hodnotám
Při postupném posunu od nízkých hodnot testu k vyšším hodnotám dochází k poklesu počtu falešně pozitivních případů, avšak za současného poklesu pravdivě pozitivních.

pravdivě pozitivních se sice blíží 100 %, důsledkem je však velký počet falešně pozitivních. Mezi těmito oblastmi leží oblast optimálního prahového bodu – oblast, která je nejbližší hornímu levému rohu a ve které jsou senzitivita i specifickita maximalizovány. Kam a za jakých podmínek umístíme dělicí bod, si ukážeme na příkladech v části „Analýza nákladů a přínosů“.

V mnoha vědeckých publikacích se ještě i dnes setkáváme s určením polohy dělicího bodu bez jakéhokoliv teoretického nebo vědeckého vysvětlení, bez toho, aby byly brány v úvahu riziko nebo prospěch přebytné léčby nebo naopak nedostatečné léčby bez ohledu na prevalenci onemocnění apod. (9). Sem patří případy jako:

1. Je vybrán libovolný bod bez jakéhokoliv vysvětlení.
2. Bod na ROC křivce je vybrán tak, aby byl co nejbližší levému hornímu rohu (senzitivita i specifita se blíží 100 %).
3. Požadovaná hodnota senzitivity je stanovena předem, odpovídající specifita je určena z křivky.
4. Součet senzitivity a specifity je maximalizován.
5. Je vybrán bod, ve kterém se senzitivita rovná specifitě.

Pro skutečně odpovědný přístup pro stanovení optimálního dělicího bodu je nutné do ROC analýzy zabudovat pravidla analýzy nákladů a přínosů.

ANALÝZA NÁKLADŮ A PŘÍNOSŮ

Podle analýzy nákladů a přínosů to, kam umístíme náš prahový bod, ovlivňují následující kritéria (10):

- finanční náklady – přímé i nepřímé na léčbu nemoci (přítomné i nepřítomné) a to i v případě, když dané onemocnění neléčíme,
- náklady na případný další výzkum,
- diskomfort pacienta,
- mortalita spojená s léčením nebo neléčením pacienta,
- prevalence onemocnění.

Optimální dělicí bod zvolíme tak, abychom optimalizovali užitek diagnostické metody, s ohledem na výše uvedená kritéria (10).

Celkové náklady na léčbu si můžeme vyjádřit následující rovnicí (10):

$$C_{avg} = C_0 + C_{TP} \cdot P(TP) + C_{TN} \cdot P(TN) + C_{FP} \cdot P(FP) + C_{FN} \cdot P(FN),$$

kde C_0 jsou režijní náklady na provedení samotného testu.

Metz (11) ve své práci ukázal, že tento bod na ROC křivce je bod, ve kterém sklon tečny splňuje následující rovnici:

$$\frac{dROC}{dFPF} = \frac{C}{B} \cdot \frac{1 - P(D^+)}{P(D^+)},$$

kde C – čisté náklady na léčbu zdravých pacientů, B – čistý zisk z léčby nemocných pacientů a $P(D^+)$ – prevalence onemocnění.

Na první člen naší rovnice – na poměr C/B můžeme nahlížet negativně – pohled pouze na náklady (peněžní náklady, nežádoucí účinky léčby a kombinace obou předchozích) – potom pro tento poměr platí rovnice odvozena Metzem (11) a Weinsteinem a Finebergem (12):

$$\frac{C}{B} = \frac{C_{TN} - C_{FP}}{C_{TP} - C_{FN}},$$

nebo pozitivně – pohled na prospěch (peněžní úspory, zdravotní prospěch – zlepšení zdraví, kvality přežívání, nebo také kombinace obou předchozích) – a potom pro naše C/B platí rovnice odvozena Soxem (13):

$$\frac{C}{B} = \frac{U_{TN} - U_{FP}}{U_{TP} - U_{FN}}.$$

Druhý člen naší rovnice je závislý na prevalenci onemocnění.

Abychom lépe pochopili vliv jednotlivých veličin na volbu optimálního dělicího bodu, uveďme si několik příkladů.

PREVALENCE

Uvažujme diagnostický test pro detekci hepatitidy B, který má senzitivitu i specifitu rovnou 0,99 a uvažujme dvě různé populace s počtem jedinců 10 000, a to populaci v Africe a v Číně, kde prevalence tohoto onemocnění podle (14) je 5–20% a druhou populaci v Evropě, kde prevalence je jenom 0,1–1%. Když si tato data vložíme do tabulky záměn, přičemž v první populaci vezmeme do úvahy hodnotu prevalence 20% a ve druhé hodnotu 0,1%, dostáváme tabulky 2 a 3.

Tab. 2. Skutečné počty pacientů (TP, FP, TN, FN) pro diagnostický test pro detekci hepatitidy B se senzitivitou a specifitou rovnou 0,99

Populace v Číně a Africe n = 10000, prevalence = 2000/10000		
	D-	D+
T+	1980	80
T-	20	7920
PPV = 96,12 % NPV = 99,75 %		

Tab. 3. Skutečné počty pacientů (TP, FP, TN, FN) pro diagnostický test pro detekci hepatitidy B se senzitivitou a specifitou rovnou 0,99

Populace v Evropě n = 10000, prevalence = 10/10000		
	D+	D-
T+	10	100
T-	0	9890
PPV = 9,1 % NPV = téměř 100 %		

TP – pravdivě pozitivní, FP – falešně pozitivní, FN – falešně negativní, TN – pravdivě negativní, PPV – pozitivní prediktivní hodnota, NPV – negativní prediktivní hodnota

Z těchto hodnot můžeme dopočítat pozitivní a negativní prediktivní hodnoty diagnostického testu.

Z rovnice pro výpočet optimálního bodu vidíme, že pro první populaci (obyvatelé Číny a Afriky, vysoká prevalence onemocnění) (tab. 2) je poměr

$$\frac{1 - P(D^+)}{P(D^+)} < 1.$$

Z toho plyne, že sklon směrnice tečny je malý a bod bude ležet v pravém horním kvadrantu grafu ROC křivky (bod A na obrázku 1). Tento bod také označovaný jako „nedbalý práh“ minimalizuje počet falešně negativních, ale také naopak přináší větší počet falešně pozitivních. Avšak jak můžeme vidět z tabulky 2, obě hodnoty PPV i NPV jsou dostatečně vysoké, takže můžeme říci, že pokud je onemocnění běžné, je pozitivní test s velkou pravděpodobností pravdivě pozitivní. Tato skutečnost nám minimalizuje počet falešně pozitivních, a tedy nám nevádí zvolená poloha optimálního bodu v pravém horním kvadrantu.

Naopak pro druhou populaci (obyvatelé Evropy, nízká prevalence onemocnění) (tab. 3) platí pro poměr

$$\frac{1 - P(D^+)}{P(D^+)} \gg 1.$$

Sklon směrnice tečny je velký a náš bod bude ležet v levém dolním kvadrantu grafu (bod B na obrázku 1). Pokud zvolíme

optimální bod v této oblasti, označujeme jej jako „přísný práh“. Tento zvolený bod přináší sice méně falešně pozitivních avšak na úkor velkého počtu falešně negativních. Z vypočtených hodnot PPV a NPV vidíme, že pokud je onemocnění vzácné, je i velmi specifický test svázán s mnoha falešně pozitivními případy. Proto naše volba optimálního bodu v této oblasti, kde ve skutečnosti je málo falešně pozitivních, je volbou správnou.

DRUH LÉČBY, TESTU

Obecně můžeme říci, že pokud je léčba nebo vyšetřovací metoda bolestivá, nebezpečná nebo toxická a navíc šance vyléčení tohoto onemocnění je malá, je poměr C/B, a tím i sklon tečny k ROC křivce velký a námi zvolený dělicí bod bude ležet v levém dolním kvadrantu v oblasti tzv. „přísného prahu“. Naproti tomu, pokud je léčba i vyšetřovací metoda bezpečná a existuje velká šance vyléčení nemoci, je poměr C/B menší než 1, sklon tečny je mírný a námi zvolený dělicí bod bude v tomto případě ležet v pravém horním kvadrantu. Abychom lépe pochopili volbu dělicího bodu pro tyto dva případy, uveďme si následující příklady.

Uvažujme pacienta se zhoubným onemocněním mozku (příklad byl převzat z literatury (10)). Pokud u diagnostického testu získáme pozitivní hodnotu, čeká pacienta velmi těžká operace, přičemž víme, že tato operace pacientovi s tímto onemocněním pomůže jen velmi málo. V případě negativního testu neděláme nic. Cena FP (operace na otevřeném mozku u zdravého pacienta) je obrovská oproti ceně TN (neděláme nic), čili $C_{FP} - C_{TN} \gg 1$. Cena FN (neděláme operaci, která vlastně stejně pacientovi moc nepomůže) je velmi podobná ceně TP (téměř beznadějná operace), čili $C_{FN} - C_{TP} \rightarrow 0$, a tedy:

$$\frac{C_{FP} - C_{TN}}{C_{FN} - C_{TP}} \gg 1$$

a náš bod leží v levém dolním kvadrantu.

Naproti tomu při apendicitidě při získání pozitivního testu, provádíme operaci, která není příliš nebezpečná, čili můžeme říci, že cena TP a cena FP je přibližně stejná. Cena TN je opět nulová (neděláme nic), avšak v případě falešné negativity může dojít k sepsi a k ohrožení života, někdy až k úmrtí pacienta, čili cena FN je obrovská. Takže $C_{FP} - C_{TN} \rightarrow 0$ a $C_{FN} - C_{TP} \gg 1$, a tedy:

$$\frac{C_{FP} - C_{TN}}{C_{FN} - C_{TP}} < 1$$

a náš bod leží v horním pravém kvadrantu.

POROVNÁNÍ DVOU DIAGNOSTICKÝCH TESTŮ

Velmi často potřebujeme porovnat dvě různé diagnostické metody, které provádíme na stejném výběru pacientů, s cílem vybrat pro diagnostické účely tu nejlepší. K tomu používáme Z – statistiku, kterou podle Hanleyho a McNeila definujeme následujícím vztahem (15):

$$Z = \frac{A_1 - A_2}{\sqrt{SE_1^2 + SE_2^2 - 2rSE_1SE_2}}$$

A_1 a A_2 jsou dvě plochy pod křivkou, SE_1 a SE_2 jsou odpovídající standardní chyby těchto ploch a r vyjadřuje korelaci mezi těmito plochami, která vzniká v důsledku použití obou metod nad těmi samými daty. V jiném případě je $r = 0$. Pro standardní chybu SE podle Hanleyho a McNeila platí:

$$SE = \sqrt{\frac{A(1-A) + (n_P - 1)(Q1 - A^2) + (n_N - 1)(Q2 - A^2)}{n_P n_N}}$$

A je opět plocha pod křivkou, n_P je počet pozitivních výsledků, n_N je počet negativních (normálních) hodnot a pro $Q1$ a $Q2$ platí:

$$Q1 = \frac{A}{2 - A} \text{ a } Q2 = \frac{2A^2}{1 + A}$$

Pokud námi spočtené Z je větší než kritická hodnota, nulovou hypotézu H_0 – „Obě metody jsou stejné“ – zamítáme a přijímáme alternativní hypotézu H_A – „Metody jsou rozdílné.“ Je potřeba zdůraznit, že statisticky nevýznamná hodnota testu neznamena implicitně rovnost mezi oběma metodami.

ZÁVĚR

Ve své práci jsme předložili krátký přehled o ROC analýze a o začlenění do ní analýzy nákladů a přínosů. Po definici základních veličin ROC analýzy, jako jsou senzitivita, specifita, PPV, NPV a plocha pod křivkou, jsme se v krátkém přehledu a na pár příkladech snažili vysvětlit použití analýzy nákladů a přínosů při volbě optimálního dělicího bodu. Vzhledem k tomu, že naše práce byla zaměřena na lékařský výzkum, základními veličinami ovlivňujícími naše rozhodování byly prevalence, závažnost onemocnění, toxicita léčby nebo diagnostického testu, nebo naopak přínos léčby pro pacienty.

Zkratky

AUC (AUROC)	– plocha pod křivkou (area under the curve)
FN	– falešně negativní (false negative)
FNR	– falešně negativní poměr (false negative rate)
FP	– falešně pozitivní (false positive)
FPR	– falešně pozitivní poměr (false positive rate)
NPV	– negativní prediktivní hodnota (negative predictive value)
PPV	– pozitivní prediktivní hodnota (positive predictive value)
ROC	– prahová operační charakteristika (receiver operating characteristic)
TN	– pravdivě negativní (true negative)
TNR	– pravdivě negativní poměr (true negative rate)
TP	– pravdivě pozitivní (true positive)
TPR	– pravdivě pozitivní poměr (true positive rate)

LITERATURA

1. Egan JP. Signal Detection Theory and ROC Analysis, Series in Cognition and Perception. New York: Academic Press 1975.
2. Swets JA, Dawes RM, Monahan J. Better Decision through Science. Scientific American 2000; 283: 82–87.
3. Beutel J, Kundel HL, van Metter RL. (eds) Handbook of Medical Imaging. Volume 1. Physics and Psychophysics. Bellingham, Washington: SPIE Press 2000.
4. Spackman KA. Signal detection theory: Valuable tools for evaluating inductive learning. In: Proceedings of the Sixth International Workshop on Machine Learning. San Mateo, CA: Morgan Kaufman 1989; 160–163.
5. Skalská H. Statistika a technologie data mining. Hradec Králové: 2000; habilitační práce.
6. Zavadil Z. Způsoby vyhodnocování kvality separace dvou a více množin, metody vizualizace výsledků, rešeršní práce. ČVUT FJFI, Katedra matematiky 2004.
7. Zvárová J, Hanzlíček P, Hejl J, Jirkovec Z, Pikhart H, Příbík V, Smitková V, Zvára K. Základy informatiky pro biomedicínu a zdravotnictví [online]. EuroMISE Centrum 2006, [cit. 2008-11-13], http://www.euromise.cz/education/textbooks/biomedicinska_informatika.html.

8. **Tape TG.** Interpreting Diagnostic Tests [online], University of Nebraska Medical Center, [cit. 2008-11-13], <http://jim.unmc.edu/dxtests/ROC3.htm>.
9. **Cantor SB, Sun CC, Tortolero-Luna G, Richards-Kortum, Follen M.** A Comparison of C/B Ratios from Studies Using Receiver Operating Characteristic Curve Analysis. *J Clin Epidemiology* 1999; 52: 885–892.
10. The Magnificent ROC [online], [cit. 2008-11-13], <http://www.anaesthetist.com/index.htm>.
11. **Metz CE.** Basic Principles of ROC Analysis. *Semin Nucl Med* 1978; 8: 283–298.
12. **Weinstein MC, Fineberg HV.** *Clinical Decision Analysis*. Philadelphia: W. B. Saunders 1980.
13. **Sox HC, Blatt MA, Higgins MC, Marton KI.** *Medical Decision Making*. Boston: Butterworths 1988.
14. **Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, Mistrík M.** *Kostní nádorová choroba*. Praha: Grada Publishing, a.s. 2005.
15. **Hanley JA, McNeil BJ.** A Method of Comparing the Areas under the Receiver Operating Curves Derived from the Same Cases. *Radiology* 1983; 148: 839–843.

Tento článek vznikl za podpory výzkumného záměru MSM 0021620814 „Prevence, diagnostika a terapie diabetes mellitus, metabolických a endokrinních poškození.“

Zprávy

POCTY PRO ČLENY ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI JANA EVANGELISTY PURKYNĚ

Čestné medaile ČLS JEP

Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) schválila návrhy České oftalmologické společnosti ČLS JEP na udělení Čestných medailí ČLS JEP prof. MUDr. Zdeňku Gregorovi, FRSC, FRCO a prof. MUDr. Heleně Lomíčkové, DrSc., kterým budou medaile uděleny 30. září 2009 na XVII. výročním sjezdu společnosti, a na návrh České pneumologické a ftizeologické společnosti prof. MUDr. Karlu Křepelovi, CSc., který medaili převezme 4. prosince 2009 při příležitosti vědecko-vzdělávací schůze ČPFSS ČLS JEP v Lékařském domě v Praze 2.

Prof. MUDr. Zdeněk Gregor, FRSC, FRCO patří mezi světově uznávané odborníky v oblasti problematiky onemocnění sítnice a sklivce, věnuje se řadu let vitreoretinální chirurgii. Kromě odborných aktivit se angažuje ve výboru Evropské oftalmologické společnosti (SOE), jejímž byl v minulosti prezidentem. V rámci SOE inicioval ustavení odborných grantů v postgraduálním vzdělávání, které umožnili mladým oftalmologům získat zkušenosti na prestižních pracovištích v zemích Evropské unie. V minulosti opakovaně přednášel ve vzdělávacích kurzech České oftalmologické společnosti ČLS JEP a je jejím zahraničním čestným členem.

Vědecká činnost **prof. MUDr. Heleny Lomíčkové, DrSc.** byla zaměřena především na problematiku pedooftalmologie. Největší pozornost věnovala pro-

blematice očních změn u nejmenších dětí, otázce retinopatie nedonošených dětí a očním změnám u dětí s nízkou porodní hmotností. Zasloužila se o to, že se tato problematika dostala do odborného povědomí. Přednášela na řadě setkání oftalmologů doma i v zahraničí. Její odborný přínos v problematice péče o děti s nízkou porodní váhou byl zcela mimořádný a cílená péče vycházející z jejich vědeckých poznatků i praktických zkušeností zachránila a dodnes zachraňuje mnohé předčasně narozené děti před slepotou.

Bývalý přednosta Dětské kliniky a vedoucí katedry pediatrie IPVZ a FTN v Krči a bývalý předseda Komise pro dětskou TBC **prof. MUDr. Karel Křepela, CSc.** je autorem několika monografií a řady kapitol v monografiích a více než sta článků v českém i zahraničním odborném tisku s některými u nás prioritními sděleními. Je řešitelem řady státních výzkumných úkolů a dlouholetým pedagogem v rámci IPVZ, spoluorganizátorem a aktivním účastníkem mnoha konferencí a odborných setkání s četnými přednáškami na zahraničních kongresech. V současnosti vede specializovanou ambulanci pro dětskou pneumologii a ftiseopediatrii na klinice pediatrie IPVZ a 1. LF UK a FTN v Praze – Krči.

Čestné členství ČLS JEP

Dále předsednictvo ČLS JEP schválilo návrhy na Čestné členství ČLS JEP, a to na návrh Společnosti hygieny a komunitní medicíny ČLS JEP prof. MUDr. Stanislavu Hrubému a na návrh České společnosti pro neurovědy ČLS JEP prof. MUDr. Evě Sykové, DrSc.

Prof. MUDr. Stanislav Hrubý, lékař Krajské hygienické stanice v Ústí nad Labem a vysokoškolský učitel v.v. pravidelně publikuje v odborném časopisu *Výživa a potraviny*. Je spoluautorem textu *Výživová doporučení pro 21. století* a publikací *Hygienická problematika mikroflóry trávicího traktu u člověka*, *Složení střevní mikroflóry u kojenců*, *Mikrobiologie obalů* a *Nutriční toxikologie*, které byly oceněny cenami ČLS JEP a Literárním fondem. Čestné členství ČLS JEP mu bude uděleno při příležitosti konference *Výživa a zdraví*, jejímž je pravidelně od roku 1977 hlavním odborným garantem a na níž každoročně přednáší tři až čtyři odborná sdělení a která se letos uskuteční 15.–17. září v Teplicích.

Ředitelka Ústavu experimentální medicíny AV ČR a přednostka Ústavu neurověd 2. LF UK **prof. MUDr. Eva Syková, DrSc.** se věnuje základnímu i aplikovanému výzkumu v oblasti neurověd, onemocnění mozku a míchy, kmenových buněk a jejich užití v klinické praxi. Publikovala více než 720 publikací, čtyři knihy a je spoluautorkou čtyř patentů. Za svoji práci získala 12 cen, řeší sedm projektů EU, z jehož fondů vybudovala Inovační biomedicínské centrum ÚEM AV ČR. Je organizátorkou a spoluorganizátorkou 14 mezinárodních sympozií a kongresů a tří mezinárodních výukových workshopů pro mladé vědecké pracovníky. Čestné členství ČLS JEP jí bude uděleno 2. listopadu v Praze na 7. konferenci České společnosti pro neurovědy ČLS JEP a 1. konferenci Slovenské společnosti pro neurovědy.

heg

Původní práce

Analýza anamnestických dat a výsledků vyšetření v souboru 353 nemocných s plicním karcinomem z let 2004–2007

¹Marel M, ¹Krejbič F, ¹Stránská P, ¹Měřička O, ¹Homolka J, ¹Skácel Z, ²Zemanová M.

¹Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, I. klinika TRN VFN

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Onkologická klinika VFN

ABSTRAKT

Východisko. Incidence bronchogenního karcinomu (BCA) u mužů v České republice od poloviny devadesátých let 20. století mírně poklesla, avšak stále je jednou z nejvyšších v Evropě i ve světě. U žen naopak trvá nárůst. K bližšímu posouzení výskytu symptomů a jejich významu pro diagnostiku, léčbu a prognózu jsme provedli na I. klinice TRN retrospektivní studii.

Metody a výsledky. V letech 2004–2007 zde bylo diagnostikováno 353 nemocných s BCA. Poměr mužů k ženám byl 2 : 1. Výskyt symptomů v době diagnózy byl následující: kašel 69 %, dušnost různého stupně 54 %, hubnutí 49 %, expektorace 39 %, bolesti na hrudníku 37 %, hemoptýza 17,7 %, teploty 16 %, syndrom horní duté žíly 3,7 % nemocných. Kuřáci v porovnání s nekuřáky onemocněli ve významně mladším věku 64 vs. 73 let. Chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN) mělo 40 % nemocných, převažoval u nich epidermoidní typ. Z morfologických typů plicních nádorů byly nejčastější epidermoidní karcinom 22,1 %. Operovaných bylo 18,1 % celého souboru.

Dále jsme mezi mnoha nálezy hledali souvislosti, které by mohly přispět k časnější diagnostice. Prokázali jsme, že nemocní s centrálním typem tumoru častěji a silněji kašlali a měli častěji přímé známky tumoru zjištěné při bronchoskopii. Dále, že nemocní v TNM stadiu IV významně častěji trpěli teplotou a bolestmi. Významně méně bylo operováno nemocných s dušností a hubnutím, u kterých byl i významně nižší usilovný výdech za první vteřinu (FEV₁). Nižší byla rovněž hodnota FEV₁ u osob s centrálním nádorem ve srovnání s periferním typem. Pokud byly přímé známky tumoru zjištěné při bronchoskopii, byly nižší FEV₁ a usilovná vitální kapacita (FVC), nemocní byli častěji symptomatictí a měli častěji hemoptýzu. Dušnost korelovala s hodnotou PaO₂, nikoli však s hladinou PaCO₂. C-reaktivní protein (CRP) byl nižší u periferních nádorů, vyšší u centrálních a dále byl vyšší u malobuněčného typu. Nemocní s nadužíváním alkoholu onemocněli ve významně mladším věku. Údaj o hemoptýze nekoreloval s počtem vykouřených cigaret. Další souvislosti, které by mohly přispět ke kvalitnější diagnostice, jsou uvedeny v našem sdělení.

Závěry. Potvrdili jsme, že řádná anamnéza a vyšetření, při znalosti všech souvislostí, může být účinnou pomůckou k zlepšení diagnostiky nemocných s plicními nádory.

Klíčová slova: plicní karcinom, symptomy, diagnostika.

ABSTRACT

Marel M, Krejbič F, Stránská P, Měřička O, Homolka J, Skácel Z, Zemanová M. Analysis of symptoms and case history data in the set of 353 patients with lung cancer in 1st Pulmonary department of Charles University, Prague

Background. Lung cancer (LC) incidence in men in the Czech Republic has been declining since 1995, in women it grows up continually. To analyse the characteristics of recent set of patients (pts) and contribution of their symptoms for diagnostic, treatment and prognosis we carried on the retrospective study on patients from 1st Pulmonary department from 2004-2007.

Methods and results. Men : women ratio in the set of 353 pts was 2 : 1. The frequency of symptoms at the time of diagnosis were: cough 69%, dyspnoe 54%, loss of weight 49%, expectoration 39%, pain on the chest 37%, haemoptysis 17.7%, fever 16%, vena cava superior syndrome 3.7%. Smokers fell in to the disease in significantly younger age than nonsmokers, 63 vs. 73 years. 40% of pts with LC suffer from COPD, more frequently have had squamous type of cancer. 78% of the set was morphologically verified, most frequent types of cancer were squamous type (22.1%) followed by adenocarcinoma, 21.2%. Surgical therapy underwent 18.1% of the whole set.

We look consequently for correlation between symptoms and other data of the pts. The pts with abuse of alcohol beverage fell in to the disease in a younger age. The pts with central tumor suffer from stronger cough more frequently, at bronchoscopy had more often

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.
I. TRN klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 19, 120 00 Praha 2
e-mail: miloslav.marel@vfn.cz

direct tumor changes. The pts with IV. TNM stage of LC more frequently suffer from fever and pain. Significantly fewer pts with dyspnoe, loss of weight and lower FEV1 underwent surgical resection. FEV1 was lower in pts with central than with peripheral type of tumor. In pts with direct bronchoscopical tumor changes were found more frequently haemoptysis, broader spectrum of symptoms, lower FVC and FEV1. Dyspnoe correlated with PaO2 but not with PaCO2. CRP was lower in pts with peripheral type of LC, higher in pts with small cell LC (SCLC). Occurrence of haemoptysis did not correlate with number of smoked cigarettes.

Conclusions. In conclusion we proved that proper taking of history case may accelerate and improve the diagnostic process.

Key words: lung cancer, symptoms, diagnostic.

Ma.

Čas Lék čes 2009; 148: 416-423

ÚVOD

Plicní karcinom (BCA) zůstává po mnoho let jedním z nejzávažnějších zdravotních problémů v České republice. Incidence u mužů sice od poloviny 90. let mírně poklesla, avšak stále je jednou z nejvyšších v Evropě i ve světě, u žen naopak trvá její nárůst (tab. 1). V České republice je diagnostikováno v časných TNM (tj. klasifikace nádorů dle velikosti nádoru, uzlin a přítomnosti metastáz) stadiích I a II méně než 20 % všech nemocných a jen asi jedna desetina nemocných podstoupí operační léčbu. Přesto, že jsou všeobecně dobře známé symptomy onemocnění, jak mezi zdravotníky, tak obyvateli České republiky, nelze považovat diagnostiku BCA za včasnou. Ze studií provedených v České republice v minulosti (1) víme, že lze očekávat následující spektrum a četnosti symptomů u nemocných s BCA: kašel 46 %, dušnost 27 %, bolest na hrudníku 26 %, hemoptýza 21 %, teploty 19 %, asymptomatický průběh u 11 % nemocných.

Jaký je výskyt symptomů v současnosti a jak jich lze lépe využít k urychlení diagnostiky plicního karcinomu, je cílem této studie na souboru nemocných s plicním karcinomem na I. klinice tuberkulózy a respiračních nemocí (TRN) z let 2004–2007.

Tab. 1. Incidence BCA v České republice v letech 1970–2005

Rok	1970	1980	1990	2003	2004	2005
muži	89,4	100,2	99,6	92,1	94,3	92,8
ženy	7,7	11,0	15,9	26,5	30,0	30,8

METODIKA

Jde o retrospektivní zpracování nálezů u 353 nemocných s plicním karcinomem diagnostikovaným na I. klinice TRN 1. LF UK v letech 2004–2007. Statistické zhodnocení bylo provedeno pomocí χ^2 -testu, v případě malých počtů s Yatesovou korekcí. Při posuzování dlouhodobých trendů byla použita metoda nejmenších čtverců.

VÝSLEDKY

V letech 2004–2007 bylo na I. TRN klinice nově diagnostikováno 353 nemocných s BCA. Mužů bylo 238, žen 115, poměr mužů k ženám byl přibližně 2 : 1. Průměrný věk mužů byl 67 let (směrodatná odchylka 10 let, medián 66 let), průměrný věk žen byl 69 let (směrodatná odchylka 11 let, medián 72 let). Nejmladší byla 34letá žena a nejstarší 92letý muž.

V celém souboru jsme nezjistili žádný symptom plicního karcinomu u 10,5 %, 89,5 % (316) nemocných mělo jeden nebo více symptomů onemocnění. Průměr a medián intervalu od symptomů (pro obě pohlaví) nebo od prvního náhodného vyšetření (u asymptomatických) do diagnózy byl pro celý soubor 42,3, resp. 30 dní. V podskupině nemocných se symptomy tento interval byl 42,8, resp. 30 dní, v podskupině 37 nemocných zjištěných při náhodném vyšetření byl 37,7, resp. 25 dní.

Z nejčastějších symptomů BCA byly zjištěny: kašel u 69 % nemocných, dušnost různého stupně u 54 %, hubnutí u 49 %, expektoraci udávalo 39 %, bolesti na hrudníku 37 %, hemoptýzu mělo 17,6 %, teploty 16 % a syndrom horní duté žíly mělo v době diagnózy 3,7 % nemocných. Některé parametry jsme dle jejich intenzity nebo charakteru stratifikovali do podskupin (tab. 2).

Tab. 2. Frekvence symptomů

Symptom	Bližší specifikace	%	Celkem % z celého souboru
kašel	středně silný	61	69
	silný	8	
dušnost	NYHA I	26	54
	NYHA II	21	
	NYHA III	6	
	NYHA IV	1	
hubnutí	1–5 kg	22	49
	6–10 kg	15	
	nad 10 kg	12	
expektorace	bílý hlen	27	39
	hnisavá – žlutá, zelená	12	
bolesti na hrudi	bez specifikace		37
hemoptýza	bez specifikace		17,6
teploty	do 38 °C	9	16
	nad 38 °C	7	
syndrom horní duté žíly	bez specifikace		3,7

U nemocných jsme zaznamenali anamnestické údaje a dále výsledky bronchoskopického vyšetření, spirometrie, hodnot krevních plynů a dalších laboratorních vyšetření a navrženou léčbu. Z množství nálezů vyjímáme následující:

Kuřáků bylo v našem souboru 200 (148 mužů a 52 žen), tj. 56 %, 101 (77 mužů a 24 žen) bylo exkuřáků (doba nekuření více než 6 měsíců), tj. 29 %, a nekuřáků 52 (13 mužů a 39 žen), tj. 15 %. Podíl nekuřících žen (34 %) byl významně vyšší než mužů nekuřáků (5,5 %) ($p = 0,00001$).

Kuřáci (bez ohledu na pohlaví) v porovnání s exkuřáky a nekuřáky onemocněli o devět let dříve, tedy v mladším věku, medián byl 64 let. Exkuřáci a nekuřáci onemocněli shodně v 73 letech (medián) ($p < 0,00001$).

Pokud porovnáme věk, kdy onemocněli muži a ženy zvlášť, vidíme, že u mužů byl nejvyšší věk, kdy onemocněli u exkuřáků – medián 73, kuřáci onemocněli v 64 letech a nekuřáci ($n = 13$) v 63 letech ($p = 0,00001$). U žen jsme prokázali vyso-

Tab. 3. Kouření

	n = muži	Věk dgn	Počet cigaret	n = ženy	Věk dgn	Počet cigaret	n = muži a ženy	Věk dgn	Počet cigaret
kuřáci	148	64	300 000	52	62	219 000 p = 0,0003	200	64	292 000
exkuřáci	77	73		24	72		101	73	
nekuřáci	13	63		39 (34 %)	75		52	73	
p = celkem	238	0,0001		115	0,0004		353	0,0001	

Tab. 4. Souvislost kuřáckých zvyků s ostatními nálezy

Údaj o kouření nekoreloval:
<ul style="list-style-type: none"> • se zátěží tumorem v rodinné anamnéze (p = 0,29) • se stadiem TNM (p = 0,95) • se stupněm dušnosti (p = 0,66) • s operabilitou (kuřácké zvyky byly stejné u operovaných i neoperovaných) (p = 0,12) • s periferním či centrálním typem nádoru • nebylo rozdílné u symptomatických a asymptomatických pacientů (p = 0,34)
Kouření korelovalo s údajem o:
<ul style="list-style-type: none"> • vykašlávání – kdo více kouřil, ten i více vykašlával (p = 0,0002) • nadužívání alkoholu, kdo více pil i více kouřil (p = 0,0008) • s morfologií – u nekuřáků byl častěji adenokarcinom (p = 0,04), u kuřáků byl nejčastější malobuněčný typ BCA (p = 0,06)

Tab. 5. BRS nálezy

BRS nález	Absolutní počty	%	Verifikace při BRS v %
přímé nádorové známky	123	35	95
nepřímé nádorové známky	87	25	53
normální nález	77	22	22,4
BRS neprovedena	66	18	0
celkem	353	100	

Tab. 6. Verifikace bronchogenního karcinomu

Verifikace	Absolutní počet	%
neverifikován žádným způsobem	83	22
cytologicky z BRS	180	51
cytologicky z výpotku, TPP, sputum, jinak	38	10
cytologicky a histologicky z BRS	1	0,3
až při operaci	33	11
jinak, periferní meta, pitva	11	3
mediastinoskopie	3	1
torakoskopie	4	1,7
celkem	353	100

TPP – transparietální punkce tenkou jehlou

kou významnost rozdílu, kdy onemocněly ženy, které nekouřily – medián 75 let, oproti věku, kdy onemocněly exkuřáčky (medián 72 let) a kuřáčky (medián 62 let) (p = 0,0004) (tab. 3).

Kuřáci bez rozdílu pohlaví vykouřili v průměru 292 000 cigaret, než u nich byl diagnostikován BCA. Pokud tento počet hodnotíme odděleně pro muže a ženy, vidíme, že ženám stačilo ke vzniku onemocnění významně méně cigaret: 219 000 vs. 300 000 u mužů (medián) (p = 0,0003).

Pro údaj o kouření jsme hledali korelace s ostatními nálezy (tab. 4).

V rodinné anamnéze (RA) jsme zjistili zátěž maligním nádorem u 48 %, u 14 % byly zjištěny dva a více nádorů. Rodinná zátěž neovlivnila věk mužů, kdy byla plicní rakovina diagnostikována; u mužů se zátěží vznikla nemoc v 66 letech, bez zátěže nádorem v RA v 67 letech (p = 0,83). Naopak u žen vznikla nemoc významně v mladším věku u těch, které měly v RA zátěž maligním nádorem 64 vs. 74 let (p = 0,0068).

Bezdětných bylo 15,5 % souboru, jedno dítě mělo 30 %, dvě děti 46 %, více dětí 8,5 % souboru.

Bez maturity bylo 56 % nemocných celého souboru, se středním a vyšším vzděláním 44 %.

V pracovní anamnéze jsme našli zátěž kancerogeny pouze u 11 osob, tedy u 3,1 % souboru.

Nadužívání alkoholu přiznalo 35,8 % souboru, kouření i expektorace byly významně častější u osob pijících alkohol (p = 0,0001 a p = 0,0008). Naopak stejně bylo symptomatických či asymptomatických osob mezi pijícími či nepijícími alkoholem (p = 0,689).

Alergii v anamnéze uvedlo 22 %.

Sledované přidružené nemoci (CHOPN, jiný tumor, tuberkulóza (TBC), plicní fibróza) mělo 187 nemocných, tj. 53 % souboru. Nejčastější byla CHOPN u 141 nemocných, tj. u 40 % souboru (významně více u epidermoidního a nediferencovaného karcinomu než u adenokarcinomu, p = 0,01), jiný tumor mělo v anamnéze 34 nemocných, tj. 9,6 % souboru, TBC v anamnéze mělo 15 nemocných, tedy 4,2 % souboru, a plicní fibrózu mělo 18 nemocných, tj. 5,2 %. U 21 nemocného se vyskytly dvě komorbidity současně.

Z dalších výsledků vyšetření uvádíme (medián): CRP 24, sedimentace krve (FW) za první hodinu 38, hemoglobin (Hb) 136 g/l, leuko 8,8, trombo 277 000.

Ze spirometrických hodnot celého souboru vyjímáme (medián): FEV₁ 74 % n.h., FVC 82 % n.h., reziduální objem (RV) 110 % n.h., celková plicní kapacita (TLC) 90 % n.h., přenosový faktor pro kyslíčnický uhelnatý (TLCO) byl lehce snížen na 66 % n.h.

Krevní plyny měly následující hodnoty (medián): PaO₂ 9,6 kPa, PaCO₂ 4,5 kPa.

Dle CT a nálezu na skiagramu hrudníku jsme rozdělili BCA na skupinu tumorů centrálních a periferních. Centrálních bylo 190 (54 %) a periferních 163 (46 %).

Bronchoskopické (BRS) nálezy u nemocných jsou uvedeny v tabulce 5. Způsob ověření souboru je uveden v tabulce 6. Zastoupení jednotlivých TNM stadií v celém souboru uvádí tabulka 7 a morfologii plicních nádorů tabulka 8.

Operovaných bylo celkem 64 nemocných, což je 18,1 % celého souboru. Operační výkony byly následující: 51× lobektomie, 2× bilobektomie, 1× klínovitá resekce, 6× pneumonektomie, 4× výkon skončil explorativní torakotomií.

Tab. 7. Klinická TNM stadia v době diagnózy

Stadium	% nemocných	
Ia	6,5 %	
Ib	10,8 %	17,3 %
IIa	0,8 %	
IIb	3,4 %	4,2 %
IIIa	13 %	
IIIb	24,6 %	37,6 %
IV	40,9 %	

Tab. 8. Morfologické typy BCA

Typy BCA	Výskyt
epidermoidní karcinom	22,1 %
adenokarcinom	21,2 %
malobuněčný karcinom	19 %
nediferencovaný karcinom	15,1 %
karcinoid	0,6 %
neverifikováno	22 %

Tab. 9. TNM stadia u operovaných

TNM stadium	Absolutní počet	%
Ia	16	25
Ib	15	24
IIa	1	1,4
IIb	8	12,3
IIIa	11	17
IIIb	8	12,3
IV	5	8
celkem	64	100

Operováno bylo 57 nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC) a sedm nemocných s malobuněčným plicním karcinomem (SCLC).

Ze skupiny morfologicky ověřených nemalobuněčných nádorů (celkem 211) jsme operovali 27 %, ze skupiny nemocných s malobuněčným BCA (celkem 67) jsme operovali 10,4 %. Stadia operovaných uvádí tabulka 9.

Shoda mezi klinickým stadiem TNM (cTNM) a patologickým TNM stadiem (pTNM) byla v 52 %, cTNM jsme podhodnotili u 31 % a nadhodnotili u 17 %.

Neoadjuvantní chemoterapii jsme podali 19 nemocným (5,4 %), operováno bylo osm z nich.

Chemoterapii podstoupilo 57 % a ozáření 35 % souboru, 27 % nemocných mělo kombinovanou léčbu (jak chemoterapii, tak ozáření). Následně jsme hledali **korelace mezi jednotlivými nálezy**.

Symptomy

Asymptomatické nekorelovala s alkoholismem ($p = 0,689$), s počtem vykouřených cigaret ($p = 0,4$) nebo s morfologickým typem ($p = 0,75$).

Naopak korelovala se stadiem TNM, asymptomatických bylo více v TNM stadiích I a II než ve stadiích III–IV ($p = 0,0192$), asymptomatických bylo více mezi operovanými ($p = 0,002$) a bylo mezi nimi významně více periferních tumorů ($p = 0,037$).

Asymptomatických bylo více mezi verifikovanými až při operaci než mezi ostatními ($p = 0,02$). Dále jsme prokázali, že pokud nemocní byli symptomatictí, měli častěji přímé známky tumoru při bronchoskopii ($p = 0,0209$) než asymptomatictí.

Interval symptomy – diagnóza

Délka intervalu od prvních symptomů do diagnózy byla v celém souboru stanovena u 316 symptomatických nemocných. Tento interval (průměr) byl u mužů 44 dní, u žen byl kratší – 39 dní; rozdíl nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,319$). Tento interval nezávisel na tom, zda se jednalo o kuřáka, exkuřáka či nekuřáka ($p = 0,6762$). Interval symptomy – diagnóza nekoreloval s údajem o alergii, o nadužívání alkoholu či s údajem o bolesti, o dušnosti, o kašli, o expektoraci, dokonce ani s údajem o syndromu horní duté žíly, o TNM stadiu či o hubnutí. Doba mezi vznikem symptomů a diagnózou se nelišila u operovaných a neoperovaných, 44 vs. 42 dní.

Naopak jsme prokázali, že u osob s hemoptýzou byl interval od symptomů do diagnózy delší (!) než u osob bez hemoptýzy, 54 vs. 40 dní ($p = 0,0063$). Další významnou korelaci mezi intervalem symptomů – diagnóza jsme našli u nemocných s malobuněčným karcinomem, u kterých byl významně kratší než u adenokarcinomu, 34 dnů vs. 47 dnů ($p = 0,02$), i než u nediferencovaného typu, 34 vs. 46 dní ($p = 0,05$). Hraničně významný rozdíl byl mezi délkou tohoto intervalu u malobuněčného a epidermoidního karcinomu, 34 vs. 45 ($p = 0,07$).

Hraničně kratší byl tento interval u bezdětných ($p = 0,08$) ve srovnání s osobami s jedním dítětem. Pokud jsme hodnotili tento interval odděleně pro muže a ženy, prokazujeme, že byl významně kratší ($p = 0,039$) u bezdětných mužů ve srovnání s muži s jedním dítětem, 21 dní oproti 32 dnům (!!!). S délkou tohoto intervalu může souviset i další údaj, kdy jsme prokázali, že nemocní bezdětní plus nemocní s jedním dítětem byli častěji operováni než osoby se dvěma a více dětmi ($p = 0,029$).

Kašel

Kašel se nelišil u osob dle TNM stadia ($p = 0,5$). Nepotvrdili jsme tedy hypotézu, že by nemocní s vyšším stadiem TNM více kašlali, přítomnost kašle ani nekorelovala s určitým morfologickým typem.

Prokázali jsme, že nemocní s centrálním typem tumoru častěji a silněji kašlali ($p = 0,0151$) a podobnou korelaci jsme prokázali mezi častějším a silnějším kašlem u nemocných s příznaky známky tumoru zjištěným při BRS ve srovnání s osobami s normálním BRS nálezem ($p = 0,0302$). Rovněž jsme prokázali, že významně méně kašlali nemocní, kteří byli verifikováni až při operaci (v 51,5 %) ve srovnání s nejčastějším typem verifikace tedy cytologicky při bronchoskopii, kterých kašlalo 72,7 % ($p = 0,015$). Dále se potvrdil předpoklad, že u osob se silným kašlem byla významně nižší FEV₁ (61,2 %) než u osob bez kašle, kde byla FEV₁ 80,3 % ($p = 0,0017$).

Teploty

Výskyt teplot se nelišil u nemocných dle vykouřených cigaret ($p = 0,56$), ani nekoreloval s délkou intervalu symptomy – diagnóza ($p = 0,40$) nebo s morfologií tumoru ($p = 0,7$) nebo dle typu tumoru centrální/periferní ($p = 0,7$). Teplotu udávali stejně nemocní operovaní i neoperovaní ($p = 0,4$). Teplota nekorelovala s BRS nálezem ($p = 0,89$).

Významně častěji trpěli teplotou pouze nemocní v TNM stadiu IV ($p = 0,05$).

Hubnutí

Hubnutí nekorelovalo s věkem ($p = 0,73$) ani s typem verifikace tumoru ($p = 0,57$).

Prokázali jsme, že hubnutí je negativní prognostický faktor operace. Mezi osobami udávajícími zhubnutí bylo méně operovaných ($p = 0,0002$) než mezi nemocnými, kteří nehubli. Dále jsme prokázali, že významně více hubli nemocní s vyšším počtem vykouřených cigaret ($p = 0,0135$) a s vyšším TNM stadiem IV vs. stadium I–III ($p = 0,0004$). Dále významně více hubli nemocní s nediferencovaným typem karcinomu oproti

nemocným s adenokarcinomem ($p = 0,025$) a s přímými nádorovými známkami ve srovnání s nemocnými s BRS normálním nálezem ($p = 0,0079$). Hubnutí bylo i významně častěji u nemocných s centrálním tumorem oproti nemocným s periferním typem ($p = 0,05$).

Alkohol

Bližze jsme prostudovali skupinu nemocných (113 osob, 35,8 % souboru), kteří přiznali nadužívání alkoholu. Tito nemocní onemocněli ve významně mladším věku než osoby bez nadužívání alkoholu (medián věku 64 vs. 71 let ($p = 0,02$)). Alkoholici hraničně častěji udávali bolest ($p = 0,1$), častěji udávali dušnost ($p = 0,04$), významně více kašlali ($p = 0,0007$). Naopak jsme neprokázali, že by u alkoholiků byl častější některý z morfologických typů nebo že by častěji hubli ($p = 0,2$).

Hemoptýza

Údaj o hemoptýze nikterak nekoreloval s údajem o operabilitě ($p = 0,14$). Výskyt hemoptýzy se nelišil dle věku nemocných ($p = 0,5$), rovněž tak nebyla častější hemoptýza u silnějších kuřáků, nekorelovala s počtem vykouřených cigaret ($p = 0,313$) ani nekorelovala s TNM stadii ($p = 0,529$) ani s morfologickým typem ($p = 0,33$), i když nevýznamně nejčastěji byla u epidermoidního typu.

Prokázali jsme však očekávanou korelaci mezi hemoptýzou a výskytem přímých tumorózních známek ($p = 0,0073$). Hemoptýza byla významně častěji u centrálního typu nádoru ($p = 0,03$).

Dušnost

FEV₁, FVC i DLCO koreluje negativně se stupněm dušnosti ($p = 0,0001$). S dušností nekorelovala výše zjištěného hemoglobinu ($p = 0,46$). Dušnost se významně nelišila u různých morfologických typů tumoru ($p = 0,77$). Osoby s nadužíváním alkoholu byly stejně dušné jako bez nadužívání alkoholu ($p = 0,3$).

Významně více dušných pacientů bylo ve skupině neverifikovaných ($p = 0,018$), což jistě souvisí s jejich neschopností podstoupit bronchoskopii. Rovněž významně častěji a těžším typem dušnosti trpěli nemocní s centrálním typem nádoru ve srovnání s periferním nádorem ($p = 0,014$). Pokud byla přítomná dušnost, významně méně z těchto nemocných bylo operováno ($p = 0,0003$). Více dušných bylo mezi nemocnými s vyšším stadiem BCA, I–IIb vs. III–IV ($p = 0,0405$).

Bolest

Počet vykouřených cigaret a pocíťovaná bolest na hrudníku spolu významně nesouvisely ($p = 0,51$), stejně jako nekorelovala bolest s morfologickým typem ($p = 0,46$) a s operabilitou ($p = 0,16$) a ani s typem tumoru ($p = 0,06$).

Bolest udávalo více nemocných s TNM stadiem IV ($p = 0,017$).

CRP, FW, FEV₁, TLC

Neprokázali jsme očekávanou negativní korelaci mezi CRP a FEV₁ u vysokých hodnot CRP byla FEV₁ významně vyšší ($p = 0,0075$). CRP nekorelovala s údajem o kašli ani o expektoraci ($p = 0,75$).

Naopak pro počet leukocytů jsme našli negativní korelaci s FEV₁ ($p = 0,016$), čím vyšší byl počet leukocytů, tím nižší FEV₁. FEV₁ se rovněž významně snižovala u nemocných s vyšším TNM stadiem ($p = 0,0042$).

FEV₁ byla tím nižší, čím výraznější bylo hubnutí ($p = 0,00001$). Nižší byla rovněž hodnota FEV₁ u osob s centrálním nádorem ve srovnání s periferním typem ($p = 0,0006$).

CRP pozitivně korelovala se stadiem nemoci, čím bylo sta-

dium vyšší, tím byla vyšší i hodnota CRP ($p = 0,0107$). CRP byl dále významně vyšší u SCLC – 59 než u adenokarcinomů – 33 ($p = 0,008$). Zajímavé může být, že CRP byl nižší u normálních BRS nálezů než u přímých nádorových známek ($p = 0,13$).

Prokázali jsme, že u nemocných operovaných bylo významně nižší CRP než u neoperovaných ($p = 0,01$).

CRP bylo rovněž nižší u periferních nádorů, vyšší u centrálních a dále bylo vyšší u malobuněčných typů karcinomu ve srovnání s adenokarcinomy ($p = 0,0082$).

Pro FW jsme našli významný rozdíl mezi její průměrnou hodnotou u adenokarcinomu – 27, u epidermoidního typu – 42, a u nediferencovaného typu karcinomu – 54 ($p = 0,01$).

TLC bylo významně nižší u centrálního typu tumoru (87 % n.h.) ve srovnání s TLC u periferních tumorů (95 % n.h.) ($p = 0,0011$). Podobná korelace platila i pro hodnoty FVC ($p = 0,0015$).

Bronchoskopické nálezy

Nenašli jsme korelaci mezi bolestí, pitím alkoholu, alergií, expektorací, dušností a nálezy při bronchoskopii. BRS nález se rovněž nelišil podle počtu vykouřených cigaret, teploty či dle pohlaví.

Korelaci jsme prokázali mezi FEV₁ a nálezem při BRS. Pokud byly při BRS nalezeny přímé známky tumoru byla FEV₁ významně nižší (FEV₁ 68 %) než u nepřímých známek (FEV₁ 78 %) či normálního nálezu (FEV₁ 82 %) ($p = 0,0003$). To samé platilo i pro FVC (nejnižší u přímých nádorových známek, 76 %), u normálních BRS nálezů byla významně vyšší, 89 % ($p = 0,0005$). FW byla nejvyšší u přímých známek nádoru zjištěných při bronchoskopii – 48 a nižší u nepřímých známek – 36 a nejnižší u normálních bronchoskopických nálezů – 42 ($p = 0,03$). Bronchoskopicky jsme častěji prokázali přímé nádorové známky, pokud měli nemocní symptomy ($p = 0,02$).

Na bronchoskopický nález měl vliv i morfologický typ nádoru, nejméně přímých známek bylo u adenokarcinomu ve srovnání s ostatními typy ($p = 0,0022$).

PaO₂, PaCO₂, DLCO, Hb

U osob s centrálními tumory byl významně nižší PaO₂ ($p = 0,01$). PaCO₂ se nelišil u osob s centrálními a periferními tumory ($p = 0,18$). PaO₂ dále významně koreloval s údajem o dušnosti. Čím vyšší byla dušnost, tím bylo nižší PaO₂ ($p = 0,02$). Pro PaCO₂ jsme tuto korelaci neprokázali ($p = 0,29$).

U operovaných byla významně vyšší DLCO ($p = 0,05$) i vyšší FEV₁, FVC i TLC ($p = 0,0001$) i vyšší Hb ($p = 0,0001$) a naopak nižší FW ($p = 0,0001$) a CRP ($p = 0,003$). U operovaných byl dále významně vyšší PaO₂ ($p = 0,0002$). PaCO₂ a RV nekoreloval s operabilitou ($p = 0,869$, $p = 0,314$).

Z dalších výsledků jsme prokázali očekávanou korelaci mezi FEV₁ a CHOPN ($p = 0,0001$) a méně očekávanou souvislost mezi hubnutím a nižší FEV₁ ($p = 0,0001$).

CHOPN, KFA

CHOPN mělo 40 % nemocných, převažoval u nich nediferencovaný a epidermoidní typ karcinomu, méně častou doprovodnou nemocí byla u adenokarcinomu, rozdíl byl statisticky významný ($p = 0,01$). Za zajímavé považujeme, že u časných TNM stadií I–II byla CHOPN častěji doprovázející nemocí než u stadií III a IV, i když se významnost nepodařilo prokázat ($p = 0,46$).

U nemocných s KFA byl hraničně významně častějším typem karcinomu adenokarcinom ($p = 0,07$).

NSE, CIFRA, CEA

Významně vyšší neuron specifickou enolázu (NSE) jsme našli u centrálních malobuněčných typů ($p = 0,0001$). Pře-

kvapením bylo, že NSE nebyla významně vyšší u periferních malobuněčných nádorů, ale významně vyšší byla u nediferencovaného typu než u ostatních typů nádorů ($p = 0,02$).

Cytokeratin 19 fragment (CIFRA) byl významně vyšší u centrálních typů tumorů než u periferních typů ($p = 0,01$), nejvyšší byl u epidermoidních typů. Zajímavé je rovněž, že CIFRA byl významně vyšší u osob udávající hubnutí ($p = 0,02$).

Karcinoembryonální antigen (CEA) byl rovněž významně vyšší u centrálních tumorů než u periferních ($p = 0,04$), z periferních byl významně vyšší u adenocarcinomu.

Syndrom horní duté žíly (Sy HDŽ)

Sy HDŽ byl hraničně významně častější u osob v TNM stadiích IIIB a IV ($p = 0,0848$), dále častější u osob s malobuněčným BCA než u ostatních typů ($p = 0,05$) a častější u centrálních tumorů než u periferních ($p = 0,021$). Sy HDŽ nekoreloval s typem BRS ($p = 0,14$).

DISKUZE

Stejně jako v předchozích studiích i na nynějším souboru 353 nemocných prokazujeme, že u kuřáků/ček BCA diagnostikujeme ve statisticky významně mladším věku než u ex- a nekuřáků/ček. V literatuře jsme našli práce (2, 3), ve kterých autoři prokázali stejně jako my nižší věk vzniku plicní rakoviny u současných kuřáků ve srovnání s exkuřáky ($p < 0,0001$). Jiní autoři podobně jako my prokázali, že mezi ženami je vysoké procento nekuřáček. V našem souboru to bylo 34 %, ve francouzské studii ($n = 904$ žen s BCA) bylo nekuřáček 32,3 % (4).

Muži vykouřili významně více cigaret (300 000), než onemocněli plicním karcinomem ve srovnání se ženami (219 000). Myslíme si, že je to potvrzení často v literatuře uváděné vyšší citlivosti žen k tabákovému kouři. Podobně jako my prokázali i švédští autoři ve studii ze švédského Gävlesborgu (5), že muži byli silnějšími kuřáky než ženy.

Při rozboru rodinné anamnézy jsme zátěž jedním nebo více maligních nádorů našli u 48 % nemocných. Za zajímavý považujeme fakt, že u žen s touto zátěží vznikla nemoc ve významně mladším věku než u těch, které v RA neměly malignitu. V podobné sestavě 420 nemocných s BCA z Plicní kliniky Fakultní nemocnice (FN) Hradce Králové prokázali autoři zátěž v RA nádorem u 30 % nemocných (6).

V osobní anamnéze jsme zjistili, že 187 nemocných, tedy 53 %, mělo námi sledovanou přidruženou nemoc (CHOPN, tumor, TBC, plicní fibrózu). Pokud bychom sledovali všechny komorbidity, lze předpokládat, že bychom měli podobné výsledky jako autoři Tammemagi et al. (7). Ti v souboru 1155 nemocných s BCA z Ford Cancer Center prokázali přidruženou nemoc u 88 %.

Jiný nádor v osobní anamnéze byl u 34 nemocných, tedy u 9,6 % našeho souboru. V práci Buccheriho (8) byl jiný nádor v předchorobí zjištěn u podobného počtu nemocných jako v naší sestavě, u 10,6 %. V jiné práci Brocka to bylo u 11 % z 8363 nemocných s BCA z let 1978–2002 (9).

Při porovnávání morfologických typů zjišťujeme, že u celého souboru bez rozdílu pohlaví je i nadále nejčastějším epidermoidní typ karcinomu, ve 22,1 %. Druhým nejčastějším je adenokarcinom. Stejně jako v jiných sestavách nemocných i v našem bylo hraničně statisticky významně více nekuřáků/ček u nemocných s adenokarcinomem (4). Podobné rozložení histologických typů popsali i autoři z plzeňské plicní kliniky. V jejich souboru 350 operovaných nemocných s BCA byl epidermoidní typ u 59 % mužů a adenokarcinom u 68 % žen (10). Obdobné rozložení morfologických typů měli i lékaři z Plicní kliniky FN Hradec Králové. V jejich souboru 420 ambulantních nemocných s BCA z let 2004–2005 mělo 49 % epidermoidní typ, 21 % adenokarcinom a malobuněčný typ 17 % (6).

Stejně jako v jiných studiích i v našem souboru bylo operováno méně než 20 % ze všech nemocných s BCA. Pokud

budeme posuzovat počty operovaných ve skupině nemocných s nemalobuněčnou plicní rakovinou, pak vidíme, že jsme z nich operovali 27 %. Podobné výsledky publikovala Skříčková a spol. (11) v roce 2001. Ze všech 348 nemocných s NSCLC operovali 70, tedy 20 %. Třiceti nemocným podali neoadjuvantní terapii, tedy 9 %. V našem souboru 353 nemocných všech typů jsme podali neoadjuvantní léčbu 19 nemocným, tedy 5,4 %.

V roce 2004 brněnští autoři publikovali další práci týkající se této problematiky (12). V této sestavě odeslali k operaci 92 nemocných ze souboru 373 pacientů s NSCLC, tedy 24,7 %. Podobné výsledky operability nemocných s NSCLC byly popsány i v souboru nemocných s BCA z II. kliniky TRN, Praha – Veleslavin z let 1985–1990. Tehdy bylo z 1171 nemocného s NSCLC operováno 28 % (13). V Plzni odeslali k operaci 20 % ze všech diagnostikovaných nemocných s BCA (10). Z uvedených počtů lze i nadále soudit, že BCA je diagnostikován v pokročilých stadiích, tedy pozdě (14).

Úroveň shody mezi cTNM a pTNM v našem souboru (52 %) byla obdobná jako v souboru z Thoraxklinik, Heidelberg Rohrbach, SRN (55 %) či v souboru nemocných s NSCLC z II. kliniky TRN z let 1985–1990 rovněž 55 % (13, 15). Nejvyšší úroveň shody popsali ve svém souboru plzeňští autoři, a sice 64 % (10).

Těžisté nynější analýzy vidíme ve stanovení frekvence symptomů onemocnění a hledání jejich vztahu k ostatním nálezům, které by mohlo přispět k urychlení a zpřesnění diagnostického procesu. Věříme, že nalezené korelace mohou zvýšit předpovědní hodnotu symptomů pro konkrétního pacienta i k lepší selekci indikovaných vyšetření.

Podle našich výsledků lze vyvozovat, že **asymptomatický** pacient bude mít BCA spíše v nižších TNM stadiích, má větší šanci být operovaný a spíše se bude jednat o periferní typ s normálním BRS nálezem. Naopak nelze předpokládat, že by méně kouřil nebo méně pil alkohol nebo měl méně často malobuněčný typ BCA. V naší sestavě bylo asymptomatických 10,5 %, což je podobné zjištění jako ve Švédské studii ($n = 364$), kde tento počet byl 7 % (5).

Délka intervalu od prvních symptomů (nebo od náhodného vyšetření) do diagnózy byla u mužů 44 dní, u žen 39 dní. Ve studii sledující tento interval v poměrech okresního zařízení TRN publikované před 14 lety byl tento interval bez rozdílu pohlaví delší, 70 dní (1). Stanovený interval v prezentované sestavě z let 2004–2007 se významně neliší dle kuřáckých zvyků, dle vztahu k alkoholu. Za zajímavé považujeme, že nebyl kratší u osob s bolestí, s větší dušností či u osob s kašlem a dokonce ani u osob se syndromem horní duté žíly. Nebyl ani významně rozdílný u různých TNM stadií či u osob s hubnutím oproti těm, kteří si váhu drželi či u osob operovaných a neoperovaných. Vysvětlení (snad kromě zbytečně ordinovaných vyšetření) nemáme pro překvapivý nález, že dokonce osoby s hemoptýzou měly tento interval delší než osoby bez hemoptýzy.

Naopak logické se nám zdá, že u osob s malobuněčným karcinomem (rychlá progresse, častější symptomy než ostatní karcinomy) byl tento interval významně kratší než u ostatních typů nádorů. Ke zjištění, že bezdětní muži měli tento interval významně kratší než muži s dětmi, lze jen vyslovit hypotézu, že bezdětní na sebe mají více času, více se pozorují, a proto vyhledají dříve lékařskou pomoc než muži věnující svoji pozornost dětem (?), což mohlo i ovlivnit vyšší počet operovaných mezi osobami bezdětnými nebo s jedním dítětem ve srovnání s osobami s dvěma a více dětmi.

Kašel nebyl častější u osob s vyšším TNM stadiem ani u některého morfologického typu nádoru. Naopak lze jej asociovat s centrálním typem nádoru, s přímými nádorovými známkami při bronchoskopii a s nižším FEV₁. Je jistě otázkou, do jaké míry se na snížení FEV₁ podílí karcinom sám a jaká byla hodnota FEV₁ před vznikem tohoto onemocnění. Podle studie u chronických kuřáků se riziko vzniku rakoviny zvyšuje 1,17× při každém snížení FEV₁ o 10 % a lze tedy předpokládat, že snižování FEV₁ předchází vzniku plicního karcinomu (16).

Výsledky našeho souboru (kašel u 69 % a expektorace u 39 % celého souboru) jsou velmi blízké závěrům metaanalýzy všech anglických článků v Medlinu s klíčovým slovem kašel a plicní nádor od roku 1966 do roku 2004. Dle nich udává kašel v době diagnózy více než 65 % a expektoraci 25 % nemocných s plicním nádorem (17).

Teplotou významně netrpěli silnější kuřáci ani neovlivnila délku intervalu symptomy – diagnóza, její výskyt se nelišil u operovaných a neoperovaných. Z její existence lze pouze předpokládat, že se může jednat o vyšší TNM stadia. Podle výsledků některých prací lze považovat teplotní epizody za negativní prognostický faktor dlouhodobého přežití (18).

Naše analýza potvrdila významnost údaje o **ztrátě hmotnosti** jakožto negativního prognostického faktoru operace. Více hubli nemocní dle počtu vykouřených cigaret, dle pokročilosti onemocnění (TNM stadia), s centrálním typem nádoru a s přímými nádorovými BRS známkami. Nejméně naopak hubli nemocní s adenokarcinomem. Podobně prokázali i jiní autoři, že ztráta více než 5 % hmotnosti koreluje se snížením kvality života (Karnofského index), stupněm únavy a intenzitou bolestí (19).

Nadužívání alkoholu nebylo vázáno na některý morfologický typ ani nekorelovalo s údajem o hubnutí. Významné může být, že tyto osoby onemocněly v mladším věku, častěji byly dušné a více kašlaly, což asi souvisí s prokázanou korelací o intenzitě kouření a nadužíváním alkoholu. Pití alkoholu zvyšuje riziko vzniku plicní rakoviny, což potvrdilo osm z deseti prospektivních studií (20).

Hemoptýzu udávalo 17,6 % našeho souboru a byla stejně často u operovaných jako u neoperovaných, u silných i slabých kuřáků. Ani nekorelovala s TNM stadii či s morfologickým typem. Dle tohoto příznaku lze však předpokládat častější výskyt přímých nádorových známek při BRS a centrální typ tumoru. Výskyt hemoptýzy u nemocných s plicním karcinomem v době diagnózy kolísá dosti značně od 2,6 % (5) do 21 % (1). Podobně jako jiní autoři, kteří v multivariátní analýze 247 BCA prokázali, že hemoptýza spolu s dušností a abnormální spirometrií jsou nezávislé rizikové faktory vzniku tohoto onemocnění, považujeme hemoptýzu u kuřáků za významný popud k dalšímu vyšetření (CT, bronchoskopie aj.) (21).

Pokud se však analyzují nemocní s hemoptýzou ($n = 184$) byla nejčastěji způsobena bronchiektasiemi (26 %), chronickým (23 %) a akutním (15 %) zánětem dýchacích cest a až na 3. místě plicní rakovinou (13 %) (22).

Stupeň dušnosti nekoreloval s údajem o PaCO_2 , s hladinou hemoglobinu, negativně koreloval s PaO_2 , s FEV_1 , FVC i DLCO a byla stejná u různých morfologických typů. U nemocných s dušností však lze předpokládat, že se jedná o centrální typ nádoru s vyšším TNM stadiem, a tedy, že šance na operaci je významně menší. Dušnost udávalo 54 % současného souboru, což je více, než bylo zjištěno v některých studiích, např. 27 % v berounské studii (1) a 15,1 % ve studii ve švédském Gaevleborgu (5 avšak méně než ve studii 44 žen s BCA, u nichž byla dušnost nejčastějším symptomem, u 59 %) (23).

Bolest udávalo 37 % našeho souboru, v jiných studiích tyto počty kolísají dle selekce souboru. V nedávno publikované práci (24) udávalo bolest podstatně více nemocných, 69 %. Ve studii (25) byla silná bolest na stupni 7 v desetistupňové škále u 35 % afro-američanů a u 17 % bělochů. Podle námi nalezené korelace lze pouze oprávněně předpokládat, že nemocní s bolestí mají častěji pokročilý BCA ve IV. stadiu TNM.

Neprokázali jsme očekávanou korelaci mezi **CRP**, kašlem a expektorací. Naopak CRP se zvyšoval s TNM stadii, byl významně vyšší u malobuněčného typu nádoru a u nemocných s přímými nádorovými známkami při BRS. Nižší byl u operovaných a u periferních nádorů.

Potvrdili jsme předpoklad, že **FEV₁** se významně snižuje u nemocných s vyšším TNM stadiem, u osob s větším hubnutím, s těžší dušností a u osob s centrálním typem nádoru.

Za zajímavý nálezn považujeme, že nejnižší **FW** jsme našli u adenokarcinomu, vyšší u epidermoidního typu a nejvyšší u nediferencovaného typu karcinomu.

TLC bylo významně nižší u centrálního typu tumoru ve srovnání s TLC u periferních tumorů.

Bronchoskopický nálezn se nelišil u osob s rozdílnými kuřáckými zvyky, nesouvisel s dušností či pohlavím. Osoby s přímými tumorózními známkami měly však významně nižší FEV_1 , byly častěji symptomatické a významně méně častý byl u nich adenokarcinom. Prokázali jsme, že FW byla nejvyšší u přímých tumorózních známek, nižší byla u nepřímých tumorózních známek a nejnižší u normálního BRS nálezu. V domácí literatuře jsme nenalezli mnoho sdělení hodnotící BRS nálezy u nemocných s plicním karcinomem.

Můžeme srovnat počty nemocných s BCA a nádorovými změnami zjištěnými při bronchoskopii v naší sestavě se souborem 157 nemocných z okresního zařízení TRN z let 1981–1986 (1), kdy jsme bronchoskopii provedli u 98 z nich. Nádorové (přímé či nepřímé známky) byly nalezeny u 86 %. My jsme podobné změny prokázali u méně nemocných, u 73 %, přičemž se jednalo o přímé změny u 43 % a nepřímé u 30 % z bronchoskopovaných.

Ve studii Martineze z roku 1994 byly přímé známky nádoru pozorovány častěji, u 49 % z 1801 nemocných s BCA (26).

Stejně jako jiní autoři i my jsme neprokázali v prezentované sestavě nemocných korelaci mezi kouřením a bronchoskopickými nálezy (27). Za přínosné považujeme stanovení procenta úspěšnosti verifikace jednotlivých BRS nálezu. Díky tomu víme, že jsme v popsané sestavě nemocných neověřili 5 % z nemocných s přímými známkami. Lze předpokládat, že při zapojení dalších metod nebo vícenásobných odběrů se dá i toto procento snížit. Nicméně naše výsledky jsou zcela v souladu se závěry německých autorů Franka a Loddenkempera, kteří soudí, že viditelné léze lze bronchoskopicky verifikovat ve více než 90 % a periferní léze mezi 30–90 %. V naší sestavě jsme ověřili pomocí bronchoskopie 22 % „normálních“ bronchoskopických nálezu (28).

Stejně tak je možné zvýšit procento nemocných verifikovaných s nepřímými známkami nádoru eventuálně s normálním náleznem při BRS. Lze předpokládat, že s využitím nových technik (Narrow band imagine, transbronchiální jehlová biopsie (TBNA) a endosonografie (EBUS), ultratenké fibroskopy aj.) dosáhneme lepších výsledků (29, 30). Podle výsledků nedávno publikované práce Aono lze očekávat, že se při rutinně prováděné perbronchiální punkci subkarinálních uzlin zvýší počet verifikovaných o 16 % (31).

Za zajímavý považujeme fakt, že u osob s centrálními tumory byl významně nižší PaO_2 , naopak PaCO_2 se nelišil u osob s centrálními a periferními tumory.

Nepřekvapilo nás, že u operovaných bylo vyšší PaO_2 , DLCO, FEV_1 , FVC i TLC a naopak nižší FW, vyšší Hb a významně nižší CRP. Naopak PaCO_2 a RV nekoreloval s operabilitou.

Dále jsme prokázali očekávanou korelaci mezi FEV_1 a CHOPN a méně očekávanou souvislost mezi hubnutím a nižší FEV_1 .

CHOPN mělo 40 % nemocných, převážoval u nich nediferencovaný a epidermoidní typ karcinomu. Podobné nálezy popsal ve své práci Papi z roku 2004 (32). Za zajímavé považujeme, že u časných TNM stadií I–II byla CHOPN častěji doprovázející nemocí než u stadií III a IV.

U nemocných s KFA byl hraničně významně častějším typem karcinomu adenokarcinom.

Významně vyšší NSE jsme našli u centrálních malobuněčných typů, nebyla však vyšší u periferních malobuněčných nádorů, ale významně vyšší byla u nediferencovaného typu.

CIFRA byla významně vyšší u centrálních typů tumorů, nevyšší byla dle očekávání u epidermoidních typů. Zajímavé je rovněž, že CIFRA byla významně vyšší u osob udávající hubnutí.

CEA byla rovněž významně vyšší u centrálních tumorů než u periferních, z periferních byla významně vyšší u adenokarcinomu. Podobné korelace tumor markerů CIFRA (vyšší u roz-

sálních centrálních tumorů) a CEA (vyšší u adenokarcinomů) prokázali již v roce 1995 Moro et al. (33).

Syndrom horní duté žíly (HDŽ) byl v našem souboru diagnostikován u 3,7 %. Byl hraničně významně častější u osob v TNM stadiích IIIB a IV, byl nejčastěji u osob s malobuněčným BCA a nekoreloval s bronchoskopickým nálezem. Stejnou asociací (ve 40 %) s tímto typem karcinomu prokázali i jiní autoři (34).

ZÁVĚR

Věříme, že výše uvedené výsledky naší studie mohou přispět ke zlepšení a urychlení diagnostiky nemocných s tímto závažným onemocněním. Potvrdili jsme známou skutečnost, že řádná anamnéza je základem správné diagnostiky. Díky znalostem o vzájemné souvislosti symptomů a dalších výsledků vyšetření s plicním karcinom může lékař lépe plánovat další vyšetření a lépe předvídat typ, rozsah i prognózu onemocnění. Potvrzujeme, že u osob s nejasnou dušností, hemoptýzou, abnormální spirometrií ve spojení s kuřáctvím je nezbytné co nejrychleji možnost plicní rakoviny vyloučit.

Zkratky

BCA	– plicní karcinom
BRS	– bronchoskopie
CIFRA	– Cytokeratin 19 fragment
CEA	– karcinoembryonální antigen
CRP	– C-reaktivní protein
cTNM	– klinické stadium TNM
EBUS	– endobronchiální ultrazvuk
FEV ₁	– usilovný výdech za první vteřinu
FN	– fakultní nemocnice
FVC	– usilovná vitální kapacita
FW	– sedimentace krve
Hb	– hemoglobin
CHOPN	– chronická obstrukční plicní nemoc
NSCLC	– nemalobuněčný plicní karcinom
NSE	– neuron specifická enoláza
pTNM	– patologické TNM stadium
RA	– rodinná anamnéza
RV	– reziduální objem
SCLC	– malobuněčný plicní karcinom
Sy HDŽ	– syndrom horní duté žíly
TBC	– tuberkulóza
TBNA	– transbronchiální jehlová biopsie
TLC	– celková plicní kapacita
TLCO	– přenosový faktor pro kyslíčnick uhelnatý
TNM	– klasifikace nádorů dle velikosti nádoru, uzlin a přítomnosti metastáz
TRN	– tuberkulóza a respirační nemoci

LITERATURA

- Marel M, Kalina P, Melínová L, et al. Epidemiological studies on lung cancer in the Bohemia region. *Lung Cancer* 1994; 10: 325–331.
- Pezzotto SM, Mahuad R, Bay ML, et al. Variation in smoking-related lung cancer risk factors by cell type among men in Argentina: a case – control study. *Cancer-Causes-Control*, 1993; 4: 213–217.
- Tong L, Spitz MR, Fueger JJ, et al. Lung carcinoma in former smokers. *Cancer* 1996; 78: 1004–1010.
- Grivaux M, Breton P, Bombardon P, et al. Lung cancer among women in France. *Lung Cancer* 2004; 45: 279–287.
- Koyi H, et al. A prospective study of total material of lung cancer from a county in Sweden 1997–1999: gender, symptoms, type, stage and smoking habits. *Lung Cancer* 2002; 36: 9–14.
- Hmčiarik M, Illichová E, Salajka F. Bronchogenní karcinom – souhrnný přehled pacientů léčených na Plicní klinice FN Hradec Králové v letech 2004–2005. *Novinky v pneumologii*. Sborník prací XIII kongresu ČPFS a SPFS, 2006; 132–133.
- Tammemagi CM, Neslund-Dudas M, Simoff M, Kvale P. Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int J Cancer* 2003; 103: 792–802.
- Buccheri G, Ferrigno D. Familial and personal history of cancer in bronchogenic carcinoma – frequency and clinical implications. *Acta Oncol* 2004; 43: 65–72.
- Brock MV, Albert CM, Hooker A, et al. Risk of subsequent primary neoplasm developing in lung cancer patients with prior malignancies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 127: 1119–1125.
- Plicková K, Špiclem V, Pešek M, Mukenšnábl P. Analýza přežití pacientů operovaných pro bronchogenní karcinom v letech 1986–1997. *Rozhl Chir* 2003; 82: 293–299.
- Skříčková J, Špelda S, Svobodník A, et al. A realistic view of the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer, Current Topic, Monduzzi Editore S.p.A*, 2001; 167–172.
- Skříčková J, Tomíšková M, Babičková L, et al. Vývoj chirurgické léčby nemalobuněčného bronchogenního karcinomu v letech 2000–2003. *Sborník abstrakt, Hradecké pneumologické dny 2004*; 33–35.
- Marel M, Melínová L, Štastný B, et al. The results of surgical treatment of non-small cell lung cancer at the Pneumological Clinic in Prague, Czech Republic 1985–1990. *Lung Cancer* 1994; 11: 293–298.
- Marel M, Skácel Z, et al. Operační léčba bronchogenního karcinomu v letech 1970–2001. *Čas Lék čes* 2003; 142: 88–92.
- Drings P, Vogt-Moykopf I. *Thorax-tumoren*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 1991.
- Islam SS, Schottenfeld D. Declining FEV1 and chronic productive cough in cigarette smokers: a 25-year prospective study of lung cancer incidence in Tecumseh, Michigan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 289–298.
- Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors. *Chest* 2006; 129: 147S–153S.
- Ide S. Fever and survival with drug-treated non-small cell lung cancer. *Kurume Med J* 2001; 48: 9–14.
- Scott RH, McMilan DC, Brown DJ, et al. A prospective study of the impact of weight loss and the systemic inflammatory response on quality of life in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 40: 295–299.
- Potter JD, McMichael AJ. Alcohol, beer and lung cancer – a meaningful relationship? *Int J Epidemiol* 1984; 13: 240–242.
- Hamilton W, Peters TJ, Round A, et al. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Torax* 2005; 60: 1059–1065.
- Tsoumakidou M, Chrysofakis GI, Tsiligiani G, et al. A prospective analysis of 184 hemoptysis cases: diagnostic impact of chest X-ray, computed tomography, bronchoscopy. *Respiration* 2006; 73: 808–814.
- Okutan O, Kartaloglu A, Ilvan A, et al. Does the primary Lung Cancer rate increase among females? *Bull Cancer* 2004; 91: E201–E210.
- Hoffman AJ, Given A, von Eye, et al. Relationships among pain, fatigue, insomnia and gender in persons with lung cancer. *Oncol Nurs Forum* 2007; 34: 785–792.
- Reyes-Gibby CC, Spitz M, Wu X, et al. Cytokine genes and pain severity in lung cancer: exploring the influence of TNF-alpha-308 G/A, IL 6-174G/C and IL 8-251 T/A. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2007; 16: 2745–2751.
- Martínéz M, Aparicio UJ, Sanchis A, et al. Fiber bronchoscopy in lung cancer: relationship between radiology, endoscopy, histology and diagnostic value in a series of 1801 cases. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 291–296.
- Pavlovská I, Danilovský D, Orovčanec T, et al. An epidemiologic study of some characteristic of lung cancer. *Folia Med (Plovdiv)* 2004; 46: 23–31.
- Frank W, Loddenkemper R. Modern examination methods in pneumology. *Versicherungsmedizin* 1995; 47: 191–200.
- Annema J, Veselic M, Rabe F. EUS guided FNA of centrally located lung tumors following a non-diagnostic bronchoscopy. *Lung Cancer* 2005; 48: 357–361.
- Saka H, Oki M, Kitagawa Ch, et al. Ultrathin bronchoscope in the diagnosis of peripheral lung lesions. *Chest* 2006; 130 (Suppl.): 110S.
- Aono H, Okamoto H, Kunikane A, et al. Transbronchial needle aspiration cytology of subcarinal lymph nodes for staging procedure in the diagnosis of lung cancer. *Respirology* 2006; 11: 782–785.
- Papi A, Casoni G, Caramori I, et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung cancer. *Thorax* 2004; 59: 679–681.
- Moro D, Villemain JP, Brambilla C, et al. CEA, CIFRA21-1 and SCC in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995; 13: 169–176.
- Haapoja IS, Blendowski C. Superior vena cava syndrome. *Semin Oncol Nurs* 1999; 15: 183–189.

Původní práce

Zmírňování koktavosti bronchodilatací β_2 sympatomimetikem formoterolem

¹Pešák J, ²Zapletalová J, ³Grézl T.

¹Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta

²Univerzita Palackého v Olomouci, ÚLB – pracoviště biometrie

³Nemocnice v Kroměříži, Oddělení ORL

ABSTRAKT

Východisko. Koktavostí je postiženo kolem 60 milionů obyvatel planety. Poruchu neplynulosti řeči způsobenou koktavostí (F98.5) znaly už nejstarší civilizace v Egyptě, Mezopotámii a Číně už před sedmi milénii (1). Přesto se doposud nepodařilo prokázat její etiologii. Proto ji nebylo ani možné kauzálně léčit.

Metody a výsledky. Podle MKN-10 ve znění 10. revize (2) ICD-10 je koktavost nyní přiřazena k jiným poruchám chování včetně emocí se začátkem obvykle v dětství a dospívání (F98) a je příslušnou k V. kapitole Duševních poruch a poruch chování (F00-F99). Multicentrickou klinickou studií BZ-1003-BR (3) byl potvrzen hypotetický předpoklad (4) vlivu pneumoobstrukce tracheobronchiálního stromu na poruchu plynulosti řeči (5). Řečeno lapidárněji, otevřela se tím cesta ke kauzálnímu zmírňování neplynulosti řečového projevu (6) provázeného nezřídka až trýznivým koktáním.

Závěry. Kromě publikace nového poznání, zveřejnění etiologie koktavosti, je žádoucí převedení onemocnění koktavostí pod jinou klasifikaci a jiný identifikační kód v rámci ICD-10 alias MKN-10.

Klíčová slova: balbuties, neplynulost řeči, koktání, logofobie, bronchodilatace, β_2 sympatomimetikum, formoterol, ICD-10, MKN-10.

ABSTRACT

Pešák J, Zapletalová J, Grézl T. Reduction of stuttering through bronchodilatation with β_2 sympathomimetic drug formoterol

Background. About 60 millions of people on the planet suffer from stuttering. Speech fluency disorder caused by stuttering (F98.5) was known already in the ancient civilizations of Egypt, Mesopotamia and China 7000 years ago (1). Despite of this the aetiology of stuttering has remained unknown and its causal treatment has not been possible.

Methods and results. According to ICD-10, 10th revision (2) ICD-10, stuttering belongs to „Other behavioral disorders including emotional ones with their beginning in childhood and adolescence“ (F98) and it is related to Chapter V „Mental and behavioral disorders“ (F00-F99). A multi-centre clinical study FORZAK-0503 (3), confirmed (4) hypothetical assumption (5) of the influence of pneumoobstruction of the tracheobronchial tree on the fluency disorder. Poetically spoken, the door opened towards causal reduction of speech disfluency accompanied often by tormentous stuttering (6).

Conclusions. Besides publishing new findings on the aetiology of stuttering, it is needed to transfer stuttering under different classification and different identification code within ICD-10 (MKN-10).

Key words: balbuties, fluency disorders of speech, stuttering, logophobia, bronchodilatation, β_2 sympathomimetic, formoterol, ICD-10, MKN-10. Pe.

Čas Lék Čes 2009; 148: 424–428

ÚVOD

Koktavostí je postiženo cca 60 milionů obyvatel planety. Poruchu neplynulosti řeči jí způsobenou (F98.5) znaly už nejstarší civilizace v Egyptě, Mezopotámii i v Číně už před sedmi milénii (1). ELSA (European League of Stuttering Associations – www.elsa.info) uvádí na sto pojmenování koktání ze všech kontinentů, Asie, Evropy, Jižní, Severní i centrální

Ameriky, i s 10 označeními u původních jejich kmenů a i na ostrovech v Pacifiku.

Doposud se ale nepodařilo prokázat její etiologii. Proto ji nebylo ani možné kauzálně léčit.

Artikulovaná řeč je nejmladším a nejsložitějším projevem centrální nervové soustavy (CNS). Tvorba řeči je produkovaná a řízena jejími korovými a podkorovými centry. Účastní se jí i periferní nervová soustava (PNS). Korová řečová centra

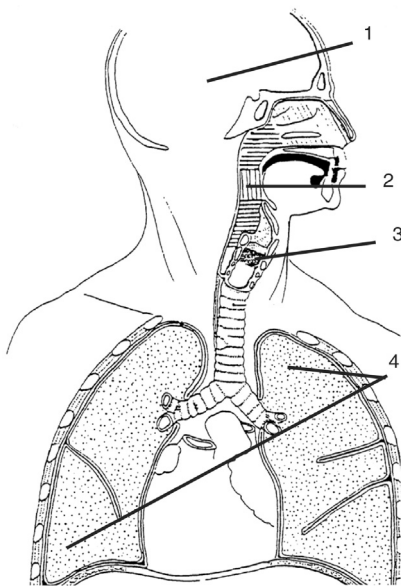
Adresa pro korespondenci:

prof. RNDr. Josef Pešák, CSc.
Lékařská fakulta UP
Rooseveltova 63, 779 00 Olomouc
e-mail: pesak@tunw.upol.cz

se podílejí na nejvyšší úrovni ústředního zpracování řečového projevu. Podkorová šed' se dílem podílí na řízení automaticky a pohybů mluvidel při řečové produkci a dílem i na zajišťování zpětnovazební kontroly v sensorické oblasti (7).

Někdejší přednost foniatrické kliniky 1. lékařské fakulty UK v Praze M. L. shrnuje v popisu příznaků koktavosti tato fakta: „Koktavost se projevuje generalizovanou poruchou koordinace činnosti svalových skupin, které se podílejí na motorické realizaci řeči.“ Dále: „Koktaví vědí velmi dobře, co chtějí sdělit, vybavují se jim dobře slova jako pojmy, ale nejsou schopni je správně motoricky realizovat.“ A dále: „Řečový projev může být v iniciačních fázích koktavosti provázen nadbytečnými iteračními pohyby a ty se projevují dvojitým charakterem: buď klonickými záškuby, nebo tonickým strnutím v křeči. Eventuálně se může objevovat i znehybnění svalových skupin.“ A také: „... snížená komunikační schopnost může vést až k logofobii a v extrémních případech i ke stranění se lidské společností“ a může vést i k „narušení celkového projevu“ provázeného vesměs jeho dovedně maskovaným chováním.

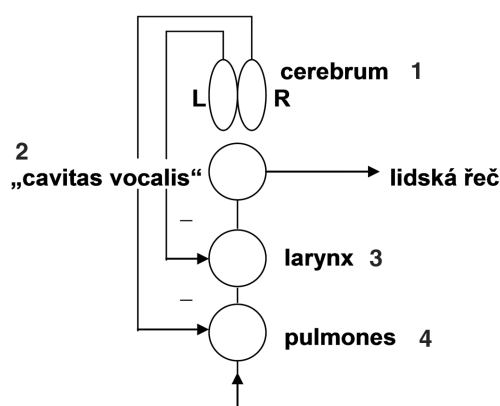
Míra projevů poruch neplynulosti řeči způsobených koktavostí není u postižených jedinců i v průběhu jejich života stejná.



Obr. 1. Vokální ústrojí

V souladu s (1, 8) se domníváme, že projevy poruch neplynulosti řeči koktavostí nastupují s odhlédnutím od jiných odlišných názorů v dětství. Například ve vyšetřované skupině 13 chlapců a dvou dívek (9), byl věk dětí ($\bar{x} = 4,8$, $s = 2,67$). Dále se domníváme, jak a čím bývají počátky koktavosti vyvolávány. Převážně to jsou libovolně náhodné příčiny. Ty se mohou stát tak silným podnětem, že na něj malý jedinec s predispozicí k zadrhávání podle našeho mínění zareaguje kritickým úlekem. Za podobných stejně dramatických okolností se u dětí bez predispozice k zadrhávání reakce na stresový atak víceméně bez následků utlumí a vymizí. S jiným mechanismem, jako je postupné zhoršování projevů poruchy v průběhu delšího časového úseku týdnů a měsíců, jsme se v našem souboru 42 pacientů u sledované studie nesetkali.

Prevalence výskytu koktavosti u dětí v období školní zralosti je asi 1,5 % (2). Je známo, že neplynulost řeči způsobená koktavostí se později v dospělosti a dalším průběhu života může sama spontánně, simultánně i se souběhem frustrací z koktání upravovat. Nežřídká ne bez následků. U 4/5 koktavých se v průběhu dospívání a následného života spontánně plynulost řeči upravuje a jen asi u 1/5 se postižení tímto neduhem do konce jejich života potýkají a trápí (2, 9).



Obr. 2. Blokové schéma vokálního ústrojí

Mechanismu spontánní nápravy koktavosti se odborná veřejnost zatím ještě zevrubně nevěnovala.

Symbolické schéma vokálního ústrojí je naznačeno na obrázku 1 (9). Odshora zahrnuje: 1 – mozek (cerebrum) s koncovým alias velkým mozkem tvořeným dvěma polokoulemi hemisférami, 2 – nastavní vokální trakt (cavitas vocalis), 3 – hrtan (larynx) a 4 – plíce (pulmones). Blokové schéma vokálního ústrojí je uvedeno na obrázku 2. Ve stejném pořadí zahrnuje: 1 – mozek (cerebrum) se symboly levé L a pravé R hemisféry. Levá hemisféra je propojena zápornou zpětnou vazbou s 3 – hrtanem (larynx) a pravá je propojena s 4 – plícemi pulmones). Výstupní akustický signál, lidská řeč odstupuje z 2 – nastavního vokálního traktu (cavitas vocalis) doprava. Iniciační signál k promluvě vstupuje ve schématu na obrázku odspodu do 4 – plic (pulmones).

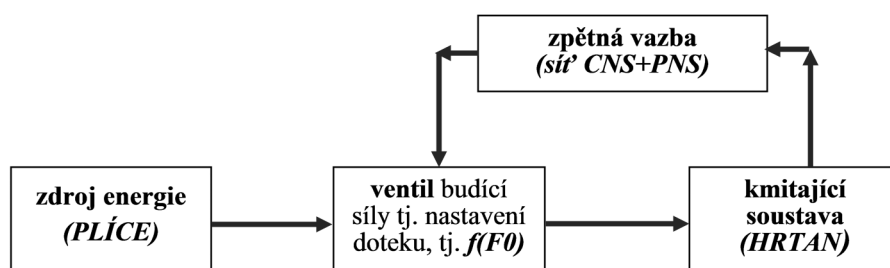
Poznámka: Odkaz (10), ačkoliv se jedná o někdejší oblíbenou vysokoškolskou fyzikální učebnici, je v tomto sdělení citován proto, že Ju. Seleznev v části IV, kapitole 1, odstavec 9 u poznámky 4 uvádí, že k samobuzeným kmitajícím soustavám, jako jsou mechanické hodiny, parní stroje a spalovací motory, sbíjecí kladiva, elektrické zvonky, jazýčky v harmonikách a akordeonech, u houslí buzení strun smyčcem, náleží podobný jev jako u hlasivek strunou (lig. vocale) při hovoru nebo zpěvu. Psal to ale bohužel v době, kdy se ještě neznala Van. Den Bergova aerodynamická teorie tvorby hlasu. Tehdy, byla v jeho době ještě uznávaná R. Hussonova neurochronaxní teorie.

Podobně i nám chybí propojení s problematikou neurofyzologie orofaciálního traktu a jeho inervace s aktuálními poznatky ve studii sledované oblasti. Nejsou nám známy ani jiné práce a ani studie, které by se věnovaly terapii balbuties a byly podobně statisticky vyhodnoceny jako u předložené studie.

Naše studie prováděná v rámci Výzkumného záměru MŠMT v roce 2003 je původní, originální. Její závěry jsou nové, proto se mohou jevit jako solitérní.

Vokální ústrojí, hrtan je kmitající soustavou (10) v uspořádání nepřímého regulátoru (11) s nepřímým pohonem, tj. vnějším zdrojem. Vokální ústrojí je **samobuzenou (kmitající) soustavou** – viz blokové schéma na obrázku 3. Její netlumené kmity se udržují dodáváním energie ze zdroje, který sám kmitavý pohyb nekoná. Netlumené kmity hlasivek jsou při fonaci udržovány budící silou, přenosem mechanické energie předávané expiračním proudem vzduchu z vnějšího zdroje z plic tak, aby jím byly kompenzovány ztráty v soustavě, tj. ve fonačním aparátu – hrtanu vokálního ústrojí.

Samobuzená kmitající soustava tak představuje nepřímý regulátor s nepřímým pohonem, tj. vnějším zdrojem.



Obr. 3. Kmitající soustava vokálního ústrojí – hrtanu – je samobuzenou kmitající soustavou

Pojmy z teorie regulace jsme aplikovali na vokální ústrojí s regulačním obvodem, fonačním aparátem hrtanem, který je na obrázku 3, řízený diferencovaným řídicím systémem, kterým je fyziologický biokybernetický autoregulační obvod propojený regulací disponující zpětnovazební sítí CNS. **Kmitající soustavu** (hrtan s hlasivkami) tvoří: **ventil** záklopku, (nastavení doteku kmitajících hlasivek o základním hlasivkovém kmitočtu F_0 , **zpětná vazba** coby (sít' CNS PNS) a **zdroj energie**, tj. (plíce), kompenzující ztráty v soustavě (9).

V teorii regulace se i v nejjednodušším uspořádání generátoru, jakým je i regulace vokálního ústrojí s kmitajícími hlasivkami v hrtanu, běžně počítá s fenoménem **poruchy**. Porucha může vstupovat do regulačního obvodu kdekoliv. A právě projevem takové poruchy může být i koktaví.

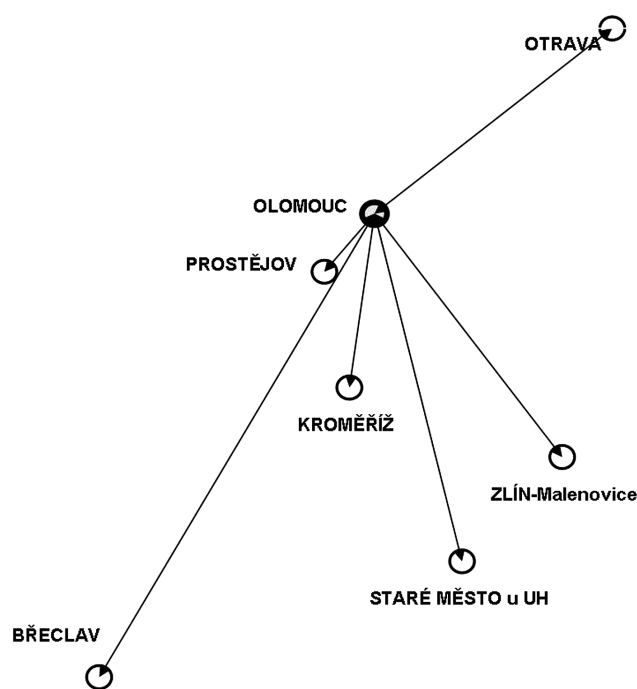
O vadě řeči koktavosti se ví od úsvitu dějin lidstva (1). V naší historii se svého času fenoménu koktavosti věnovali už i naši nejpřednější mužové. Profesor J. E. Purkyně publikoval v polském Krakově (1836) *Badania w przedmiocie fysiologii mowy ludzkiej v Kwartalniku naukovym III*. Profesor J. Thomayer začínal v roce 1899 vydávat stěžejní lékařská pojednání ve *Sbírce přednášek a rozprav* (12). O nich se, o obou jako o velikánech naší medicíny, mimo jiné zmiňuje v úvodníku čísla 2 prof. Š. Svačina (13).

Poruchu neplynulosti řeči způsobenou koktavostí lokalizujeme v plicích a identifikujeme ji jako pneumoobstrukci tracheobronchiálního stromu (5). Ověřovali jsme léčivý účinek bronchodilatace β_2 sympatomimetikem formoterolem.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Se souhlasem EK FNO a LF UP s klinickým ověřováním bronchodilatace formoterolem klinickou multicentrickou studií byla pro její realizaci a monitorování zvolena fy ZAK Pharma Services z Brna. Šest zkoušejících lékařek oboru foniatry v šesti centrech v Ostravě, ve Zlíně – Malenovicích, ve Starém Městě u Uherského Hradiště, v Kroměříži, Prostějově a Břeclavi zařadilo do multicentrické klinické studie BZ-1003-BR 43 pacientů s balbuties (jedna holčička musela být pro strumu ze studie vyřazena) (obr. 4). Do studie byla zařazena skupina dětí a mladistvých 6–17 let (28 chlapců – průměrný věk 11,4 let, SD \pm 2,68 let) a 8 dívek – průměrný věk 13,6 let, SD \pm 3,25 let) a skupina dospívajících ve věku 18–25 let (5 mužů – průměrný věk 19,5 let, SD \pm 2,18 let) a 2 ženy – průměrný věk 19,5 let, SD \pm 2,18 let).

Podle harmonogramu studie (19. 10. 2003 – 10. 11. 2004) vyšetřování zkoušených, tj. probandů s balbuties, probíhalo první vyšetření v biochemické laboratoři a v EEG a EMG laboratořích na Neurologické klinice ve FNO, na TÚ LF UP v Olomouci – variability srdeční frekvence (VSF), spirometrické vyšetření impulzní oscilometrií (IOS) a magnetofonový záznam řeči čteného textu (cca 100 slov, pro korelaci s vyhodnocením neplynulosti řeči); jen malé děti, co neuměly pohotově číst, popisovaly obrázky. Druhé a třetí vyšetření



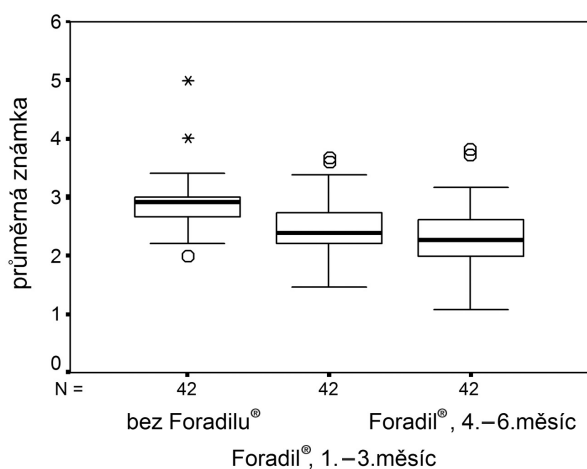
Obr. 4. Šest center multicentrické klinické studie BZ-1003-BR

probíhalo v jednotlivých centrech, čtvrté a poslední vyšetření probíhalo opět v Olomouci na TÚ LF. Šlo o vyšetření VSF, IOS a magnetofonový záznam řeči.

VÝSLEDKY

Během šesti měsíců aplikace přípravku Foradil[®] byla pacienti (u mladších dětí jejich rodiči) (obr. 5) a zkoušejícími lékařkami v centrech (obr. 6.) hodnocena neplynulost řeči pacientů. Pro hodnocení byla použita pětistupňová ordinální škála známek 1–5 (1 – výborná, 2 – „jakž takž“, 3 – špatná, 4 – hrozná, 5 – nepřijatelná). Pacienti, eventuálně rodiče mladších dětí si denně zapisovali do deníku pacienta (DP) distribuovaného jim monitorem studie známky 1–5. Hodnocení zkoušejícími lékařkami bylo provedeno 4x. Při každé návštěvě hodnotily neplynulost řeči pacientů s balbuties známkami 1–5. U každého pacienta byly tři průměrné známky: průměrná známka hodnocení plynulosti řeči v době bez aplikace Foradilu[®], průměrná známka hodnotící plynulost řeči v prvním období aplikace Foradilu[®] (tj. v 1.–3. měsíci) a průměrná známka hodnotící plynulost řeči ve druhém období aplikace Foradilu[®] (tj. ve 4.–6. měsíci).

Pro porovnání průměrných známek byl použit neparametrický statistický signifikantní rozdíl mezi průměrnými známkami v období bez aplikace Foradilu[®] a v prvním období aplikace (tj. 1.–3. měsíci). V prvním období aplikace Foradilu[®]



Obr. 5. Krabicový graf bez aplikace Foradilu[®], po 3 a po 6 měsících jeho užívání

byla plynulost řeči oceněna nižší, tj. lepší známkou než v období bez aplikace Foradilu[®]. Statisticky významný rozdíl byl prokázán také mezi průměrnými známkami v prvním a ve druhém období. Plynulost řeči byla hodnocena lepší známkou ve druhém období aplikace Foradilu[®].

V krabicovém (box) grafu na obrázku 5 je pro každé ze tří období zobrazena silnou vodorovnou čarou pozice mediánu průměrných známek. Dno a vrchol krabice určují pozice 1. kvartilu a 3. kvartilu, výška krabice odpovídá tzv. mezikvartilovému rozpětí (tj. charakteristice variability dat). U každé z krabic jsou „anténkami“, ukazateli rozpětí znázorněny polohy minimálních a maximálních neodehlých hodnot průměrných známek.

Na obrázku 7 je patrnější znázornění průběhu zlepšování plynulosti řeči nárůstem a opačně poklesem kvantitativní narušeného řečového projevu v průběhu půlroční aplikace Foradilu[®]. Bez aplikace Foradilu[®] je 1. vyšetření; 2. vyšetření (po 2. měsíci), 3. vyšetření (po 4. měsíci) a 4. vyšetření (po 6. měsíci) užívání Foradilu[®].

DISKUZE

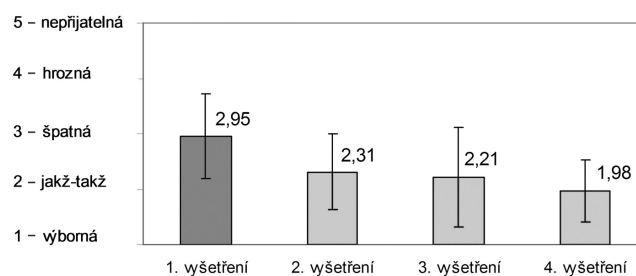
Přestože záznam čtení textu jedinců s balbuties může být posuzován s výhradami, použili jsme jej přesto jako korelát, souvztažný údaj k subjektivně pořízeným údajům při jejich samohodnocení a u údajů pořízených rodiči menších dětí s balbuties při hodnocení jejich promluvy posuzované jejich rodiči v deníku pacienta.

U zkoušených probíhalo jejich průběžné hodnocení plynulosti řeči po dobu cca 180 dnů kontinuálně každý den (obr. 8). Na kontinuálním průběhu hodnocení účinku se mohl projevit vliv monotónnosti.

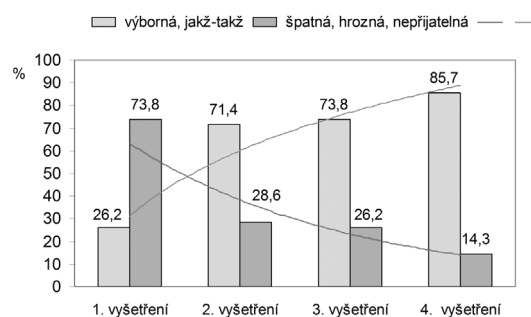
Hodnocení zkoušejícími probíhalo ve stejném období diskrétně – jen 4x s asi 45denními prodlevami (obr. 6). Zkoušející se účastnili hodnocení simultánně s jejich rutinním ordinčním programem. K hodnocení zkoušených se tak mohli dostávat po delších prodlevách, a tak víceméně nezaujatě.

Jsme si vědomi postojů ovlivněných M. Seemanovým publikovaným tvrzením, že „Dýchání v klidu je u koktavých úplně neporušené“ (14, s. 203), a podobně i M. Lašťovkou, že „... klidové dýchání mimo řeč je u koktavých zcela normální“ (7, s. 138).

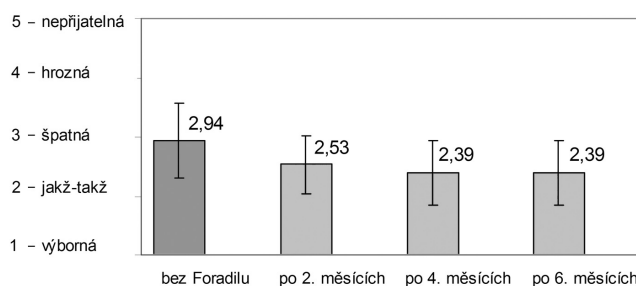
Naopak z výsledků stanovování variability srdeční frekvence u pacientů s balbuties (9, s. 196) i ze spirometrického vyšetření IOS se můžeme přesvědčit, že dýchání u pacientů balbuties ani neporušené a ani úplně normální není. Metodou



Obr. 6. Hodnocení lékařkami – zkoušejícími v centrech „škála K“ (viz popis v textu)



Obr. 7. Součty lepšího (narůstání) a opačně horšího (klesání) průběžného známkování po dobu 6 měsíců aplikace Foradilu[®] (viz popis v textu)



Obr. 8. Samohodnocení pacienty (viz popis v textu)

IOS můžeme stanovit například „uvězněný“ vzduch v dýchacích cestách.

U popisované studie BZ-1003-BR bylo respektováno rozhodnutí EK FNO a LF UP v Olomouci, aby se plánovaný design studie zaměřil jen na sledování jediného jevu, kterým byla obstrukce tracheobronchiálního stromu v dýchacích cestách balbutiků (5). Záměrně proto nebyl brán zřetel na působení vlivu například psychofarmak na zlepšování plynulosti řeči u balbuties, i když byl zaznamenán již dříve (15, 16).

ZÁVĚR

Klinickou multicentrickou studii BZ-1003-BR monitorovala fy ZAK Pharma Services, filiálka ZAKu Pharmacy ve Vídni. Studie probíhala od 3. 11. 2003 do 24. 9. 2004. Informace o jejích výsledcích jsou předmětem tohoto sdělení. Na pokračování studie s placebovou skupinou, eventuálně i na její dal-

ší pokračování v kombinaci s psychofarmakem podle doporučení EK FNO a LF UP zatím nedošlo. V intenci **povolení** a **souhlasu** etické komise FNO a LF UP v Olomouci č.j. 46/3 z května 2003 s prováděním klinické studie podle předložené dokumentace bylo EK doporučeno provést v další fázi následnou studii s placebovou skupinou, eventuálně i další studii v kombinaci s psychofarmakem.

Podle kroků „itineráře“ klinické pilotní otevřené klinické studie s daným bronchodilatačním přípravkem formoterolem BZ-1003-BR mohla být 9. 10. 2003 studie zahájena. Fázový souběh kroků na jedné straně na půdě LF UP v Olomouci a na druhé straně na půdě Sekce klinického hodnocení a farmakovigilance SÚKLu v Praze se pro přehlížení doporučení EK FNO a LF UP v Olomouci nemohl dostat do souladu. Nadějně pokračující klinická multicentrická studie BZ-1003-BR byla proto jen jednou 28. 2. 2005 přerušena návštěvou kontrolorů SÚKLu na PU v Olomouci, aniž by ji to ve snaze o potvrzení hypotetické etiologie balbuties mohlo fakticky ohrozit (4).

O možnosti léčení koktavosti zmírňováním neplynulosti řeči bronchodilatací včetně odkazu (17) bylo referováno v rámci celosvětové dotazníkové studie (18).

V rámci multicentrické klinické studie BZ-1003-BR byla uskutečněna i další podpůrná šetření, spirometrické vyšetření IOS a měření variability srdeční frekvence. Vyhodnocení jejich výsledků si prozatím tento článek nevšímá. Pozornost jim může být věnována později.

Zkratky

β_2	– sympatomimetikum
CNS	– centrální nervová soustava
DP	– deník pacienta
EK FNO a LF UP	– etická komise fakultní nemocnice v Olomouci a lékařské fakulty UP
F98.5	– kód koktavosti, balbuties
FORZAK-0503	– označení studie monitorem ZAK Pharma Services
ICD-10	– Inter. Statist. Classificatio of Disease and Related Health Problems
IOS	– impulzní oscilometre
MKN-10	– zkratka decenální revize mezinárodní klasifikace nemocí
PNS	– periferní nervová soustava
s	– směrodatná odchylka
SÚKL	– Státní ústav pro kontrolu léčiv
VSF	– variabilita srdeční frekvence
\bar{x}	– průměrná hodnota

LITERATURA

1. **Guiter B.** Stuttering. An Integrated Approach to its Treatment. 2th edition. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Bueno, Hong Kong, Buenos Aires, Hong Kong, Munich, Sydney, Tokio, Wroclaw: Willims & Wikins 1998.
2. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problème World Health Organization, Ženeva 1992.

3. **Honová J, Pešák J.** Výzkumný záměr MŠMT MSM 1521000018 „Ověřování vlivu bronchodilatace na plynulost řeči u nezletilých i dospělých s balbuties“ pokračování Výzkumného záměru MŠMT CEZ: J14/98: N30000018 „Integrované studium hlasu a řeči“.
4. **Pešák J, Grézl T.** Bronchodilatace β_2 sympatomimetikem u balbuties. Sborník přednášek 15. semináře univerzitního Společenství pro studium hlasu a řeči Ed. Pešák J. Ústav lékařské biofyziky LFUP v Olomouci. Olomouc: září 2006.
5. **Pešák J.** Pneumoobstruction of the tracheobronchial tree as a hypotheticalal cause of balbuties. Medical Hypotheses 2002; 59: 458–461.
6. **Pešák J.** Patentová listina. Použití přípravku β_2 sympatomimetika k omezení koktavosti. PV 31-03-2004. Úřad průmyslového vlastnictví ČR. Praha 2004.
7. **Lašřovka M.** Poruchy plynulosti řeči. Praha: Skriptorium, spolek pro nekomerční vydávání odborné literatury 1999.
8. **Adams RD, Victor M.** Principles of neurology. Information Services Company Furth Edition. New York, St. Louis, San Francisco, Colorado Springs, Auckland, Bpgota, Caracas, Hamburg, Lisabon, Madrid, Mexico, Milan, Montreal, New Delhi, Panama, Paris, San Juan, Sao Paulo, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto: McGraw-Hill 1989.
9. **Pešák J.** Psychotrofon 2. II. soubor přednášek 6. až 10. semináře univerzitního Společenství pro studium hlasu na řeči. Ediční řada – Sborníky. Olomouc, 15. 1. 2003. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci 2003; 210–221.
10. **Javorskij BM, Seleznev JA.** Přehled elementární fyziky. Překlad: prof. RNDr. Miroslav Brdička. Praha: SNTL 1989.
11. **Strejc V, a kol.** Základy teorie samočinné regulace. Praha: SNTL 1958.
12. **Veselý A.** O léčení koktání /na základě spisu Sikorského. In: Sbirka přednášek z oboru lékařského., Ed. Prof. J. Thomayer, sv. 38–39, Serie IV. č. 8.–9. Praha: Bursík & Kohout 1893.
13. **Svačina Š.** Úvodník. Čas Lék čes 2009; 148: 55.
14. **Semann M.** Poruchy dětské řeči. Praha: SZN 1955.
15. **Pešák J.** Zmírňování zadržávání v řeči u dětí a mladistvých s balbuties po aplikaci β_2 sympatomimetika formoterol. Klin Farmakol Farm 2004; 18: 11–12.
16. **Pešák J.** Preliminary experience with formoterol for treatment of stuttering. Letters and comments. Annals of Pharmacotherapy 2004; 38: 1323–1323.
17. **Pešák J, Grézl T, Zapletalová J, Langová K, Modráčková L, Vodičková D. a kol.** The study of the effect bronchodilatation on sérech fluency in stuttering. Brno: Scripta Medica 2006; 791: 9–17.
18. **Fibiger S, Herman FMP, Hafale AE, Neumann K.** Health and human services for persons who stutter and education of logopedists in East-European countries, Journal of Fluency Disorders 2008; 33: 66–71.

Práce je součástí Výzkumného záměru MSM 152100018 Integrované studium hlasu a řeči a jeho součástí a Protokolu FORZAK 0503 Účinnost a bezpečnost symptomimetika formoterol (Foradil®) v léčbě koktavosti.

Původní práce

Vydechovaný oxid dusnatý a jeho korelace s bioptickými nálezy u pacientů s chronickým kašlem

¹Votruba J, ²Čáp P.

¹Nemocnice Na Homolce Praha, Centrum plicní endoskopie

²Nemocnice Na Homolce Praha, Centrum alergologie a klinické imunologie

ABSTRAKT

Východisko. Chronický neproduktivní kašel (CHNK) u nekuřáků s negativním skiagramem hrudníku a normální spirometrií je velmi častým problémem jak v ordinaci pneumologa, tak alergologa. Řada nemocných s CHNK často přichází k těmto specialistům již s nasazenou terapií inhalačními kortikosteroidy (IKS), jejichž indikace však nebývá vždy dostatečně odůvodněná. V naší práci jsme si položili otázku, zda takový soubor nemocných přicházejících bez jakéhokoliv výběru do ambulance má vůbec nějaké doložitelné známky bronchiálního zánětu.

Metody a výsledky. Vyšetřování byli pouze nemocní, kteří nebyli léčeni IKS, nekuřáci s negativním skiagramem hrudníku a normálními parametry spirometrie, kteří neužívali inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACE) a neměli známky UACS (upper airway related cough). Vyšetření byla provedena cestou bronchoskopie (BRSK) a frakcionovaným vydechovaným oxidem dusnatým (FENO). Tato kombinace vyšetřovacích metod sice není schopna stanovit exaktní diagnózu, může však potvrdit či vyvrátit přítomnost zánětu ve sliznici dolních cest dýchacích. Z těchto vyšetření pak do značné míry plyne odůvodněnost léčby IKS. Prezentované výsledky vykazují v jen malém podílu (3 ze 48 zkoumaných jedinců) přítomnost eozinofilní celulizace a ztlustění bazální membrány. U těchto tří nemocných však byly vždy zvýšené také hodnoty FENO, zatímco u ostatních pacientů byly nízké.

Závěry. Jen malý podíl pacientů s chronickým kašlem v našem souboru vykazuje známky eozinofilního zánětu bronchiální sliznice. Pokud byly tyto známky přítomny, pak byly prokazatelné souhlasně bronchoskopicky i metodou měření FENO. Naše výsledky naznačují možnosti využití FENO při posuzování vhodnosti indikace inhalačních steroidů u pacientů s chronickým kašlem.

Klíčová slova: chronický neproduktivní kašel, FENO, astma.

ABSTRACT

Votruba J, Čáp P. Fractional exhaled nitric oxide and its correlation with bioptic results in chronic cough patients

Background. Chronic non-productive cough in non-smokers with negative thoracic X-ray and normal spirometry is frequently encountered problem in the out-patient departments of specialists both pneumologists and allergologists. A lot of those patient present with already ongoing treatment with inhaled steroids. This work attempted to find valid markers of inflammation in our group of patients.

Methods and results. ICS naive non-smokers with negative X-ray of the chest, ACE-inhibitors non-users with no signs of UACS have been examined by bronchoscopy and FENO (Fractional Exhaled Nitric Oxide). Combination of these two methods aimed to confirm or exclude presence of bronchial inflammation. Recommendation for treatment with ICS can be more valid if based on positive results. Very small number of patients with eosinophilic type of bronchial inflammation on biopsy (3 from total no. 48) was found. In the group of those 3 patients with positive finding of eosinophilia in mucosa – regarding changes there were also high values of FENO, whereas in all other „allergy negative“ patients the FENO values were low.

Conclusions. There was a low incidence of eosinophilic inflammation in our group of chronic cough patients. Bronchoscopy and FENO were in good agreement in ruling out or in confirmation of eosinophilic inflammation. FENO appears to be a good discriminator for ICS treatment decision in our group of patients.

Key words: chronic cough patients, FENO, bronchoscopy.

Vo.

Čas Lék čes 2009; 148: 429–433

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jiří Votruba

Centrum plicní endoskopie, Nemocnice Na Homolce

Roentgenova 2, 150 30 Praha 5

e-mail: jiri.votruba@homolka.cz

ÚVOD

Chronický neproduktivní kašel (CHNK) u nekuřáků s negativním skiagramem hrudníku a normální spirometrií je velmi častým problémem jak v ordinaci pneumologa, tak alergologa (1, 2). Úspěšná léčba se odvíjí od přesné a včasné diagnózy. Její stanovení však nebývá vždy tak snadné. Ne vždy je možné provést všechna v úvahu přicházející vyšetření. Pacient se může dle řady dostupných algoritmů podrobit velmi důkladnému vyšetřovacímu programu, což v řadě případů odmítá, zejména pokud jde o bronchoskopii či pH-metrii jícnu. Další skutečností poněkud komplikující diagnózu je i fakt, že nejčastěji se vyskytuje souběh více příčin spojených s kašlem (3). Nejčastějšími třemi příčinami bývají obtíže v oblasti nazofaryngu a zadních etmoidálních dutin (UACS) – dříve zadní rýma (postnasal drip syndrom), gastroezofageální reflux (GER) a astmatičtí ekvivalent respektive varianta astmatu (1, 4–6). Při odběru anamnestických dat je nezbytné cíleně ověřit případný nežádoucí účinek léků ze skupiny ACE inhibitorů, na což se při rutinní preskripci v ordinaci PL vždy nepomýšlí (7). Pokud nemocný pravidelně každodenně vykašlává dle kritérií klinické definice chronické bronchitidy (vykašlávání alespoň 3 měsíce v roce 2 následné roky po sobě), pak může jít i o tuto diagnózu. Detailní přehled všech možných příčin chronického kašle, tedy kašle trvajícího déle než 8 týdnů není účelem tohoto sdělení.

Do ordinací specialisty přichází velmi často řada nemocných buď vysloveně polypragmaticky zaléčených, nebo s monoterapií inhalačními kortikosteroidy, jejichž indikace však nebývá vždy dostatečně odůvodněná. Tato volba je často výsledkem zjednodušujícího přístupu k léčbě, provázeného vědomím minimálního až žádného rizika nasazení této inhalační terapie. V naší práci jsme si položili otázku, zda takový soubor nemocných – nahodile přicházejících do našich ambulancí – má vůbec nějaké známky zánětu při histologickém vyšetření sliznice bronchů a zda stanovení FENO bude v hodnocení zánětu (eozinofilního) průdušek stejně spolehlivé jako bronchiobiopsie, kterou jsme pro tyto účely pokládali za standard. Ze spektra nejužívanějších vydechovaných markerů zánětu jsme upřednostnili FENO vzhledem k jeho existující standardizaci (ATS). Vycházeli jsme z již několika studiemi ověřeného předpokladu, že FENO je dobrý marker eozinofilního bronchiálního zánětu. FENO koreluje s eozinofily ve sputu u steroid naivních, ale nikoliv u pacientů léčených IKS (inhalačními kortikosteroidy) (8). Rovněž tak jsou k dispozici i údaje dokládající, že hladiny FENO u astmatiků korelují s aktivitou onemocnění (9). FENO také koreluje s nálezy v bronchiálních biopsiích (10, 11).

Využití vydechaného oxidu dusnatého pro diagnostické účely v respirační medicíně má své kořeny v Karolinska institutu ve Švédsku, ve dvou výzkumných nezávislých týmech. První byl Gustafson v roce 1991, který první stanovil a popsal NO ve vydechaném vzduchu, a druhý Alving v roce 1993, který již sledoval praktický vztah korelace naměřených zvýšených hodnot u astmatických dětí (12, 13).

Klást rovnítko mezi zvýšenou hodnotou FENO a diagnózou astmatu nelze. Rovnítko však lze u devíti z deseti případů astmatu klást mezi astma a eozinofilní zánět (90 % případů astmatu doprovází eozinofilní zánět dýchacích cest).

Vydechaný oxid dusnatý je v současné době standardizován jak po stránce odběru, tak i analýzy (14). Jeden ukazatel nemůže být schopen postihnout v celé šíři složitost zánětlivého děje a musí být tedy interpretován s vědomím určité limitované výpovědní hodnoty. V tomto smyslu volí někteří autoři označení – prototyp neinvazivního markeru (15). Na druhé straně nelze FENO nadhodnocovat v jeho reprezentativnosti u tak variabilní a heterogenní choroby, jakou astma nepochybně je. Důkazy odůvodňující smysluplnost měření FENO jsou evidentní (16) Aktuálně je již k dispozici obrovské množství originálních prací, které tuto problematiku zkoumají doslova ze všech stran (15–24).

Původně FDA v USA schválila používat FENO v praxi výhradně k monitorování zánětu a hodnocení účinnosti terapie. Nejnověji jsou z posledních studií již k dispozici údaje, které podporují využití měření FENO pro účely stanovení diagnózy (25–28).

Kombinace BRSK a FENO není sice schopna stanovit exaktní diagnózu, může však potvrdit či vyvrátit přítomnost zánětu ve sliznici DCD s významnou výpovědní hodnotou, a to dvěma nezávislými způsoby. Tímto způsobem je potom možné vyjádřit se k odůvodněnosti léčby IKS, o jejíž indikaci je někdy u těchto stavů možné pochybovat. Z hlediska každodenní praxe je zvláště otázka přítomnosti eozinofilního zánětu u chronického kašle nekuřáků s negativním nálezem na skiagramu hrudníku a normálními spirometrickými hodnotami velmi užitečným nástrojem v otázce volby terapie IKS (6, 13).

SOUBOR PACIENTŮ A POUŽITÉ METODY

Předmětem naší práce byli nemocní s chronickým neproduktivním kašlem (CHNK), nekuřáci s negativním nálezem na skiagramu hrudníku a normálními spirometrickými hodnotami. Cílem bylo vyšetřit, zda tyto nemocní mají přítomný eozinofilní zánět v dolních cestách dýchacích (DCD) nejprve neinvazivně pomocí stanovení FENO a následně zkoumat korelaci pozitivních nálezů s invazivní metodou, endobronchiální biopsií, a případný záchyt eozinofilního zánětu takto potvrdit. Sledovaným parametrem byla také shoda/neshoda histologického/FENO vyšetření při diagnostice alergického/nealergického zánětu průdušek, kde bronchiobiopsický nález byl brán jako standard a k němu byla navíc posuzována senzitivita a specifita stanovení měření FENO.

Dále bylo naším cílem potvrdit předpoklad, že podíl nemocných s pozitivním nálezem eozinofilního zánětu bude v souboru nahodile přicházejících pacientů s CHNK velmi malý, a tudíž poukázat na fakt, že právě jen tento malý podíl nemocných by byl indikován k léčbě eozinofilního zánětu. Naší snahou bylo doložit, že stanovení FENO je užitečný neinvazivní nástroj použitelný k dostatečnému odůvodnění léčby IKS.

Vstupní kritéria

Do studie byli zařazeni nemocní trpící neproduktivním kašlem trvajícím déle než 8 týdnů. Pacienti byli zásadně nekuřáci s normálním nálezem na skiagramu hrudníku a normálními hodnotami spirometrie včetně křivky průtok/objem, kteří neužívali ACE inhibitory. Pacienti neměli klinické známky UACS (upper airway cough syndrome) – bolesti hlavy, pocity zatékání hlenu do nosohltanu, pocity nosní obstrukce, objektivně pak otoku nosní sliznice, rinorey, zvětšených tonsil, viditelného hlenu v nosohltanu. Nebylo u nich také přítomno pálení žáhy, časté říhání a pocity regurgitace, chrapot, zvracení, škytavka, halitóza, pocity kyselosti v ústech a chronická nauzea. Pacienti neužívali aspirin a sildenafil. Anamnesticky tedy nebyly přítomny známky GER. Nikdo z nemocných nebyl léčen perorálními ani inhalačními kortikosteroidy (IKS). Nemocní s preexistujícím plicním respektive bronchiálním onemocněním v anamnéze zařazení nebyli. Mezi povolenou medikací byla symptomatická terapie kašle antitusiky či expektorancii nebo antihistaminiky. Jiná protizánětlivá terapie (antileukotrieny či kromony) nebyla použita. Pacienti nebyli vyšetřeni ORL specialistou ani pH metrií do doby provedení BRSK + FENO, pokud nebylo na základě fyzikálního vyšetření, či anamnézy pacienta silné podezření na GER, či UACS. V takovém případě pacienti do studie zařazení nebyli a absolvovali výše uvedená vyšetření.

Celkem 56 pacientů (34 žen a 22 mužů, průměrný věk 42 let) přicházející k vyšetření a terapii do ambulancí alergologa či pneumologa v NNH s chronickým kašlem (v rozsahu od 8

týdnů do 7 let) se podrobilo základnímu vyšetření (anamnéza, fyzikální vyšetření, skiagram hrudníku u a spirometrie) a dále všichni absolvovali vyšetření FENO s následnou bronchoskopií včetně bioptického odběru sliznice DCD. Ke stanovení FENO byl použit analyzátor NIOX MINO® (Aerocrine, Sweden), který měří vydechovaný oxid dusnatý on line v reálném čase na bázi elektrochemické detekce.

Při bronchoskopickém vyšetření byl pro naši studii relevantní makroskopický vzhled a NBI metoda jako vodítko k výběru ideálního místa pro biopsii slizniční. Biopsie byla prováděna vždy ve velkých dýchacích cestách – od úrovně hlavní kariny distálně až do úrovně segmentálního větvení tam, kde byly makroskopicky bronchoskopií bílým světlem a/nebo NBI maximální známky slizničních/cévních patologií. Vzhledem k tomu, že se jednalo o difúzní procesy, nebyly prováděny slepé biopsie.

Validní, pro účely patologa dostačující, reprezentativní vzorek sliznice, odebraný flexibilním instrumentáři při bronchobiopsii, byl odebrán u 48 pacientů. Ostatní pacienti byli ze studie vyřazeni. Histologické hodnocení eozinofilní infiltrace bylo založeno na popisu eozinofilního slizničního zánětu a rozšíření bazální membrány sliznice. Bazální membrána sliznice byla patologem považována za rozšířenou, pokud byla její tloušťka více než 8 μm .

VÝSLEDKY

Histologické hodnocení

Z celkového počtu 56 pacientů bylo odebráno celkem 91 biopsií. U 48 pacientů (72 biopsií) bylo dostačujících pro histologické hodnocení. Tito pacienti byli také vyšetřeni pomocí FENO. Nebyly hodnoceny jiné parametry než eozinofilní infiltrace a tloušťka bazální membrány jako známka remodelace (hraniční hodnota 8 μm). Za pozitivní nálezy byl brán souběh obou znaků (obr. 1 a 2).

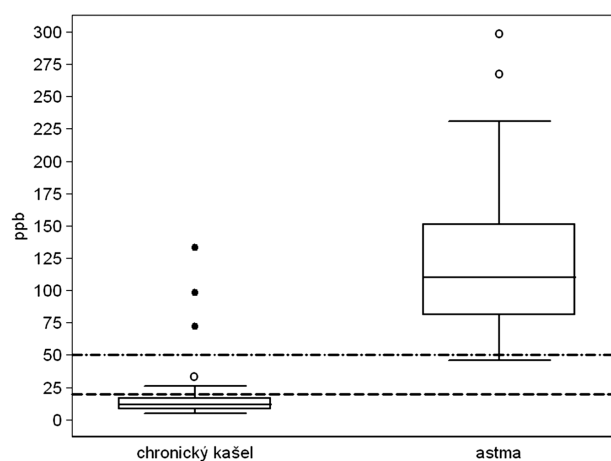
Takto pozitivní byly nálezy u tří pacientů (6,8 %). V žádném ze vzorků nebyla patologem popsána eozinofilní infiltrace bez rozšíření bazální membrány. Bronchoskopická biopsie pak byla v našem souboru považována za diagnostický standard eozinofilního zánětu bronchiální sliznice a k ní pak byla navíc vyjádřena senzitivita, specifita, PPV a NPV FENO ve vydechovaném vzduchu.

FENO: pozitivní nálezy (hraniční hodnota 25 ppb) u čtyř pacientů ze 48 hodnocených (8,3 %) (tab. 1).

DISKUZE

Pokud je nám známo, dosud žádná studie nekorelovala histologické nálezy biopsie bronchiální sliznice s hladinou FENO u pacientů s chronickým kašlem. Bylo však již prokázáno, že hladina FENO koreluje se slizničním eozinofilním zánětem u endobronchiálních biopsií (10).

Ve studii jsme usilovali v souladu s deklarovaným cílem odhalit neinvazivně u nemocných s CHNK eozinofilní zánět, potvrdit ho biopticky, a to se v našem souboru podařilo. Ten-



Obr. 1. Popis srovnávacího souboru steroidy dosud nezálečených nemocných (astma) sloužící pro porovnání se souborem námi získaných hodnot FENO (chronický kašel)

Astma: celkem 59 osob, 28 žen, průměrný věk 41,3 roku (astma), astma perzistující, lehké až středně těžké smíšené
Chronický kašel: celkem 48 osob, 12 mužů, průměrný věk 45,2 roku (kašel), SD \pm 13,7

to nálezy však z celkového počtu nahodile přicházejících pacientů s CHNK pozitivní jen ve velmi malé podskupině nemocných, což rovněž splňuje jeden z formulovaných cílů, totiž poukázat na fakt, že právě jen tento malý podíl nemocných by byl indikován k protizánětlivé léčbě například pomocí IKS. V drtivé většině našich případů (s výjimkou tří ze 48 zkoumaných jedinců) nálezy zánětu doložen nebyl – tady ani žádný jiný typ, tedy ani neutrofilní ani lymfocytární či jakýkoliv jiný (smíšený). Ve všech třech biopticky pozitivních případech byl kromě eozinofilního typu zánětu popsán i nálezy zesílené bazální membrány, typické pro nemocné s astmatem, kde je terapie IKS indikována.

Naši zkušenost z praxe, že indikace rutinní terapie IKS u chronického kašle není vždy odůvodněna, se tak podařilo podpořit objektivními daty.

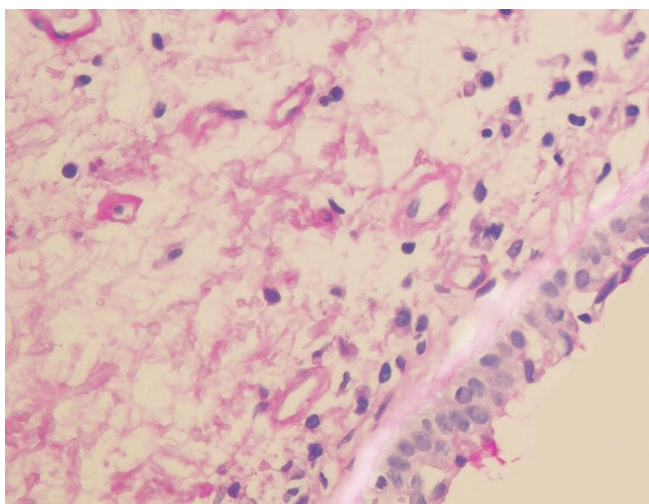
To, že korelace FENO a biopsie nebyla zcela stoprocentní (tři ze čtyř FENO pozitivních měli bioptický nálezy eozinofilního zánětu a zesílenou BM a jeden měl sice FENO vyšší, ale biopsii negativní), lze komentovat jednak poukazem na skutečnost, že v literatuře uváděná korelace eozinofilního zánětu a zvýšeného FENO také není zcela stoprocentní (10), a jednak konstatováním, že onen konkrétní nálezy zvýšeného FENO, který nebyl potvrzen biopticky jako eozinofilní zánět, byl nejnižší ze všech čtyř FENO pozitivních zvýšení, a že tedy může být zkoumaná korelace závislá na zvolené mezní hodnotě, rozdělující nálezy patologické od ještě fyziologických – respektive zdravé od nemocných.

Naše nálezy potvrzující recentní literární údaje, že zvýšené hodnoty FENO koreluje s bioptickým průkazem eozinofilního zánětu, přinášejí potřebný důkaz, že stanovení FENO je užitečný neinvazivní nástroj v denní praxi použitelný k dostačujícímu odůvodnění léčby IKS.

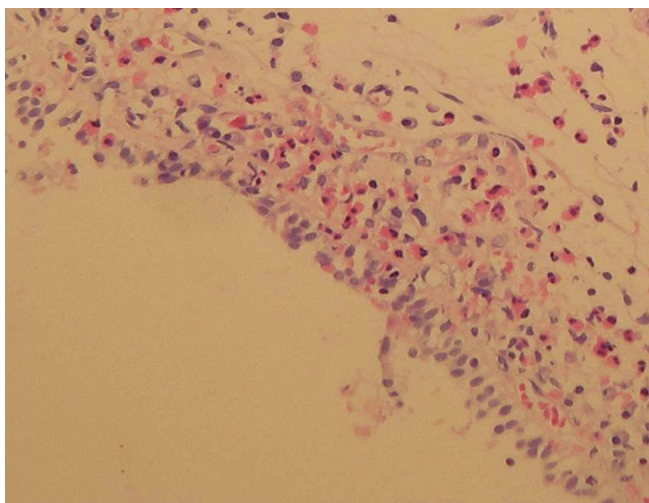
Tab. 1. Zhodnocení diagnostické výtěžnosti FENO pro eozinofilní zánět (vztaheno k výsledkům bronchobiopsie)

		Bronchoskopický nálezy „astma“		
		pozitivní	negativní	
FENO	pozitivní	3 (TP)	1 (FP)	PPV = 75 %
	negativní	0 (FP)	44 (TN)	NPV = 100 %
		senzitivita 100%	specifita 97,7%	

TP – pravdivá pozitivita, FP – falešná pozitivita, TN – pravdivá negativita, PPV – pozitivní prediktivní hodnota, NPV – negativní prediktivní hodnota



Obr. 2A. Normální nález, vydechovaný NO 19 ppb



Obr. 2B. Histologický nález eozinofilní infiltrace a rozšířením bazální membrány, vydechovaný NO 72 ppb

Jsme si vědomi, že u astmatu může být kromě zánětu eozinofilního přítomný i jiný typ zánětu, zejména neutrofilní. Neutrofilní infiltraci jsme však v žádném biotickém vzorku nezastihli a konsekventní terapie neutrofilního zánětu by stejně nebyla indikována k užití inhalačních steroidů. Eozinofilní typ zánětu je pak dobře léčitelný pomocí IKS, což u neutrofilního nebo lymfocytárního typu neplatí a v případě neexistence zánětu není tato léčba samozřejmě indikována vůbec.

Poprvé na problematiku využití FENO u CHNK poukázal Chatkin et al., kteří doložili, že nemocní s astmatem projevujícím se CHNK měli jednoznačně vyšší hodnoty FENO oproti zdravým, a také těm pacientům, u nichž byla příčina CHNK byla jiná než astma (13). Hodnocení významu měření FENO u pacientů s CHNK se věnovala nedávná studie Hahna et al. z Mayo Clinic v USA, ve které však nebyly prováděny – na rozdíl od naší studie – biopsie (29). Jejím závěrem bylo, že FENO dosti exaktně předpovídá odpověď na terapii IKS právě u chronického kašle. Naším cílem však nebylo tento již publikovaný poznatek potvrdit, ale poukázat na fakt, že právě pomocí této metody lze mezi nemocnými s CHNK identifikovat jedince s eozinofilním zánětem (prokázán souběh s biotickým průkazem eozinofilního zánětu), neboť ti jsou právě těmi terapeuticky vděčnými respondery. Dále pak, že tato podskupina je malá.

Autoři jsou si vědomi, že na vyvození jednoznačnějších závěrů ze studie by bylo potřeba většího počtu vyšetřovaných jedinců a v tomto směru by byly žádoucí další studie.

ZÁVĚR

Jen velmi malé procento pacientů – nekuřáků – přicházejících do specializované ambulance s chronickým neproduktivním kašlem s normálními spirometrickými hodnotami a normálním nálezem na skiagramu hrudníku má eozinofilní infiltraci sliznice s rozšířením bazální membrány dle bronchobiopsie (6,8 %). Není proto předpoklad, že všichni nebo většina těchto pacientů zareaguje na terapii IKS. Pacienti by proto měli být častěji vyšetřováni směrem k UACS a GER na místo ad hoc steroidní léčby. Souběh bronchobiopsie a FENO (hranice 25 ppb) pro diagnostiku eozinofilního zánětu s vysokou suspekci na astma je v naší studii značný. FENO má samo o sobě v našem souboru formálně vysokou prediktivní hodnotu pro diagnostiku eozinofilního zánětu (PPV 75 %, NPV 100 %), i když jsme si vědomi, že pro vyvození obecné platnosti z našich závěrů by byl nutný vyšší počet probandů s početnějším zastoupením pozitivních nálezů.

Zkratky

ACE	– inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin
ATS	– Americká hrudní společnost
BRSK	– bronchoskopie
DCD	– dolní cesty dýchací
FDA	– Úřad pro kontrolu potravin a léčiv v USA
FENO	– frakcionovaný vydechovaný oxid dusnatý
FP	– falešná pozitivita
GER	– gastroezofageální reflux
CHNK	– chronický neproduktivní kašel
IKS	– inhalační steroidy
NNH	– Nemocnice Na Homolce
NPV	– negativní prediktivní hodnota
ppb parts per billion	– počet částic vztažený na miliardu částic vzduchu
PNDS	– (zadní rýma) post nasal drip
PPV	– pozitivní prediktivní hodnota
SD	– směrodatná odchylka
TN	– pravdivá negativita
TP	– pravdivá pozitivita
UACS	– upper airway cough syndrom

LITERATURA

1. Čáp P, Vondra V. Kašel. Praha: Galerie Vltávín 2000.
2. Spector SL. Chronic cough: the allergist perspective. *Lung* 2008; 186 (Suppl. 1): 41–47.
3. Chronic cough – diagnostic aspects. *Laryngorhinootologie* 2008; 87: 468–475.
4. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (Suppl. 1): 63S–71S.
5. Čáp P. Kašel. In: *Pneumologie*. Praha: Karolinum 2005; 40–47.
6. Fujimura M, Ohkura N, Abo M, Furusho S, Waseda Y, Ichikawa Y, Hara J. Exhaled nitric oxide levels in patients with atopic cough and cough variant asthma. *Respirology* 2008; 13: 359–364.
7. Sadanaga T, Yoshimura M, Sakamoto T, Sumida H, Ogawa H. Enalapril – induced cough is associated with non-severe heart failure. *Int J Cardiol* 2009; 135; 2, 275–276.
8. Piantentini GL, Bodini A, Costella S, et al. Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J* 1999; 13: 1386–1390.
9. Sippel JM, Holden WE, Tilles SA, et al. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 645–650.
10. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolon. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1376–1381.
11. van der Toorn LM, Oberbeek SE, de Jongste JC, et al. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2107–2113.

12. **Alving K, Weitzberg E, Lundberg J.** Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1368–1370.
13. **Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, et al.** Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1810–1813.
14. American Thoracic Society Official Statement. Recommendation for a standardized ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 8: 912–930.
15. **Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC.** Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006, 9: 817–827.
16. **Čáp P.** Význam měření oxidu dusnatého u nemocných astmatem. *Čas Lék čes* 2004;143: 381–384.
17. **Henriksen AH, Lingsaas-Holmen T, Sue-Chu M, Bjermer L.** Combine use of exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness in characterizing asthma in a large population survey. *Eur Respir J* 2000; 15: 849–855.
18. **Holz O, Buhl R, Hausen T, von Berg A, Weber M, Worth H, Magnussen H.** Measuring Airway Inflammation in Clinical Practice – Application and Interpretation. *Pneumologie* 2007; 3: 194–201.
19. **Gustafsson LE, Lerone, AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S.** Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181: 852–857.
20. **Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, et al.** Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53: 91–95.
21. **Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, et al.** The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 738–743.
22. **Kharitonov SA, Yates DH, Robbins A, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ.** Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133–135.
23. **Lim S, Jatakanon A, Meah S, et al.** Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in mild to moderately severe asthma. *Thorax* 2000; 55: 184–188.
24. **Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, Toren K.** Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006; 5: 1319–1325.
25. **Berkman N, Avital A, Breuer R, et al.** Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax* 2005; 60: 383–388.
26. **Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, et al.** Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 165: 1597–1601.
27. **Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM.** Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003; 123: 751–756.
28. **Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al.** Diagnosing asthma. Comparisons between exhaled nitric oxide measurement and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 473–478.
29. **Hahn PY, Morgenthaler TI, Lim KG.** Use of Exhaled Nitric Oxide in Predicting Response to Inhaled Corticosteroids for Chronic Cough. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1350–1355.

Kazuistika

Závažná kožní toxicita po léčbě ifosfamidem, gemcitabinem a vinorelbinem u pacienta s relapsem Hodgkinova lymfomu a ichtyózou

¹Móciková H., ¹Konířová E., ²Stříteský J.

¹Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, I. interní klinika – klinika hematologie VFN

²Univerzita Karlova v Praze, Ústav patologie 1. LF

SOUHRN

U 47letého pacienta s dlouholetou anamnézou ichtyózy byl biopsicky prokázán klasický Hodgkinův lymfom, nodulárně sklerotický podtyp, klinické stadium IIB s postižením krčních a axilárních uzlin. Histologické vyšetření kůže prokázalo přítomnost lichenoidních zánětlivých změn. Pacient byl v úvodu léčen šesti cykly kombinované chemoterapie (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin). Patnáct měsíců po ukončení léčby byl z biopsie zvětšené uzliny diagnostikován relaps Hodgkinova lymfomu. Rozsah postižení byl stejný jako na počátku. Pacient byl úspěšně léčen šesti cykly chemoterapie obsahující ifosfamid, karboplatinu a etoposid s následnou radioterapií. První ani druhá chemoterapie nevedly k závažné kožní toxicitě. Přibližně po čtyřech letech od ukončení druhé linie léčby byl u pacienta diagnostikován druhý relaps Hodgkinova lymfomu s postižením axilárních a inguinálních uzlin. Histologicky byly v kůži přítomny opět pouze necharakteristické lichenoidní změny. Pacient byl léčen třemi cykly chemoterapie obsahující ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin a prednison. Po každém cyklu této léčby došlo k rozvoji těžké neutropenie (WHO 4) s následnou těžkou difúzní toxoalergickou kožní reakcí a s bulózním erytémem. Místy bylo možno hodnotit kožní změny až stupněm 3 a 4 dle WHO. Stav jsme hodnotili jako kombinovaný toxický účinek gemcitabinu a vinorelbinu v terénu kůže poškozené preexistující ichtyózou. Po odeznění kožní toxicity bylo zbytkové uzlinové postižení ozářeno.

Klíčová slova: Hodgkinův lymfom, ichtyóza, gemcitabin, vinorelbin.

SUMMARY

Móciková H., Konířová E., Stříteský J. Serious cutaneous toxicity following ifosfamide, gemcitabine and vinorelbine therapy in a patient with relapsed Hodgkin lymphoma and ichthyosis

Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma, clinical stage IIB with cervical and axillar lymph node involvement was histologically proven in a 47-year-old male patient with a long-lasting history of ichthyosis. Skin histology revealed only nonspecific lichenoid inflammatory changes. Patient was treated with six cycles of combined chemotherapy: doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine. 15 months after initial treatment the first relapse of Hodgkin lymphoma was histologically confirmed and involvement of lymph nodes was identical with initial staging. Patient was successfully treated with six cycles of chemotherapy: ifosfamide, carboplatinum and etoposide followed by radiotherapy. The above mentioned chemotherapies did not cause serious cutaneous toxicity. 4 years after previous therapy the second relapse of Hodgkin lymphoma occurred with axillar and inguinal lymph node involvement. Skin histology confirmed nonspecific lichenoid inflammatory changes. Patient was treated with three cycles of combined chemotherapy: ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine and prednisone. This chemotherapy caused neutropenia WHO grade 4 after each cycle and a serious diffuse toxoallergic cutaneous reaction with bullous erythema developed. Several skin lesions fulfilled criteria for cutaneous WHO grade 3 and 4 toxicity. We assumed that combined toxic effect of gemcitabine and vinorelbine resulted in serious cutaneous toxicity under pre-existing condition of diffuse ichthyosis. The cutaneous toxicity subsequently resolved and residual lymph nodes were irradiated.

Key words: Hodgkin lymphoma, ichthyosis, gemcitabine, vinorelbine.

Mo.

Čas Lék čes 2009; 148: 434–437

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Heidi Móciková, PhD.

I. interní klinika 1. LF UK a VFN

U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

fax: +420 224 963 556, e-mail: heidi.mocikova@seznam.cz

ÚVOD

V léčbě relapsů Hodgkinova lymfomu (HL) se v poslední době uplatňují kombinované chemoterapie s použitím gemcitabinu. Obvykle mají příznivý profil toxicity. Závažná kožní toxicita u nich nebyla popsána (1, 2).

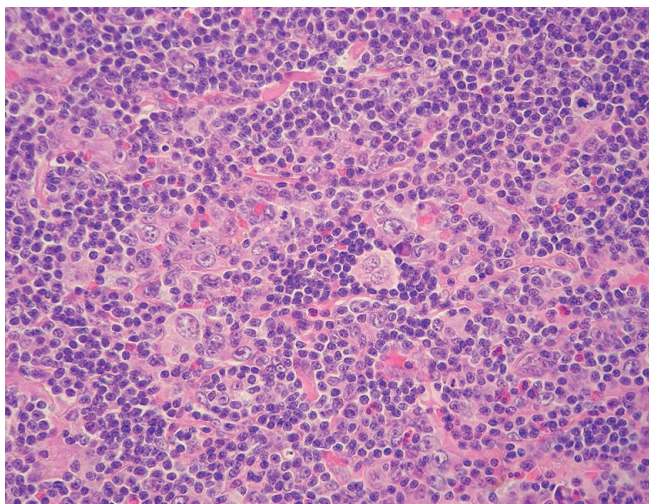
Ichtyóza je heterogenní skupina různě závažných onemocnění se suchou, ztlustělou a šupinatější kůží. U HL se může vyskytnout jako paraneoplastický projev (3, 4). Naše práce popisuje pacienta s opakovaným relapsem HL a s mnohaletou anamnézou celotělové ichtyózy. Po kombinované chemoterapii IGEV (ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin a prednison) došlo ke vzniku závažné kožní toxicity 3. a 4. stupně dle WHO. Předpokládáme, že na této těžké akutní

toxicitě se podílel toxický účinek gemcitabinu a vinorelbinu v terénu kůže poškozené preexistující ichtyózou.

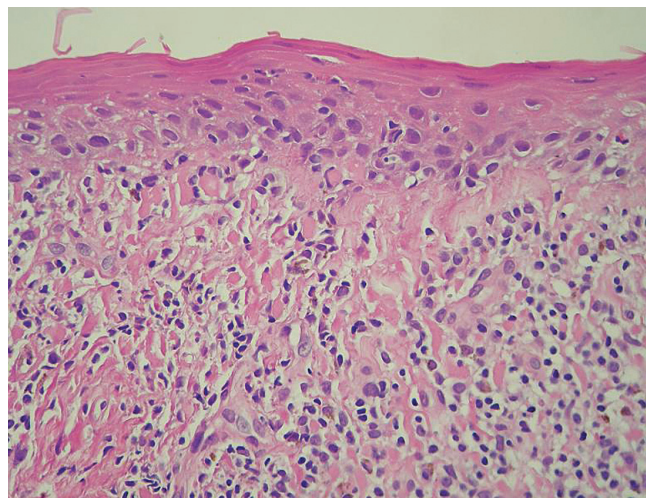
KAZUISTIKA

U 47letého muže s anamnézou ichtyózy od roku 1989, která byla léčena jen lokální léčbou, byl v únoru 2002 v krční uzlině (LU) biopticky prokázán klasický Hodgkinův lymfom, nodulárně sklerotický podtyp. Provedené biopsie kůže diagnostikovaly jen nespecifické zánětlivé změny, ale infiltrace kůže lymfomem nebyla prokázána. Klinickým vyšetřením a zobrazovacími metodami bylo u pacienta potvrzeno klinické stadium IIB (infiltrace oboustranných krčních a axilárních LU). Pacient byl léčen od prosince 2002 do května 2003 celkem šesti cykly chemoterapie ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin), po kterých byla dosažena kompletní remise. Léčba byla provázena přechodným mírným zhoršením ichtyózy.

V srpnu 2004 byl v krční LU histologicky zjištěn relaps HL. Klinickým vyšetřením a pomocí zobrazovacích metod bylo vyhodnoceno klinické stadium IIB (postižení oboustranných krčních a axilárních LU). V biopsiích kůže byl opět jen necharakteristický zánětlivý nález, nádorové změny nebyly prokázány. Pacient byl léčen od září 2004 do února 2005 celkem šesti cykly chemoterapie ICE (ifosfamid, karboplatina, etopo-



Obr. 1. Krční lymfatická uzlina, klasický Hodgkinův lymfom, nodulárně skleróza (hematoxylin – eozin, objektiv 40x)



Obr. 2. Kůže, zánětlivý infiltrát lichenoidního typu (hematoxylin – eozin, objektiv 40x)



Obr. 3. Kožní toxicita po chemoterapii IGEV u pacienta s Hodgkinovým lymfomem



Obr. 4. Kožní defekt krytý Xe Dermou (biologický kožní kryt)

sid) a následnou radioterapií cílenou na pravou axilu při pozitivním nálezu pozitronové emisní tomografie (PET) v dané lokalizaci. Po ukončené terapii byla v březnu 2005 konstatována druhá kompletní remise. Ichtyóza se v průběhu chemoterapie a radioterapie přechodně mírně zhoršila.

V prosinci 2008 byl u pacienta v biopsii inguinální LU vlevo prokázán druhý relaps HL (obr. 1). Pomocí výpočetní tomografie (CT) a PET bylo klinické stadium hodnoceno jako IIIA (postižení axilární LU vlevo a oboustranných inguinálních LU). U pacienta byla dvakrát provedena kožní biopsie, vždy jen s nepříznačným nálezem chronických zánětlivých změn s lichenoidními rysy bez infiltrace HL (obr. 2). Klinickému obrazu dominoval celotělový, nesvědívý a olupující se exantém s maximem na břicho, bocích a hýždích.

Ve třetí linii léčby od ledna do března 2009 byly podány celkem tři cykly chemoterapie IGEV (ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin, prednison). Všechny cykly byly provázány závažnou hematologickou toxicitou (neutropenií, anémií a trombocytopenií 4. stupně dle WHO) a vývojem febrilní neutropenie s opakovanou sepsí. Po každém cyklu IGEV došlo k difúzní těžké toxoalergické kožní reakci s bulózním erytémem a kožní toxicita dosahovala místy 3. a 4. stupně dle WHO. Toxicita byla patrná pouze na kůži postižené ichtyózou (obr. 3). Mimo komplexní podpůrnou léčbu febrilní neutropenie a sepsy vyžadovala kožní toxicita aplikaci systémových kortikoidů, antihistaminik a lokální léčbu krémem s 3% dexametasonem, ambidermanem a chloramfenikolem a následně lokální léčbu krémem s 0,02% dexametasonem a cutilanem. Několik míst kůže bylo přechodně kryto sterilními biologickými kožními kryty (Xe Dermou) (obr. 4).

Po úpravě krevního obrazu a odeznění akutní toxicity chemoterapie pokračoval pacient v květnu 2009 radioterapií oblasti axilárních LU vlevo a oboustranných inguinálních LU.

DISKUZE

Kožní postižení se u HL vyskytuje společně s lymfadenopatií v 0,5–7,5% nebo zřídka samostatně (5–8). Z lymfatických uzlin se nádor do kůže šíří přímo, hematogenním rozsevem nebo lymfatickými cestami (9). Charakteristickými kožními projevy infiltrace HL jsou papuly na trupu a končetinách. K necharakteristickým projevům kožního postižení patří erytém, vezikuly nebo buly a projevy spojené s infekcí (např. varicella-zoster). Může se přidružit lymfomatoidní papulóza, jejíž odlišení od HL může být obtížné.

Získaná ichtyóza se vyskytuje u ne Hodgkinových lymfomů a u HL jako paraneoplastický projev (10–12). Kromě ichtyózy ke kožním paraneoplastickým projevům u lymfomů patří psoriáziformní postižení, pemfigus, paraneoplastická akrokeratóza a kožní vaskulitida (13–16).

Infiltrace HL byla u našeho pacienta vyloučena opakovaným histologickým vyšetřením kůže v úvodu a v relapsech. Ichtyóza byla diagnostikována 13 let před HL, proto jednoznačnou kauzální souvislost s HL nelze potvrdit. Léčba první linie (ABVD) a prvního relapsu (ICE a radioterapie) způsobily pouze mírné zhoršení ichtyózy s celotělovým olupujícím se exantémem, které po ukončení léčby vymizelo. Ve druhém relapsu HL byla opět již před léčbou kůže celého těla postižena ichtyózou.

V léčbě relapsů Hodgkinova lymfomu se v současnosti uplatňují kombinace chemoterapie s gemcitabinem s celkovou odpovědí na léčbu 20–81 % (2, 17–24). Proto byl ve druhém relapsu zvolen režim IGEV. Po každém cyklu chemoterapie IGEV došlo k výraznému zhoršení kožního nálezu s toxoalergickou kožní reakcí a místy i k rozvoji kožní toxicity 3. a 4. stupně dle WHO. Těžká toxicita byla patrná pouze na kůži postižené ichtyózou bez závažného postižení sliznic. Závažný kožní nálezn byl hodnocen jako kombinovaný toxický účinek gemcitabinu a vinorelbínu v terénu kůže poškozené preexistující ichtyózou. Ifosfamid byl u pacienta použit v léč-

bě prvního relapsu a nezpůsobil závažnou kožní toxicitu v kombinaci s karboplatinou a etoposidem. Faktorem, který mohl dále zhoršit integritu kůže, byla neutropenie s počtem neutrofilních leukocytů $< 1,0 \times 10^9/l$, která trvala 6–7 dní po každém cyklu IGEV. Zajímavé je, že i při hluboké neutropenii byla pozorována mukositida maximálně druhého stupně dle WHO. V literatuře po čtyřech cyklech IGEV u 91 léčených pacientů kožní toxicita nebyla popsána, jenom mukositida 3. až 4. stupně v 0,3–1,9 % v souvislosti s neutropenií (2). U dvou z 30 dětí s relapsem HL byla v průběhu léčby gemcitabinem s vinorelbínem pozorována mukositida 3. a 4. stupně (25). Samotný gemcitabin nebo jeho metabolity mohou způsobit erysipeloidní zarudnutí v oblasti omezené lymfatické drenáže – při lymfedému u solidních nádorů (26). Gemcitabin je rychle metabolizován a vylučuje se ledvinami. V oblastech s omezenou lymfatickou drenáží je změněná farmakokinetika: zpomaluje se inaktivace a dochází k akumulaci léku v podkoží a kůži, tím se zvyšuje jeho toxicita v daném místě. Po léčbě gemcitabinem byla popsána bulózní dermatóza, která vymizela po vysazení léku (27).

Ifosfamid v kombinaci s etoposidem a epirubicinem vede u 80 % pacientů k odpovědi u relabujících ne Hodgkinových Hodgkinových lymfomů bez závažné kožní toxicity (28). Ifosfamid způsobuje vzácně nespecifické dermatitidy a hyperpigmentace, které mohou přetrvávat řadu měsíců po skončení léčby. Ifosfamid v kombinaci s vinorelbínem byl použit u pacientů s relabujícím nebo refrakterním HL s dosažením 83% odpovědi a s mírnou nehematologickou toxicitou bez závažné kožní toxicity (29). Po chemoterapii MINE (mitoguazon, ifosfamid, vinorelbin a etoposid) byl popsán u HL podkožní edém se zánětem, který byl hodnocen jako následek aplikace vinorelbínu při jeho známé vaskulární toxicitě (30).

I při tak závažné kožní toxicitě u našeho pacienta bylo možné komplexní podpůrnou léčbou včetně lokálního ošetření komplikace zvládnout a pacient následně absolvoval radioterapii na zbytkovou nemoc.

Zkratky

ABVD	– adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin
CT	– počítačová tomografie
HL	– Hodgkinův lymfom
ICE	– ifosfamid, karboplatina, etoposid
IGEV	– ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin a prednison
LU	– lymfatická uzlina
MINE	– mitoguazon, ifosfamid, vinorelbin a etoposid
PET	– pozitronová emisní tomografie

LITERATURA

1. **Okí Y, Younes A.** Current role of gemcitabine in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 883–889.
2. **Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al.** Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 35–41.
3. **Rizos E, Millionis HJ, Pavlidis N, Elisaf MS.** Acquired ichthyosis: a paraneoplastic skin manifestation of Hodgkin's disease. *Lancet Oncol* 2002; 3: 727.
4. **Ennibi K, Rabhi M, Al Bouzidi A, et al.** Acquired ichthyosis revealing a Hodgkin's disease. *Rev Med Interne* 2008; 29: 418–420.
5. **Introcaso CE, Kantor J, Porter DL, Junkins-Hopkins JM.** Cutaneous Hodgkin's disease. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 295–298.
6. **Rubenstein M, Duvic M.** Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *Int J Dermatol* 2006; 45: 251–256.
7. **Jain S, Nigam S, Kumar N, Reddy BS.** Cutaneous relapse in Hodgkin's disease: a case report. *Acta Cytol* 2005; 49: 191–194.
8. **Guitart J, Fretzin D.** Skin as the primary site of Hodgkin's disease: a case report of primary cutaneous Hodgkin's disease and review of its relationship with non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Dermatopathol* 1998; 20: 218–222.

9. **Pagliari JA, White SI.** Specific skin lesions occurring in a patient with Hodgkin's lymphoma. *Australas J Dermatol* 1999; 40: 41–43.
10. **Estines O, Grosieux-Dauger C, Derancourt C, et al.** Paraneoplastic acquired ichthyosis revealing non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 31–34.
11. **Rabhi M, Ennibi K, Harket A, et al.** Acquired ichthyosis disclosing non-Hodgkin's malignant lymphoma. *Internal Medicine* 2007; 46: 397–399.
12. **Ghislain PD, Roussel S, Marot L, et al.** Acquired ichthyosis disclosing Hodgkin's disease. Simultaneous recurrence. *Presse Med* 2002; 31: 1126–1128.
13. **Milionis HJ, Elisaf MS.** Psoriasiform lesions as paraneoplastic manifestation in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9: 449–452.
14. **Batista MD, Takano D, Lopes RD, et al.** Paraneoplastic pemphigus associated with non-Hodgkin lymphoma. *Dermatol Online J* 2008; 14: 11.
15. **Lucker GP, Steijlen PM.** Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) occurring with acquired ichthyosis in Hodgkin's disease. *Br J Dermatol* 1995; 133: 322–325.
16. **Simon Z, Tarr T, Tóth L, et al.** Cutaneous vasculitis as an initiating paraneoplastic symptom in Hodgkin lymphoma. *Rheumatol Int* 2008; 28: 719–723.
17. **Todd T, Raj S, Camilleri D.** Intermediate dose gemcitabine-cisplatin combination chemotherapy without treatment delay for cytopenia followed by autografting – a new standard of care in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma? *Ann Hematol* 2009 May 6. doi:10.1007/s00277-009-0734-6.
18. **Okí Y, Pro B, Fayad LE, et al.** Phase 2 study of gemcitabine in combination with rituximab in patients with recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2008; 112: 831–836.
19. **Validire P, Fermé C, Brice P, et al.** A multicenter study of gemcitabine-containing regimen in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma patients. *Anticancer Drugs* 2008; 19: 309–315.
20. **Mendler JH, Kelly J, Voci S, et al.** Bortezomib and gemcitabine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1759–1764.
21. **Cashen AF, Bartlett NL.** Salvage regimens for Hodgkin lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008; 6: 517–524.
22. **Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, et al.** Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007; 18: 1071–1079.
23. **Müller-Beissenhirtz H, Kasper C, Nüchel H, Dührsen U.** Gemcitabine, vinorelbine and prednisone for refractory or relapsed aggressive lymphoma, results of a phase II single center study. *Ann Hematol* 2005; 84: 796–801.
24. **Chau I, Watkins D, Cunningham D.** Gemcitabine and its combinations in the treatment of malignant lymphoma. *Clin Lymphoma* 2002; 3: 97–104.
25. **Cole PD, Schwartz CL, Drachtman RA, et al.** Phase II study of weekly gemcitabine and vinorelbine for children with recurrent or refractory Hodgkin's disease: A Children's Oncology Group report. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1456–1461.
26. **Brandes A, Reichmann U, Plasswilm L, Bamberg M.** Time- and dose-limiting erysipeloid rash confined to areas of lymphedema following treatment with gemcitabine: a report of three cases. *Anticancer drugs* 2000; 11: 15–17.
27. **Imen A, Amal K, Ines Z.** Bullous dermatosis associated with gemcitabine therapy for non-small-cell lung carcinoma. *Respir Med* 2006; 100: 1463–1465.
28. **Bishton M, Lush RJ, Byrne JL.** Ifosfamide, etoposide and epirubicin is an effective combined salvage and peripheral blood stem cell mobilisation regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Br J Hematol* 2007; 136: 752–761.
29. **Bonfante V, Viviani S, Devizzi L, et al.** High-dose ifosfamide and vinorelbine as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Eur J Haematol Suppl* 2001; 64: 51–55.
30. **Maubec E, Oberlin O, Belhadi K, Roujeau JC.** Subcutaneous inflammatory edema induced by MINE chemotherapy. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 534–537.

Význam infekce pro tight junction

Proteiny intercelulárních pevných spojů tight junction (TJ) jsou součástí bariérové funkce v kůži. Byl sledován účinek bakteriální kolonizace a infekce na proteiny TJ. Zlatý stafylokok potlačuje TJ a následně i adherentní spoje (AJ) i desmozomální proteiny včetně

protein kinázy C, jakožto esenciálního hráče v TJ formaci. Malé změny hladiny proteinů a RNA indikovaly redistribuci proteinů. Změny vyvolané *Stafylo epidermidis* byly mnohem menší. Všechny posilovaly expresi okludinu a ZO-1 při začátku infekce. TJ jsou tedy pravděpodobně zavzaty do infekce exfoliativního toxin-negativního *S. aureus*. Zdá se tedy, že stafylokok je namířen na TJ.

Literatura:

Ohnemus U, et al. Regulation of Epidermal Tight-Junctions (TJ) during Infection with Exfoliative Toxin-Negative *Staphylococcus*. *Strains J Invest Dermatol* 2008; 128: 906–916.

P. Barták

Vztah mezi bariérou a antimikrobiálními peptidy

Lidská epidermis vyrábí dvojí druh malých kationických hydrofobních antimikrobiálních peptidů (AMP), β -defensin 2 (hBD2) a produkt karboxy peroxidového štěpení katelicidin (hCAP18) LL-37, obojí spakováno s lipidy v epidermálních lamelárních těliscích (Odland Lb) před jejich sekrecí. Vzhledem k této lokalizaci je před-

poklad, že AMP a bariérové lipidy mohou být koregulovány poruchou bariérových požadavků. Bariérová restaurace blokuje expresi AMP-mRNA/proteinu, což posiluje myšlenku, že AMP exprese je spojena s permeabilitní bariérou. Ovšem i lamelární těliska z AMP jsou důležitou součástí bariérové homeostázy. Je zřejmé, že 1. permeabilita a antimikrobiální bariéra jsou koordinovaně regulovány potřebami bariéry a 2. CRAMP (cathe-

lin-related antimicrobial peptide) je nutný pro bariérovou hemostázu.

Literatura:

Aberg KM, et al. Co-Regulation and Interdependence of the Mammalian Epidermal Permeability and Antimicrobial Barriers. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 917–925.

P. Barták

Kazuistika

Subacute thyroiditis confused with dental problem

¹Tesfaye H, ²Cimermanova R, ³Cholt M, ⁴Sykorova P,
¹Pechova M, ¹Prusa R.

¹Department of Clinical Biochemistry and Pathobiochemistry, Faculty Hospital Motol,
2nd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

²Division of Primary Care, Faculty Hospital Motol, 2nd Faculty of Medicine, Charles University,
Prague, Czech Republic

³Department of Imaging Methods, Faculty Hospital Motol, 2nd Faculty of Medicine,
Charles University, Prague, Czech Republic

⁴Department of Nuclear Medicine and Endocrinology, Faculty Hospital Motol,
2nd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

SUMMARY

Subacute thyroiditis is an inflammatory disease of the thyroid gland, most probably preceded by viral infection. Common symptoms include fever, thyroid tenderness associated pain, and initial hyperthyroidism sometimes followed by a transient period of hypothyroidism with generally favourable outcomes as self-limited entity. It was known that it may be confused with pharyngitis; however search on Medline using key words (dental pain, subacute thyroiditis, and differential diagnosis) in combination recently produced no reports. Herein, we report a case of subacute thyroiditis associated pain, which was initially mistaken and treated as pain of dental origin after otorhinolaryngologic examination revealed no pathology. The aim of this communication is to remind that thyroiditis as part of differential diagnosis should be considered in patients with unexplained dental pain to avoid unnecessary diagnostic procedures, which increase expenses and may delay appropriate therapeutic measures.

Key words: subacute thyroiditis, dental pain, differential diagnosis and treatment.

SOUHRN

Tesfaye H, Cimermanova R, Cholt M, Sýkorová P, Pechová M, Průša R. Subakutní tyreoiditida zaměněna za zubní problém

Subakutní tyreoiditida je zánětlivé onemocnění štítné žlázy často předcházené virovými infekcemi. Obvyklé příznaky bývají zvýšené teploty, napětí v žláze a okolí doprovázené bolestí. Iniciální hypertyreóza může být doprovázená dočasnou periodou hypotyreózy s jinak příznivou prognózou. Je známo, že toto onemocnění je často zaměněno za faryngitidu, ale recentně provedená rešerše v Medline s klíčovými slovy: „subacute thyroiditis and dental pain“ s nulovým výsledkem poukazuje na menší obvyklost případu subakutní tyreoiditidy zaměněné za potíže zubního původu. V této kazuistice popisujeme případ subakutní tyreoiditidy zaměněné za potíže zubního původu. Cílem tohoto sdělení je upozornit na nutnost pomýšlet i na problémy spojené se štítnou žlázou u pacientů přicházejících s nevysvětlitelnými zubními bolestmi.

Klíčová slova: subakutní tyreoiditida, zubní bolest, diferenciální diagnóza a léčba.

Te.

Čas Lék čes 2009; 148: 438–441

INTRODUCTION

Thyroiditis is generally an inflammation of the thyroid gland that may be painful and tender, when caused by infection, radiation, or trauma, or painless when caused by autoimmune conditions, medications, or an idiopathic fibrotic process. The most common forms are Hashimoto's disease,

subacute granulomatous thyroiditis, postpartum thyroiditis in women, subacute lymphocytic thyroiditis, and drug-induced thyroiditis (caused by amiodarone, lithium, interferon-alfa, and interleukin-2). Subacute granulomatous thyroiditis usually is attributed to a viral infection. The summer peak incidence of thyroiditis coincides with the peak incidences of coxsackievirus groups A and B and echovirus infections (1, 2).

Address for correspondence:

Hundie Tesfaye, MD, PhD.

Faculty Hospital Motol, 2nd Faculty of Medicine, Charles University, Prague

V Úvalu 84, 155 06 Prague 5, Czech Republic

e-mail: hundie.tesfaye@fnmotol.cz

Symptoms and signs of subacute granulomatous thyroiditis usually include a prodrome of myalgias, pharyngitis, low-grade fever, and fatigue, followed by a tender, diffuse goitre and neck pain that often radiates up to the ear. Neck pain characteristically shifts from side to side and may settle in one area, frequently radiating to the jaw and ears. As the disease progresses there may be a "march" of tenderness across the gland, with new parts of the thyroid becoming painful and tender as previously involved portions become less painful. Symptoms of hyperthyroidism are common in early stage of the disease because of hormone release from the disrupted follicles. However, earlier report by Volpe and Johnston (3) stated that recognizing subacute thyroiditis based on presenting complaints is not an easy task. About two decades later, Carenfelt (4) published that subacute thyroiditis is often unrecognized and patients may be treated for pharyngitis, laryngitis, otitis media or similar disorders connected with otorhinolaryngology, illustrating difficulties encountered in making a correct diagnosis of course leading to useless therapy in consecutive patients initially misdiagnosed. Herein, we describe the manifestation, course, treatment, and outcomes of subacute thyroiditis confused with dental pain.

CASE PRESENTATION

A 41 years old male with unremarkable family and personal thyroid disease history visited his dentist in September 2008, with apparently mild left side dental pain at the beginning. Dental caries was excluded including by periapical (wall-mounted) x-ray examination of the painful side. Few days later the pain progressed so that it led to another visit to hospital dentist with chief complaints of dental and mild anterior left lateral neck pain. The panoramic x-ray examination proved no dental pathology (Fig. 1).

However, interdental drainage was performed for three consecutive days under local mesocaine use. Whatever the intervention was, the patient continued complaining. Finally, the patient was referred to otorhinolaryngology department, where the ear, nose, throat (ENT) examination findings were reportedly normal. Fortunately, ultrasound examination of the neck was requested and the result showed enlargement of left lobe, hyperaemic, hypoechogenic, and non-homogenous structure within the thyroid gland (Fig. 2). With this result the patient was referred to the department of endocrinology and nuclear medicine, where thyroid gland was found to be swollen and tender on physical examination.

Initially, the patient was non-febrile, free triiodothyronine (FT_3) and free tetraiodothyronine (FT_4) were within the reference range, while anti-thyroglobulin antibody (TgAb) level was very slightly elevated only to 82 kU/L (upper reference range up to 60 units). Levothyroxine 50 μ g per tablet /day was prescribed assuming that usually hypothyroidism may follow. However, sleeping disturbance and extreme sweating led to levothyroxine withdrawal by the patient himself. The patient requested recheck earlier than

previously planned as the pain in the anterior neck became intensive and fever of 37.3 to 38 °C was recorded despite regular use of non-steroid anti-inflammatory drug (NSAID) namely, Ibuprofen (Ibalgin tablet) initially 400 mg every 12 hours and later every 8 hours. Then, the neck pain shifted from the left side to the right side and was more severe in intensity than the previous, more radiating to the jaws, occipital regions and ears. Ultrasound control (re-examination) also revealed significant pathological changes (diffusely hyperaemic, hypoechogenic, and non-homogenous structure) in the right lobe compared with previous image. Among other laboratory findings, C-reactive protein (CRP) was elevated up 36–39 mg/L, whereas free T_3 and T_4 levels were significantly high indicating that the patient had hyperthyroidism phase of the inflammatory event. Furthermore, an increase in FT_4 and FT_3 was followed by a marked decrease in TSH level (0.008 mIU/L). Auto antibody against thyroglobulin (TgAb), which was only slightly elevated at the beginning, reached extremely high value > 500 kU/L (above the quantification limit of the determination method) persistently for several weeks. Anti-thyroid peroxidase antibody (TPOAb) was negative. Blood cells count and differential was unremarkable. The radioactive iodine uptake (RAIU) test was not performed in our case since all symptoms verified the entity as subacute thyroiditis. Erythrocytes sedimentation rate (ESR) also was not done, but based on CRP (39 mg/L), fever, and deteriorating symptoms, a wide spectrum antibacterial drug, namely deoxymyocin was

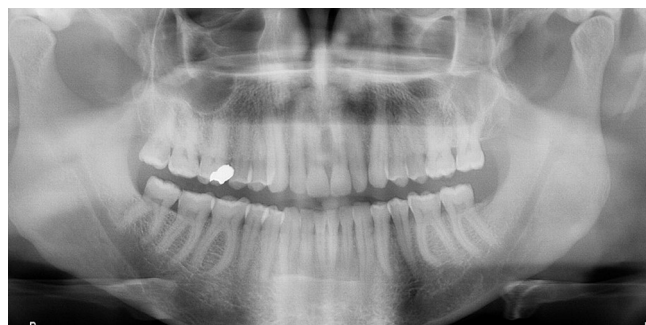


Fig. 1. Panoramic x-ray demonstrating normal findings in a patient complaining of unbearable dental pain.

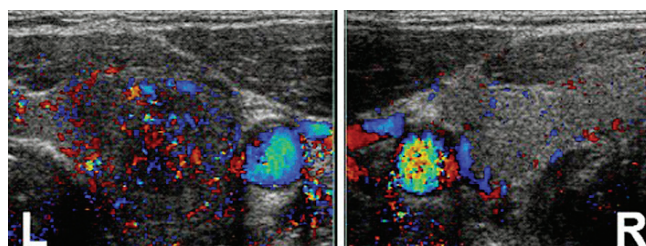


Fig. 2. Ultrasound examination with colour Doppler demonstrating left lobe (L) hyperaemic and hypoechogenic non-homogenous structure with enlargement compared to mild right side

Table 1. Illustration of initial euthyroid phase followed by hyperthyroid phase and gradual increase of thyroid stimulating hormone (TSH) as a result of relative decrease of free triiodothyronine (FT_3) and free tetraiodothyronine (FT_4) levels at recovery, whereas antibody against thyroglobulin (TgAb) level is persistently high in a patient with subacute thyroiditis on follow-up

Date	TgAb (kU/L)	FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)	TSH (mIU/L)
19. IX. 2008	> 82,6	5.05	17.67	0.675
31. X. 2008	> 500	7.57	23.80	0.008
07. XI. 2008	> 500	8.70	26.68	0.005
14. XI. 2008	> 500	7.13	27.34	0.006
28. XI. 2008	> 500	3.78	11.76	0.541
12. I. 2009	> 500	4.87	12.87	2.832

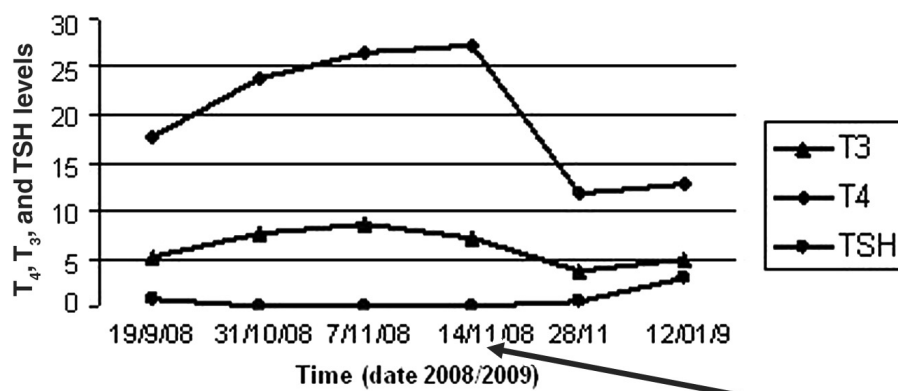


Fig. 3. Typical free T_4 , T_3 , and TSH profiles during the course of subacute thyroiditis, while the arrow indicates the date corticosteroid therapy started in the demonstrated case

recommended in addition to NSAID. Five days later the patient reported unbearable pain and difficulties in swallowing due to progressive tenderness and swelling of the gland more in the right side. Prednisone 30 mg/day was advised to start. Remarkable improvement of pain release was reported within two days of therapy with corticoid. Then the dose was gradually tapered up to 10 mg per day to stop completely after six weeks. Control FT_3 , FT_4 , and TSH showed typical expectations after the recovery (Table 1, Fig. 3). Meanwhile, the patient is without drug therapy and no further complaints were recorded on follow-up or no sign of reoccurrence is observed to date.

DISCUSSION

Thyroid disease affects relatively high number of people in different age groups as recently well described in the review work of Limanova (5) indicating even a rising tendency in relation to diseases like diabetes mellitus. The same author (6) emphasised the necessity of interdisciplinary approach for diagnosis and management of the thyroid pathology in patients suffering from other diseases. Differentiating the various forms of thyroiditis can be difficult as they often mimic other disease processes. Diagnosis requires an awareness of the distinguishing characteristics of each type of thyroiditis as well as the overlapping features (7). Subacute thyroiditis (also known as giant cell thyroiditis or granulomatous thyroiditis) is the most common cause of thyroid pain. It affects four times more women than men, and most often occurs at the age of 40 to 50 years (8). History of an antecedent viral upper respiratory infection (URI) is common before clinical manifestation as thyroid disease, so that diagnosis is primarily clinical, based on finding an enlarged and tender thyroid in patients with the appropriate clinical history. But the history of URT infection immediately before the manifestation of the disease symptoms was absent in our patient. Thyroid function testing with TSH and free T_3 and T_4 is usually done, whereas radioactive iodine may be measured to confirm the diagnosis. When the diagnosis is uncertain, fine needle aspiration biopsy is useful, though invasive. Histological studies demonstrate less lymphocyte infiltration of the thyroid than in Hashimoto's thyroiditis or silent thyroiditis, but there is characteristic giant cell infiltration and follicular disruptions. Thyroid ultrasound with colour Doppler usually shows reduced blood flow in contrast to our case (Fig. 2). Laboratory findings early in the disease include an increase in free T_4 and T_3 , and a marked decrease in TSH, which is similar with what is observed in the present case.

Treatments with high doses of NSAIDs or with corticosteroids in protracted cases are usual options. However, antibiotic coverage was our choice provided the patient's symptoms in addition to laboratory findings, since literally existing atypical laboratory manifestation (9) corresponding to acute suppurative thyroiditis could not be excluded. Ultrasound is widely available, relatively rapid and safe method to visualize the whole anterior neck and it can aid in clinical decision making as already published (10). Differentiating the various forms of thyroiditis can also be challenging in some cases provided that features may be overlapping. For instance, Cho et al. (11) reported a case of patient, who was diagnosed with subacute thyroiditis based on clinical manifestation and laboratory results, treated with glucocorticoides for six weeks, and then followed-up for 12 months, where the final diagnosis ended up with rare Riedel's thyroiditis, the disease, which may also develop in the course of subacute thyroiditis. The fact that hyperthyroidism is seen in one half of affected individuals is explained by that activated cytotoxic T lymphocytes damage the thyroid follicular cells, resulting in the unregulated release of large amounts of thyroxine (T_4) and tri-iodothyronine (T_3) into the circulation. This process usually is transient, lasting three to six weeks and ceasing when the thyroid stores are exhausted. A triphasic sequence is commonly observed that patients have a transitional phase of hyperthyroidism characterised by elevated free T_4 and suppressed thyroid-stimulating hormone (TSH) levels, after which hypothyroidism with low free T_4 and high TSH levels follows. Then, euthyroid state of recovery may occur under favourable conditions, which was exactly demonstrated in our patient. The disease is usually reported to resolve spontaneously within months, which is also observed in the present case, except persisting high level of TgAb. Nevertheless, measurement of free T_4 , T_3 , and TSH at 4 or 3 weekly follow-up intervals accordingly may be appropriate to monitor the disease status in general and to identify patients progressing in to hypothyroidism in particular. In the present case the patient is euthyroid so far and the follow-up may continue in long time intervals to determinate, whether permanent hormone maintenance therapy is needed or not.

CONCLUSIONS

Our case observation demonstrates that patients with unexplained dental pain and otherwise normal ORL findings deserve examination targeting thyroid gland to rule out thyroiditis or other conditions. Careful differential diagnosis workup can avoid unnecessary measures and non-benefiting

treatment, which only leads to undesired outcomes and loss of scarce health care resources.

REFERENCES

1. **Martino E, et al.** High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy. *J Endocrinol Invest* 1987; 10: 321–323.
2. **Bindra A, Braunstein GD.** Thyroiditis. *Am Fam Physician*. 2006; 73: 1769–1776.
3. **Volpe R, Johnston MW.** Subacute thyroiditis: a disease commonly mistaken for pharyngitis. *Can Med Assoc J* 1957; 77: 297–307.
4. **Carenfelt C.** Subacute thyroiditis. A diagnosis in otolaryngology. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1975; 37: 118–127.
5. **Limanova Z.** The thyroid gland – running the show behind the scenes, 1st Part. *Čas Lék čes* 2009; 148: 83–85 (article in Czech).
6. **Limanova Z.** The thyroid gland – running the show behind the scenes, 2nd Part. *Čas Lék čes* 2009; 148: 124–128 (article in Czech).
7. **Schubert MF, Kountz DS.** Thyroiditis. A disease with many faces. *Postgrad Med* 1995; 98: 101–103, 107–108, 112.
8. **Fatourechí V, et al.** Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmstead County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2100–2105.
9. **Szabo SM, Allen DB.** Thyroiditis. Differentiation of acute suppurative and subacute. Case report and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* 1989; 28: 171–174.
10. **Hegedüs L.** Thyroid ultrasound *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001; 30: 339–360
11. **Cho MH, et al.** Riedel's thyroiditis in a patient with recurrent subacute thyroiditis: a case report and review of the literature. *Endocr J* 2007; 54: 559–562.

Zprávy

SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH V PRAZE

Spolek lékařů českých v Praze pořádá v říjnu 2009 pravidelné přednáškové večery s diskuzí.

Začátek v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

DNE 5. ŘÍJNA 2009

15. přednáškový večer Spolku bavorských internistů
předseda: Dr. Med. Wolf von Römer

Aktuální pokroky v onkologii/hematologii

Koordinátor: prof. Dr. med. Reiner Hartenstein (prezident Bavorské onkologické společnosti)

1. H. Stöckle, J. Zehner: Úvod (10 min)
 2. M. Hentrich: Cytokiny v léčbě nádorů s přihlédnutím k faktorům stimulujícím trombocyty (15 min)
 3. M. Schlemmer: Molekulárně-onkologická léčba stromálních nádorů GIT (15 min)
 4. H. Menzel: Indikace a význam léčby transplantací kostní dřeně a kmenovými buňkami u hemostáz (15 min)
 5. S. Dusilová-Sulková: Sekundární hyperparatyreóza jako nemoc receptorů (10 min)
- Diskuze

DNE 12. ŘÍJNA 2009

Přednáškový večer Kliniky nefrologie IKEM
přednosta: prof. MUDr. Ondřej Víklícký, CSc.

Brodův večer Novinky v nefrologii

Koordinátor: prof. MUDr. Ondřej Víklícký, CSc.

1. O. Víklícký: Úvod (5 min)
 2. K. Matoušovic: Vzpomínky na Jana Broda (10 min)
 3. O. Víklícký: Prognostický vliv zánětlivého transkriptomu u IgA nefropatie (10 min)
 4. J. Slatinská: Chronická humorální rejekce transplantované ledviny (10 min)
 5. S. Dusilová-Sulková: Sekundární hyperparatyreóza (téma se změní) (10 min)
 6. M. Bürgelová: Vliv použité imunosupresivní léčby na cirkadiální variabilitu krevního tlaku u pacientů po transplantaci ledviny (10 min)
 7. Š. Vítko: Výsledky dlouhodobého sledování dárců ledvin (10 min)
- Diskuze

DNE 19. ŘÍJNA 2009

Přednáškový večer Kardiologické kliniky IKEM
Přednosta: doc. MUDr. Josef Kautzner, CSc. spolu s Klinikou kardiologické chirurgie IKEM
Přednosta: prof. MUDr. Jan Pirk, DrSc.

Weberův večer Aortální stenóza

Koordinátor: prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.

1. J. Kautzner: Úvod (5 min)
2. T. Marek: Problematické indikace k náhradě aortální chlopně (15 min)
3. J. Pirk: Chirurgická léčba aortální stenózy a typy chlopněních náhrad (15 min)

4. M. Želízko: Perkutánní implantace aortální chlopně (15 min)
 5. B. Janek: Vyšetřovací program u kandidátů percutánní implantace aortální chlopně – multidisciplinární přístup (15 min)
- Diskuze

DNE 26. ŘÍJNA 2009

Přednáškový večer I. interní kliniky 1. LF UK a VFN
přednosta:
doc. MUDr. Marek Trněný, CSc.
spolu s Ústavem hematologie a krevní transfuze Praha

Eiseltův večer Myelodysplastický syndrom

Koordinátor: MUDr. Anna Jonášová

1. M. Trněný: Úvod (5 min)
2. R. Neuwirtová, Z. Zemanová, O. Fuchs, H. Bruchová: Regulace krvetvorby u MDS (10 min)
3. M. Šišková, B. Novotná, R. Neuwirtová: Oxidativní poškození buňky v patogenezi MDS (10 min)
4. A. Jonášová: Terapie nízké rizikových skupin MDS (10 min)
5. J. Čermák, L. Nováková, D. Šponerová, M. Marková, J. Maaloufová-Soukupová: Terapie pokročilých forem MDS (10 min)
6. M. Marková, A. Víttek, J. Čermák, V. Válková, D. Pohlreich, P. Cetkovský: Transplantační léčba MDS (10 min)

Diskuze

prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.
vědecký sekretář

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
předseda

Speciální sdělení

Chraňte děti před počítači a počítače před dětmi

Nešpor K.

Psychiatrická léčebna Bohnice a Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

SOUHRN

Excesivní věnování se počítačům přináší, zejména u dětí a dospívajících, značná rizika pro tělesné i duševní zdraví. V tomto sdělení nabízíme výčet zmíněných rizik i možnosti prevence v rodinách.

Klíčová slova: počítače, internet, videohry, návykové nemoci, prevence.

SUMMARY

Nešpor K. *Protect children from computers and computers from children*

Immoderate computer related behavior brings about many physical and psychological problems, especially in children and adolescents. We mention some of these risks, and describe family based prevention.

Key words: computers, internet, video games, addictive diseases, prevention.

Ne.

Čas Lék čes 2009; 148: 442-444

Pětiletý chlapeček říká své o málo starší sestře: „Michelangelo to je želva Ninja, vid'?"

Sestřička odpovídá: „Nesmysl, Michelangelo je počítačový virus!"

Jaký dopad bude mít kultura a někdy i nekultura počítačů a internetu na děti a dospívající?

Odpověď na tuto otázku se bude lišit u různých dětí. Hodně tady záleží na rodičích.

Následující text nepopírá prospěšnost nových technologií ani nevybízí k návratu k papyrusovým svitkům. Jen doporučuje opatrnost.

RIZIKA EXCESIVNÍHO HRANÍ POČÍTAČOVÝCH HER A INTERNETU

Rizika jsme shrnuli v práci (1). Tam uvádíme i odkazy na literaturu.

Rizika zahrnují zejména:

- Sedavý způsob života vede k řadě onemocnění (např. obezita, cukrovka, vadné držení těla a onemocnění pohybového systému). Typicky se objevují bolesti šíje, ramen, bederní páteře a zápěstí.

- Špatná organizace času, nepravidelnost v jídlu, nedostatek spánku.

- Větší tendence více riskovat a vyšší riziko úrazů. To sou-

visí s obsahem počítačových her a dále s roztěkaností, roztržitostí a únavou. Stokrát opakovaná nehoda nebo zranění v počítačové hře může vyvolávat pocit, že v reálném životě je to podobné.

- Nemoci očí.

- Existuje i určitá souvislost mezi excesivním věnováním se videohrám a některými typy epilepsie.

- Zhoršení mezilidských vztahů, úzkost ve vztazích.

- Horší školní prospěch.

- Násilí v počítačových hrách zvyšuje agresivitu, sklon ke rvačkám, šikanování a posiluje nepřátelské naladění vůči světu.

- Excesivní hraní počítačových her může zhoršovat jiné emoční i jiné duševní problémy.

- Po skončení hraní násilné videohry se u zkoumaných dospívajících objevily vstřícnější postoje k návykovým látkám. Údaje z České republiky svědčí i o jejich zneužívání návykových látek u dětí, které se excesivně věnují počítačovým hrám.

- Nutkavé chování ve vztahu k počítačům poněkud připomíná závislost na psychoaktivních látkách.

- Většina počítačových her vyvolává tělesné i duševní příznaky stresu. S tím pak souvisí i další zdravotní rizika, např. bolesti břicha nebo hlavy.

- Internet nejsou jen počítačové hry. Pohybuje se zde řada podvodníků, kybernetických zlodějů a pedofilů. Nechávat dítě nechat na internetu dělat cokoliv je proto riskantní. Podvod-

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Karel Nešpor, CSc.

Psychiatrická léčebna Bohnice a Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví

181 02 Praha 8, Ústavní 91

fax: +420 284 016 279, e-mail: nespor.k@seznam.cz

níkovi někdy naletí i dospělý. Tak například kolegyni se někdo dostal do e-mailové schránky a jejím jménem rozeslal žádost o finanční pomoc, která měla být poukázána kamsi do Anglie.

PREVENCE PROBLÉMŮ PŮSOBENÝCH POČÍTAČOVÝMI HRAMI U DĚTÍ

Prevence se do značné míry kryje s prevencí škod působených alkoholem, drogami a hazardem. I zde jsou důležité na jedné straně vřelost, laskavost a zájem, na straně druhé pak schopnost prosazovat rozumná pravidla, rodičovský dohled a pevnost.

OBRANNÉ A RESTRIKTIVNÍ POSTUPY

- Měli byste stanovit přiměřená pravidla týkající se práce s počítačem i dalších stránek života dítěte a účinně je prosazovat. Pravidla se mohou týkat doby, kdy je možné být u počítače, délky času takto stráveného času i jeho náplně.

- Naučte se s počítačem dobře pracovat a využívejte softwarových prostředků. Například spuštění operačního systému nebo určitého programu je možné chránit heslem. Software také zaznamená, kdy došlo ke spuštění počítače a jaké programy na něm běžely. K tomu poslouží třeba prohlížeč událostí ve Windows. Podmínkou je ale, aby administrátor zakázal vymazání historie. Jestli dítě nevymaže z internetového prohlížeče historii, snadno zjistíte z prohlížeče, čím se na internetu zabývalo. I vymazání historie poskytuje určitou informaci. Existují speciální softwarové aplikace umožňující například používat počítač pouze ve vymezeném čase.

- Rozumná pravidla zahrnují také zákaz posílání osobních fotografií a materiálů u vaší rodině neznámým lidem. Z tohoto hlediska představují zvýšené riziko počítače vybavené webovou kamerou. Její spuštění poskytuje neznámým lidem mnoho rizikových informací o dítěti i o vašem bytě. Webovou kameru zajistěte proto raději heslem.

- Z pochopitelných důvodů by dítě nemělo nikomu svěřovat hesla a jiné citlivé údaje. K číslům bankovních účtů, heslům apod. by se dítě vůbec nemělo dostat a neměly by ani být na pevném disku. Nejlépe je citlivá data zašifrovat nebo alespoň chránit heslem a mít je na přenosném médiu, aby byly dětem nedostupné. K tomuto účelu jsou vhodné některé flashdisky.

- Nedostupné pro dítě by samozřejmě měly být i vaše kreditní karty. Pravidelně kontrolujte položky na bankovních účtech, jestli tam nedošlo k nezvyklému úbytku peněz. Velkým rizikem pro rodinné finance jsou zejména hazardní hry na internetu.

- Malé děti by se neměly zapojovat do internetových diskuzí, protože tak často dojde k odhalení jejich totožnosti. To je pak spojeno s rizikem sexuálního nebo jiného zneužití. Ze stejného důvodu je vhodné zakázat tzv. „cookies“ (to umí většina prohlížečů). Už vůbec by se dítě nemělo scházet s neznámými lidmi, které poznalo prostřednictvím internetu. Jestliže máte dojem, že se někdo pokouší přes internet dítě zneužívat nebo vydírat, kontaktujte policii.

- S dítětem o riziku práce s počítači hovořte. Zajímejte se o jejich zkušenosti v tomto směru. Prospěje to dětem a navíc snížíte riziko, že vám dítě počítač nakazí viry a že vaši schránku zaplaví spam. Dítě varujte před otevíráním příloh e-mailů, zejména pokud přicházejí z neznámých adres (mohou být zavirované nebo obscénní). Dítě by nemělo navštěvovat rasistické stránky, pornografické stránky, stránky propagující návykové látky či hazard nebo stránky, kde se radí, jak vyrábět nebezpečné předměty, např. výbušniny. Vysvětlete dítěti, že kdo navštěvuje pornografické, hazardní nebo pornografické stránky, je tím podporuje.

- Slušné chování se týká nejen osobního kontaktu, ale i internetu. Dítě by ani v elektronické komunikaci nemělo využívat nevhodné výrazy. Na agresivní e-maily je lépe nereagovat a říci o nich rodičům.

- Počítač instalujte na místo, kde na něj rodiče vidí. Sníží se tím riziko nevhodného používání počítače (pornografie, násilné hry) a dospělí budou mít lepší přehled o množství času, který takto dítě tráví. Jestliže dítě vypne počítač právě ve chvíli, kdy rodiče vstoupili do místnosti, je to další důvod k obezřetnosti a lepšímu rodičovskému dohledu.

- U dětí je často vhodné trvat na tom, že budete mít přístup k jejich internetové poště. Podle jedné studie tuto možnost využívá 39 % amerických rodičů.

- Dítě by také mělo vědět, že zákony platí i ve vztahu k internetu. Posílání ilegálního materiálu nebo porušování autorských práv může způsobit problémy dětem i rodičům. Ve Spojených státech amerických byl například pokutován otec, jehož nezletilý syn zkopíroval obličej jisté ženy do obrázku s obscénním obsahem.

- Možná se pod tlakem problémů rozhodnete k tak radikálnímu kroku, jako je zcela zablokovat přístup k internetu nebo odnést počítač známým. V tom případě je lépe, když v době, kdy se to dítě dozví, je v bytě přítomen další dospělý. Sníží se tak riziko agresivního jednání a budete v silnější pozici i psychologicky. Pak lze vyjednávat o podmínkách a pravidlech, na kterých trváte. V případě nekontrolované agrese u adolescenta nebo mladého dospělého může být někdy bezpečnější zavolat policii. Slabost a ústupnost rodičů situaci jen zhoršují.

NABÍZENÍ LEPŠÍCH MOŽNOSTÍ

- Motivujte dítě ke zdravému životu. Můžete například argumentovat, že je příliš dobré a chytré na to, aby bylo služebníčkem internetových manipulátorů a že svůj čas může využít mnohem lépe a příjemněji.

- Dbejte na to, aby mělo dítě přiměřeně spánku. Dostatek spánku zvyšuje duševní výkonnost, zlepšuje školní prospěch a snižuje riziko úrazů.

- Duševní výkonnost během dopoledne zvyšuje i vhodná snídaně a dostatečný příjem tekutin během dne, na duševní výkonnost působí naopak nepříznivě nadměrný stres.

- Pomáhejte rozvíjet dobré zájmy dítěte. Uvažujte o lepších možnostech, než je bombardování domorodců v nějaké počítačové hře. Způsob života dítěte by měl být vyvážený. Předcházejte také nudě. Kvalitní zálibou není televize, protože ta s sebou přináší podobná rizika (dlouhé sezení, násilí, reklama alkoholu a hazardu).

- Schellenberg (2) uvádí, že studium a nácvik vokální i instrumentální hudby vedly k měřitelnému zvýšení inteligentního kvocientu a studium dramatického umění k sociálně přizpůsobenějšímu chování.

- Dostatek pohybu je důležitý pro všechny děti. Zvláště důležitý je ale pro hyperaktivní a poruchami pozornosti. A právě ty jsou nadměrným zaujetím počítači a internetem více ohroženi než běžná populace. Zdravým pohybem se ovšem nemíní vrcholový sport, protože ten s sebou přináší zdravotní i psychologická rizika.

- Jestliže umíte nějakou relaxační techniku (jógovou relaxaci, autogenní trénink atd.), dítě ji naučte. Mírní se tak stres a zlepšuje sebeovládání u dětí i dospělých.

- Stres mírní i smích. Společný smích, legrace a společné příjemné zážitky navíc posilují vztahy dítěte a rodičů.

- Prospívá „tvrdá láska“, tedy dávat najevo zájem a vřelost, ale také projevit obavy, upozornit na problémy a trvat na změně. Dítě, které se chová rozumně, je správně pochválit nebo vhodně odměnit.

- Pomozte dítěti najít vhodnou společnost. Vhodnou společností jste především vy. Čas strávený s dítětem snižuje riziko problémů s počítači a riziko návykových nemocí. Je

také možné, abyste společně s dítětem prohlíželi internet – můžete dítěti například ukázat bezpečné stránky, které vás zaujaly, nebo diskutovat o tom, co si právě vidíte.

• Spolupracujte v rámci rodiny. I rozvedení rodiče by měli ve vlastním zájmu i v zájmu dítěte při výchově spolupracovat. Potřebná je také spolupráce v rámci širší rodiny, například s prarodiči dítěte i s dalšími dospělými. To pomáhá vytvářet pro děti bezpečnější prostředí nejen ve vztahu k internetu.

• Rodiče by měli pro dítě v nesnázích vyhledat včasnou psychologickou nebo další odbornou pomoc. Někdy nadměrné a nevhodné používání počítače souvisí s jinými duševními problémy. To může obvykle posoudit až odborník. V krizi je užitečné využívat i služby telefonické pomoci (např. telefonní číslo 284 016 666 po celých 24 hodin).

• To, že sami žijete relativně zdravě a že máte dobré zájmy, nemusí v prevenci vždy stačit. Je to ale výhoda.

LITERATURA

1. Nešpor K, Csémy L. Zdravotní rizika počítačových her a videoher. Čes a slov psychiatrie 2007; 103: 246–250. Volně dostupné na www.drnespor.eu.
2. Schellenberg EG. Music lessons enhance IQ. Psychol Sci 2004; 15(8): 511–514.
3. Nešpor K. Počítače a zdraví. Praha: Ben 1999; 96.

Zprávy

JAK SE HLÁSIT NA VZDĚLÁVACÍ AKCE IPVZ

Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví nabízí vzdělávací akce:

- specializační kurzy a stáže (v rámci specializačního vzdělávání k atestaci),
- kontinuální/celoživotní kurzy a stáže (doplňování a inovace poznatků).

Vzdělávací akce mají dvojí zaměření: spíše teoretické akce se týkají kurzů, seminářů, workshopů aj. a praktická výuka je realizována formou stáží na akreditovaných klinických pracovištích kateder IPVZ, popř. v jiných, smluvních zdravotnických zařízeních.

Akce specializačního vzdělávání jsou určeny především pro uchazeče o atestaci, ale v případě volné kapacity jsou přístupné i ostatním zájemcům. Akce kontinuálního vzdělávání jsou přístupné jak uchazečům o atestaci, tak i kvalifikovaným odborníkům. Nově jsou nabízeny akreditované kvalifikační kurzy a certifikované kurzy, na něž získal Institut akreditaci Ministerstva zdravotnictví ČR.

Účastníkům kurzů a stáží v rámci kontinuálního/celoživotního vzdělávání lékařů, zubních lékařů a farmaceutů bude vydáno potvrzení s příslušným počtem kreditů nebo certifikát v souladu s příslušnými stavovskými předpisy. Nelékařským pracovníkům bude vystaveno potvrzení s počtem kreditů v souladu s vyhláškou č. 321/2008 Sb. Účastníci kurzů a stáží obdrží též daňový doklad.

Zájemci o vzdělávací akce se hlásí: elektronickou cestou na adresu (před 1. přihlášením na vzdělávací akci je nutné se zaregistrovat. Na e-mailovou adresu, uvedenou při registraci, budou zaslány přihlašovací údaje. Tyto údaje používá zájemce o vzdělávací akce při každém dalším přihlášení do systému) na e-mail: prihlasky@ipvz.cz.

Další informace obdržíte na studijním oddělení IPVZ, Budějovická 15, 140 00 Praha 4, na telefonu 261 092 s provolbou linek 443, 455, 458, 447, 454, 457.

Přihlášky zasílejte **nejpozději 1 měsíc před zahájením akce**.

Upozorňujeme, že při **pozdějším zaslání přihlášky nebude možné garantovat ubytování**.

Při velkém počtu zájemců se provádí výběr dle pořadí došlých přihlášek a zájemci, kteří nebyli pozváni, budou přednostně zařazeni do kurzu/stáže v dalším termínu. Na www.ipvz.cz jsou uvedeny informace o nabídkách volných akcí pro nejbližší období. Aktuální výše účastnického poplatku a způsob platby jsou uvedeny v pozvánce.

Zájemci o odborné stáže, u kterých není uveden konkrétní termín, kontaktují nejdříve příslušnou instruktorku, studijní oddělení IPVZ, Praha 4, Budějovická 15. Požadovaný termín se školitelem dohodne instruktorka a sdělí jej zájemci o stáž.

Zařazení k atestaci lékařů, zubních lékařů, farmaceutů a nelékařských povolání

Přihlášky k atestacím se zasílají na adresu:

Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví – studijní oddělení
Ruská 85, 100 05 Praha 10
ve dvou termínech:

- na jarní termín do 15. ledna,
- na podzimní termín do 30. června.

Přihlášky k atestaci obdržíte na studijním oddělení IPVZ nebo u pracovníků oddělení vzdělávání ve zdravotnických zařízeních. Nedostatečně vyplněná přihláška bude vrácena.

Přihlášky pro nelékařská povolání jsou k dispozici na www.ipvz.cz ke stažení.

Podmínkou pro přistoupení k atestaci je povinné absolvování kurzu Lékařská první pomoc – pro lékaře, zubní lékaře a pro ostatní uchazeče absolvo-

vání kurzu Neodkladná první pomoc (farmaceuti, nelékařská povolání) a dále semináře Základy zdravotnické legislativy.

Termíny a místa konání kurzů Lékařská první pomoc/Neodkladná první pomoc lze najít pod Katedrou urgentní medicíny a medicíny katastrof a seminář Základy zdravotnické legislativy pod Školou veřejného zdravotnictví. Pro farmaceuty pořádá seminář Základy zdravotnické legislativy Katedra lékárenství a seminář Základy zdravotnické a lékové legislativy Katedra farmaceutické technologie a kontroly léčiv.

Podmínkou pro přistoupení k atestaci může být rovněž absolvování specializačních kurzů, stáží, písemných testů, které jsou uvedeny v příslušných vzdělávacích programech.

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Vzdělávací programy a další podmínky získávání a uznávání způsobilosti k výkonu zdravotnického povolání lékaře, zubního lékaře, farmaceuta a ostatních nelékařských profesí v České republice (zákon č. 95/2004 Sb. a zákon č. 96/2004 Sb.) jsou uvedeny na www.ipvz.cz.

Kontaktní osoby:

specializace lékařů, zubních lékařů, farmaceutů

Mgr. E. Drášilová – linka 315, e-mail: drasilova@ipvz.cz

L. Votrubová – linka 317, e-mail: votrubova@ipvz.cz

specializace pracovníků nelékařských povolání

E. Sabudková – linka 331, e-mail: sabudkova@ipvz.cz

akreditované kvalifikační kurzy pro nelékařská povolání

J. Kubová, DiS. – linka 248, e-mail: kubova@ipvz.cz

všeobecné informace Help line 602 590 540

teš

Abstrakta

První desetiletí PET v důkazech

Nemocnice Na Homolce, Praha, 4. září 2009

Předkládáme přehled abstrakt odborného symposia při příležitosti 10. výročí existence pozitronové emisní tomografie v České republice, jehož cílem je přiblížit výsledky prací, které vznikly díky existenci pracoviště, byly publikovány v mezinárodních časopisech a lze je považovat za důkazy nepostradatelnosti PET vyšetření v moderní diagnostice.

*doc. MUDr. Otakar Bělohávek, CSc.
e-mail: otakar.belohlavek@homolka.cz*

Otakar Bělohávek
10 let rozvoje PET centra
PET centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Jako výsledek úspěšné spolupráce Nemocnice Na Homolce, Ústavu jaderného výzkumu Řež, a.s. a Mezinárodní agentury pro atomovou energii bylo 25. srpna 1999 v České republice poprvé provedeno PET vyšetření. První dva roky provozu byly zcela závislé na existenci výroby fludeoxyglukózy (FDG) v Ústavu jaderné fyziky Akademie věd ČR (ÚJF) – radiofarmaka, bez kterého by nebylo možno PET provádět. Po čtyřech letech přibyl k jediné PET kameře výkonný hybridní PET/CT skener a 3. června 2003 tak mohlo být provedeno první hybridní PET/CT vyšetření v České republice. Po necelých 10 letech provozu byl původní PET skener nahrazen nejmodernějším PET/CT s vysokou citlivostí a rozlišením, na kterém byl zahájen provoz 5. února 2009. Díky rozšiřující se produkci ÚJF bylo 23. května 2005 na pracovišti poprvé v České republice provedeno PET vyšetření kostního obratu s pomocí fluoridu sodného (NaF) a 11. října 2006 PET vyšetření mitotické aktivity značeným derivátem thymidinu (FLT). Z rakouského Lince byla 10. září 2008 poprvé do České republiky dovezena F-DOPA pro zobrazení neuroektodermových nádorů. Vedle dvou PET/CT skenerů má pracoviště k dispozici scintigrafickou kameru SPECT (vše od firmy Siemens) a k oddělení náleží jedna z největších imunanalytických laboratoří v České republice.

V průběhu let díky existenci plné úhrady výkonu ze zdravotního pojištění postupně narůstaly počty PET vyšetření až na hodnotu 6300 ročně s celkovým počtem přes 42 000 za 10 let. Pracoviště se tak řadí k největším v Evropě a v České republice ještě dnes zajišťuje kolem 40 % všech PET vyšetření. Nadregionální charakter pracoviště dokládají indikace k vyšetřením od více než 4500 různých lékařů (cca 2 noví lékaři denně), což je spojeno s konzultační činností v nemalém objemu.

K dalšímu šíření informací o metodě a o vlastních výsledcích přispěla vystoupení pracovníků na více než 350 seminářích a kongresech a publikování více než 100 fulltextových sdělení, z toho 16 v zahraničních časopisech s impakt faktorem. Část publikací vznikla spontánně díky zájmu pracovníků porovnat své výsledky s jinými metodami a literárními údaji, část vznikla v rámci řešení šesti grantových projektů IGA MZ a dvou period Centra neuropsychiatrických studií. Pracoviště bylo zapojeno do osmi klinických hodnocení.

Od vzniku pracoviště je k dispozici informační systém od firmy Janiga Labs, s.r.o., který byl na pracovišti v průběhu let zdokonalen od prosté evidence vyšetření a podpory psaní nálezů až po sofistikovaný, z části vlastní systém podporující evidenci, plánování a on-line řízení provozu. Počínaje prvním PET vyšetřením jsou na pracovišti k dispozici digitálně archivované obrazové studie, umožňující jak porovnání vývoje onemocnění u individuálního pacienta, tak i rozsáhlé retrospektivní analýzy dat.

Pracoviště si zajistilo výchovu vlastních odborníků, jejichž počet se zdvojnásobil; přijalo stovky pracovních návštěv a stážístů z České republiky a desítek zemí celého světa. Bezpochyby tak napomohlo rozvoji PET diagnostiky, a to nejen v České republice.

Tradičně velká pozornost je věnována radiační ochraně personálu. Se zvyšováním množství zpracovávané aktivity bylo nezbytné vyvinout vhodné stínění, které v té době ještě nebylo komerčně dostupné. Vývoje se ujala firma Variotec s.r.o.

Jako důkaz kvality slouží od roku 2004 certifikát DNV dle ISO 9001:2000 a od roku 2005 mezinárodní akreditace JCI. Hodnocení pacientů, resp. odesílajících lékařů dosahuje průměrné známky 1,0–1,2, resp. 1,1–1,3 (školní klasifikace). Průměr zhoršuje jen parametr délky čekání na vyšetření (2,2, resp. 1,9) jako důsledek převisu zájmu o vyšetření při limitační úhrady ze zdravotního pojištění.

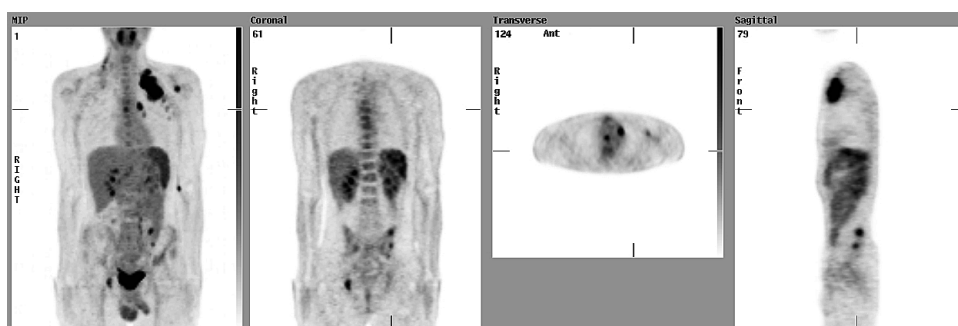
Edita Kabíčková
**PET a PET/CT u Hodgkinovy choroby dětí
a dospívajících**

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Léčba Hodgkinovy choroby (HD) prodělala v posledních 20 letech obrovský pokrok. Díky moderně koncipovaným protokolům dnes vyléčíme více než 95 % nemocných. Základem léčby je kombinovaná chemoterapie, její intenzita a délka závisí především na rozsahu onemocnění. V průběhu 80. let minulého století se objevily první informace o vysokém procentu pozdních léčebných následků u dětí po úspěšné léčbě HD. Riziko vzniku sekundárních nádorů bylo po 10 letech po úspěšné léčbě HD 5–10× vyšší než u ostatní populace. Cílem současné léčby je proto nejen zlikvidovat nádor a zvýšit šanci na trvalé vyléčení, ale současně snížit riziko závažných pozdních léčebných komplikací.

PET se v klinické praxi používá od poloviny 90. let, umožňuje funkční vyšetření metabolismu nádorových buněk, má vyšší senzitivitu než běžně používané CT a MRI vyšetření, která zobrazují poměry anatomické. Význam FDG-PET v diagnostice a léčbě dětských nádorů zatím definován nebyl, příčinou je především nízká incidence dětských nádorů. Cílem této studie bylo posoudit možnosti klinického využití FDG-PET v předléčebném stagingu dětí a dospívajících s Hodgkinovým lymfomem.

V období 2001–2005 jsme do studie prospektivně zařadili celkem 55 dětí a dospívajících s HD ve věku 4–19 let, u kterých jsme před léčbou provedli kompletní staging včetně PET vyšetření. U každého pacienta jsme hodnotili celkem 15 oblastí (12 uzlinových, postižení sleziny, plic a kostní dřeviny/skeletu). Výsledky PET vyšetření jsme porovnali s výsledky konvenčních zobrazovacích metod, histologickými nálezy a následným průběhem onemocnění.



Obr. 1. Osmnáctiletý pacient s HD měl podle CT a UZ vyšetření postižené uzliny vpravo na krku, vlevo periklavikulárně a axilárně, infiltrovanou slezinu (stadium III S). PET zobrazila další ložiska v mediastinu, v pravém plicním hilu a víceložiskové postižení skeletu (obratle, pánev) a správně zvýšila klinické stadium na IV S.

Porovnali jsme výsledky 61 vyšetření a zhodnotili 887/915 oblastí (97 %). Pro vysokou FDG akumulaci v tukové tkáni, GIT, močovodech nebylo možné přesně zhodnotit 28 z 915 oblastí (3 %). PET byla ve shodě s klasickým stagingem v 96 % oblastí (851/915). Ve zbývajících 36 oblastech byly nálezy rozdílné (PET nálezy byly 30× správně pozitivní, 3× správně negativní, 3× falešně negativní).

Při hodnocení rozsahu onemocnění léčby byly nálezy běžných zobrazovacích metod a PET shodné u 50 z 61 vyšetření (82 %). PET vyšetření odhalilo 30 nových ložisek lymfomu (24 uzlinových, 6 ložisek v kostní dřeni) a správně zvýšilo stadium onemocnění u sedmi dětí (obr. 1). U dvou dětí PET správně snížila stadium onemocnění, když vyloučila přítomnost lymfomu v hyperplastických krčních uzlinách. Pouze u dvou vyšetření (3 %) byla PET falešně negativní, když nezobrazila drobné plicní metastázy, prokázané při CT vyšetření. Přehledné výsledky uvádí tabulka 1.

vaných 13 měsíců před FDG-PET (skupina PRIM), kteří dále absolvovali komplexní onkologickou léčbu a dále na skupinu 25 pacientů s 57 metastázami léčenými Leksellovým gama-nožem (LGN) v průměru 7,5 měsíce před FDG-PET (skupina META).

FDG-PET v obou skupinách pacientů detekoval recidivu neoplazie s menší citlivostí než MRI (63 % vs. 96 % u skupiny PRIM a 75 % vs. 100 % u skupiny META). Naopak specificita FDG-PET byla vyšší než MRI (83 % vs. 50 % u skupiny PRIM a 94 % vs. 65 % u skupiny META).

S ohledem na tento výsledek byla provedena analýza výsledků FDG-PET u pozitivních nebo nejednoznačných MRI nálezů. Ve skupině PRIM u MRI pozitivních pacientů současná pozitivita FDG-PET představovala přítomnost vysokostupňového gliomu ve 100 % případech. Naopak negativní FDG-PET představoval v 36 % radionekrózu, v 21 % nízkostupňový a ve 43 % vysokostupňový gliom. Ve skupině META

Tab. 1. Porovnání standardních zobrazovacích metod a PET při hodnocení rozsahu onemocnění

	Standardní staging			FDG-PET		
	senzitivita %	specificita %	přesnost %	senzitivita %	specificita %	přesnost %
postižení lymfatických uzlin	88	99	96	100	100	100
postižení orgánů	80	100	97	90	100	98
stanovení klinického stadia	88	60	85	97	100	98

Tato první prospektivní studie prokázala, že FDG-PET je zobrazovací metoda s velkým diagnostickým potenciálem, která je schopna zrychlit a zpřesnit diagnostiku HD v dětském věku. PET vyšetření v kombinaci s CT plic lze doporučit jako první metodu pro stanovení rozsahu onemocnění u dětí a dospívajících s Hodgkinovou chorobou. Výsledky jsme publikovali v Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33 (6): 1025–1031.

Práce vznikla za finanční podpory IGA MZ ČR (grant č. NS/9997-4) a VZ FNM 2005.

Otakar Bělohávek
PET u mozkových tumorů
 PET centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

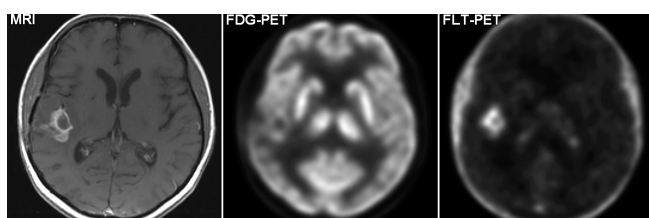
Časně odlišení viabilní neoplazie od radionekrózy a pooperačních změn po léčbě mozkových tumorů stále představuje klinický problém, a to i s použitím moderních radiodiagnostických metod (MRI). V této situaci byla v minulosti zkoumána přídatná hodnota FDG-PET.

Zaměřili jsme se na vyhodnocení skupiny 29 pacientů s primárními tumory mozku různého stupně malignity opero-

u MRI pozitivních pacientů současná pozitivita FDG-PET zvyšovala pravděpodobnost přítomnosti viabilní neoplazie z 32 % na 100 % a negativita FDG-PET snižovala tuto pravděpodobnost na 11 %.

Souhrnem lze říci, že ani MRI, ani FDG-PET není sama o sobě dostatečně spolehlivou metodou. MRI lze vzhledem k vysoké citlivosti doporučit jako metodu první volby pro sledování pacientů po léčbě primárních i sekundárních mozkových nádorů. Případná pozitivita MRI však nutně neznamená recidivu. V této situaci může pomoci FDG-PET, který, je-li pozitivní, recidivu s vysokou pravděpodobností potvrzuje. Je-li negativní, tak pouze snižuje její pravděpodobnost, avšak vyloučit ji nemůže.

Tyto výsledky byly publikovány v Nucl Med Rev Cent East Eur. 2002; 5(2): 127–130 a v Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003; 30(1): 96–100. Během 7–10 let, které už uběhly od vyšetření zkoumaných pacientů, došlo k významnému pokroku v zobrazovací technice. Jednak se stala rutinně dostupnou fúze PET s MRI, jednak instalací nejmodernějšího PET/CT skeneru na přelomu letošního roku došlo k výraznému zlepšení prostorové rozlišovací schopnosti PET ze 7,5 na 2,5 mm (FWHM). Lze očekávat, že oba tyto faktory zřetelně zvýší citlivost FDG-PET zachytit neoplazii. Přesto se však FDG jeví jako suboptimální radiofarmakum pro diagnostiku mozkových tumorů, protože se fyziologicky intenzivně akumuluje v šedé



Obr. 2. Recidiva glioblastomu

kůře mozkové a v mnoha případech nelze diferencovat viabilní neoplazii od fyziologické akumulace. Tyto problémy by měla pomoci překonat jiná radiofarmaka. K dispozici je nyní v České republice fludeoxythymidin (FLT), který se zvýšeně akumuluje v mitoticky aktivních tkáních a nikoliv v mozku. Ve srovnání s FDG se tak dosahuje mnohem vyššího kontrastu (obr. 2). K definování, jak se nová detekční technika v kombinaci s FLT projeví na správnosti diagnostiky mozkových nádorů, bude zapotřebí studie zopakovat.

Iva Kantorová PET a PET/CT v iničiálním stagingu kolorektálního karcinomu

PET centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

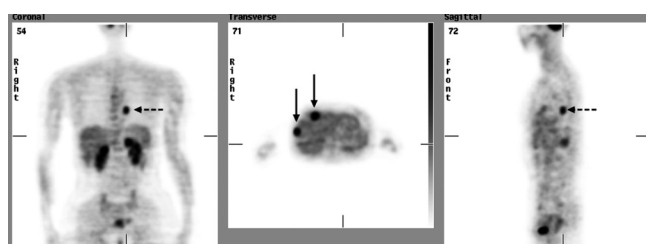
Kolorektální karcinom (CRC) je jednou z nejčastějších malignit, představuje 13–14 % všech onkologických onemocnění v České republice. Incidence tohoto typu nádoru se během 20 let zvýšila o 190 %. Pokud je kolorektální karcinom diagnostikován v časném stadiu onemocnění, je dobře léčitelný chirurgickou léčbou, s minimální morbiditou a mortalitou. Tento fakt svědčí pro nezbytnost stanovení časné diagnózy.

Přesný staging CRC je velmi důležitý pro volbu a plánování terapie. Za prvé je nutné spolehlivé posouzení rozsahu a ohraničení primárního tumoru pro stanovení resekability a za druhé zjištění přítomnosti metastatického rozsevu ovlivňujícího terapeutický postup (např. modifikace rozsahu chirurgického výkonu u pacientů s nálezem jaterních metastáz). Mnoho pacientů podstoupí sérii vyšetření standardními zobrazovacími metodami prováděnými v rámci stagingu, a přesto není rozsah onemocnění správně určen. Ultrasonografie (USG) a CT nemohou spolehlivě vyhodnotit nezhvěšené lymfatické uzliny a v některých případech odlišit maligní a benigní léze v játrech. PET s FDG umožňuje detekovat maligní tkáň díky jejich zvýšenému metabolismu glukózy.

Cílem naší práce (J Nucl Med. 2003; 44(11): 1784–1788) bylo posoudit, zda je FDG-PET ve stagingu CRC přínosná.

Pomocí FDG-PET jsme vyšetřili 39 pacientů s histologicky prokázaným CRC, kteří podstoupili předoperační staging pomocí RTG hrudníku, USG a CT. Senzitivita, specifita a přesnost byly retrospektivně vyhodnoceny porovnáním s histologickými nálezy u operovaných pacientů (37) nebo dalším klinickým sledováním. FDG-PET správně detekoval 92 % primárních nádorů, CT, resp. USG jenom 47 %, resp. 14 %. LU byly postiženy v sedmi případech. FDG-PET senzitivita, specifita a přesnost byly 29 %, 88 %, 75 %; CT a USG neodhalily žádné postižení LU. Jaterní metastázy byly přítomny v devíti případech. FDG-PET, CT a USG měly senzitivitu 78 %, 67 % a 38 %, specifitu 96 %, 92 % a 88 % a přesnost 91 %, 85 % a 76 %. U jedenácti pacientů (28 %) FDG-PET odhalil další léze: čtyři ze sedmi vysoce suspektních z neoplazie byly verifikovány jako maligní, jedna jako benigní a dvě nebyly v době publikace objasněny. Hladina tumor-markerů (TM) CEA, resp. CA 19-9 byla zvýšena pouze v 32 %, resp. 8 % případů. FDG-PET změnila léčebnou modalitu u 8 % a rozsah chirurgického výkonu u 13 % pacientů. Celkově změnila FDG-PET léčbu u 15 % pacientů.

Jak vyplývá z našich výsledků, FDG-PET je nejlepší metodou pro staging kolorektálního karcinomu, i přes vysoký počet



Obr. 3. Generalizace CRC do jater a plic

falešně negativních PET nálezů u postižení lymfatických uzlin. Jedna z hlavních předností FDG-PET jako modality používané ve stagingu maligních onemocnění je právě schopnost detekce vzdálených metastáz (obr. 3). Za optimální považujeme provedení hybridního PET/CT vyšetření, které kombinuje výhody anatomického (CT) a funkčního (PET) zobrazení – umožňuje bližší specifikaci a přesnější anatomickou lokalizaci nálezu, což vede k významnému zlepšení předoperačního stagingu a zároveň posouzení možnosti resekce. Jednoznačný přínos PET/CT je v diagnostice miliárního metastatického postižení plic, který je pod detekční schopností PET systému.

Zařazení FDG-PET, resp. PET/CT do vyšetřovacího algoritmu u pacientů s CRC vede ke změně a zlepšení terapeutického postupu, k redukci morbidity následkem rozsáhlých chirurgických výkonů i k podstatné úspoře nákladů. FDG-PET/CT by mělo být provedeno jako první stagingové vyšetření hned po verifikaci CRC.

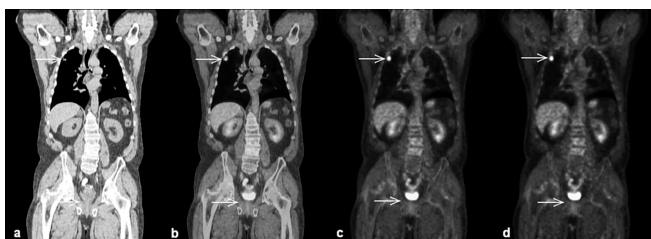
Jana Votrubová PET a PET/CT v diagnostice recidivy kolorektálního karcinomu

PET centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Zvýšený metabolismus glukózy ve většině buněk primárního a sekundárního karcinomu tlustého střeva je dobře využitelný pro vyšetření postižených pacientů pozitronovou emisní tomografií (PET) pomocí radiofarmaka fludeoxyglukózy (FDG). Diagnostika recidivy kolorektálního karcinomu (CRC) pomocí FDG-PET je dle dnešní medicíny založená na důkazech zařazena do skupiny indikací vhodných pro toto metabolické vyšetření. Hybridní vyšetřovací modalita kombinující PET s počítačovou tomografií (CT) zvyšuje na podkladě přidané morfologicko-anatomické informace specifitu a celkovou přesnost velmi senzitivního funkčního vyšetření PET.

V naší retrospektivní studii zabývající se srovnáním výsledků FDG-PET a FDG-PET/CT v diagnostice suspektní recidivy CRC u 84 pacientů jsme správně diagnostikovali 40 ze 45 pacientů s prokázanou recidivou. Ve vyhledávání neoplazie jsme dosáhli senzitivity, specifity a celkové přesnosti 80 %, 69 % a 75 % při hodnocení samotné FDG-PET části hybridního vyšetření a 89 %, 92 % a 90 % při komplexní analýze FDG-PET/CT vyšetření. K významně vyšší specifitě hybridního vyšetření přispěl morfologicko-anatomický korelát k ložiskům vysoké akumulace radiofarmaka na CT skenech. Správně byla hodnocena:

- zvýšená akumulace FDG v místech odpovídajících fyziologicky vyššímu metabolismu glukózy, např. v Bauhinově chlopní;
- zvýšená akumulace FDG v zánětlivých lézích, např. v abscesu, píštěli, bronchopneumonii;
- zvýšená akumulace radiofarmaka, respektive falešný obraz zvýšené akumulace FDG vzniklý jako korekční artefakt na podkladě použití CT transmisních skenů pro korekci atenuace anihilačního záření, např. v místě nahromadění vysoce denzní kontrastní látky v klíčcích střevních.



Obr. 4. Stav po amputaci rekta pro CRC
Morfologicky nespecifické ložisko v pravém horním plicním laloku a zesílení dna pánevního vpravo (a). Zvýšený metabolismus glukózy v plicním nodulu vzbuzuje podezření na viabilní neoplazii. Naopak nezvýšený metabolismus glukózy v pánvi potvrzuje fibrózu (b–d).

Nevýznamně vyšší senzitivitu dosáhlo FDG-PET/CT díky zobrazení drobných plicních a jaterních metastáz na CT skelech, které byly velikostí pod hranicí prostorové rozlišovací schopnosti PET.

Jedinečné výsledky prokázalo FDG-PET/CT v hodnocení preskrální recidivy CRC (v naší sestavě 100% senzitivita i specifita), kde byl morfologický CT obraz pooperačních a poiradiačních fibrózních změn neodlišitelný od recidivy neoplazie (obr. 4). Naše výsledky byly publikovány v *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(7): 779–784.

Vzhledem k mohutnému rozvoji chirurgických (záchovné resekcce střeva, resekcce jaterních a plicních metastáz) i nechirurgických technik (TACE, RFA) se indikace k FDG-PET/CT rozšiřují. Hybridní vyšetření je využíváno pro ověření počtu a topografie ložisek nádoru před zvažovanými výkony a pro ověření účinnosti terapie po vlastním výkonu. Je tak možné spolehlivě odhalit pacienty vhodné pro radikální léčbu a vyčlenit pacienty s rozsáhlým nádorovým postižením pro léčbu paliativní.

Neocenitelnou výhodou FDG-PET/CT vyšetření v restagingu kolorektálního karcinomu je možnost provedení dvou vyšetření v jednom sezení, neinvazivita a standardní velký rozsah snímání od báze lební po proximální polovinu stehna (viz obrázky). Nevýhodou tohoto vyšetření je určitá radiační zátěž pacienta, která se významně snižuje použitím vysoce citlivých moderních skenerů, využitím dostupných skenovacích i rekonstrukčních algoritmů a správnou přípravou pacienta před vyšetřením.

Pavel Fencel
**PET a PET/CT pro určení
neznámé primární neoplazie**
PET centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Cílem práce bylo u nemocných odeslaných k vyšetření s diagnózou karcinomu neznámého původu (CUP) porovnat výsledky FDG-PET/CT vyšetření s klinickými daty získanými v průběhu dalšího vývoje choroby (follow-up), a stanovit tak diagnostickou správnost zobrazovací metody vyjádřenou pomocí senzitivity (Se) a specifity (Sp), a to jak při určení primární malignity, tak i v průkazu přítomnosti neoplazie vůbec a určit prognostický význam pozitivních nálezů.

Od června 2003 do června 2005 bylo hybridní metodou FDG-PET/CT vyšetřeno 190 nemocných se syndromem CUP, od kterých byla následně získána follow-up data v rozsahu postačujícím k analýze. Žádný z nemocných neprodělal v minulosti nádorové onemocnění ani mu dosud nebyla konvenčními diagnostickými postupy prokázána primární neoplazie. Indikace k vyšetření rozdělila 190 nemocných na dvě podskupiny: 82 nemocných bylo odesláno pro histologicky prokázanou metastatickou nemoc (HP), 108 pro podezření na maligní onemocnění, vyslovené na základě klinických a laboratorních nálezů (KP). Pro potřeby analýzy bylo za průkaz primární neoplazie považováno její následné histologic-

ké ověření při operaci či autopsii. Za nepřítomnost neoplazie bylo považováno další sledování pacientů v průměrné délce 5 měsíců bez dalšího doložení přítomnosti neoplazie. V případě určení primární neoplazie jinde, než byla nakonec prokázána, byl nález považován jak za falešně pozitivní, tak i za falešně negativní (čtyři případy).

Pro průkaz primární neoplazie byla Se 62,0 % a Sp 81,9 % a pro průkaz přítomnosti neoplazie vůbec byla Se 93,6 % a Sp 85,7 %. Mezi skupinami HP a KP nemocných nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v Se ($p = 0,228$) ani ve Sp ($p = 0,103$). Rozdíl nebyl nalezen ani mezi osobami vyšetřeny FDG-PET/CT po podání kontrastní látky nitrožilně a osobami vyšetřeny bez jejího podání, a to jak v Se ($p = 0,953$), tak Sp ($p = 0,229$). Celkové přežívání nemocných ve skupině HP a KP se nelišilo ($p = 0,77$). Statistiky výrazně kratší přežívání ($p = 0,00001$) bylo prokázáno u osob alespoň jedním hypermetabolickým ložiskem oproti osobám s negativním FDG-PET/CT nálezem, a to i při oddělené analýze pro HP nemocné ($p = 0,0279$) a KP nemocné ($p = 0,0001$). Naše výsledky byly publikovány v *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1783–1792.

FDG-PET/CT je přínosná metoda k průkazu přítomnosti neoplazie i tam, kde selhaly ostatní zobrazovací metody. Lze tedy hypotetizovat, že případné nasazení FDG-PET/CT jako vyšetření první volby by přineslo zkrácení diagnostického procesu a úsporu nákladů vynaložených na jiná vyšetření. Ani kombinace metabolické informace (FDG-PET) s informací anatomickou (CT) však nedokáže identifikovat primární neoplazii se spolehlivostí, kterou vykazuje vyšetření histologické. Naše výsledky jsou poplatné první generaci PET/CT skenerů. Současné nejmodernější skenery vykazují téměř izotropní CT zobrazení a výrazně vyšší citlivost i prostorové rozlišení PET zobrazení. Lze proto předpokládat zvýšení celkové správnosti vyšetření. Zajímavým vedlejším výstupem práce je nález signifikantně delšího přežívání pacientů, u kterých nebylo nalezeno hypermetabolické ložisko, a to bez ohledu na to, zda patří do skupiny HP nebo KP.

Otakar Bělohávek
**PET a PET/CT při iniciálním stagingu
karcinomu prsu**

PET centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Na příkladu karcinomu prsu je prezentována rozvaha o využití PET/CT při vstupním stagingu nádorového onemocnění, která byla publikována formou editorialem v *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(3): 472–474.

Volba optimální strategie protinádorové léčby závisí u většiny typů maligních nádorů především na znalosti rozsahu onemocnění. FDG-PET a především PET/CT má velmi silný potenciál odhalit postižení lymfatických uzlin (i když ne s dostatečnou citlivostí, aby nahradil histologickou exploraci sentinelové uzliny) a především identifikovat přítomnost vzdálených metastáz. Přesto tato metoda zatím není uváděna v guidelines European Society for Medical Oncology 2007, kde se doporučuje u pacientek s vyšším rizikem vzdálených metastáz karcinomu prsu doplnit jen RTG hrudníku, USG břicha a scintigrafii skeletu; čili na jednu stranu levné a dobře dostupné, na druhou stranu poměrně málo výtěžné zobrazovací metody. Moderní literatura přináší rozdílné zprávy o významu FDG-PET/CT pro vstupní staging tohoto onemocnění. Existují práce, u kterých FDG-PET/CT zvýšilo stage onemocnění v sotva 10 %, a naopak práce, kde metoda zvýšila stage ve 34 % případů. Hlavní příčinou velkých rozdílů je třeba hledat v rozdílných vzorcích zkoumané populace. Pokud se pacientky účastní fungujícího screeningu, lze předpokládat záchyt karcinomu v časných stádiích a tedy málo pravděpodobnost, že FDG-PET/CT odhalí vzdálenou metastázu. Naopak v populaci se zanedbaným screeningem



Obr. 5. Hypermetabolická mediastinální uzlina o rozměrech kolem 6 mm

se vyskytují mnohem častěji pokročilé formy onemocnění a přínos metody je tak podstatně vyšší.

Otázka zní, zdali je 10% riziko podhodnocení rozsahu onemocnění a neadekvátní léčby nízké nebo vysoké? Odpověď na tuto otázku leží mimo medicínu a je třeba na ni hledat odpověď v socio-ekonomickém kontextu. Nejlépe dokáže odpovědět každý sám v okamžiku stanovení diagnózy, zdali je schopen a ochoten zaplatit několik desítek tisíc Kč za vyšetření a zvýšit si tak šanci na přežití díky efektivnější léčbě či nikoliv. Analogicky v podmínkách zdravotního pojištění či připojištění, lze přeneseně oslovit skupinu pojištěnců, zdali je schopna a ochotna platit větší pojistné. Po desetiletí vlastních zkušeností s metodou mohu sám za sebe odpovědět, že rozhodně ano snad s výjimkou karcinomu *in situ*. Velký potenciál FDG-PET/CT pro staging je ilustrován na obrázku hypermetabolické mediastinální uzliny o zcela fyziologických rozměrech kolem 6 mm, která nejen, že nemůže být detekována při RTG hrudníku doporučeném v guidelines, ale ani nemůže být označena za patologickou při samostatném CT vyšetření (obr. 5).

Jiří Kubeš, Ján Kalinovský

PET a PET/CT pro plánování radioterapie

Ústav radiační onkologie, Fakultní nemocnice Na Bulovce, Praha

Vyšetření PET/CT umožňuje porovnat morfolologii a metabolismus tkání, a tím přesněji určit staging onemocnění. U nádorů plic pomáhá upřesnit rozsah uzlinového postižení a výskyt vzdálených metastáz. Cílem vyšetření před zahájením radioterapie je definování rozsahu onemocnění, a tím umožnění eskalace dávky na nádor u pacientů vhodných pro radikální léčbu. Přednáška prezentuje zkušenosti s využitím PET/CT při plánování radioterapie v Ústavu radiační onkologie Fakultní nemocnice Na Bulovce (FNB) v souladu s doporučením publikovaným v *Radiother Oncol.* 2009; 91(1): 85–94, na kterém se autorsky podílelo i PET centrum Nemocnice Na Homolce (NNH).

Pro naše pacienty máme v omezené míře k dispozici vyšetření PET/CT v NNH od roku 2006. Od roku 2008 je k dispozici varianta vyšetření se stanovením tzv. Gross Tumor Volume (GTV). Lokalizace a konturace GTV se provádí přímo do skenů PET/CT diagnostikem v NNH. Data jsou následně elektronicky přenesena do plánovacího systému ve FNB. Radioterapii provádíme na GTV + lem cca 1,5 cm, tj. na tzv. Clinical Target Volume (CTV) + set up margin. Doposud bylo vyšetřeno 20 pacientů s bronchogenním karcinomem, z toho šest za účelem zhodnocení radikality resekce po chirurgickém výkonu a dále v období únor až listopad 2008 bylo vyšetřeno 14 pacientů cíleně pro plánování radioterapie. U osmi pacientů bylo vyšetření před plánováním radioterapie ovlivněno podáním minimálně jedné série chemoterapie.

U čtyř pacientů (20 %) prokázalo PET/CT diseminaci onemocnění (3× skelet, 1× plíce). U dvou pacientů (10 %) došlo k „upstagingu“ pro masivnější uzlinové postižení. U čtyř pacientů (20 %) byly CT suspektní uzliny PET negativní, což bylo hodnoceno jako „downstaging“ na N0. U pěti pacientů (25 %) se staging vyšetřením PET/CT nezměnil. U pacientů po lobektomii byl u dvou pacientů negativní nález, u tří se

potvrdila suspektní recidiva, z toho u jednoho pacienta se dodatečně potvrdily metastázy do CNS, u jednoho se prokázala diseminace onemocnění.

Vyšetření PET/CT před zahájením radioterapie umožňuje zmenšením GTV a posléze PTV (Planning Target Volume) eskalaci dávky na PTV při dodržení limitů na kritické orgány. Na druhé straně lze vyloučit z pokusu o radikální léčbu pacienty s diseminovaným onemocněním. V našem souboru PET/CT změnilo strategii nebo taktiku léčby u 15 pacientů (75 %). Devíti pacientům (45 %) umožnilo eskalovat dávku nad 70 Gy na referenční izodóze. Pět pacientů (25 %) bylo na základě PET/CT vyloučeno z radikální léčby a indikováno k paliativní chemoradioterapii. Léčba nebyla ovlivněna u šesti pacientů (30 %), a to jednak z důvodu potvrzení radikality resekce ve dvou případech (10 %) a jednak z důvodu potvrzení velkého rozsahu GTV a PTV, který neumožňoval eskalovat dávku limitací střední dávky (Dmean) na plíce nebo maximální dávky (Dmax) na míchu.

Monika Jarůšková

PET a PET/CT v diagnostice horečnatých stavů

PET centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

FDG je markerem buněčného metabolismu glukózy, který v různé intenzitě probíhá ve všech buňkách těla, a není tedy markerem specifickým pouze pro nádorová onemocnění. Přítomnost hypermetabolismu glukózy je typická i pro zánětlivá postižení, a to jak infekční, tak neinfekční etiologie (hypermetabolismus glukózy vykazují nahromaděné elementy účastnící se zánětlivé reakce – lymfocyty, eozinofily, neutrofilů, žírné buňky).



Obr. 6. Vaskulitida aorty a z ní odstupujících velkých tepen

FDG-PET a PET/CT lze využít při pátrání po příčině protražovaných febrilií, při podezření na infekční komplikace v místě kloubní náhrady či cévní protězy. Mezi možné příčiny protražovaných febrilních stavů patří i systémová onemocnění pojivové tkáně. Pomocí FDG-PET lze potvrdit aktivní vaskulitidu cév velkého a středního kalibru (obr. 6) dříve, než se ve stěně cév projeví morfologické změny typické pro vaskulitidu zobrazitelné pomocí CT či MR. Vyšetření má své místo i při kontrole účinku terapie – při poklesu aktivity onemocnění dochází k normalizaci PET nálezu v cévách.

Přínos FDG-PET a PET/CT v diagnostice zánětů byl potvrzen řadou studií, jednou z nich byla i retrospektivní studie provedená v PET centru Nemocnice Na Homolce (publikováno v *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 33(8): 913–918). V této studii byla hodnocena výtěžnost metody u 124 pacientů vyšetřených pro protražované febrilie, u nichž konvenčními vyšetřovacími postupy nebyla určena diagnóza. U 67 pacientů byl PET nález negativní, metoda u této skupiny byla hodnocena jako nepřínosná pro dosažení diagnózy. U 51 z 57 pacientů s pozitivním PET nálezem se podařilo získat informace o jejich konečné diagnóze. U 17 pacientů bylo potvrzeno systémové onemocnění pojivové tkáně, u tří pacientů lymfom, u dvou nespecifický střevní zánět, u sedmi infekce cévní protězy, u dvou mykotické aneurysma, u sedmi infekce totální endoprotězy kyčelního či kolenního kloubu, u čtyř absces, u jednoho pacienta byl diagnostikován syndrom AIDS, u osmi pacientů byl PET nález falešně pozitivní. U pěti pacientů s prokázaným systémovým onemocněním pojiva bylo provedeno kontrolní vyšetření po léčbě kortikoidy a imunosupresivy. U tří došlo k normalizaci nálezu, u dvou pacientů jsme zaznamenali částečný pokles aktivity zánětu. FDG-PET a PET/CT přispělo k určení diagnózy u 84 % pacientů s pozitivním PET nálezem a u 36 % ze všech 118 hodnocených pacientů (67 + 51).

I na základě výsledků této studie lze konstatovat, že FDG-PET a PET/CT by se mělo stát součástí diferenciálně diagnostického algoritmu u pacientů, u nichž předchází konvenční vyšetřování nevedlo k určení diagnózy. Vhodné je i ke sledování aktivity onemocnění.

Miroslav Špaček

PET a PET/CT u infekce cévní protězy

II. chirurgická klinika kardiologicko-chirurgie 1. LF UK a VFN, Praha

Infekce cévní protězy je jednou z nejzávažnějších komplikací v kardiologicko-chirurgii. Standardně užívané diagnostické metody často selhávají zejména v případě nízce virulentní infekce cévní protězy. Nalezení vhodné diagnostické

dené tepenné rekonstrukci kontrastní FDG-PET/CT vyšetření pro podezření na nízce virulentní infekci cévní protězy. Analyzované parametry PET byly: vizuálně posouzená fokální a difúzní akumulace FDG (negativní – mírná – intenzivní) a poměrné hodnoty maximální objemové aktivity v oblasti cévní náhrady vztážené k referenční oblasti suprarenální aorty. K posuzovaným CT parametrům patřila transaxiální plocha infiltrátu, iritace ohraničení ložiska předpokládané infekce a přítomnost pseudoaneuryzmatu. Dále jsme provedli analýzu laboratorních hodnot CRP a počtu leukocytů v době vyšetření. Všechna data jsme porovnali se zlatým standardem: Za pozitivní byli považováni reoperovaní/pitvaní s nevhojenou protézou či její zjevnou makroskopickou infekcí bez ohledu na výsledek kultivace. Za negativní bylo u reoperovaných považováno vhojení protězy a u nereoperovaných klinicky stabilní sledování delší než 6 měsíců. Diagnostická hodnota sledovaných parametrů byla vyhodnocena pomocí logistické regrese.

Prevalence nevhojení protězy či fatálního sledování byla v souboru 57,3 % (CI_{95%}: 46,8–67,2 %). Z 55 reoperovaných/pitvaných nevhojených protéz byla kultivace negativní v 17 případech, ve 35 případech byla pozitivní, ve třech případech nebyla dostupná. Senzitivita kultivace byla 67,3 % (CI_{95%}: 52,8–79,3 %). Pro diagnostiku infekce cévní protězy se jako nejvýznamnější parametr ukázala přítomnost intenzivně fokálně zvýšené akumulace FDG; podpůrnou úlohu hrála i přítomnost iritace ohraničení infiltrátu. U žádného z ostatních sledovaných parametrů nebyla nalezena přídatná diagnostická hodnota. V tabulce 2 jsou uvedeny pravděpodobnosti přítomnosti infekce pro možné kombinace nálezů akumulace FDG a charakteru ohraničení infiltrátu.

Závěrem lze říci, že fokální akumulace FDG v PET obrazu a ohraničení infiltrátu v CT obraze jsou klíčovými diagnostickými znaky. FDG-PET/CT dává spolehlivý výsledek s chybou < 5 % u více než 75 % případů (tj., intenzivní fokální akumulace FDG s iritací okrajů infiltrátu prakticky potvrzuje infekci nebo naopak nepřítomná akumulace FDG bez iritace prakticky vylučuje infekci). U ostatních možných kombinací těchto nálezů se diagnostická spolehlivost pohybuje kolem 70–75 %.

Tab. 2. Pravděpodobnosti přítomnosti infekce pro možné kombinace nálezů akumulace FDG a charakteru ohraničení infiltrátu

Fokální akumulace FDG	Ohraničení infiltrátu	Počet protéz	Pravděpodobnost infekce	
nepřítomna	hladké	31	4,5 %	velmi nízká
mírná	hladké	9	28,2 % 30,4 %	středně nízká
nepřítomna	s iritací	1		
intenzivní	hladké	4	76,5 % 78,3 %	středně vysoká
mírná	s iritací	9		
intenzivní	s iritací	42	96,8 %	velmi vysoká
celkem	96			

ké modality je tedy stále výzvou. Cílem práce je vyhodnocení správnosti nové hybridní diagnostické modality FDG-PET/CT v této indikaci.

Sedmdesát šest pacientů, z toho 52 mužů a 24 žen, nositelů 96 cévních protéz, podstoupilo 1–33 měsíců po prove-

Projekt je řešen s podporou grantu IGA MZ ČR č. NS 10587-3 „Význam 18-FDG PET/CT v diagnostice infekce cévní protězy“ a výsledky byly publikovány v Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36(5): 850–858.

Abstrakta

2. trilaterální sympozium s mezinárodní účastí

Rožnov pod Radhoštěm, 17.–19. června 2009



Multioborové setkání, které mělo přispět k užší spolupráci mezi urgentní medicínou, traumatologií, soudním lékařstvím, policií, státním zastupitelstvím a soudy, se uskutečnilo 17.–19. června v Rožnově pod Radhoštěm. Pořadatelé tohoto 2. trilaterálního symposia byly Česká společnost pro úrazovou chirurgii ČLS JEP, Česká společnost soudního lékařství a forenzní toxikologie ČLS JEP, Traumatologické centrum a Ústav soudního lékařství FNO a PČR Správy Severomoravského kraje Ostrava. Akce proběhla pod záštitou ředitele FNO MUDr. Svatopluka Němečka, MBA, děkana ZSF OU doc. MUDr. Arnošta Martínka, CSc., hejtmana MsK ing. Jaroslava Palase, hejtmana ZK ing. Stanislava Mišáka, primátora statutárního města Ostravy ing. Petra Kajnara a ředitele PČR Správy Severomoravského kraje Ostrava plk. RNDr. Jaroslava Skříčila.

„Na místech trestného činu se pohybují zdravotníci z oblasti urgentní medicíny a následně jsou pak poškození převezeni k lékařskému ošetření k nám na traumatologii,“ uvedl doc. MUDr. Leopold Pleva, CSc., primář Traumatologického centra. „V průběhu prováděných medicínských úkonů souběžně běží i paralela forenzní, kdy orgány činné v trestním řízení musí zajistit stopy z místa činu a zabezpečit takovou zdravotnickou dokumentaci, aby bylo možné vznést obvinění proti pachateli, a to při respektování všech platných zákonů a nařízení.“ Druhý organizátor kongresu, MUDr. Igor Dvořáček, Ph.D., přednosta Ústavu soudního lékařství, k tomu dodává: „Všichni dobře víme, že v současné legislativně nepřehledné situaci vznikají často nedorozumění, a to především v přenosu informací a dat mezi zdravotníky a orgány činnými v trestním řízení. Tímto setkáním jsme chtěli docílit určité změny. Program měl za úkol stmelit rozličné odbornosti tak, abychom si vzájemně rozuměli a dovedli spolu komunikovat.“

Sympozium bylo zaměřeno především na oblast domácího násilí a dále pak na problematiku hromadných dopravních úrazů. V lékařské i sesterské sekci bylo předneseno více než čtyřicet velmi kvalitních sdělení. Přítomné zaujaly především přednášky, které rozebíraly železniční neštěstí ve Studénce z pohledu zdravotnického, ale i psychologického. Široce byly rozebírány příčiny úmrtí u dopravních nehod, stejně jako problematika polytraumat. K domácímu násilí se vyjadřovali lékaři nejen z oboru soudního lékařství a kriminalistiky, ale i dětské lékařství, psychologové a psychiatři.

Samostatný blok byl věnován profilu nového studijního oboru Společenské patologie a logistiky terénních rizikových situací. Studenti předvedli několik projektů, na kterých v průběhu studia pracovali a které se setkaly s velkým zájmem. Rovněž v sesterské sekci symposia odezněla řada velice zajímavých přednášek, a to především z pracoviště traumatologie FN Ostrava. Své místo měli i znalci z oboru silniční dopravy, kteří názorně předvedli řešení dopravních úrazů řidičů jednostopých vozidel. Na toto téma navazovala i přednáška pracovníků Škoda auto a.s. na téma výzkum dopravní bezpečnosti. V závěru nesmíme zapomenout na přednášku prof. MUDr. O. Frice, emeritního přednosta Ústavu soudního lékařství v Ženevě, na téma zkušenosti se spoluprací mezi složkami činnými v trestním řízení.

Odborná úroveň všech sdělení předčila očekávání. Lze říci, že všechny zúčastněné strany byly s touto výborně organizačně zvládnutou akcí spokojeny a nezbývá než se těšit na 3. trilaterální sympozium, které by se mělo konat v roce 2011.

MUDr. Igor Dvořáček, Ph.D., přednosta ÚSL FN Ostrava
doc. MUDr. Leopold Pleva, CSc., předseda ČSÚCH ČLS JEP
e-mail: pavla.segarova@fnspo.cz

Pleva L, Lukáč L, Jelen S.
Organizace ošetřování hromadného úrazu
Traumacentrum FN Ostrava

Hromadné úrazy jsou vždy velmi závažným organizačním problémem, a to nejen v přednemocničním ošetřování a tří-

dění zraněných, ale i v jejich rozmístování do jednotlivých spádových chirurgických pracovišť podle rozsahu a závažnosti poranění, ale i z léčebného hlediska v určení timingu ošetřování jednotlivých poranění u polytraumat. Zatímco v přednemocniční péči jsou v rámci IZS tyto nečekané situace pravidelně procvičovány v simulovaných situacích složka-

mi IZS (Hasiči, ZZS, Policie a další složky), jsou zdravotníci v nemocničních zařízeních postaveni již před plnou realitou situace, které jsou sice řešeny pomocí traumatologických plánů jednotlivých zdravotnických zařízení, ale každý hromadný úraz je jiný, a tedy i postupy v ošetřování individuální.

Autoři ve svém sdělení rozebírají dva hromadné úrazy, které byly v MsK v roce 2008 a uvádějí problematiku jednotlivých krizových situací s návrhem jejich řešení.

¹Dvořáček I, ²Valerián L, ¹Smatanová M,

¹Dokoupil M, ¹Zátoková L.

Železniční neštěstí ve Studénce

¹Ústav soudního lékařství FN Ostrava

²Policie ČR, KŘ policie St. kraje, SKPV,
odbor obecné kriminality, Ostrava

Autoři se ve sdělení zabývají železničním neštěstím ve Studénce, a to především z pohledu soudního lékařství. Jsou zmíněny problémy při identifikaci jednotlivých těl zemřelých, nastíněny jsou základní příčiny smrti zemřelých osob a dále pak je proveden širší rozbor poranění dalších cestujících. V závěru je provedeno krátké shrnutí a srovnání s tramvajovým neštěstím v Ostravě – Vřesině.

¹Vřeský B, ²Dvořáček I.

Neobvyklá identifikace mrtvého

¹Centrum plastické chirurgie a chirurgie ruky FN Ostrava

²Ústav soudního lékařství FN Ostrava

Cíl. Identifikace obětí hromadných neštěstí je prioritním úkolem pro vyšetřující složky. Využívá se identifikačních markantů, ke kterým přibývá v poslední době implantovaný cizorodý materiál, který byl použit za účelem zlepšení kosmetického image.

Metoda. Kazuistické sdělení demonstruje identifikaci ženy, která se stala obětí hromadného úrazu. Nestandardním markantem k určení totožnosti byly silikonové prsní implantáty.

Výsledky. Pokud jsou u obětí při pitevním nálezu zjištěny prsní silikonové implantáty, je možné na základě těchto identifikací, pokud však lze zjistit výrobce (eventuálně firemní zastoupení) a taktéž výrobní číslo, popřípadě velikost implantátů. I v těchto případech může postup selhat, a to v případech nedokonalé registrace (vztah operující lékař – firemní distributor v České republice).

Závěr. Identifikace obětí s nálezem prsních silikonových implantátů, kdy tyto jsou identifikovatelné a řádně registrovány může být časná, s minimální ekonomickou náročností proti jiným markantům, např. zjištění DNA, krevních skupin aj., u obětí, kde běžná identifikace selhává.

Michálková-Šálková M, Jícha J.

Železniční nehoda 8. srpna 2008 – vlaku Eurocity č. 108 „Comenius“ – Psychické působení následků nehody na zasahující jednotky policistů v urgentní fázi a jejich řešení

KŘ Policie SM kraje Ostrava

Přednáška poukazuje na psychologické faktory, kterými byli při nehodě zasazeni příslušníci Policie ČR, kteří zasahovali při nehodě v urgentní fázi, a způsoby jejich řešení prostřednictvím stálého týmu posttraumatické intervenční péče PČR. Vychází z průzkumu, který mezi zasahujícími příslušníky PČR zpracovala v rámci magisterské diplomové práce Mgr. Miroslava Michálková-Šálková a poznatků z činnosti vyšetřovacího týmu Comenius, který vede mj. JUDr. Jiří Jícha.

Guřan M, Kacr P, Čambor S, Bugoš M. Management ošetření hromadného úrazu na TC Zlín

Batova nemocnice Zlín

Autoři ve svém sdělení informují o poranění skupiny obyvatel pádem vzrostlého stromu na zastávce MHD ve Zlíně dne 22. ledna 2009 s tragickými následky.

Chronologicky je zachycen průběh záchrany obětí od pádu stromu – aktivizace integrovaného záchranného systému Zlínského kraje po převoz a předání poraněných do Trauma-centra KNTB – primární a definitivní ošetření poraněných.

V této souvislosti zmíněno i velké cvičení TRAUMA 2008, které proběhlo ve Zlíně dne 24. dubna 2008 se zaměřením právě na hromadné neštěstí – přísun a převzetí raněných do traumacentra.

V závěru pak zmíněna kazuistika všech těžce poraněných a zamýšlení se nad možnostmi managementu poraněných na místě a eventuálními možnostmi transportu do ostatních traumacenter i s možnými forenzními dopady.

Kopáček I, Ječmínek VI, Smatanová M, Dvořáček I.

Příčiny úmrtí u dopravních nehod

Traumacentrum FN Ostrava

Autoři ve své práci zhodnotili příčiny úmrtí při dopravních nehodách u pacientů přivezených na Halu urgentního příjmu FNO v letech 2004–2008. V převážné většině se jednalo o pacienty poraněné při automobilových nehodách, kdy při působení prudkého deceleračního mechanismu a vysoké energie nárazu dochází k těžkému poranění hlavně parenchymatálních orgánů dutiny hrudní a břišní, poranění CNS a mnohočetným zlomeninám. Současně jsme vyzorovali příčinnou souvislost s rozsahem a závažností poranění v závislosti na použití zádržných systémů (airbagy, pásy apod.), typem vozu a stářím vozu a nerovností střetu – např. nákladní x osobní auto. Rovněž většina nehod byla způsobena pochybením řidiče, požitím alkoholu nebo nesprávným způsobem jízdy.

Daňo J, Kováč P, Molčan M.

Polytrauma v spojení s poraněním descendentnej aorty v našom materiály

FNSP Prešov

V prednáške sa zaoberáme problematikou polytraumu v spojení s poraněním descendentnej aorty. Prezентujeme dve kazuistiky, rozoberáme postup rýchlej zdravotnej pomoci, následnej diagnostiky a liečby v podmienkach FNSP Prešov.

¹Šír M, ²Procházka V, ²Chmelová J, ¹Pleva L.

Polytrauma s poraněním oblouku aorty

¹Traumacentrum FN Ostrava

²RDG ústav FN Ostrava

V posledních letech dochází s rozvojem přednemocniční péče, diagnostických metod (angioCT) k častější diagnostice poranění aortálního oblouku v rámci polytraumatu.

Poranění oblouku aorty nejčastěji vznikají při tupých poraněních hrudníku mechanismem decelerace a komprese.

Rozvoj intervenční radiologie umožňuje ošetřit poranění oblouku aorty u polytraumatizovaných hemodynamicky stabilních pacientů méně invazivní metodou stentování.

Endovaskulární léčba poranění oblouku aorty u hemodynamicky stabilních pacientů je v současné době základní terapeutickou volbou, protože má jednoznačně nižší morbiditu

tu, mortalitu a menší počet komplikací než operační metody s náhradou aortálního oblouku.

Uvedena kazuistika polytraumatizovaného pacienta po dopravní nehodě s emergentním zavedením aortálního stentu a dále kazuistika pacienta s anomálními odstupů větví aortálního oblouku, u něhož musela být provedena náhrada oblouku poraněné aorty protézou.

Kitka M, Molčanyi T, Kňazovický M.
Pooperační komplikace po úrazoch brucha
FN Košice

Brušné poranenia predstavujú významnú časť úrazovej chirurgie okrem iného v súvislosti s nárastom tupých i penetrujúcich poranení. Významným faktom je, že počet komplikácií v pooperačnom období neklesol. Je to v súvislosti hlavne s výskytom masívnejších tupých mechanizmov pôsobiacich na brucho, ale i so zvýšeným počtom penetrujúcich poranení. Výsledkom pôsobenia vonkajších síl môžu byť mnohopočetné poranenia brušných orgánov s výskytom zvýšeného vnútrobrušného tlaku so všetkými dôsledkami. Tieto skutočnosti nám neustále potvrdzujú, že poúrazové brucho je iné ako pred obyčajným elektívnym výkonom.

Autori vo svojej prezentácii okrem základných poznatkov, rozdelenia a klasifikácií poukazujú na možné komplikácie, či už sú to klasické včasné z technickej chyby, alebo neskoršie, vyskytujúce sa v súvislosti s rozvojom patologických mechanizmov v brušnej dutine. Ileózne stavy patria do palety bežnejších pooperačných komplikácií, ale výskyt infekčných komplikácií je vždy v súvislosti so zanesením infektu kontaminovaným penetrujúcim predmetom, alebo rozliatím infekčného obsahu tráviacej rúry. Samostatnými jednotkami sú niektoré ďalšie komplikácie, ktoré priamo súvisia s úrazom brucha, ako je pankreatitída, alebo v súvislosti s celkovo ťažkým stavom ako melena, či pneumonia.

Problém zvýšeného vnútrobrušného tlaku je v popredí pri každom masívnejšom úrazovom mechanizme a hlavne pri hroziacej či rozvinutej komplikácii. V súčasnosti sa pri hroziacom či rozvinutom abdominálnom kompartment syndróme musíme venovať dôslednej diagnostike a čo najpresnejšiemu zmeraniu vnútrobrušného tlaku s cieľom ďalšieho úspešného postupu. V každom prípade pri neistom celkovom a lokálnom náleze na bruchu treba myslieť na abdominálny kompartment syndróm.

Autori rozoberajú skúsenosti a poukazujú na súčasný dnes už rutinne používaný trend ošetrovania otvoreného brucha metódou VAC. Ide o metódu s vysokou mortalitou, ale bez použitia tejto techniky by bola letalita týchto život ohrozujúcich stavov takmer istá. Výsledky potvrdzujú, že ide o pomerne časovo náročné ošetrovanie a ekonomicky náročnú metódu, ale má svoje opodstatnenie, pretože je to vždy viac ako istý letálny výsledok.

Literatúra

1. Longmire WP, Jr., Tompkins SK, Bloodhart T. Manual of Liver Surgery. New York: Springer Verlag 1981; 267 s.
2. Michek J, Pleva L, Wendsche P. Poranění organu dutiny břišní a retroperitonea. Úraz chir 2001; 9 (Suppl.): 134 s.

Doleček R, Pleva L, Cichý Z, Madeja R,
Prusenovský P, Segarová P.

Může přehnaná odezva na trauma poškodit až zahubit postižený organismus?

Traumacentrum FN Ostrava

Organismus po závažném traumatu, popálení se snaží maximálně zachovat nezbytnou homeostázu. Někdy však přehnaně reaguje na trauma a mobilizuje zbytečně své zdro-

je, čímž se může i významně poškodit. Utlumení přehnané odezvy může zlepšit průběh i prognózu postižení. Za sledování 27 různých ukazatelů během 4 týdnů po úrazu je uvedena odezva akutní fáze a klasická odezva hypothalamus – hypofýza – nadledviny. Jako příklady sledovány hladiny PTH, kortizolu, testosteronu, DHT, volného testosteronu, kalcia, Interleukinu-6, sIL-2R, T3, TSH, kyselá a alkalická fosfatáza aj. Nalezené hodnoty pak prokazují, jak se u těžce poraněných s nedostatečnou činností nadledvin (funkční?) organismus snaží o záchranu masivním vyplavením IL-6. Závažnost traumatu hodnocena pomocí ISS. Sledováno 26 mužů a žen po závažných traumatech (ISS 40 ± 6, věk 33 ± 4 roky). Uvedeny i příklady těch, kteří trauma nepřežili. Pro porovnání uvedeni nemocní po elektivní chirurgii při totální náhradě kyčelního kloubu, kde je odezva na trauma nesko-nale menší.

Fialová I.

Dopad trestného činu na kvalitu života oběti

Ústav urgentní medicíny a forenzních oborů FZS OU Ostrava

Úvod. Dopad trestného činu na kvalitu života oběti je viktimology (specialisty, kteří se zabývají problematikou obětí trestných činů) označován pojmem terciární viktimizace.

Cíl. Cílem příspěvku je ilustrovat skutečnost, že dopad trestného činu na kvalitu života oběti nemusí být přímo úměrný závažnosti trestného činu.

Metoda. Analýza kazuistiky z psychologické poradny – případ manželského páru, který přistihl zloděje ve vlastním domě.

Závěr. Emoční újmu způsobenou prožitkem viktimizace a její dopad na psychiku a chování jedince není možné podceňovat ani v těch případech, kdy nedojde k žádné majetkové újme ani k situaci, kdy je oběti vyhrožováno nebo je ohroženo její zdraví a život.

Valerián L.

Aktivní násilí proti jednotlivci páchané osobami s psychiatrickou zátěží

*Policie ČR, Krajské ředitelství policie Severomoravského kraje,
Služba kriminální policie a vyšetřování,
odbor obecné kriminality, Ostrava*

Odhalování a vyšetřování násilné trestné činnosti patří mezi jedny z nejsložitějších činností policie. Nejen proto, že objektem těchto trestných činů je lidský život a zdraví, ale zejména proto, že policie musí velmi pozorně obstarávat důkazy, později sloužící k usvědčení pachatele. Praxe však přináší momenty, kdy pachatelé takovýchto činů nemohou být postaveni před soud a spravedlivě potrestáni, neboť trestní stíhání je nepřipustné z důvodu jejich duševní poruchy či choroby. I přes řádné objasnění případu a jeho zadokumentování je vedené trestní stíhání zastaveno ve smyslu trestního řádu. Na jedné straně zde stojí osoba, která se dopustila závažného činu, usmrtila jiného a je nebezpečná jak pro společnost obecně, tak i pro sebe sama, na druhou stranu nemůže být z důvodu nepřičetnosti za své jednání odsouzena. Nabízí se otázka, jak se společnost může před takovými osobami chránit. Pro výkon trestu z důvodu absence odsuzujícího rozsudku nejsou tyto osoby způsobilé, a zdravotnická zařízení, kam s ohledem na svůj zdravotní stav patří, nejsou k pobytu s ohledem na jejich nebezpečnost přizpůsobena.

Uvedený problém se podařilo po létech vyřešit zákonem o zabezpečovací detenci, účinným od 1. ledna 2009. Na jeho základě vznikl první detenční ústav s kapacitou 48 míst, který je součástí Vazební věznice Brno. Právě zde jsou umístováni nebezpeční pachatelé s psychickými poruchami a cho-

robami, u nichž byla nařízena ústavní psychiatrická léčba, a které se právě proto nepodařilo spravedlivě odsoudit. Rozbor jednotlivých případů potvrzuje správnost přijetí tohoto zákona.

¹Berek A, ²Hojsík D, ³Valerián L.
**Mezinárodní spolupráce
v případě zavražděné osoby**

¹Speciálna kynologická ZS Slovakia
²Ústav súdneho lekárstva LF UK Bratislava
³KR PZ ČR Ostrava

Doba, v ktorej žijeme, dáva také možnosti človeku, keď už nič nie je nemožné. Práve tieto možnosti sa stávajú častokrát nebezpečným nástrojom pre jeho konanie. Existuje určitá vrstva ľudí, ktorá sa svojim počinaním dostáva nad rámec našej spoločnosti. Sú to ľudia, pre ktoré hodnoty ľudských životov nemajú žiadnu cenu. Z toho pramení, že svoje neľudské činy vykonávajú rôznymi spôsobmi utajenia, aby oddaľovali objasnenie činu. V poslednom desaťročí má počet spáchaných vražd na celom svete stúpajúcu tendenciu. Páchatelia sa usilujú zbaviť časti ľudského tela tak, aby sa nikdy nenašli, a tak zničili jeden z kľúčových dôkazov svojho skutku.

Dvořáček I, Smatanová M, Dokoupil M, Zátopková L.
Domácí násilí v soudně-lékařské praxi

Ústav soudního lékařství FN Ostrava

V krátkém sdělení je provedeno stručné soudně-lékařské shrnutí nálezů, se kterými se setkáváme při domácím násilí. Jde o diferenciální diagnostiku určenou především klinickým lékařům, aby byli schopni včas a správně zhodnotit aktivní násilí ze strany druhé osoby. V závěru přednášky jsou pak prezentovány některé kazuistiky z posledních let praxe, především pak případy, kdy je vyražena celá rodina.

Šafr M, Hejna P.
Vražda novorozence matkou (smrt novorozeného dítěte za přispění matky) z pohledu soudního lékaře

FN Hradec Králové

Sdělení na pozadí čtyř vzorových kazuistik v časovém rozmezí 50 let dokumentuje ze soudně-lékařského hlediska přístup nastávající matky k nechtěnému těhotenství a novorozenému dítěti, aktivní či pasivní podíl rodičky na násilné smrti novorozence, pohnutky k činu vedoucí, způsob zacházení s mrtvým tělem, zakrývání činu aj. V úvodní části je definován legislativní rámec uvedeného jednání a užívané termíny. Jsou uvedeny základní diagnostické a pitevní soudně-lékařské postupy přispívající k průkazu novorozence, životaschopnosti, donošenosti a vitality novorozence, mechanismu smrti, manipulace s mrtvým tělem ze strany druhé osoby apod. Závěrem je přehledně demonstrován podíl těchto případů na celkovém počtu osob pitvaných v Ústavu soudního lékařství v Hradci Králové v období 1951–1960 a 1991–2000.

Novotný Z, Karešová K.
Na společné cestě za týraným dítětem

Dětské centrum Domeček, p.o. Ostrava

Úvod. Péče o týrané děti je rozřížena mezi více rezortů. Spoluprací lze dosáhnout lepších výsledků jak v oblasti

detekce a diagnostiky, ale i terapie a hlavně lze zabránit sekundární viktimizaci.

Metoda. Shrnutí historických zkušeností spolupráce a uvedení některých konkrétních dat.

Popis. Po několikaletém vzájemném sblížení policie a dětského centra jako civilního objektu byl vypracován projekt na vybudování multifunkčního komplexu pro práci s dětskými svědky trestných činů, kdy dětské centrum poskytlo prostory a odborný personál a policie techniku a své odborníky. Předem byl plán prodiskutován se soudy, státním zastupitelstvím a orgány sociálně právní ochrany dítěte. V roce 2007 zahájen zkušební provoz.

Výsledky. V roce 2008 plný provoz 24 hodin denně, 365 dní v roce. Vyšetřeno v tomto roce 98 dětí s podezřením na pohlavní zneužití.

Dítě vyslýchá policista, který využívá našeho psychologa. Výslech je on-line nahráván na DVD policejním technikem ve vedlejší místnosti. Ostatní účastníci sledují výslech z jiné, vzdálené místnosti na TV a mohou do výsledku vstupovat dotazy pomocí mikroportu. DVD je posléze přepsáno policejní zapisovatelkou do psaného textu, obě slouží jako doličný materiál pro jednání orgánů činných v trestním řízení. Místnost využívá stejným způsobem dětské centrum k diagnostice a terapii vztahu matka dítě. Jsou ojediněle vyšetřovány i ženy znásilněné, případně děti jako svědci (vražd apod.).

Závěr. Záznam audio a video má větší vypovídající hodnotu než psaný text. Jako nejdůležitější se jeví eliminace sekundární viktimizace dítěte opakovanými výsledky – vedených někdy neodborníky. Autoreflexe zúčastněných pracovníků. Možnost využití pro terapii dítěte a rodiny. Víceúčelové zařízení. Navázání úzké spolupráce. To jsou některé z hlavních přínosů našeho společného projektu.

Šidlo J, Šikula J, Škodáček I, Činovský K, Bauerová J.
**Syndróm CAN v detskom veku –
pohľad morfológa**

Ústav súdneho lekárstva LF UK,
Klinika detskej psychiatrie DFN Bratislava

Úvod. Syndróm CAN (child abuse and neglect) – týranie, zneužívanie a zanedbávanie dieťaťa je medicínskym a spoločenským problémom v celosvetovom meradle. Jeho najzávažnejším dôsledkom je smrť dieťaťa. Cieľom práce bolo zistiť výskyt smrteľných prípadov v materiáli bratislavských súdnolekárskych pracovísk.

Materiál a metódy. Bola vykonaná retrospektívna analýza pitevných protokolov za obdobie 10 rokov so zameraním na príčiny smrti v detskom veku. Zvláštny dôraz bol kladený na výskyt prípadov syndrómu CAN.

Výsledky. V sledovanom období bolo zistených 156 úmrtí v detskom veku z celkového počtu 10 771 pitvaných prípadov, čo predstavuje 1,45 %. Z uvedeného počtu zodpovedalo všeobecnej definícii syndrómu CAN osem prípadov, t.j. 5,13 %. Išlo o dva prípady vraždy novorodenca matkou, dva prípady vraždy dieťaťa a samovraždy rodiča, tri prípady týrania a jeden prípad zanedbávania. Výsledky analýzy dopĺňa demonštrácia takmer učebnicovej kazuistiky štyrochročného dieťaťa mužského pohlavia.

Záver. Nízky počet zistených prípadov poukazuje na závislosť výskytu syndrómu CAN od sociálnych a ekonomických podmienok a demografickej štruktúry obyvateľstva regiónu. V rámci prezentácie je diskutovaný vzťah niektorých skupín úmrtí k syndrómu CAN.

Dvořáček I, Fialová I, Valerián L, †Veselý J.
**Profil studijního oboru Společenská patologie
 a logistika terénních rizikových situací**

Ústav urgentní medicíny a forenzních oborů FZS Ostravské univerzity

Cíl studijního oboru. Bakalářský studijní obor Společenská patologie a logistika terénních rizikových situací byl akreditován na Ostravské univerzitě v akademickém roce 2007/2008 v kombinované formě studia. Jeho cílem je příprava vysokoškolsky kvalifikovaných pracovníků schopných účinně spolupráce v rámci všech složek Integrovaného záchranného systému (IZS). Studijní obor byl koncipován na základě zkušeností, které ukázala praxe ze zásahů v terénu (dopravní nehody, přírodní katastrofy, hromadná neštěstí, požáry apod.), při kterých je spolupráce všech složek IZS nezbytná. Na obsahu oboru spolupracovali specialisté s dlouholetou praxí – lékař, kriminalista, právník a psycholog – autoři příspěvku. V současné době je Ostravská univerzita jedinou vysokou školou v České republice, která jmenovaný obor nabízí.

Studijní obor. Společenská patologie a logistika terénních rizikových situací je určen pro následující profesní skupiny:

- policisty Policie ČR
- strážníky Obecní policie
- příslušníky Hasičského záchranného sboru
- zaměstnance institucí spolupracujících s IZS
- příslušníky Vězeňské služby
- pracovníky Justiční stráže
- příslušníky Vodní záchranné služby a Horské záchranné služby

Koncepce oboru. Obor je koncipován jako multidisciplinární a tvoří jej vybrané lékařské, kriminalistické, právní, psychologické, technické, informační, bezpečnostní disciplíny a sociální politika. Podíl praktických (cvičení, odborné praxe) a teoretických předmětů vyjádřených v procentech je 70 : 30.

Rozvoj studijního oboru. V letech 2009–2011 bude realizován projekt s názvem *Inovace didaktických postupů a podpora distančního vzdělávání ve studijních kurzech akreditovaného oboru Společenská patologie a logistika terénních rizikových situací*, jehož cílem je modernizace didaktických postupů při výuce oboru. Jednou ze stěžejních změn bude vybudování trenažerů terénních situací – specializovaných učeben, které budou využívány pro nácvik ohledání místa činu, vyprošťování osob z automobilu při dopravní nehodě, poskytování první pomoci, zajištění mechanoskopických, chemických, daktyloskopických stop a podobně. Trenažéry budou vybudovány v suterénu budovy Ústavu soudního lékařství Fakultní nemocnice v Ostravě – Porubě (FNO). Finanční podpora (veškeré finanční náklady) pro realizaci projektu je zajištěna z prostředků ESF a Národního vzdělávacího fondu, takže rozpočet FNO nebude zatížen. Na řešení projektu se bude podílet Ostravská univerzita v Ostravě ve spolupráci s partnery, kterými jsou Fakultní nemocnice Ostrava, Statutární město Ostrava – Městská policie v Ostravě a Policie ČR, Krajské ředitelství policie Moravskoslezského kraje.

Šteňko P, Segarová P, Pálmaiová E, Cieciová S,
 Fialová I.

Záměna osob

*Ústav urgentní medicíny a forenzních oborů FZS Ostravské univerzity,
 Traumacentrum FN Ostrava*

Cíl. Zjistit prožitky osob, které byly omezeny na osobní svobodě a následně umístěny do krátkodobé a dlouhodobé policejní cely.

Metody. Introspekce a experiment.

Postup: Omezení osobní svobody podle zákona č. 141/1961 Sb., trestní řád, převoz policejní hlídkou na služebnu Policie ČR, osobní prohlídka, pobyt v cele.

Závěr. Vyjádření pocitů experimentálních osob, které byly omylem omezeny na osobní svobodě a podrobeny veškerým úkonům, které se provádějí při zatčení podezřelých nebo odsouzených osob.

Urbánek P, Adamczyková N, Wolek T, Ďurkovič M,
 Boleslavský R, Křížková B, Galdiová P, Waisrová R,
 Fialová I.

Trosečníci

Ústav urgentní medicíny a forenzních oborů FZS Ostravské univerzity

Úvod. Školní projekt s názvem Trosečníci je výsledkem zadaného téma – prožití zátěžové stresové situace s pocitem bezradnosti. Cílem projektu je navození situace ztroskotání plavidla, kdy jednotliví účastníci budou představovat přeživší trosečníky. U těchto „trosečníků“ byly zjišťovány a zaznamenávány jejich pocity a prožitky před akcí, v jejím průběhu, bezprostředně po akci a s odstupem dvou dnů.

Metoda. Projekt Trosečníci se uskutečnil formou experimentu, při kterém byla navozena modelová situace nehody plavidla na vodní ploše při snížené viditelnosti. Vybraní účastníci projektu představovali trosečníky, na které působily rizikové faktory – neznámé vodní prostředí, chlad, hloubka, tma. Ostatní účastníci projektu měli jasně určené role od zajištění bezpečnosti a první pomoci až po výdej horkého čaje a stravy. Mimořádná pozornost byla věnována bezpečnosti všech účastníků projektu.

Celý průběh experimentu byl zaznamenáván s použitím audiovizuální techniky. Každý z účastníků musel vyhotovit zápis svých pocitů a prožitků jednu hodinu po skončení akce a následně ještě jeden zápis prožitků a pocitů s odstupem dvou dnů. Tyto zápisy prožitků a pocitů a výstupy z kamer byly po zpracování převedeny do tabulek a grafů.

Výsledky. Z pohledu vodní záchranné služby došlo k ověření a prověření činnosti v nočních podmínkách. Získané poznatky a zkušenosti budou využity při plánovaných součinnostních cvičeních složek IZS. Prověřil naprostou správnost bezpečnostních opatření.

Závěr. Byl prokázán význam projektové výuky. Tento způsob výuky by měl být i nadále prosazován ve větší míře. Výuka nejenže aplikuje stávající znalosti a vědomosti, ale nutí studenty i k získávání nových znalostí a dovedností. Projekt trosečníci přesně zapadl do osnov studijního oboru společenské patologie a logistiky terénních rizikových situací.

Kubačáková J, Mareda S, Pitřík B,
 Fridrich R, Fialová I.

Subjektivní prožívání zátěže při běžném úrazu

*Traumacentrum FN Ostrava, Ústav urgentní medicíny
 a forenzních oborů FZS Ostravské univerzity*

Cíl. Zjistit prožitky jedince, který byl poraněn při dopravní nehodě.

Metoda. Introspekce, experiment.

Postup: Navodit simulací situaci, kdy se jedinec ocitne ve svízelné zátěžové situaci.

V tomto případě půjde o roli pacienta, který se stal účastníkem dopravní nehody. Odborným zdravotnickým personálem byly provedeny úkony neodkladné péče.

Závěr. Vyjádření pocitů zraněného pacienta při dopravním úraze včetně pocitů při ošetřování a hospitalizaci v nemocnici.

Kováčsová E, Kovalčíková M.
**Traumaplán z pohledu personálu
 urgentního příjmu FNO**
Oddělení centrálního příjmu FN Ostrava

Autorky ve svém sdělení srovnávají postupy v organizaci ošetřování dvou hromadných úrazů na urgentním příjmu TC FNO, které se vyskytly v roce 2008. První hromadný úraz byla srážka dvou tramvají ve Vřesině, druhý pak vlakové neštěstí u Studénky. Na souboru ošetřených pacientů pak ukazují nedostatky v organizaci ošetřování hromadného úrazu a navrhují příslušná opatření ke zlepšení návaznosti ošetřování jednotlivých poranění včetně jejich stratifikace.

Zelinová B, Karolová G.
**Hromadné úrazy z pohledu sestry na
 operačním sále**
Traumacentrum FN Ostrava

Naše sdělení pojednává o organizaci práce na operačním sále u hromadných úrazů. Zejména o zajištění personálním a prostorovým. Dále je kladen důraz na zajištění technického vybavení. Prezентuje situaci u vyhlášení Traumatologického plánu.

Mičulková IT, Dembková Z.
**Vlakové neštěstí ve Studénce z pohledu sestry
 na standardním oddělení**
Traumacentrum FN Ostrava

Autorky se zabývají problematikou příjmu zraněných při vlakovém hromadném neštěstí ve Studénce, ke kterému došlo pádem mostu na projíždějící rychlík Comenius dne 8. srpna 2008.

Ve svém sdělení rozebírají problematiku umístování pacientů na traumatologické centrum ve spolupráci s ostatními pracovišti.

Vyzvedávají výhody umístění pacientů na jedno oddělení, které se vyprázdnilo na základě traumatologického plánu, čímž došlo k vytvoření plnohodnotné ošetrovací jednotky pro všechny zraněné z tohoto neštěstí, kteří mohli být následně plynule a přehledně připravováni k dalšímu ošetřování. Velkou výhodou bylo používání jednorázových balíčků Mediset, pomocí kterých se zrychlila a zefektivnila práce veškerého ošetrvatelského personálu.

Košarišťanová D, Funioková T, Hančarová P.
Traumatická amputace bérce – kazuistika
Traumacentrum FN Ostrava

Kazuistika popisuje péči o pacienta od prvních momentů po úrazu, přes přijetí na urgentním příjmu až po péči na našem oddělení. Zaměřuje se na všestrannost péče o pacienta, kterého musíme vnímat jako celek s více potřebami a problémy.

Popisuje péči jak o fyzickou, tak o psychickou a sociální stránku. Je doplněn bohatým fotografickým materiálem, který zachycuje jak naše pracoviště, tak komplikované hojení operační rány. Závěrem poukazuje na fakt, že i pacienti po amputacích se mohou vrátit do plnohodnotného života.

Pokorná A, Mičaníková M.
Péče o pacienta s agresivními projevy
Traumacentrum FN Ostrava

Autorky se ve své přednášce zamýšlejí nad vzrůstající agresivitou a útočností některých pacientů, kteří jsou přijímáni do zdravotnických zařízení.

Nejrizikovějším pracovištěm je místo prvního kontaktu, kde zařazujeme všechna oddělení akutních příjmů včetně traumatologie.

Autorky vyzvedávají potřebu asertivního chování a na příkladu uvádějí jednotlivé příznaky agresivních projevů od vulgárního vyhrožování až po fyzické napadení.

Součástí této přednášky je i uvedení vlastní zkušenosti s nácvikem komunikačních dovedností a zvládnutím pacienta, které autorky získaly na kurzu sebeobrany v Brně.

Jurásková J, Janková Z.
**Komplexní ošetrvatelská péče o pacienta se
 zlomeninou stehenní kosti**
Traumacentrum FN Ostrava

Ve své přednášce autorky popisují příjem a komplexní péči o pacienta s polytraumatem na JIP. Zaměřují se na komplexnost ošetrvatelské péče. Důraz je kladen na multioborovou spolupráci.

Na konkrétním případě jednoho pacienta je prezentována předoperační i pooperační péče, zejména pak velká důležitost na pooperační sledování, které v tomto případě vedlo ke včasnému odhalení komplikací.

Jurčíková J, Procházková J, Vřeský B.
Specifika dětských úrazů na plastické chirurgii
Oddělení plastické chirurgie a chirurgie ruky FN Ostrava

Ve sdělení prezentujeme případy zranění u dětských pacientů. Obsáhlou skupinou jsou zranění způsobená pokousání psem, následuje úraz mobilním strojem.

Chirurgická léčba a druhy operačních postupů jsou prováděny i s ohledem na estetiku.

Často jde o etapové korekční výkony s časovým odstupem.

Komplexní léčebná péče je poskytována v rámci mezioborové spolupráce, zejména s dětskými anesteziology a pediatrií.

Janošcová R, Haničáková R.
Může být náročná práce spojená s úsměvem?
Traumacentrum FN Ostrava

Autorky se ve svém sdělení zabývají psychologíí poraněného pacienta, který po úraze ve většině případů propadá pasivní depresi.

Poukazují na psychicky náročnou práci ošetrujícího personálu na JIP u těchto pacientů a zamýšlejí se nad tím, jakými způsoby je možno psychicky podpořit těžce zraněného pacienta v jeho životní situaci, jelikož většina úrazů není zaviněna zraněným. Na úsměvných případech pak ukazují, že nejlepšími a nejučinnějšími metodami je lidskost, humor a naděje.

Dorčáková A, Beunierová D.
**Prevence dekubitů
 na Traumatologickém oddělení**
Traumacentrum FN Ostrava

Přednáška vyjmenovává indikátory kvality ošetrovatelské péče na našem oddělení. Jedním z indikátorů je sledování výskytu dekubitů. Seznamuje s metodami sledování výskytu dekubitů a vytvoření skupiny sester konzultantek pro hojení chronických ran a dekubitů. Dále seznamuje posluchače s prevencí výskytu dekubitů a následně léčbou, která je zaměřena na vlhké hojení ran. Přednáška je doplněna fotografickým materiálem názorných ukázek preventivních a léčebných metod. Závěrem poukazuje na nezbytnou spolupráci celého kolektivu při prevenci a léčbě dekubitů.

Nevická E, Kytlic I, Rendeková M, Rozboril R.
Laminektómia s fatálnou komplikáciou
*Súdnolekárska a patologicko-anatomické pracovisko
 Úradu pre dohľad nad ZS*

Autori prezentujú prípad 70-ročnej pacientky, u ktorej počas laminektómie L3-L4 došlo k rozvoju závažnej komplikácie odhalenej až následnou pitvou menovanej. Prípad bol prejednávaný na Odbornej komisii predsedu Úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou.

Kováč M, Kállay D, Sokol M, Jánošík J.
**Neobvyklé strelné poranenie matky a dieťaťa
 strelnou zbraňou**

*SlaPA, ÚDZS Prešov, Ústav súdneho lékařství ÚVN Praha,
 Kriminalistický a expertizny ústav PZ Košice*

Autori referujú prípad strelného poranenia 2-ročného dieťaťa matkou s následným samo-poškodením matky tou istou strelnou zbraňou (revolver kal. 0,38), s použitím špeciálneho streliva používaného obrannou službou v lietadle, aby došlo k poraneniu osôb, bez priestrelu tela, pričom sa zaoberajú účinkom plastových striel na poškodenie tkanív a orgánov.

Pri pitve boli zdokumentované strelné poranenia hrudníka u dieťaťa s priestrelom srdca a zástrelom ľavých pľúc a dvojnásobného strelného poranenia matky, jedenkrát v oblasti hrudníka s priestrelom ľavých pľúc a druhýkrát do hlavy so zástrelom mozgu a nálezom projektilov v podobe zhluku tkaniny a plastových úlomkov.

Pri hodnotení týchto nálezov sa teoreticky uvažovalo aj o možnosti útoku treťou osobou, tento mechanizmus vzniku poranení však vzhľadom na vyšetrené okolnosti nebol potvrdený.

Vajtr D, Strejc P, Balíková M, Kukačka J, Vitouš A,
 Boubelík O, Průša R.

**Aktivace mikroglie a astroglie v mozku jako
 korelát neurotoxicity u toxikomanů**

¹Ústav soudního lékařství a toxikologie 1. LF UK a VFN, Praha
²Ústav klinické biochemie a patobiochemie 2. LF UK a FN Motol, Praha
³Klinika infekčních chorob FN Motol, Praha

Úvod. Léčba toxikomanů vyžaduje multidisciplinární spolupráci odborníků, podobně jako v oblasti výzkumu komplikací dlouhodobé závislosti. Problematika neurotoxicity (Ramage et al. 2005) u toxikomanů s infekční hepatitidou je popisovaná v souvislosti se změnami hematoencefalické bariéry mozku (Sharma et al. 2006). Neurotoxicita může být klinicky monitorovaná koncentracemi NSE a S-100B proteinu v séru pacientů.

Metoda. Byla vyšetřena skupina 42 pacientů závislých na psychotropních a omamných látkách (hospitalizovaní ve FN Motol s potvrzeným zánětem jater) a skupina 14 zemřelých s průkazem drog ve vlasech svědčících pro chronický abusus návykových látek. Koncentrace NSE a S-100B v séru pacientů byly změřeny na přístroji Roche Cobas e411, hladiny manganu byly měřeny spektrometricky (AAS) a vzorky mozku u zemřelých byly vyšetřeny imunohistochemicky s protilátkami proti CD68 a GFAP (Chemicon).

Výsledky. V souboru hospitalizovaných toxikomanů (n = 42) jsme u 19 % pacientů prokázali vyšší hodnoty neurobiochemických markerů NSE a S-100B v séru (p < 0,05) v rozmezí od 15,88 do 35,38 µg/l u NSE a od 0,143 do 5,37 µg/l u S-100B proteinu, koncentrace manganu v krvi (3,03 ± 1,9 µg/l) byly vyšší u všech (100 %). U zemřelých osob byla v kůře, bazálních gangliích a ve kmeni mozku prokázána aktivace CD68(+) mikroglie perivaskulárně i v okolí neuronů jako projev neuronofagie. GFAP(+) astroglie byla prokázána v šedé i bílé hmotě; s dobře značenými výběžky i pozitivními astroglialními perivaskulárními pochvami.

Závěr. Patomorfologickým korelátom neurotoxicity u chronických uživatelů návykových látek může být CD68 a GFAP pozitivní glie v mozkové tkáni. U hospitalizovaných pacientů může být neurotoxicita monitorovaná markery poškození nervových buněk NSE a S-100B.

Hájková J, Myšínský J, Pexa T, Zelený M, Hirt M.
Nové možnosti odběru a uchování biologických vzorků – FTA® cards

Ústav soudního lékařství Brno

Úvod. Unikátní technologie britské firmy Whatman použitá při výrobě FTA karet umožňuje bezpečné a dlouhodobé uchování odebraných vzorků biologického materiálu. Studie testující vliv biologických, chemických a fyzikálních jevů na stabilitu materiálu fixovaného na FTA kartu prokázaly mimořádnou odolnost FTA karet a současně vysoký stupeň ochrany fixovaného biologického materiálu.

Metoda. FTA karty jsou vhodné pro zajišťování a uchování vzorků různých druhů biologického materiálu (krev, sliny, sperma, tkáňové homogenáty, čistá DNA, rostlinné homogenáty, mikrobiální kultury, plodová voda). Některé druhy FTA karet obsahují barevný indikátor, kdy například po nanesení vzorku slin na FTA kartu dojde ke změně její barvy z růžové na bílou. Osoba odebírající biologický materiál má touto vizualizací i zpětnou vazbu správně provedení odběru, hlavně v případě bukálních stěrů. Způsob použití soupravy je velmi jednoduchý. Pěnovým aplikátorem se setře požadovaný materiál a obtiskne se na FTA kartu. Karty jsou napuštěné speciálními chemikáliemi, které lyzují buňky, denaturují proteiny a chrání nukleovou kyselinu před působením nukleáz, oxidativním poškozením a poškozením vlivem UV záření. Také rychle inaktivují mikroorganismy a zabraňují růstu dalších. FTA karty zároveň účinně inaktivují patogeny, takže manipulace s nimi je bezpečná.

Část izolace DNA ze zajištěného materiálu probíhá prakticky hned po nanesení vzorku na FTA kartu, kdy dojde ke zlyzování buněk. V té chvíli je vzorek možné archivovat nebo dále zpracovávat.

Výsledky. Skladování FTA karet není náročné na prostor ani podmínky, vzorky biologického materiálu odebrané na FTA karty jsou stabilní v řádech let při skladování v papírových obálkách za pokojové teploty (studie výrobce uvádí bezproblémové zjištění plného DNA profilu ze vzorku krve skladovaného na FTA kartě 14 let, u vzorku bukálního stěru 5 let). Odpadá tedy potřeba vybavení forenzních laboratoří velkokapacitními hlubokomrazicími boxy, nemluvě o nákladech na energii a prostory.

Použití FTA karet ve forenzní oblasti je ve světě velmi rozšířené, v Evropě používají tyto karty k odběru vzorků biologického materiálu policejní orgány devíti zemí (Francie, Itálie, Španělsko, Norsko, Švédsko, Dánsko, Finsko, Holandsko, Lucembursko). Pozitivní zkušenosti s tímto typem odběrových souprav mají i některé soukromé a policejní genetické laboratoře v České republice, a to již více než čtyři roky. Kromě snížení nákladů na spotřební materiál a chemikálie při zpracování FTA karet je tu i výrazná úspora času potřebného na zpracování.

Závěr. FTA karty jsou svými vlastnostmi a snadností použití vynikající pomůckou kriminalistickým technikům, genetickým expertům a také soudním lékařům. Jednoduchá manipulace při odběru vzorků biologického materiálu spolu s výbornými vlastnostmi FTA karet při jejich zpracování v laboratoři, včetně možnosti automatizace celého procesu, staví tyto odběrové soupravy na nejvyšší příčku co do komfortu použití, rychlosti zpracování a kvality získaných výsledků. V neposlední řadě je použití FTA karet také úsporou personálních a materiálních nákladů.

Mulač K, Šťastný R, Fričová M, Krásný P, Kraus P.
Projekt „Výzkum dopravní bezpečnosti Škoda Auto“

Škoda Auto a.s., TK/25 – Bezpečnost a zkoušky vozu,
Výzkum dopravní bezpečnosti

Úvod. Společnost Škoda Auto a.s. s podporou Policie ČR, Hasičského záchranného sboru ČR a dalších zainteresovaných složek ministerstva vnitra, dopravy a zdravotnictví zhruba před rokem odstartovala projekt výzkumu reálných dopravních nehod. Poznatky získané z reálného provozu slouží při vývoji nových vozů a jsou základem pro rozvoj aktivní i pasivní bezpečnosti s cílem snížení následků dopravních nehod v České republice. Pro silniční bezpečnost by měl projekt pomoci nastínit či pochopit širší souvislosti nehodovosti v ČR a působit na zvyšování bezpečnostních standardů vozů vyskytujících se na českých silnicích i na chování účastníků silničního provozu.

Metoda. *Zájmová oblast projektu:* Proškolený tým útvaru Technického vývoje Škoda Auto vyjíždí k dopravním nehodám aktuálně vyráběných vozidel Škoda, kde došlo ke splnění alespoň jednoho z následujících kritérií: 1. aktivace zádržných systémů (airbagů, bezpečnostních pásů); 2. zranění (i smrtelná) osádky vozidel Škoda; 3. zranění (i smrtelná) dalších účastníků provozu (chodci, cyklisté, motocyklisté) při srážce s vozidlem Škoda. Analýza dopravní nehody se skládá ze tří základních částí: technické, zdravotní a psychologické. Je nutné podotknout, že předmětem projektu není posuzování otázky právního zavinění. Data nasbíraná z reálného provozu jsou vždy plně anonymizována.

Zdravotní část: Pro porovnání vztahu deformace vozu a zranění posádky nás zajímá druh, místo a vážnost všech poranění při dopravní nehodě za účelem stanovení mechanismu vzniku tohoto poranění. Pokud je to možné, velice zajímavé jsou i informace o poloze, ve které se po srážce posádka nacházela, popřípadě poskytnutá první pomoc.

Výsledky. Mimo již zmiňovaného výstupu pro zlepšování vozidel je nedílnou součástí projektu také prevence. Poznatky z reálného provozu slouží jako podklady na akcích a v kampaních ve spolupráci s BESIPem, Policií ČR, HZS ČR a dalšími. Byla vytvořena série unikátních crash testů, které ilustrují nesprávné chování účastníků silničního provozu.

Voženílek V.
Zvyšování bodového ohodnocení bolestného a ZSU

Česká podnikatelská pojišťovna, a.s.

V přednášce jsou v souladu se současnou judikaturou NS ČR popsány postupy a předpoklady, které musí být použity a dodrženy při bodovém ohodnocení bolesti a ztížení společenského uplatnění (dále jen „ZSU“).

V merituu věci je dané téma zejména zaměřeno aplikací § 4, odst. 3 a 4, vyhl. č. 440/2001 Sb., tj. postupy při bodovém ohodnocení bolesti u zlomenin a uzavřený poranění kostí.

Druhý okruh problémů představuje § 6, cit. vyhl., který upravuje zvyšování základního bodového ohodnocení bolesti a ZSU včetně návaznosti na § 7, odst. 3.

¹Olos T, ¹Kula R, ¹Jahoda J, ²Chýlek V, ³Pleva L, ⁴Dvořáček I.

Tromboembolické komplikace u polytraumat

¹Anesteziologicko-resuscitační klinika FN Ostrava

²Oddělení centrálního příjmu FN Ostrava

³Traumacentrum FN Ostrava

⁴Ústav soudního lékařství FN Ostrava

Úvod. Hluboká žilní trombóza (DVT) s plicní embolií (PE) je často podhodnocenou a možnou fatální komplikací pacientů vyžadujících intenzivní péči. Výskyt DVT v intenzivní medicíně se uvádí kolem 10 %.

Cíl. Zjistit incidenci DVT u polytraumatizovaných pacientů hospitalizovaných na ARK a odhalit rizikové faktory, které výskyt DVT potencují.

Metoda. Retrospektivní analýzou bylo vyhodnoceno celkem 83 pacientů s polytraumatem (průměrný věk 42,8 let, 57 mužů, 26 žen, věkové rozmezí 18–74 let) vyžadujících intenzivní péči na ARK FN Ostrava během roku 2008.

Analýzované parametry: Záchyt symptomatické a asymptomatické DVT a PE, závažnost polytraumatu, délka UPV a weaningu, délka imobilizace, potřeba reoperace, přítomnost sepse, inzerce CŽK, potřeba vazopresorů, aplikace sedativ a relaxancií, délka a dávkování antikoagulancií, hodnota D-dimerů, trombocytů, out-come pacientů, délka pobytu na ARK, riziková anamnéza TEN a trombofilie při přijetí, u všech zemřelých pacientů přítomnost DVT nebo PE dle pitevního protokolu.

Výsledky. Ze souboru (n = 83) pacientů s polytraumatem přežilo 56 (67 %). Symptomatická DVT byla zjištěna u jednoho pacienta (1,2 %). Celková mortalita byla 33 % (zemřelo 27 nemocných s polytraumatem), jeden pacient (1,2 %) zemřel na fatální PE, u ostatních (n = 26) byla mortalita z jiných příčin. Dle pitevního protokolu byla DVT a PE potvrzena u jednoho pacienta.

Závěr. Časná mobilizace při dostatečném profylaktickém dávkování LMWH se jeví jako účinná preventivní opatření snižující riziko výskytu tromboembolie u pacientů s polytraumatem.

Sjezdy

OLOMOUCKÉ HEMATOLOGICKÉ
DNY S MEZINÁRODNÍ ÚČASTÍ

Ve dnech 24.–26. června 2009 se v prostorech Regionálního centra Olomouc konalo mezinárodní sympozium: XXIII. olomoucké hematologické dny (OHD) s mezinárodní účastí. Interdisciplinární a týmový přístup v péči o hematologicky nemocné dokládá fakt, že současně s OHD se konaly XIII. konference ošetrovatelských profesí v hematologii a XII. konference zdravotních laborantů v hematologii.

Do Olomouce se letos sjelo celkem 842 účastníků převážně z České republiky, nechybělo i početné zastoupení delegátů ze Slovenska. Pozvání přijali i zahraniční hosté z Belgie, Izraele, Německa, Norska, USA a Velké Británie. Odborný program komplexně pokrýval onkologickou hematologii, transfuziologii, koagulační problematiku i problematiku podpůrné péče v hematologii. Celkem bylo přijato 121 sdělení k ústním prezentacím, rozděleným do 20 sekcí dle jednotlivých tematických okruhů, zahrnující téměř všechna odvětví nádorové i nenádorové hematologie. V rámci satelitních sympozií pak odeznělo dalších 25 sdělení.

Odborné sekce probíhaly paralelně ve třech přednáškových sálech. Odborný program byl zahájen vyzvanými přednáškami předních českých hematologů. Náplní odborných sympozií na letošních OHD byly novinky na poli léčby maligních lymfomů, transplantologii, chelatační léčby u polytransfundovaných pacientů, zkušenosti s léčbou klofarabinem a pokroky v léčbě myeloproliferativních onemocnění a mnohočetného myelomu. Důležitou součástí kongresu byly Edukační bloky, které byly v letošním roce věnovány infekčním komplikacím při léčbě maligních onemocnění, idiopatické trombocytopenické purpuře a pokrokům v klasifikaci hematologických malignit.

V rámci posterové sekce bylo pre-

zentováno 80 prací zastoupených zajímavými kazuistikami i přehlednými výsledky ucelených souborů.

Vlajkovou lodí letošních OHD bylo Symposium on Advances in Molecular Hematology. Pozvání přijali kvalitní zahraniční mluvčí, výsledky své práce



Obr. 1. Pohled do jednoho ze tří přednáškových sálů při XXIII. olomouckých hematologických dnech

na renomovaných zahraničních pracovištích prezentovali mladí čeští a slovenští molekulární biologové. Cílem organizátorů sympozia doc. V. Divokého a prof. M. Jarošové (Hemato-onkologická klinika FN Olomouc a Ústav biologie LF UP) bylo soustředit do programu prezentace původních vědeckých dat získaných na špičkových českých pracovištích spolupracujících se zahraničními laboratořemi. Tři dílčí bloky byly věnovány molekulární hematologii lymfoidních a myeloidních malignit a molekulární biologii kmenových buněk. V předsednictvu jednotlivých sekcí se pak střídali vedoucí laboratoří a zahraniční hosté, kterými byli letos prof. A. Krämer (Heidelberg) a prof. I. Wlodarska (Leuven).

Slavnostní Wiedermannova přednáška na počest zakladatele olomoucké hematologické školy byla přednesena prof. C. Bloomfield (Columbus-Ohio, USA), na téma

„Pokroky v klasifikaci akutních myeloidních leukémií a jejich terapeutický význam“. Po Wiedermannově přednášce proběhlo oficiální zahájení celého kongresu za účasti významných členů vedení fakultní nemocnice Olomouc, Univerzity Palackého a představitelů města Olomouce. Za mimořádné a mnohaleté zásluhy o rozvoj hematologie v České republice zde byla předána ocenění České hematologické společnosti ČLS JEP: Čestné členství České hematologické společnosti – prim. MUDr. L. Novosadové z Havířova a MUDr. P. Kobylkovi z ÚHKT v Praze. Doc. D. Pospíšilova byla při této příležitosti předána cena za nejlepší publikaci v časopisu Transfuzie a hematologie dnes v roce 2008 (Esenciální trombocytémie v dětském věku).

Na závěr kongresu byly vyhodnoceny nejlepší sdělení mladých hematologů. Cenu za nejlepší poster si odnesl kolektiv autorů z domácího pracoviště pod vedením Mgr. B. Katrincákové, kdežto cena za nejlepší přednášku věnovanou laboratornímu výzkumu putuje do Prahy pro kolektiv autorů pod vedením dr. K. Machové-Polákové a cena za nejlepší přednášku věnovanou klinickému výzkumu byla udělena kolektivu autorů z pracovišť v Plzni, Brně a Praze vedeným dr. L. Zahradovou.

Abstrakta všech prací z OHD byla publikována v supplementu Vnitřního lékařství. Kvalita letošních OHD byla již popáté garantována certifikátem programu celoživotního kontinuálního vzdělávání lékařů (CME) Evropské hematologické asociace.

XXIV. olomoucké hematologické dny se budou konat zase za rok – konkrétně 23.–26. června 2010.

*MUDr. Vít Procházka
Hemato-onkologická klinika
FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: vit.prochazka@fnol.cz*

SEMINÁŘ O METODOLOGII
VÝZKUMU NIKOTINU A TABÁKU

Ve dnech 24.–26. června 2009 se v Paříži konal již třetí Evropský seminář o metodologii výzkumu v oblasti nikotinu a tabáku pro mladé evropské odborníky. Toto vzdělávání zajišťuje Society for Research on Nicotine and Tobacco (Společnost pro výzkum nikotinu a tabáku, SRNT, podrobné informace na www.srnt.org). Semináře se účastnilo 18 posluchačů a přednášelo

sedm předních evropských odborníků. Teoretická část semináře byla věnována hlavním problémům výzkumu v této oblasti: kritéria hodnocení úspěšnosti v léčbě závislosti na tabáku, hodnocení intenzity abstinence příznaků, biomarkery expozice tabákovému kouři či kouření u pacientů s psychickými onemocněními. Druhá část semináře byla věnována práci ve skupinách na zadaných problémech, prezentaci práce jednotlivých účastníků a komentářům dalších členů skupiny i členů výzkového týmu.

Petr Hájek z Londýna shrnul doporučené postupy pro hodnocení úspěšnosti léčby závislosti na tabáku. V odborných studiích by měla být dodržována kritéria tzv. Russell standardu, tj.: hodnocení nejdříve po půl roce, lépe po jednom roce od ukončení léčby. Abstinence musí být validizována pomocí měření CO ve vydechaném vzduchu (cut off 8) či určením hladiny kotininu (metabolit nikotinu) v moči, slinách či plasmě (cut off 15 ng/ml). Můžeme hodnotit tzv. úplnou abstinenci (v angličtině označována jako „conti-

nous abstinence“) či tzv. ustálenou abstinencí („sustained abstinence“), která označuje stav, kdy kuřák vykouří během sledovaného období (6 nebo 12 měsíců) maximálně 5 cigaret. Abstinence v konkrétním dnu („point prevalence abstinence“) není vhodná k použití v klinických studiích vzhledem k tomu, že nehodnotí, zda jedinec kouřil před tímto konkrétním datem nebo bude kouřit poté, co byl udělán záznam. Je to pouze zhodnocení momentální situace u daného jedince.

Další přednáška Roberta Westa (Londýn) byla věnována hodnocení abstinence příznaků v průběhu odvykání kouření. Ve světě jsou používány nejčastěji tyto škály pro měření závažnosti abstinence příznaků: The Mood and Physical Symptoms Scale (MPSS), Minnesota Withdrawal Scale – Minnesotská škála abstinence příznaků, Wisconsin Withdrawal Scale – Wisconsinská škála abstinence příznaků a dále stupnice označovaná QSU (Questionnaire of Smoking Urges). Ve specializovaných centrech pro závislé na tabáku v České republice je používána Minnesotská škála, která je velmi rozšířená pro svou přesnost a jednoduchost. Druhá nejpoužívanější stupnice je MPSS.

Ivan Berlin (Paříž) osvětlil některé základní termíny nutné pro metodologicky správné postavení studie: pojmy jako cílová skupina, výběr kohorty studijní a kontrolní skupiny, primární a sekundární cíle, klinický design studie aj.

Jaakko Kaprio (Helsinky) přednesl zajímavou a vysoce specializovanou přednášku o problematice výzkumu v oblasti genetiky a genetické epidemiologie chování kuřáků. Jak bylo řečeno, genetika kuřáckého návyku je typická svými složitými rysy. Kvantitativní genetické studie poskytly důkaz významu genetiky jako celku, ale pokusy o identifikaci konkrétních genů jsou zatím málo úspěšné z mnoha důvodů.

Peter Hajek a Ann McNeill (oba z Londýna) přiblížili ve svém vstupu výzkum léčby závislosti na tabáku u psychiatrických pacientů. Upozornili na vysokou prevalenci kouření mezi mladými lidmi s psychiatrickými problémy a na komplexní vztah mezi nikotinovou závislostí, psychiatrickou nemocí, léčbou neuroleptiky a aktivitou neurotransmiterů. Výzkum odvykání kouření

v této oblasti představuje specifické úkoly jako zajištění náboru pacientů a jejich souhlas, compliance a adherence k protokolům, monitorování hladiny neuroleptik a odlišení psychiatrických symptomů od symptomů z odnětí.

Serena Tonstad (Oslo) se jako preventivní kardiolog soustředila na téma odvykání kouření v populacích s kardiovaskulárním onemocněním, diabetem nebo s rizikovými faktory kardiovaskulárních nemocí. V současné době existuje jen málo studií v populacích s těmito nemocemi, což se nabízí mladým vědcům jako možné pole působnosti. Chybění většího množství studií je způsobeno nedostatkem zájmu ze strany mnoha specialistů, nedostatkem dat a také přírůstkem hmotnosti po zanechání kouření, které je pro mnoho pacientů a lékařů bariérou.

Páteční program začal přednáškou dr. Philipa Tonnesena na téma biomarkery kouření tabáku v klinickém výzkumu. Existují různé typy biomarkerů, nejužívanějšími jsou CO ve vydechovaném vzduchu a kotinin v moči či v plasmě. Diskutováno bylo klinické i experimentální použití biomarkerů a také jejich role při kvantifikaci redukce kouření. Byl doložen vztah mezi poklesem biomarkerů a morbiditou/mortalitou.

Další přednáška na téma výzkum v klinické farmakologii tabákové závislosti byla přednesena Ivanem Berlinem. Tabáková závislost je komplexním chováním zahrnujícím pozitivní i negativní upevnění (reinforcement). Nikotin je hlavním alkaloidem tabáku, je však jen jednou z mnoha součástí cigaret. K pochopení tabákové závislosti jsou klíčové farmakokinetika i farmakodynamika nikotinu. Po vykouření cigarety je obsazeno 95 % receptorů a4b2, tyto receptory zůstanou obsazeny přes 3 hodiny. Hlavní efekty v CNS jsou způsobeny uvolněním neurotransmitterů (noradrenalin, dopamin, acetylcholin a 5-hydroxytryptamin).

Příspěvek Sunila Tajina (Londýn) o studiích v klinickém výzkumu a etických aspektech klinického výzkumu v Evropě přinesl základní přehled požadavků a aktuálně platných norem v Evropské unii v rámci Správné klinické praxe (GCP). Soustředili jsme se na přípravu a začátek výzkumu, získání souhlasu, informovaný souhlas, etické problémy atd.

Pokud jde o práci ve dvou skupinách, první vedli Peter Hajek a Philip Tonnesen (Kodaň). V úvodu byla rozebrána a následně zhodnocena vzorová studie z hlediska faktorů, které studii ovlivnily. Skupina se dále věnovala klinickému výzkumu, konkrétně zda je snížení počtu cigaret před dnem D přínosné, škodlivé nebo irelevantní co se týče konečného výsledku a jak takový výzkum začít, realizovat a následně analyzovat. Výsledkem byl návrh studie, který byl prezentován druhé skupině.

Druhá skupina se zabývala klinickými studiemi odvykání kouření u pacientů s psychiatrickou komorbiditou. Vedoucími skupiny byli Jaakko Kaprio a Ivan Berlin. Z výzkumů vyplývá, že až polovina současných kuřáků může mít nějaký druh psychiatrických obtíží. Mluvili jsme o přístupu k duální diagnóze u psychiatrických pacientů, jak začít a navrhnout klinickou studii u psychiatrické populace, získat náhled na problémy rekrutování pacientů, definice vstupních kritérií a měření úspěšnosti těchto studií.

Dále následovala prezentace projektů celkem osmi účastníků, které byly následně hodnoceny lektory. Mezi prezentujícími byla i MUDr. Lenka Štěpánková s tematikou odvykání kouření u pacientů s depresí a MUDr. Alexandra Kmeťová s tématem odvykání kouření a změny hmotnosti. Výsledky a nasbíraná data z našeho centra byla shledána jako velmi zajímavá a nadějná, je však před námi mnoho práce s jejich přesným statistickým vyhodnocením a publikací.

Seminář byl pro nás nejen zdrojem velmi kvalitních informací a umožnil nám evropské kontakty, ale také nás ujistil, že naše práce v Centru pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN se ubírá správným směrem v souladu se světovým výzkumem.

MUDr. Alexandra Kmeťová,
MUDr. Lenka Štěpánková
Centrum pro závislé na tabáku
III. interní kliniky 1. LF UK a VFN
Poliklinika VFN
Karlovo náměstí 32, 128 00 Praha 2
e-mail: alexandra.kmetova@lf1.cuni.cz

ZOONÓZY – NÁKAZY S PŘÍRODNÍ OHNISKOVOSTÍ

Dne 22. dubna 2009 pořádala Česká lékařská společnost J. E. Purkyně (ČLS JEP) svůj již XIX. mezinárodní kongres, tentokrát na téma „Zoonózy“. Garanty kongresu byly Společnost pro

epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP, Společnost infekčního lékařství ČLS JEP, Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Veterinární a farmaceutická univerzita v Brně a Slovenská lékařská společnost. Kongres byl pořádán tradičně

v rámci mezinárodního zdravotnického veletrhu Pragomedica 2009. Hlavním tématem letošního ročníku byly zvoleny zoonózy. Předpokládá se, že v patogenezi zhruba 1500 nemocí, které jsou známy u lidí, se zoonózy podílejí přímo či nepřímo až v 60 %, zdůraznil v úvodu prezident kongresu

Tab. 1. Domácí zvířata jako zdroj infekce

Živočich	Onemocnění
kočka	toxoplazmóza, cat scratch disease, kamylobakteriíza, toxokaróza, lyssa
pes	toxokaróza, yersinióza, lyssa
malí hlodavci (krysa, potkan, křeček, morče)	leptospiroza, tularémie, lymfocytární choriomeningitida, hantaviróza
zajáci	tularémie
ptáci	ornitóza, kamylobakteriíza, salmonelóza, ptačí chřipka
klíště (jako vektor)	lymská borelióza, klíšťová meningoencefalitida, ehrlichioza, tularémie

Tab. 2. Kategorie zvířat podle rizikosti přenosu vztekliny

Skupina	Velikost rizika	Zástupci	Indikace, profylaxe, jde-li o nevyšetřitelné zvíře	Složky profylaxe
IV	vysoké	divoce žijící šelmy ^a , netopyři	Ano, jde-li o oblast s možným výskytem lyssy ^b nebo chování zvířete je neadekvátní.	sérum + vakcína
III	malé	kopytníci, primáti a všichni ostatní savci mimo skupin IV a II	Ano, jde-li o oblast s možným výskytem lyssy nebo chování zvířete je neadekvátní.	při splnění obou podmínek: sérum + vakcína, jinak obvykle stačí samotná vakcína
II	minimální	hlodavci ^c , zajícovci, hmyzožravci	Ano, jde-li o oblast s možným výskytem lyssy a současně neadekvátní chování zvířete ^d	při splnění obou podmínek: sérum + vakcína, v ostatních případech žádná profylaxe
I	žádné	ptáci, studeno-krevní obratlovci	žádné	nic

^aU doma chovaných šelem (psi, kočky, fretky) lze postupovat zdrženlivěji (viz tab. 4).

^bU netopyřů – vzhledem k tomu, že se jedná o létající savce schopné migrace na dlouhé vzdálenosti – neplatí standardní vymezení rabies-free oblasti.

^cPokousání americkým lesním svištěm a bobrem se posuzuje jako poranění zvířetem III. skupiny.

^dTato situace je velmi málo pravděpodobná.

Tab. 3. Kritéria pro posuzování chování zvířete

Okolnosti, které dovolují hodnotit kousnutí zvířetem jako normální (přiměřené, vyprovokovatelné)
• Člověk zvíře pronásleduje, zvíře nemá kam utéci.
• Zvíře je překvapeno nečekanou blízkostí člověka (nerespektování útekové vzdálenosti).
• Zvíře, které se nachází v blízkosti člověka, je náhle vystrašeno prudkým pohybem, zvukem apod.
• Zvíře (samice) brání mláďata.
• Zvíře reaguje na způsobenou bolest (šlápnutí, úder, ošetřování raněného zvířete).
• Člověk zvíře krmí nebo hladí.
• U domácích zvířat (zvláště psi, kočky, opice): Člověk v blízkosti zvířete pojídá potravu, po které zvíře touží.
• Pouze u psů: rychlý pohyb (běh, jízda na kole, apod.) v blízkosti psa nebo jeho teritoria (pes vyběhne ze zahrady a napadne cyklistu).

Pozn.: O tom, jaké příznaky u zvířete mohou být hodnoceny jako projev onemocnění nebo dokonce projevem lyssy, rozhodne ve sporných případech konzultace s veterinářem.

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. Slavnostního zahájení se zúčastnil také prezident SLS prof. MUDr. Peter Krišťufek, CSc. a hlavní hygienik České republiky MUDr. Michael Vít, Ph.D. Doposud zůstává platná definice zoonóz podle Komise Expertů WHO z roku 1959: „Zoonózy jsou nemoci a infekce, které jsou přirozeně přenášeny mezi obratlovci a lidmi“.

Diferenciální diagnostiku zoonóz v ordinaci praktického lékaře ve svém sdělení přehledně rozebrala MUDr. Dita Smíšková z I. infekční kliniky 2. LF UK a FN Na Bulovce v Praze. V České republice je každoročně hlášeno přibližně 40 000 onemocnění přenesených na člověka ze zvířat. Přenosem na člověka infekční proces obvykle končí. Mimo vertikální přenos

transplacentárně je interhumánní šíření vzácné. Přenos je většinou nepřímý (ingesce, inhalace, inokulace vektorem), méně často přímý (pokousání, poškrábání, úzký kontakt s domácími mazlíčky).

Důležitou roli v diagnostice má epidemiologická anamnéza, zejména informace o kontaktu se zvířetem a jeho produkty, požití rizikové potraviny, přísátí klíštěte nebo rizikové profese. K nejčastějším klinickým příznakům zoonóz patří kromě horečky také:

- **lymfadenopatie** (tularémie, bartonelóza, yersinióza, toxoplazmóza, listerióza, brucelóza, leishmanióza),
- **meningeální syndrom** (listerióza, klíšťová meningoencefalitida, lymská borelióza (2. stadium), leptospiróza, ehrlichioza, lymfocytární choriomeningitida),
- **gastrointestinální příznaky** (salmonelóza, kamylobakteriíza, tularémie, yersinióza, ptačí chřipka),
- **pneumonie** (tularémie, legionelóza, ornitóza, Q horečka, antrax, ptačí chřipka).

K diagnostice všech virových zoonóz a zoonóz vyvolaných intracelulárními bakteriemi jsou využívány nepřímé metody – průkaz protilátek. Nevýhodou těchto metod je latence nástupu tvorby protilátek, pozitivní titry se obvykle objevují ve 2. až 3. týdnu onemocnění. Pouze malou část patogenů způsobujících zoonózy je možno prokázat přímými metodami (salmonelóza, kamylobakteriíza, listerióza, lymská borelióza, leishmanióza).

Zvláštní pozornost je třeba věnovat prevenci a diagnostice zoonóz u těhotných žen. Zoonózy jsou častá onemocnění, ale u imunokompetentních jedinců mají většinou příznivý průběh. Komplikace lze očekávat zejména u imunodeficientních pacientů, novorozenců, gravidních žen a seniorů, upozornila na závěr své přednášky dr. Smíšková.

Výskytu a diagnostice toxoplazmózy se podrobně věnoval RNDr. Petr Kodým, CSc. z Národní referenční laboratoře pro toxoplazmózu Státního zdravotního ústavu v Praze. Toxoplazmóza je infekce způsobená prvokem *Toxoplasma gondii* a patří mezi nejčastější závažné parazitární onemocnění u nás. Zdrojem infekce může být prostředí (nejčastěji záhony a pískoviště) kontaminované oocystami vyloučenými kočkou či nedostatečně tepelně upravené maso. Kongenitální přenos je možný pouze u žen infikovaných během gravidity nebo krátce po otěhotnění. Rizikový je přenos transplantací. V České republice prodělalo toxoplazmózu zhruba 25 % mužů a 33 % žen, a to naprostá většina

Tab. 4. Indikace postexpoziční profylaxe podle typu kontaktu

Stupeň expozice	Typ kontaktu se zvířetem	Klinické projevy	Doporučená profylaxe
I	dotek či krmení zvířete, olíznutí neporušené kůže	neporušená kůže	žádná
II.	kousnutí bez zřetelného porušení kůže, malé škrábnutí bez krvácení, olíznutí porušené kůže	ragády, eroze, ekzém, povrchní škrábnutí, pokapání octem nebo citronovou šťávou kůže pálí	vakcína
III.	krvavé poranění (kousnutí nebo škrábnutí), kontaminace sliznice slinou	krvavé poranění kůže, jde-li o expozici sliznice, může být sliznice zcela intaktní	sérum + vakcína

bezpříznakově. Nejčastější formou klinicky manifestních hlášených případů je těžká akutní toxoplazmóza projevující se lymfadenopatií. Relativně časté jsou i primoinfekce v graviditě, které mohou mít za následek kongenitální infekci s rizikem poškození plodu. Nejtěžší formy poškození je možné zjistit prenatalně sonografickým vyšetřením. Případů kongenitální toxoplazmózy je však hlášeno jen několik ročně, protože prenatalní screening se na většině území České republiky neprovádí, a proto jsou zachyceny většinou jen případy s nápadným poškozením. Prognózu by při tom mohla výrazně zlepšit především prenatalní, ale i postnatalní terapie. Oční forma toxoplazmózy se projevuje relapsujícími lézemi na sítnici, které mohou dle své velikosti a lokalizace ohrozit zrak. Toxoplazmóza u imunodeficientních osob

a u jedinců po transplantaci je život ohrožující infekcí.

Vzhledem k mnohdy nejednoznačným klinickým příznakům musí být diagnostika toxoplazmózy potvrzena laboratorně, a to nejčastěji sérologicky. Po prodělané infekce zůstává doživotní protektivní imunita doprovázená nízkými hladinami specifických IgG. Při podezření na akutní toxoplazmózu či primoinfekci v graviditě je proto nutné stanovit fázi infekce z dynamiky protitělek. Pro akutní toxoplazmózu jsou charakteristické vysoké hladiny IgM, případně IgA a IgE, nízká avidita IgG přetrvává maximálně 4 měsíce po infekci. Nález toxoplazem či toxoplazmové DNA v plodové vodě znamená pravděpodobně toxoplazmózu plodu, zdůraznil dr. Kodym.

Obrovský zájem posluchačů vzbudila přednáška doc. MUDr. Jiřího Beneše, CSs. z Infekční kliniky 3. LF UK

a FN Na Bulovce v Praze o **postupu při poranění zvířetem a možnostech profylaxe vztekliny**. Česká republika je od roku 2003 rabies-free (zemí prostou vztekliny). V současné době je antirabická profylaxe (podání hyperimunního gamaglobulinu a vakcíny) indikována pouze v případech, kdy k pokousání neznámým nebo neočkovaným zvířetem došlo v pásmu do 50 km od státních hranic. Další indikací je jakékoliv poranění netopýrem nebo úraz v zemi, která není rabies-free. Rány způsobené pokousáním psem nebo kočkou jsou však kontaminovány řadou dalších bakteriálních patogenů, které běžně kolonizují tlamy zvířat a způsobují špatné hojení a hnisání ran, případně tvorbu abscesů (*Pasteurella multocida*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Streptococci* atd.). Po důkladném vyčištění rány je doporučována antibiotická terapie. Lékem volby je amoxicilin/klavulanát nebo doxycyklin.

Další, jubilejní XX. kongres ČLS JEP na téma „Prevence a časná diagnostika onkologických onemocnění v ordinaci praktického lékaře“ se bude konat 21. října 2009 v Brně.

MUDr. Veronika Círmánová
Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFH
Ke Karlovu 2, 121 00 Praha 2
e-mail: vcirm@lf1.cuni.cz

8. CELOSTÁTNÍ KONFERENCE DĚTSKÉ PNEUMOLOGIE V PRAZE

Pracovní skupina pro dětskou pneumologii při České pediatrické společnosti ČLS JEP pořádala v Praze 25. dubna již 8. celostátní konferenci dětské pneumologie. Na tomto fóru se tradičně setkávají dětští pneumologové, pediatri z nemocnic i z primární praxe, alergologové i pneumologové pro dospělé, aby si vyměnili své zkušenosti v problematice dětských respiračních nemocí. Obrovský zájem o účast dokonce předčil očekávání pořadatelů a vedl k kapacitním důvodům ke změně původně ohlášeného místa konání.

Nosným programem letošního setkání byly dětské pneumonie. Prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc. v úvodním proslovu zdůraznil, že pneumonie zůstávají závažným onemocněním dětského věku a stále se objevují komplikované průběhy pneumonií, které někdy vyžadují i chirurgickou intervenci a některé dokonce zanechávají trvalé následky. Proto bylo tomuto tématu věnováno dominantní místo v prvním bloku programu.

Zánětlivá onemocnění dýchacích cest a plicního parenchymu

MUDr. Zuzana Vančíková, CSc. z Pediatrické kliniky 2. LF UK a FN Motol v Praze představila výsledky sledování souboru dětí hospitalizovaných pro komunitní pneumonii. Upozornila, že dětské komunitní pneumonie (CAP) jsou celosvětově stále vážným zdravotním problémem, protože způsobí 20 % všech úmrtí dětí do 5 let věku, z toho 70 % spadá do rozvojových zemí. I ve vyspělých státech je pneumonie nejčastější infekční příčinou smrti. V České republice onemocní pneumonií přibližně 30 000 dětí do 5 let věku za rok. Nejčastější etiologie komunitní pneumonie u dětí je závislá na věku. Na Pediatrické klinice FN Motol probíhala v letech 2006–2008 prospektivní studie sledování etiologie a průběhu komunitních pneumonií u hospitalizovaných dětí. Celkem bylo do studie zařazeno 197 pacientů s mediánem věku 4,5 roku (2 měsíce až 18 let). Komplikace jako rozpad, absces, empyém byl pozorován u 9 pacientů, dále u 22 dětí se objevil flui-dothorax a u 16 dětí došlo k atelektáze. Devadesát pacientů (45 %) bylo hospi-

talizováno pro selhání ambulantní léčby. Předchozí antibiotická léčba byla ve 40 % makrolidy, ve 24 % kryté aminopeniciliny, v 9,3 % procentech cefalosporiny II. generace, v 9,3 % penicilin nebo amoxicilin, ostatní v 17,6 %. Léčba za hospitalizace byla PNC-G u 55,9 % případů, makrolidy u 15,2 %, krytými aminopeniciliny u 14,2 %, cefalosporiny III. generace u 6,6 % a ostatními u 14,7 % případů. Nejčastějším bakteriálním původcem byl *Streptococcus pneumoniae*. Během roku 2007 proběhla epidemie mykoplazmové infekce. V roce 2006 a 2008 byl naopak výskyt mykoplazmy ojedinělý. Pro snadnou orientaci a zahájení antibiotické terapie je důležité dělení pneumonií na typické a atypické. Léčba typických bakteriálních pneumonií spočívá v podávání penicilinových antibiotik v dostatečné dávce, léčba atypických pneumonií v podávání makrolidových antibiotik, v případě mykoplazmové nebo chlamydiové etiologie po dobu minimálně dvou týdnů. **Mykoplazmové pneumonie** jsou charakterizovány nepoměrem mezi často minimálním poslechočným nálezem a velkým nálezem na RTG snímku hrudníku, kde bývá mnohdy i pleurální

složka, zdůraznil profesor MUDr. Karel Křepela, CSc. z Kliniky pediatrie Fakultní Thomayerovy nemocnice v Krči. U atelaktáz a pleurálních reakcí se v léčbě osvědčily tetracykliny v kombinaci s prednisonem. Při této léčbě nedochází k recidivám onemocnění.

Aktuálním problémem správné diagnostiky atypických pneumonií v praxi se věnovala doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc. z I. infekční kliniky 2. LF UK a FN Na Bulovce v Praze.

Pneumonie je akutní infekce plicního parenchymu, postihující alveolární prostory a tkáň intersticia. Může postihnout celý lalok (lobární pneumonie), jeden nebo více segmentů (segmentární nebo lobulární pneumonie), přestupovat z bronchů na příslušné alveoly (bronchopneumonie) nebo postihuje tkáň intersticia (intersticiální pneumonie). Onemocnění začíná náhle vzniklou nebo postupně narůstající horečkou, která však u starých osob může chybět. Častými příznaky jsou rychlé dýchání a bolesti na hrudníku. Zpočátku neproduktivní kašel se pozvolna mění na vlhký s vykašláváním hnisavého nebo i hemoragického sputa. Inspirační krepitus nad postiženou plicí je slyšet dříve než se objeví rtg změny. Zkrácený poklep a vymizelé dýchání se objevují později. Dýchací fenomény mohou vymizet, nejsou slyšitelné při pleurálním výpotku, pleurální efuze často provázejí zánět plic. Tyto příznaky nebývají tak vyznačeny u atypických pneumonií. Typické příznaky jednotlivých typů jsou uvedeny v tabulce 1.

U pacienta je důležité sledovat dechovou frekvenci, srdeční akci a TK. Při známkách sepse, dechové tísně, poruchy vědomí a jiných celkových závažných příznacích je nutné pacienta včas odeslat k hospitalizaci. Přibližně 10 % komunitních pneumonií vyžaduje hospitalizaci, případně intenzivní péči s řízeným ventilačním režimem. Mortalita závisí na původci infekce, komorbiditách a věku postiženého. V kojeneckém a batolecím věku jsou hlavními vyvolavateli pneumonií viry včetně původců tzv. dětských infekcí (spalničky, plané neštovice, zarděnky). Protrahovaný průběh pneumonie nebo neúspěšná terapie obvykle vyžaduje hospitalizaci. V určitých případech je vhodné pacienta bronchoskopicky vyšetřit (vyloučení cizího tělesa, nádoru, TBC i k spolehlivému mikrobiologickému a histologickému vyšetření). Mikrobiologický průkaz původce pneumonie se opírá o mikroskopické a kulturační vyšetření sputa a hemokultivaci, sérologické vyšetření je nezbytné pro průkaz atypické pneumonie. Legionelová infekce se diagnostikuje kulturačně a průkazem antigenu v moči, případně také sérologicky. Etiologii pneumonie nelze v žádném případě určit vyšetřením výtěru z krku nebo z nosu.

Tab. 1. Typické příznaky zánětu plic

Příznaky	Lobární pneumonie	Bronchopneumonie	Atypická pneumonie
pohyby hrudníku	omezené nad postiženou plicí	beze změn, nebo symetrické	beze změn
poklep	zkrácený nad postiženou plicí	variabilní nález	variabilní, často beze změn
dýchací šelesty	trubicové dýchání, jemný krepitus na začátku a na konci onemocnění	drsné nebo normální, chrůpky a rachůtky	obvykle normální, rachoty a chropy ojediněle
pleurální šelesty	časté	ojedinělé	ojedinělé
horečka	intermitentní, febrilní špičky	kontinuální	intermitentní či kontinuální
sputum	na začátku onemocnění malé, často rezavé, hemoragické	bohaté, hnisavé	obvykle malé

Tab. 2. Upraveno dle směrnice „Mikrobiologické podklady pro cílenou antimikrobiální léčbu komunitních respiračních infekcí“

Atypické komunitní pneumonie				
mikrobiologické vyšetření (vzorky)		indikace a interpretace		
průkaz protilátek proti <i>Mycoplasma pneumoniae</i>		vyšetření párových sér s odstupem 2–3 týdnů, v úvodní fázi onemocnění vyšetření chladových aglutininů		
průkaz protilátek proti <i>Chlamydia pneumoniae</i>		vyšetření párových sér s odstupem 2–3 týdnů		
pomocná vyšetření		interpretace		
rtg plic		diskrepance mezi poslechovým a rtg nálezem		
CRP, FW		normální nebo mírně zvýšené hodnoty		
krevní obraz		normální hodnoty nebo mírná leukocytóza		
empirická (úvodní) terapie (na základě charakteristické klinické symptomatologie v neodkladné situaci)				
etiologie	etiologický podíl	indikace ATB	ATB volby	ATB alternativní (popis alternativní situace)
respirační viry	převládající u malých dětí	–	–	–
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>	viz níže	pneumonie s atypickým průběhem (pomalý nástup příznaků, často s předchozí symptomatologií horních cest dýchacích), nereagující na základní léčbu betalaktamovými ATB	doxycyklin (dospělí a děti nad 8 let) makrolidy (děti do 8 let)	makrolidy (při nesnášenlivosti doxycyklinu)
cílená terapie (na základě průkazu původce infekce a vyšetření citlivosti k antibiotikům)				
etiologie	etiologický podíl	indikace ATB	ATB volby	ATB alternativní (popis alternativní situace)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	hlavní etiologické agens se sezonním výskytem	viz empirická terapie	doxycyklin (dospělí a děti nad 8 let) makrolidy (děti do 8 let)	makrolidy (při nesnášenlivosti doxycyklinu)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	přesný etiologický podíl není znám	viz empirická terapie	doxycyklin (dospělí a děti nad 8 let) makrolidy (děti do 8 let)	makrolidy (při nesnášenlivosti doxycyklinu)

Atypická komunitní pneumonie je často vyvolána viry, zejména v raném dětském věku. Z bakteriálních původců se uplatňuje nejčastěji *Mycoplasma pneumoniae*, případně *Chlamydia pneumoniae*. Oba mikroorganismy nelze prokázat běžným bakteriologickým kultivačním či mikroskopickým vyšetřením, ani vyšetření citlivosti k antibiotikům není běžně dostupné. Laboratorní diagnostika je založena zejména na nepřímém průkazu sérologickým vyšetřením, případně na omezeně dostupném přímém průkazu antigenu ve sputu metodami enzymové imunanalýzy (*Mycoplasma pneumoniae*), nebo na průkazu mikrobiálních nukleových kyselin molekulárně biologickými metodami (PCR), jejichž rutinní využití je také omezené. Kultivace *Mycoplasma pneumoniae* je možná na speciálních půdách, je však dlouhodobá (týdny), takže nemá klinický význam. U febrilních nemocných s klinickými příznaky pneumonie se doporučuje vyšetření hemokultury, případně mikroskopické a kultivační vyšetření sputa (je-li k dispozici), a to z diferenciálně diagnostických důvodů, i když původce atypické komunitní pneumonie jimi prokázat nelze. Pokud tato základní vyšetření neprokazují obvyklou bakteriální etiologii a nemocný nereaguje na úvodní léčbu betalaktamovými antibiotiky, je třeba uvažovat atypické původce plicní infekce a modifikovat léčbu příslušným způsobem. Doporučený postup pro léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči shrnuje tabulka 2.

Docentka Marešová ve svém sdělení představila výsledky tříleté grantové studie komunitních pneumonií (CAP), v níž byly sledovány děti ve věku od 1 měsíce věku do 19 let. Do studie bylo zařazeno 240 pacientů (139 chlapců a 101 dívek). Mimo jiné bylo provedeno sérologické vyšetření na protilátkovou odpověď nejčastějších vyvolavatelů pneumonií (chřipky A, B, parainfluenzy, RSV, *Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydia pneumoniae*). K odběru rekonvalescentního séra se dostavilo 119 dětí, z jejichž párových sér byla virová etiologie ověřena u 38 dětí s převahou chřipky, více typu B. Etiologie *Mycoplasma pneumoniae* byla sérologicky ověřena u 49 dětí, z nichž pouze 9 dětí bylo předškolního věku. „Na Infekční klinice Nemocnice Na Bulovce byly porovnány výsledky získané komplement fixační reakcí (KFR) a metodou ELISA. Při použití párových sér nebyl zjištěn významný rozdíl. Sérokonverze, či čtyřnásobný vzestup protilátek, nebo vysoké titry protilátek v obou vzorcích, představují spolehlivé diagnostické vyšetření, které je však získáno opožděně. U metody ELISA je jedno vyšetření zcela nespolehlivé, protože pokud byly v 1. vzorku izolovaně zjištěny pouze IgM+, nebo IgM +/- a onemocnění je považováno za mykoplazmovou infekci,

2. vzorek byl negativní. Diagnóza vycházející pouze z jednoho vyšetření byla pro správnou etiologickou diagnózu zavádějící. U 42 školáků byla vyšetřena párová séra na protilátky proti *Chlamydia pneumoniae*, z nichž všechna séra byla negativní. Nepřímá diagnostika vyžaduje vyšetření párových sér, jen tak je dostatečně spolehlivá“, zdůraznila, na závěr svého sdělení doc. Marešová.

MUDr. Hubert Vaníček, Ph.D. z Dětské kliniky FN Hradec Králové upozornil ve svém sdělení na významný nárůst komplikovaných plicních infekcí, které se projevovaly hrudním empyémem a v některých případech i rozpadovými parenchymatózními procesy. V roce 2008 bylo na Dětské klinice FN Hradec Králové hospitalizováno celkem 12 případů pleuropneumonií. Etiologicky byla prokázána v devíti případech pneumokoková infekce, v jednom případě mykoplazmová infekce a ve dvou případech se nepodařilo zjistit vyvolávající agens. Kultivační nálezy z pleurálních výpotků byly vesměs negativní vzhledem k předchozím aplikacím antibiotické léčby. Průkaz vyvolávajícího agens se dařil pomocí molekulárně genetického vyšetření (PCR) a sérologicky. U 10 dětí byla provedena hrudní drenáž a lokální fibrinolýza. Ve dvou případech bylo postupováno konzervativně. Kromě antibiotické terapie byly některým dětem podávány systémově kortikoidy. U jednoho dítěte došlo k rozvoji intraparenchymového rozpadového procesu s nutností lobektomie. Efekt ordinované terapie byl monitorován pravidelnými sonografickým vyšetřením, v nejasných případech i CT vyšetřením plic. Dvě děti s pneumokokovou pleuropneumonií byly v předchozím období je očkovány proti pneumokokům vakcínou PVC-7, proto i u dětí očkovány vakcínou PVC-7 je třeba myslet na pneumokokovou etiologii. U žádného dítěte nebyl prokázán imunodeficitní stav.

Význam vrozených vad a malformací dýchacích cest pro další život dětí

Profesor MUDr. Petr Pohunek, CSs. seznámil posluchače s dalším osudem dětí s agenezí plice. Ageneze nebo aplazie plice je závažnou poruchou vývoje bronchiálního stromu a plicního parenchymu vznikající velmi časně v průběhu prvních týdnů embryonálního vývoje. Incidence je odhadována asi na 1 : 10 000, nebyl popsán rozdíl v zastoupení pohlaví. Oboustranná ageneze je obvykle sdružená s řadou dalších závažných vývojových vad a je neslučitelná se životem, jednostranná ageneze je obvykle kompenzována růstem zbývající plice, která částečně nahradí chybějící plíci jak objemově, tak i v počtu

alveolokapilárních jednotek. Plicní ageneze může být sdružená s dalšími vývojovými vadami, např. poruchami vývoje ledvin, skeletu, popsány byly i sdružené chromozomální aberace. Kritickým obdobím pro prognózu nemocných s plicní agenezí je časné perinatální a kojenecké období, kdy děti bývají ohroženy především závažnými respiračními infekcemi. Nejsou-li přidruženy další závažné anomálie a je-li zvládnuto časné období života, může být prognóza nemocných s tímto postižením vcelku příznivá a pacienti se mohou dožít i vysokého věku. Problémy v průběhu života ovšem souvisejí s polohovými abnormalitami srdce a velkých cév, které také zvyšují riziko závažných komplikací u nemocných s pravostannou agenezí ve srovnání s agenezí levostrannou. Fatální komplikací může být aspirace cizího tělesa, varoval na závěr profesor Pohunek.

Úloha erdosteinu v léčbě respiračních onemocnění u dětí

Velký zájem posluchačů vyvolala přednáška MUDr. Petra Kořátka z Kliniky dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze o moderní mukolytické terapii u dětí. Nejnovější léčivou látkou ze skupiny mukolytik představuje erdostein, který má kromě mukolytického účinku navíc účinky antibakteriální, antioxidační a protizánětlivé. Tento komplexní mechanismus účinku je možno využít u akutních i chronických onemocnění dýchacích cest. Mezi ostatními mukolytiky do určité míry vyniká erdostein díky svým inhibičním účinkům na adhezi bakterií, schopnosti potencovat účinek antibiotik a antiastmatik (budesonidu a salbutamolu), dále vlastnostmi antioxidační a protizánětlivé.

Erdostein (chemický N-karboxymethylthioacetyl homocystein) je určen k orálnímu podávání a je stabilní vůči kyselému pH v žaludku. Nedochází tak ani k ovlivnění hlenu v zažívacím traktu či dráždění žaludeční nebo střevní sliznice. Informace o možnosti využití erdosteinu v léčbě dětských pacientů s akutními infekcemi se datují do období konce devadesátých let 20. století. V nedávné době byla publikována multicentrická dvojitě zasklená randomizovaná studie, v níž bylo sledováno 158 dětských nemocných ve věku od 2 do 15 let (průměrný věk 6,92 roku) s akutními infekcemi dolních dýchacích cest (bronchitis, tracheobronchitis, pneumonie). Děti byly randomizovány do dvou léčebných skupin (78, resp. 80 pacientů), kterým byl podáván po dobu týdne amoxicilin v dávkování podle věku a hmotnosti v kombinaci s erdosteinem ve formě suchého sirupu (5–15 ml/den), resp. odpovídajícím place-

bem. Primárním hodnoceným znakem účinnosti byl kašel, klasifikovaný pomocí 10cm vizuální analogové škály (VAS). Hodnocení probíhalo při zařazení, 3. den léčby a 7. den. Vedlejšími hodnocenými znaky byla dechová frekvence, pískoty, chrůpky (měřeny lékařem rovněž na 10cm VAS) a tělesná teplota. Sledován byl také výskyt případných nežádoucích účinků. Tíže kašle klesla při hodnocení 3. den ve srovnání se vstupním hodnocením v erdosteinové skupině o 46,83 %, v placebové skupině o 33,36 % ($p < 0,0001$). Při závěrečné návštěvě 7. den byl pokles ve srovnání se vstupní hodnotou v erdosteinové skupině 89,66 % proti 73,94 % ve skupině placebové ($p < 0,0001$). Podobně klesly významněji v aktivní léčebné skupině i vedlejší parametry. Porovnání obou léčebných skupin tak ukazuje lepší výsledky kombinace erdosteinu s amoxicilinem než u monoterapie antibiotikem. Erdostein tak v kombinaci s amoxicilinem umožňuje rychlejší zlepšení klinických příznaků u dětských pacientů s akutními infekcemi HCD při velmi dobré toleranci léčby. Erdostein je možné podávat dětem od tělesné hmotnosti 15 kg a je určen k perorálnímu podávání ve formě suspenze, u pacientů od 45 kg je možné používat sáčky s granulami pro přípravu perorálního roztoku.

Ovlivnění sekrece hlenu u infekčních onemocnění dýchacích cest je důležitou součástí léčebné péče. Tak jako všechny ostatní léčebné postupy by ovšem i léky s mukokoaktivními vlastnostmi neměly být podávány bez klinické rozvahy, ale cíleně se znalostí jejich mechanismu účinku a potenciálního přínosu. Erdostein představuje zajímavou možnost přídatné farmakoterapie při léčbě dětských infekčních onemocnění dýchacích cest, především díky svému kombinovanému účinku a potenciálnímu zvýšení efektu antibioterapie. Výhodou je nízké riziko nežádoucích účinků. Erdostein může sice pomoci zabránit bakteriální superinfekci u virových respiračních onemocnění a omezit tak potřebu nasazení antibiotik, v žádném případě však nenahrazuje antibiotika v klinicky indikovaných případech, upozornil v závěru svého sdělení dr. Kořátko.

Profesor Pohůnek vyjádřil velké poděkování za perfektní přípravu a celkovou organizaci konference firmě AMCA, spol. s r.o. pod vedením paní Mgr. Evy Uhrové. Vysoce profesionální a vstřícný přístup všech pracovníků této agentury umožnil zdárný a bezchybný průběh konference. „Těšíme se na úspěšnou a plodnou spolupráci při plánování a realizaci

dalších odborných setkání z oblasti dětské pneumologie,“ řekl.

Založení České společnosti dětské pneumologie ČLS JEP

Letošní vysoká účast přes 220 odborníků z řad alergologů, pneumologů, praktických lékařů pro děti i dorost, ale i dětských chirurgů a intenzivistů jasně ukázala stoupající zájem o obor dětské pneumologie, který je v současné době již samostatným postgraduálním vzdělávacím oborem. Vzrůstající zájem i potřeba zapojení dalších odborníků z oborů mimo základní obor pediatrie vedlo k ustavení nové odborné společnosti ČLS JEP – České společnosti dětské pneumologie, jejíž založení bylo schváleno na slavnostním zasedání předsednictva ČLS JEP dne 24. června 2009 na zámku v Libochovicích. Nová odborná společnost s sebou přinese nepochybně ještě větší možnosti vzájemně užitečné spolupráce i potřebu pořádání dalších vzdělávacích akcí.

MUDr. Veronika Cirmanová
Klinika dětského a dorostového
lékařství 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 2, 121 00 Praha 2
e-mail: vcirm@lf1.cuni.cz

Osobní zprávy

BLAHOPŘÁNÍ MISTRU JOSEFU SUKOVI K NAROZENINÁM

V srpnu 1929 se narodil Josef Suk, Dr.h.c. AMU, proslulý český houslový virtuos s výrazným mezinárodním renomé. Za svoje umění byl mnohokrát vyznamenán nejprestižnějšími uměleckými, kulturními a akademickými institucemi.

Důvodem k naší gratulaci je i vyznamenání, kterého se mu dostalo od prezidenta Francouzské republiky v roce 2002, který ho jmenoval Rytířem Čestné legie (Légion d' honneur). Stal se tak členem i České sekce členů Légion

d' honneur, která má svoje sídlo v Lékařském domě České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Tato sekce vznikla ve spolupráci se členy dalšího vysokého francouzského vyznamenání Národního Řádu za zásluhy (Ordre National du Mérite).

Řád Čestné legie byl založen Napoleonem v roce 1802, který vyznamenával své vojáky za hrdinské činy. Teprve později byli vyznamenáváni i civilisté.

Česká sekce se schází v Lékařském domě a při slavnostních příležitostech na velvyslanectví Francouzské republiky na pozvání velvyslance Francie v paláci Buguoy na Malé Straně.

Pro členy České sekce bylo svátkem, když Mistr Suk vzpomínal na své předky, zejména na Antonína Dvořáka, jehož umělecké geny nepochybně nese.

Pro Českou sekci Légion d' honneur je velkou ctí gratulovat Mistru Sukovi k jeho celoživotnímu dílu, kterým proslavil naši národní hudební tradici doma i ve světě, poděkovat mu i za jeho členství v Sekci a hlavně přát mu do dalších let hodně zdraví, radosti a neutuchající elán.

Q.B.F.F.F.S.

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

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 příložených objednávek 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 postgraduálním vzdělávání lékařů, odpovědi na odborné dotazy čtenářů aj.

Tyto Pokyny pro autory jsou v souladu s „Jednotnými požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech“ (3. revize, 1988, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – publikovanými v plném překladu v Čas Lék čes 2000; 139(1): 31.

OBEČNÉ 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 imprimituru 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, nejpозději 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 nadsazu 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 zavit 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 vráceny 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 rok 1959 získali za objev mechanismů biologické syntézy ribonukleové a deoxyribonukleové kyseliny Severo Ochoa a Arthur Kornberg.

ARTHUR KORNBERG

(1918–2007)

Narodil se 3. března 1918 v newyorském Brooklynu, kam jeho rodiče Joseph Kornberg a Lena Katzová přišli z rakouské Haliče v roce 1900, čtyři roky před sňatkem. Děd z otcovy strany, původně Queller či Kweller, přijal s příjmením Kornberg totožnost člověka, který si už odbyl vojenskou službu. Otec Joseph, znalý šesti jazyků, pracoval téměř třicet let jako operátor šicích strojů v robotárnách manhattanské Dolní Východní Čtvrti, než si v Brooklynu otevřel železářství, kde pak devítiletý Arthur obsluhoval zákazníky. Malý Kornberg stihl do roku 1933 vychodit v Brooklynu základní školu i Střední školu Abrahama Lincolna, díky stipendiu zahájit v patnácti letech předlékařské studium biologie a chemie na Newyorské městské univerzitě (City College of New York) a v roce 1937 s budoucími laureáty Nobelovy ceny za chemii Herbertem A. Hauptmanem a Jeromem Karlem dosáhnout bakalářského stupně s vyznamenáním. Pak studoval na Lékařské fakultě Rochesterské univerzity, zaujat zejména biochemií enzymů. Když v roce 1939 po rutinní operaci žlučníku zemřela jeho matka na plynatou sněť, stala se předmětem jeho trvalého zájmu také sporulace. Vlastní hyperbilirubinémie ho přivedla k průzkumu výskytu tohoto jevu mezi studenty a k první publikaci (Latent Liver Disease in Persons Recovered from Catarrhal Jaundice and in Otherwise Normal Medical Students as Revealed by the Bilirubin Excretion Test. *J Clin Invest* 1942; 21: 299–308).

Po dosažení doktorátu lékařství na Rochesterské univerzitě v roce 1941 pracoval jako internista-sekundář v přidružené místní nemocnici (Strong Memorial Hospital). Marně se ucházel o výzkumné granty a za svým neúspěchem cítil antisemitismus. Na počátku 2. světové války vstoupil v roce 1942 do armády a v hodnosti poručíka Pobřežní stráže Spojených států sloužil jako lodní lékař v Karibském moři. A právě tehdy si jeho publikační prvotinu o žloutence přečetl ředitel Státního ústavu zdraví (National Institute of Health) Rolla Eugene Dyer, nabídl mu práci ve výzkumu výživy a zařídil jeho převedení z námořnictva. Ještě téhož roku nastoupil Kornberg jako výzkumník v laboratoři Odboru výživy Státního

ústavu zdraví v Bethesdě ve státě Maryland, aby zpočátku krmil krysy zvláštními dietami za účelem hledání nových vitaminů (Mechanism of Production of Vitamin K Deficiency in Rats by Sulfonamides. *Journal of Biological Chemistry* 1944; 155 (1): 193–200 (s Daftem a Sebellem)). 21. listopadu 1943 se oženil s biochemičkou Sylvou Ruth Levyovou, budoucí matkou tří synů a spolupracovnicí na řadě studií. Během deseti let práce v Bethesdě prohloubil své vědomosti o tvorbě, izolaci a purifikaci enzymů při třech studijních pobytech: v roce 1946 u prof. Severa Ochoy na Newyorské univerzitě, v roce 1947 u prof. Carla Coriho a jeho ženy Gerty na Washingtonově univerzitě v Saint Louis a v roce 1951 u prof. Horace Alberta Barkera na Kalifornské univerzitě v Berkeley. Po návratu ze Saint Louis, kde se 24. dubna 1947 narodil jeho nejstarší syn Roger, vybudoval a řídil Arthur Kornberg v Bethesdě Enzymové oddělení Státního ústavu zdraví. Krátce nato přišli na svět synové Thomas Bill (1948) a Kenneth Andrew (1950).

V laboratoři Coriových se Kornberg zabýval objasňováním přítomnosti anorganického pyrofosfátu v jaterní tkáni, přičemž **objevil roli koenzymu nikotinamidadenindinukleotidu (NAD) v buněčném dýchání**. Hledal enzym pro štěpení NAD a ve výtažku z brambor **objevil nukleotidpyrofosfatázu**, štěpící NAD i mnoho podobných sloučenin. Pak pátral po enzymu pro reakci opačného směru, **objevil NAD-syntetázu** a zjistil, že produktem reakce je vedle NAD i pyrofosfát. Studii, v níž pokračoval v Bethesdě s užitím radioaktivních izotopů ke stopování syntézy v buněčných extraktech, publikoval ve čtyřech člancích (mj. *Enzymatic Cleavage of Diphosphopyridine Nucleotide with Radioactive Pyrophosphate*. *J Biol Chem* 1951; 191 (2): 535–541 (s Pricerem)) a získal za ni enzymologickou cenu Americké chemické společnosti (Paul Lewis Award) pro rok 1951.

V roce 1953 složil Kornberg funkci lékařského ředitele v Bethesdě, aby se stal profesorem mikrobiologie a přednostou Mikrobiologického ústavu Lékařské fakulty Washingtonovy Univerzity v Saint Louis. Bylo to krátce po Watsonově a Crickově objevu dvojité šroubovice DNA a Kornberg si stanovil cíl vytvořit její makromolekulu uměle. Katalyzátor nalezl v roce 1956, když z bakterie *Escherichia coli* **izoloval a purifikoval enzym pro syntézu DNA** a nazval jej **DNA-polymeráza** (dnes DNA-polymeráza I, někdy také „Kornbergův enzym“). S kolegy pak studoval jeho funkce a v roce 1957

provedl první syntézu DNA, ale nečistoty směsi ve zkumavce překážely v přesné replikaci a syntetizovaná molekula DNA s nesprávnou sekvencí nukleosidů byla biologicky inaktivní. I takto však Kornberg **prokázal, že DNA-polymeráza katalyzuje tvorbu kopií DNA, a objevil nezbytnost přítomnosti šablony DNA a přítomnosti deoxytrifosfátů čtyř nukleosidů (dATP, dTTP, dCTP, dGTP) k tvorbě věrných kopií DNA (Reversible Synthesis of Polyribonucleotides with an Enzyme from *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 1957; 226 (2): 1077–1092 (s Littauerem))**. Další dva Kornbergovy články pak po „nesmírně jízlivém dopisu“ objevitele vztahů komplementarity ve struktuře DNA Erwina Chargaffa nechtěla redakce *Journal of Biological Chemistry* přijmout. Kornberg byl po prudké výměně názorů rozhodnut stáhnout je, když tu převzal redakci časopisu průkopník fyzikální chemie proteinů John Tileston Edsall a hned oba články publikoval (*Enzymatic Synthesis of Deoxyribonucleic Acid. I. Preparation of Substrates and Partial Purification of an Enzyme from *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 1958; 233 (1): 163–170 (s Lehmanem, Bessmanem a Simmsem), II. General Properties of the Reaction. *J Biol Chem* 1958; 233 (1): 171–177 (s Bessmanem, Lehmanem a Simmsem))*).

Příznivý obrat vedl k tomu, že už v roce 1959 získal Kornberg „za svůj **objev mechanismů v biologické syntéze deoxyribonukleové kyseliny**“ polovinu Nobelovy ceny, stejně jako jeho newyorský školitel Severo Ochoa za obdobné zásluhy na poli syntézy RNA. V úvodním projevu na stockholmské slavnosti 10. prosince 1959, kde byl mezi laureáty i československý chemik Jaroslav Heyrovský, zdůraznil člen profesorského sboru Královského karolinského institutu a nositel Nobelovy ceny Axel Hugo Theorell, že Kornbergův výzkum „objasnil mnohé otázky regenerace a kontinuity života.“ V nobelovské přednášce následujícího dne přirovnal Kornberg DNA k „pásce se záznamem sdělení zvláštních instrukcí, co má být vykonáno,“ z něhož „mohou být vytvořeny přesné kopie, ... takže tato informace může být použita znova a jinde v čase i prostoru“ (*The Biologic Synthesis of Deoxyribonucleic Acid. Science* 1960; 131 (3412): 1503–1508). Objev DNA-polymerázy a syntéza DNA prohloubily pochopení biochemického základu genetiky, podnítily rozvoj technik genetického inženýrství a tvorbu mnoha léků proti nádorům, autoimunitním chorobám, AIDS a jiným virovým infekcím. Podle Korn-

berga to přesvědčivě dokazuje význam základního výzkumu pro praktický pokrok lékařství.

Čerstvý laureát začal budovat biochemický ústav lékařské fakulty v novém kampusu Stanfordské univerzity v kalifornském Palo Alto, kam byl téhož roku povolán jako profesor biochemie. S rodinou bydlel na Golden Oak Drive v Portola Valley nad Palo Alto a Sanfranciskou zátokou. Pod jeho vedením a s ideální, po čtyřicet let soudržnou sestavou spolupracovníků (Robert Baldwin, Paul Berg, David Hogness, Dale Kaiser, Robert Lehman) vyrostl ústav v jedno z nej přednějších biochemických pracovišť v USA. V roce 1961 vynalezl Kornberg s doktorandem Johnem Jossem metodu stanovení frekvence sousedství jednotlivých nukleotidů v šabloně i v produktu pomocí radioaktivního značkování a touto „**metodou nejbližšího souseda**“ **potvrdil, že řetězce DNA v dvojšroubovici běží vzájemně opačným směrem** (Enzymatic Synthesis of Deoxyribonucleic Acid. VIII. Frequencies of Nearest Neighbor Base Sequences in Deoxyribonucleic Acid. J Biol Chem 1961; 236 (3): 864–875 (s Jossem a Kaiserem)).

S chicagským biochemikem a bývalým stanfordským doktorandem Mehra-nem Goulianem překonával Kornberg překážky syntézy aktivní DNA: vyčistili DNA-polymerázu od kontaminujících nukleáz poškozujících rostoucí řetězec DNA, biofyzik Robert Sinsheimer z Kalifornského institutu technologie jim našel nekomplikovanou šablonu v genomu viru Phi X174, napadajícího bakterii *Escherichia coli*. Zbývala potíž se strukturou genomu: Jednoduchý kruhový řetězec DNA je třeba otevřít, aby sloužil jako šablona, a po syntéze opět uzavřít, aby mohl infikovat bakterii. I tato překážka padla, když v roce 1966 Kornberg s kolegy **objevil ligázu – enzym uzavírající kruhový řetězec DNA**. Z materiálu složeného ze šablony, čtyř nukleotidových podjednotek DNA, DNA-polymerázy a ligázy pak syntetizoval účinný umělý genom viru Phi X174 a přidal jej ke kultuře esche-richtie: Infikované bakterie ihned zastavily normální syntetickou aktivitu a začaly tvořit kopie DNA bakteriofága. Tak v roce 1967 Kornberg s Goulianem **syntetizoval biologicky aktivní DNA ve zkumavce** (Enzymatic Synthesis of DNA. XXIII. Synthesis of Circular Replicative Form of Phage [Phi] X174 DNA. Proc Natl Acad Sci USA 1967; 58: 1723–1730 (s Goulianem), XXIV. Synthesis of Infectious Phage [Phi] X174 DNA. Proc Natl Acad Sci USA 1967; 58: 2321–2328 (s Goulianem a Sinsheimerem)). Světový tisk psal o „stvoření života ve zkumavce.“

V roce 1969 se Kornberg vzdal vedení stanfordského ústavu biochemie, aniž přestal pracovat jako profesor. Věhlasu světově proslulého vědce užíval k prosazování nadoborních cílů. V roce 1975 vystoupil před sněmovním podvýborem pro zdravotnictví a životní prostředí proti rozpočtovým škrtům na úkor dlouhodobého základního výzkumu ve Státních ústavech zdraví (NIH, Alma Mater. The Pharos, (July 1975): 98–101), téhož roku byl mezi 33 laureáty Nobelovy ceny, žádajícími předsedu prezidia Nejvyššího sovětu SSSR Nikolaje Podgorného, aby Andrej Sacharov směl ve Stockholmu převzít Nobelovu cenu za fyziku. V roce 1986 zemřela po dlouhé nemoci jeho žena a spolupracovnice Sylvie, dva roky nato se Kornberg oženil s Charlene Walsh Leveringovou. Na Stanfordu působil od roku 1988 nadále jako aktivní „professor emeritus“ až do konce života. Pevné přesvědčení, že k racionální medicíně lze dospět jen hlubokým pochopením biochemie, zvláště pak podrobným poznáním enzymů, odráží jeho autobiografie (For the Love of Enzymes: The Odyssey of a Biochemist. Cambridge, MA: Harvard University Press 1989s).

Od roku 1991 obracel pozornost od replikace DNA k anorganickému polyfosfátu, reliktu prebiotického vývoje nalézanému v každé bakteriální, rostlinné i živočišné buňce a přehlíženému jako nezajímavá fosilie. Kornberg, který **objevil řadu významných funkcí anorganického polyfosfátu v odpovědi na zátěž, v motilitě a virulenci u některých významných patogenů**, trpce nesl, že při všeobecné honbě za granty v éře úsporných rozpočtů není nikdo ochoten dělat něco tak smělého a tvořivého. Sám věnoval polyfosfátu dlouhou řadu publikací, počínaje článkem A Soluble Exopolyphosphatase of *Saccharomyces cerevisiae*. Purification and Characterization. J Biol Chem 1994; 269 (15): 10996–11001 (s Wurstem) a konče článkem A Polyphosphate Kinase 1 (ppk1) Mutant of *Pseudomonas aeruginosa* Exhibits Multiple Structural and Functional Defects. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104 (9): 3526–3531 (s Freylem et al.).

V roce 1995 zemřela jeho druhá manželka Charlene a po třech letech se osmdesátník oženil potřetí s Carolyn Frey Dixonovou. Enzymologii replikace DNA věnoval článek stylizovaný podle starozákonního Desatera včetně archaického „Thou shalt...“ (Ten Commandments: Lessons from the Enzymology of DNA Replication. J Bacteriol 2000; 182 (13): 3613–3618). K blížícímu se jubileu Journal of Biological Chemistry

přispěl memoárovým článkem (Remembering Our Teachers (Reflections: A Paper in a Series Commissioned to Celebrate the Centenary of the JBC in 2005). J Biol Chem 2001; 276 (1): 3–11). Když v roce 2006 získal profesor strukturální biologie na Stanfordu Roger David Kornberg „za své studie molekulárního základu eukaryotické transkripce“ Nobelovu cenu za chemii, stal se Arthur Kornberg šestým laureátem, jehož syn této pocty rovněž dosáhl. Druhý syn Thomas Bill, profesor biochemie a biofyziky na Kalifornské univerzitě v San Francisku, objevil v roce 1970 DNA-polymerázy II a III, třetí syn Kenneth Andrew je architektem biomedicínských a biotechnologických laboratoří.

Na svém univerzitním pracovišti zkoumal Arthur Kornberg anorganický polyfosfát ještě několik dní před smrtí. Zemřel ve věku 89 let 26. října 2007 ve Stanfordské nemocnici na respirační selhání.

POUŽITÁ LITERATURA

1. **Altman LK.** Arthur Kornberg, Biochemist, Dies at 89. New York Times 2007 (Oct 28).
2. **Bretscher MS.** Professor Arthur Kornberg, Nobel Prize-Winning Biochemist Whose Research into Enzymes Helped Unravel the Mystery of DNA. The Independent 2007 (Nov 3).
3. **Daintith J, Mitchell S, Tootill E, Gjertsen D. (eds.)** Biographical Encyclopedia of Scientists, 2. ed. Bristol – Philadelphia: Institute of Physics Publishing 1994; 2: 670.
4. **Kornberg A.** For the Love of Enzymes: The Odyssey of a Biochemist. Cambridge, MA: Harvard University Press 1989.
5. **Kresge N, Simoni RD, Hill RL.** Arthur Kornberg's Discovery of DNA Polymerase I. J Biol Chem 2005; 280: 46.
6. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 784–793.
7. **McMurray EJ. (ed.)** Notable Twentieth-Century Scientists. New York: Gale Research Inc. 1995; 3: 1498–1501.
8. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 311–312.
9. The Artur Kornberg Papers – Profiles in Science. Bethesda: U.S. National Library of Medicine 2008; <http://profiles.nlm.nih.gov/>
10. **Wasson T. (ed.)** Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987; 570–572.

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