

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 149
2010, č. 6, s. 265–312
CLC EAL 149 (6)
265–312 (2010)

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

ROČNÍK 149/2010, č. 6

VEDOUcí REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

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

Prof. MUDr. Jaroslav 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 kardiovaskulární 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 FN
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

Úvodník <i>Hájek M.</i> Předseda ČLS JEP prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. oslaví osmdesáté narozeniny 267	Konsenzuální návrh České lékařské společnosti J. E. Purkyně 302
Přehledový článek <i>Zvěřina E.</i> Neurinom akustiku – vestibulární schwannom – osobní pohled na nejmodernější postupy v jeho léčbě 269 <i>Škrha J.</i> Diabetes mellitus 2. typu jako subklinický zánět 277 <i>Svačina Š.</i> Diabetes mellitus, antidiabetika a kost 282 <i>Broulík P.</i> Kalcitonin a jeho úloha v regulaci kalciofosfátového metabolismu 285 <i>Cvachovec K.</i> Betablokátory v toku času – pohled anesteziologa a intenzivisty 288	Sjezdy <i>Petera J.</i> 6. konference Společnosti radiční onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP a 4. konference všeobecných sester a radiologických asistentů (Hradec Králové, 19. a 20. února 2010) 303 <i>Dítě P. X.</i> brněnský pankreatologický den (Brno, 22. až 23. dubna 2010) 304
Původní práce <i>Krechler T., Zeman M., Vecka M., Jáchymová M., Hořejš J., Krška Z., Ulrych J., Dušková J., Žák A.</i> Karcinom pankreatu – naše zkušenosti se vztahem k diabetes mellitus 291	Dopisy redakci <i>Jerie P.</i> Soumrak klinické medicíny 305
Kazuistika <i>Homolka J., Šterclová M., Vašáková M., Bláha K.</i> Katérová infekce vyvolaná <i>Mycobacterium bovis</i> 297	Zprávy 299, 306
Speciální sdělení <i>Stelzner F.</i> Symbolická chirurgie (přednáška na německém kongresu pro výzkum zdravotní péče v Kolíně nad Rýnem, 18. října 2008 – překlad D. Pick) 300	Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých 310
	Laureáti Nobelovy ceny <i>Cech P.</i> Andrew Fielding Huxley 311

CONTENTS

(No. 6, 3rd June 2010) Journal of Czech Physicians

Editorial <i>Hájek M.</i> President of the Czech Medical Association JEP professor MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. celebrates his eighties birthday on June 30, 2010 267	Special Articles <i>Stelzner F.</i> Symbolic surgery (lecture at the German meeting on the health care research in Cologne, October 18, 2008, translation D. Pick) 300
Review Article <i>Zvěřina E.</i> Acoustic neuroma – vestibular schwannoma – personal experience of up-to-date management 269 <i>Škrha J.</i> Type 2 diabetes mellitus as a subclinical inflammation 277 <i>Svačina Š.</i> Diabetes mellitus, antidiabetics and bone 282 <i>Broulík P.</i> Calcitonin and his role in regulation of calcium-phosphate metabolism 285 <i>Cvachovec K.</i> Beta-blockers in flow of time – views of an anaesthesiologist and intensivist 288	Consensual proposal of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně 302
Original Article <i>Krechler T., Zeman M., Vecka M., Jáchymová M., Hořejš J., Krška Z., Ulrych J., Dušková J., Žák A.</i> Our experience with pancreatic cancer and its relation to diabetes mellitus 291	Congresses <i>Petera J.</i> The 6th Conference of the Society for Radiation Oncology, Biology and Physics CMA JEP and the 4th Conference of General Nurses and Radiologic Assistants (Hradec Králové, February 19 to 20, 2010) 303 <i>Dítě P. X.</i> Xth Pancreatological day in Brno (Brno, April 22 to 23, 2010) 304
Case Report <i>Homolka J., Šterclová M., Vašáková M., Bláha K.</i> Catheter infection caused by <i>Mycobacterium bovis</i> 297	Letters to the Editor <i>Jerie P.</i> Twilight of the clinical medicine 305
	News 299, 306
	Instruction to the Authors 310
	Nobel Prize Laureates <i>Cech P.</i> Andrew Fielding Huxley 311

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2010

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.

Vedoucí redaktor: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Helena Glezgová, e-mail: helena.glezgova@seznam.cz

Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.

Articles Publisher in the Journal of the Czech Physicians subjekt to double review.

Tiskne: Tiskárna Prager – LD s.r.o., Kováků 9, 150 00 Praha 5. Rozšiřuje v ČR: 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, myris@myris.cz, 234 035 205, v SR Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s., oddelenie inej formy predaja, P.O.Box 183, Vajnorská 137, 830 00 Bratislava 3, tel.: 004212444 588 16, 00421 244 458 821, fax: 00421 244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk

Vychází: 12x ročně. Předplatné: na rok pro ČR je 1224,00 Kč, SR 59,40 €, jednotlivé číslo 102,00 Kč, SR 4,95 €.

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 – J. Spalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzercí 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 E77.

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 byl předán do výroby 31. 5. 2010. Zasláné příspěvky se nevracejí.

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.

Otištěné 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 za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv způsobem, at již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

ÚVODNÍK

Předseda ČLS JEP prof. MUDr Jaroslav Blahoš, DrSc. oslaví osmdesáté narozeniny



Obr. 1. Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

Pro všechny české lékaře je jistě milou vzpomínkou a bude i zajímavou informací, připomeneme-li toto významné životní jubileum lékaře – diplomata, prof. MUDr. Jaroslava Blahoše, DrSc. (obr. 1), který stojí v čele České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) již více než 20 let.

Pochází z Horažďovic z rodiny advokáta a vypracoval se z mladého lékaře až na vrchol profesní a společenské kariéry. Po šťastném dětství

v harmonické rodině odešel na gymnaziální studie nejprve do Strakonice, a když se jeho rodiče přestěhovali do Prahy, dokončil gymnázium v Karlíně. Teprve jako sextán se rozhodl pro studium medicíny. To ale již měl za sebou hudební angažmá ve vlastní kapele, v níž hrál na klavír a na tahací harmoniku, a jen o málo později ještě jako gymnazista skládal univerzitní zkoušku z angličtiny a španělštiny.

Když mu nevyšlo v roce 1949 přijetí na pražskou lékařskou a pak ani na právnickou fakultu UK, odešel s nadějí na lepší úspěch studovat medicínu do Plzně, kde byla tehdy zřízena nová lékařská fakulta UK. Tam také v roce 1955 absolvoval. Distribuční povinnost ho odváděla nejprve do Františkových Lázní a pak na dva roky do vojenské prezenční služby. V roce 1959 vyhrál konkurz na lékařské místo v Endokrinologickém ústavu, který tehdy řídil doc. Karel Šilink. Tam J. Blahoš s přestávkami na zahraniční stáži pracoval celkem 10 let a tamní odborná výchova z něho zformovala mladého vědeckého pracovníka. Z tohoto ústavu se přihlásil v roce 1961 na pomoc rozvojovým zemím a byl Polytechnou vyslán do Etiopie (obr. 2). Třebaže o této krásné zemi, dříve Habeši, neměl podrobnější vědomosti, ani neuměl amharšsky, odlétal roku 1961 prvně letadlem přes Káhiru do Addis Abeby a pak ještě 400 km dále do města Hararu. Teprve tam, v zemi královny ze Sáby a krále Šalamouna poznal, co pro Evropana znamená primitivní africká medicína. Samozřejmě, že se snažil uplatnit evropské zásady hygieny

a terapie, ale v zemi, kde jeden lékař připadal na 100 000 obyvatel, to bylo téměř marné. Přesto měl i tam léčebné úspěchy.

Z Etiopie se vrátil do Prahy, v 35. letech se oženil a o rok později již přivítal na svět svého prvního syna. Měl velké štěstí, že mu v roce 1967 vyšlo stipendium do Endokrinologického ústavu v Paříži. To byl pro něho pod vedením profesora dr. Klotze skok do vědecké medicíny a známosti, které si během téměř dvouletého pobytu ve Francii udělal, znamenaly pro něho kroky po stupních medicínské odbornosti. Vědecky pracoval na problematice kalcitoninu a kostního metabolismu a na klinice se věnoval zejména štítné žláze.

V sedmdesátých letech 20. století se mu podařilo opakovaně vyjet na odborné stáže do Leedsu v Anglii, do Uppsaly ve Švédsku a do Tokia. Rovněž opakované pobyty v Paříži a kolegalita západních endokrinologů přispěly k dalším pozváním na lékařské sjezdy v Evropě i v zámoří. Vždy na nich přednášel a snažil se navazovat profesní kontakty. Jeho úsilí bylo nakonec zhodnoceno i v ČSSR. Po návratu měl již za sebou hojně zahraniční medicínské zkušenosti a všeobecný přehled o poměrech jinde ve světě, a když k tomu při-



Obr. 2. Při práci v Etiopii



Obr. 3. Lékařský dům – sídlo České lékařské společnosti Jana Evangelity Purkyně

stoupila i přízeň jeho domácích šéfů, zejména doc. Šilinka, prof. Vladimíra Jedličky a prof. Oty Gregora z nemocnice Pod Petřínem, kam z Výzkumného endokrinologického ústavu přešel, bylo vyhráno.

Po listopadu 1989, kdy padly nesmyslné překážky pro studijní cesty na západ, bylo pro cíleho a odborně fundovaného profesora místo i v obrozené české společnosti. Na jaře roku 1990 byl zvolen předsedou ČLS JEP (obr. 3) a jednou z jeho povinností bylo navazovat přátelské a odborné styky s cizinou, které byly po desetiletí jen omezené. Prof. Jaroslav Blahoš se nikdy necítil vědcem v základním výzkumu, ale vždy upřednostňoval klinickou medicínu a pedagogiku. V nemocnici v Praze 1 Pod Petřínem působil po profesoru O. Gregorovi jako přednosta interní kliniky a profesor 2. LF UK; když se tato klinika stala součástí řádové nemocnice Karla Boromějského a rozhodnutím úřadů byla jako výukové centrum zrušena, přešel profesor Blahoš do Ústřední vojenské nemocnice do Střešovic, kde byl od roku 1994 přednostou interní kliniky, zařazené pod Vojenskou lékařskou akademii v Hradci Králové. Když pak ale došlo v roce 1997 k dalšímu armádnímu rozhodnutí o zrušení dvou prosperujících klinik (interní a chirurgické), zřídilo mu vedení ÚVN ve Střešovicích speciální oddělení pro endokrinologii a léčbu osteoporózy, kterou se po celý aktivní lékařský život zabýval. Toto období po roce 1993 bylo pro pana profesora obdobím velmi šťastným, neboť mohl v plné míře zužitkovat své diplomatické nadání a využít znalost mnoha cizích jazyků k tomu, aby šířil dobrou pověst české medicíny do celého světa.

Na celostátních sjezdech ČLS JEP byl opakovaně zvolen za předsedu této dobrovolné a vysoce respektované profesní organizace a vyjížděl někdy během jednoho roku třeba i vícekrát do zahraničí jako uznávaný reprezentant české medicíny. Množství jeho medailí a řádů, čestných členství v lékařských organizacích na různých kontinentech je skutečně úctyhodné. Všechny jsou, stejně jako podrobný popis jeho

profesního života, uvedeny v knize „S poselstvím medicíny v labyrintu světa“, která vyšla v roce 2008 v nakladatelství Galén.

Prof. Blahoš si z nepřehledného množství řádů a čestných titulů nejvíce váží tří poct: Za prvé té, že se stal v letech 1999–2000 prezidentem WMA, což je světová lékařská organizace sdružující asi 8 milionů lékařů z celého světa. Druhou významnou poctou pro něho bylo, když mu v roce 2001 prezident Václav Havel udělil na Pražském hradě medaili „Za zásluhy o Český stát“, a konečně třetí významnou poctou je jmenování Rytířem čestné legie (2002) Francouzské republiky prezidentem Chirakem a rovněž v roce 2008 povýšení na důstojníka Řádu čestné legie.

Dalšími významnými poctami byly v roce 1993 Cena J. E. Purkyně a v roce 2008 jmenováním Rytířem českého lékařského stavu (ČLK). Tyto pocty spolu s více než desítkou zlatých a stříbrných univerzitních medailí a čestných členství z českých a slovenských univerzit spolu s čestným občanstvím jeho rodiště Horažďovic, amerického Miami a filipínské Manily – vedle členství ve Francouzské lékařské akademii (1992), v Britské královské lékařské společnosti (2001) a v Ruské lékařské akademii (2002) – dominují v souboru jeho ocenění.

Shrneme-li životní pouť dnes oslavovaného osmdesátníka, pana profesora Blahoše, můžeme říci, že šel životem šťastně, udělal velký kus vědecké, léčebné a pedagogické práce, publikoval řadu medicínských knih a pro Českou



Obr. 4. Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

republiku vykonal přímo kolosální profesní reprezentaci v zahraničí. Navštívil všechny evropské země, desítky států v Americe, Asii, Africe, opakovaně byl v Austrálii a Oceánii. Je to skutečný lékař – diplomat, má příjemné a nekonfliktní jednání, vyniká přátelskou kolegiální, je veselý povahy, spokojený ve své rodině se dvěma syny a třemi vnoučátky (obr. 4), a přitom je odolný vůči lákadlům okolního světa. Dobré víno má ale rád.

Můžeme mu jako tradičnímu nestraníkovi a demokratovi popřát, aby mu vydrželo zdraví do dalších desetiletí a aby se mohl radovat z vykonané úctyhodné práce pro český i světový lékařský stav.

Profesor MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. oslaví své osmdesáté narozeniny 30. června 2010.

prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Neurinom akustiku – vestibulární schwannom – osobní pohled na nejmodernější postupy v jeho léčbě

^{1,2}Eduard Zvěřina

¹Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku FNM

²Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Neurochirurgická klinika FNKV

SOUHRN

Neurinom akustiku správně označujeme jako vestibulární schwannom. Vyrůstá ze schwannových buněk přechodové zóny vestibulární části. Je nejčastějším tumorem zadní lební jámy. Výskyt činí 1,2 VS/100 000 obyvatel/1 rok. Dle velikosti vestibulárního schwannomu klasifikujeme na I.– IV. stupeň. Benigní tumor pacienta ohrožuje poruchou sluchu, rovnováhy a při růstu i úmrtím. Asi 1/3 malých vestibulárních schwannomů skoro neroste, větší vestibulární schwannomy rostou agresivně. Závěry se opírají o 33 let zkušeností s několika sty operovanými vestibulárními schwannomy, nyní na ORL klinice hlavy a krku I. LF UK ve FN v Motole. Vestibulární schwannom se léčí třemi strategiemi: 1. opakovaným vyšetřením růstu magnetickou rezonancí a sluchu; rostoucí se musí léčit. 2. stereoradiochirurgií, nejčastěji Leksellovým gama nožem. Ozářením lze léčit jen malé vestibulární schwannomy I.– II. stupně. Při léčbě větších vestibulárních schwannomů úspěšnost klesá. 3. mikrochirurgie s monitorováním funkce lícního a sluchového nervu. Metoda dovoluje radikálně odstranit všechny velikosti vestibulárních schwannomů I.–IV. stupně a pacienta trvale vyléčit. Umožňuje zachovat funkci lícního nervu a nově i sluch. Čím větší je vestibulární schwannom, tím je to obtížnější. Mikrochirurgie je náročná a vyžaduje pacienty koncentrovat do speciálních center s neurochirurgickou a ORL spoluprací. Pro pacienta je nejhorší variantou operace s pouhým zmenšením vestibulárního schwannomu a další doléčení Leksellovým gama nožem. Sekundární mikrochirurgická operace nemůže zabránit invalidizaci pacienta.

Klíčová slova: neurinom akustiku, vestibulární schwannom, mikrochirurgie, stereoradiochirurgie, Leksellův gama nůž, n. facialis, n. vestibulocochlearis.

SUMMARY

Zvěřina E. Acoustic neuroma – vestibular schwannoma – personal experience of up-to-date management

Acoustic neuroma, properly called vestibular schwannoma, arises from the Schwann cells of the vestibular transitional zone of the vestibulocochlear nerve as the most frequent tumour of the posterior fossa. Its incidence is estimated at 1.2 vestibular schwannoma per a population of 100 000/year. As to size, vestibular schwannoma is classified into grades I to IV. Its benign variety threatens the patient with hearing and balance impairment; uncontrolled growth can lead to death. About one third of small vestibular schwannoma show hardly any growth, the larger ones grow aggressively. The author's conclusion is based on 33 years of experience with hundreds of surgically treated vestibular schwannoma (now at the ENT Department of Head and Neck Surgery, CU 1st Medical Faculty and FN Teaching Hospital, Prague Motol). Three different therapeutic strategies are currently used: 1. Wait and rescan – close follow-up with regular MRI and hearing tests. Growing tumours require active intervention. 2. Stereoradio-surgery using the Leksell gamma knife is a suitable option for small tumours (grades I and II). Irradiation for larger vestibular schwannoma is decreasingly efficacious. 3. Microsurgery with intraoperative monitoring of facial and acoustic nerve function offers scope for radical removal of vestibular schwannoma of any size (grades I–IV) and for the preservation of facial nerve function and, of late, hearing, too. The larger the tumour, the more difficult it is. The demanding nature of microsurgery requires the patients' concentration in special centres with neurosurgical and ENT cooperation. The worst results are achieved with only a partial resection and follow-up stereoradiosurgical treatment. Secondary microsurgery can hardly prevent the patient's disability.

Key words: acoustic neuroma, vestibular schwannoma, microneurosurgery, stereoradiosurgery, Leksell gamma knife, facial nerve, vestibulocochlear nerve. Zv.

Čas Lék čes 2010; 149: 269–276

ÚVOD

Pojednání o neurinomu akustiku (NA), vestibulárním schwannomu (VS), uvádím proto, že na něm lze ukázat celou

problematiku současné medicíny. Ukazuje velký pokrok znalostí i terapeutických možností i náš domácí podíl na něm. Charakterizuje interdisciplinární podobu současné medicíny a pozitivní i negativní vliv komerce a reklamy. Přibližuje jak

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.
Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
fax.: +420 224 434 319, e-mail: ezverina@seznam.cz

problematické je určit standard a ukazuje obtížnou roli pacienta v rozhodování. Dokládá, že přes technický pokrok stále o osudu pacienta rozhodují schopnosti a etika lékaře.

Při pojednání vycházíme z literatury a hlavně u nás z největší, většinou osobní, sestavy několika set operovaných NA-VS za posledních 33 let. Od roku 1977 se jednalo o operace na Neurochirurgické klinice FVL (Klinika 1. LF UK a Ústřední vojenské nemocnice) v Praze (1–7). Od roku 1997 se práce opírá o detailně analyzovaný soubor 250 operovaných na Klinice ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK ve FN v Motole, vedené prof. MUDr. Janem Betkou, DrSc., kde bylo od roku 2000 zřízeno centrum pro onkologii hlavy, krku a baze lební. Jde i v mezinárodním měřítku a v České republice o ojedinělé pracoviště, kde pacienti s VS-NA léčí jak profesor neurochirurgie, tak ORL (8–12).

NEJDŮLEŽITĚJŠÍ OBECNÉ ÚDAJE

Ze stovek publikací, monografií a často i kontroverzních údajů uvádíme jen základní poznatky, bez kterých by nebylo možné problematice NA-VS porozumět (8–10, 13–23).

Vestibulární nádor

Benigní nádor vyrůstá v zadní lební jámě z VIII. hlavového nervu označovaného jako rovnovážný a sluchový nerv, z nervus vestibulocochlearis. Nádor n. VIII se dříve označoval jako neurinom akustiku, což je nesprávný, obsoletní název, i když v literatuře přetrvává. Proč? Dnes víme, že nádor skoro výhradně vyrůstá z horní nebo dolní vestibulární větve, nikoliv z kochleární, akustické porce nervu, proto je správné označení **vestibulární**, nikoliv akustiku. Tento poznatek je zásadně důležitý proto, že nádor primárně neničí sluchové funkce, ničí je jen tlakem a je patofyziologickým důvodem, proč se při jakékoliv léčbě tumoru můžeme a dnes musíme snažit zachovat sluch.

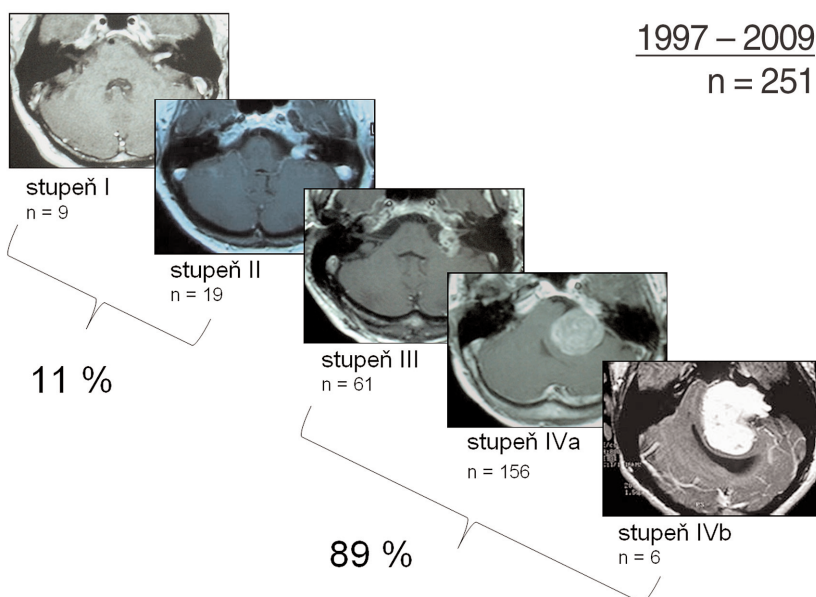
Schwannom

N. VIII má jako všechny mozkové a periferní nervy proximální, centrální a gliální část s myelinem tvořeným z oligodendrocytů a teprve v oblasti, kterou označujeme jako přechodová

zóna (Obersteiner-Redlichova zóna) se mění na periferní nerv s myelinem ze Schwannových buněk. U nás o ní poprvé informoval S. Němeček v roce 1969 (16). N. VIII je od výstupu z kmene, v délce cca 26 mm, v celém mostomozečkovém koutu (MMK) a v celém vnitřním zvukovodu, v meatu, jen výběžkem mozku (podobně jako n. II, oční nerv). Teprve v hloubce meatu se mění na periferní, schwannovou část. Dnes víme, že tumor vyrůstá ze Schwannových buněk a z hloubky meatu, ze skalní kosti, z pyramidy se šíří do MMK a do zadní lební jámy. Nejedná se proto o gliom ani neurinom, ale o schwannom. Proto je správné označení tumoru n. VIII jako **vestibulární schwannom** (VS). Nález také dokládá, že se jedná primárně o postižení lební báze, a proto se problematika moderně řadí do specializace, kterou označujeme jako **chirurgie lební báze** (13, 14) (viz též www.skullbase.cz). Vyžaduje interdisciplinární spolupráci – většinou současně neurochirurga a otorinolaryngologa. Uvedený poznatek také vysvětluje, jak obtížné je zachovat kochleární porci n. VIII a sluch. N. VIII se chová jako výběžek mozku s omezenými regeneračními schopnostmi. Zachovat sluch je řádově těžší než zachovat funkci n. VII, n. facialis, lícního nervu, který má přechodovou zónu 1 mm u kmene a v MMK se již chová jako periferní nerv schopný regenerace. Poznatek vysvětluje, proč při poškození a přerušení n. VIII jej neumíme spojit a využít regenerační schopnosti, i když by se to zdálo logické a u jiných nervů, zejména n. facialis, to ve stejné lokalizaci úspěšně umíme (3, 4, 7, 6, 13, 18–22).

Klasifikace vestibulárního schwannomu

Byla navržena celá řada klasifikací VS ve snaze správně indikovat jejich léčení a srovnávat jeho výsledky (13, 15, 18, 20, 23). Rozhodujícím kritériem jsou velikost VS a příznaky, které působí, zejména objektivní porucha sluchu. **Velikost** dnes můžeme exaktně změřit po vyšetření MRI s kontrastem ve třech osách nebo volumetricky. Přesto se klinicky stále osvědčuje dělení vycházející z návrhu Koose (15). Sami dle velikosti a jeho šíření klasifikujeme VS na I. stupeň – intrameatální, intrakanalikulární, pouze ve vnitřním zvukovodu, na II. stupeň – začíná se šířit do MMK, na III. stupeň – vyplňuje většinu MMK, na IV.a stupeň – chová se expanzivně, tlačí na kmen, mozeček, na tentorium i na postranní smíšený systém, na IV.b stupeň – chová se expanzivně a působí syndrom nitrolební hypertenze (NH_y) s městnáním na očním pozadí



Obr. 1. Klasifikace velikosti vestibulárních schwannomů: přehled operovaných vestibulárních schwannomů na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole v letech 1997–2008

a může vést ke smrti (obr. 1). **Audiologické** vyšetření klasifikujeme stupnicí dle Gardnera a Robertsona (GR) či Americké asociace pro otorinolaryngologii – chirurgii hlavy a krku (AAO-HNS). Jako užitečný sluch hodnotíme pokles sluchu do 31–50 dB a současně slovní diskriminaci nad 50 %. **Funkci lícního nervu** klasifikujeme podle House-Brackmanna (HB), odkazujeme na literaturu (8, 9, 17, 23).

Výskyt, incidence, příčiny

Vestibulární schwannom představuje 8–10 % intrakraniálních nádorů a v MMK dokonce 80–95 %. Incidence se udává 0,78–1,15/100 000 obyvatel/rok. V České republice s 10 miliony obyvateli je léčeno až 120 VS/1 rok (1,2 VS/100 000 obyvatel/1 rok) (tab. 1). Příčiny vzniku VS nejsou jasné. Od jednostranného VS je třeba odlišit bilaterální VS, který patří do neurofibromatózy (NF2). Tito pacienti mají defektní jednu kopii tumor supresorového genu umístěného na 22 chromozomu (22q12), kódujícího protein merlin (schwannomin). Mikroskopicky jsou VS tvořeny oblastmi buněk se strukturou Antoni A či B. Histochemicky vykazují expresi proteinu S100, Leu-7 a vimentinu, též GFAP a EMA. Bývá prokazována variabilita exprese proliferčních znaků Ki-67 a PCNA. Nálezy nekorespondují s biologickou aktivitou VS.

Přirozené chování nádoru

Poznatky se teprve získávají a ukazují se jako klíčové. Zcela mění náš pohled na strategii léčby a na výsledky stereoradiochirurgie Leksellovým gama nožem. Dříve jsme si mysleli, že objem VS roste lineárně s časem. Dnes díky dánské škole a magnetické rezonanci (MRI) víme, že VS se nechová uniformně a chování se může měnit s časem (8, 9, 24–26). Podle rychlosti růstu můžeme VS zařadit do tří skupin. První nerostou, druhé rostou pomalu a třetí rostou agresivně. Rozměr se zvětšuje o 1–10 mm/rok, některé VS nerostou, 6 % se dokonce zmenšuje, jiné rostou až 20–30 mm/rok, nejvíce prokazují růst 3 roky od diagnózy. Pro praxi lze říci, že malé nádory I. a II. stupně u starších lidí skoro nerostou, což se týká 10–70 % VS a naopak u mladších lidí a VS III. a IV. stupně rostou agresivně, exponenciálně. Při zjištění zejména malých VS nevíme, jak se u konkrétního jedince bude VS chovat. Ohrožuje pacienta růstem a musíme VS odstranit operací nebo potlačit růst stereoradiochirurgií? Nebo VS vůbec nevyžaduje léčení a zbytečná léčba může pacienta jen poškodit? Chování neodpovídá ani histopatologickému rozboru. Nejsou žádné laboratorní metody jak chování VS zjistit. Musíme proto u malých nádorů sledováním a opakovaným vyšetřením MRI a sluchu zjistit, do které kategorie konkrétní VS patří. Máme pacienta opakovaně vyšetřovat za 6 měsíců, za 12 měsíců? Při tom víme, že čím menší nádory odstraňujeme, tím lepší výsledky získáme. Tyto znalosti ukazují, jak je obtížné stanovit tzv. standardy a jak je v obtížné roli ošetřující lékař, a tím více pacient, který by se měl rozhodnout o léčbě.

Příznaky, vyšetření a diagnóza

Zjednodušeně u VS I. a II. stupně je diagnóza otologická. Vyžaduje vyšetření spontánního šelestu, tinitu, a objektivní

vyšetření všech kvalit sluchu, zejména vyšetření evokovaných sluchových potenciálů (BERA) s možností průkazu retrokochleární poruchy sluchu (2, 11). Ač se to zdá nelogické a VS vyrůstá z vestibulární části n. VIII, rovnovážné poruchy bývají nenápadné. Pro uspořádání rovnovážného systému jsou kompenzovány a vyšetření vestibulárních poruch je druhořadé. Hrají však významnou roli v pooperačním průběhu (8, 9). U III. a IV. stupně se přidávají neurologické poruchy z postižení nervů MMK, mozkového kmene a mozečku a dokonce příznaky syndromu NHy s městnáním na očním pozadí až poruchou vědomí. Hydrocefalus nebývá obstrukční a neodpovídá velikosti VS. Vzniká biologickou aktivitou VS v likvorovém prostoru (8, 9). Všechny typy VS suverénně diagnostikují zobrazovací metody, méně CT (musí být s kontrastem) a MRI s kontrastem. Dnešní digitální zobrazovací metody dovolují zobrazit dokonce mozkové dráhy, tzv. traktografií. Přechodovou zónu, Obersteiner-Redlichovou zónu však ne. Přes diagnostické pokroky se stále nedaří včasná diagnóza iniciálních stadií VS. Stále se u nás diagnostikují až IV. stupně VS. Způsobuje to přirozené chování nádoru a to, že tíže příznaků neodpovídá velikosti VS. Roli hrají i odborné a organizační nedostatky našeho zdravotnictví.

Tři strategie léčení

Jedná se o benigní nádor a jeho radikální odstranění vede k trvalému vyléčení. Zdálo by se logické VS vždy radikálně odstranit. V medicíně se však často nechováme logicky a o léčebné praxi rozhodují různé okolnosti. Radikální odstranění VS je technicky složité. To je hlavním důvodem, že se používají tři strategie (8, 9, 24–26, 28–30).

TŘI STRATEGIE LÉČENÍ VS

Sledování a opakované vyšetřování

Sledování a opakované vyšetřování (zejména MRI a sluchu), zda VS patří mezi rostoucí. Je to oprávněné pouze u I. a II. stupně. Nerostoucí VS se jen sledují. VS III.–IV. stupně, rostoucí tumory a tumory, kde se zhoršují příznaky, např. sluch nebo kmenové příznaky, je třeba léčit.

Chirurgie

K pochopení současného stavu přispěje pár zjednodušených historických poznámek (14, 27). VS byl asi poprvé popsán v roce 1777 holandským anatomem Sandifortem. Na pokroku léčení se podílela jak ORL, tak neurochirurgie. VS byl poprvé operován asi v roce 1895 Anandalem. Z neurochirurgie je třeba jmenovat monografii Cuschinga z roku 1917 a Dandyho, který v roce 1925 radikálně odstranil VS dodnes používaným jednostranným subokcipitálním přístupem (31). Cairns v roce 1931 asi poprvé zachoval lícni nerv. Z ORL oblasti House a Fish rozpracovali trenslabyrinthální a subtemporální přístup navržený Pansem v roce 1904. Období klasických operací velkých VS bylo zatíženo mortalitou desítek procent, invaliditou a nemožností zachovat funkci lícního ner-

Tab. 1. Podíl mikrochirurgie a stereoradiochirurgie (Leksellův gama nůž) na léčbě vestibulárních schwannomů v České republice v letech 2001–2008 (10 milionů obyvatel)

	Mikrochirurgie		Stereoradiochirurgie	
2001	60 pacientů (17 neurochirurgických pracovišť)	48 %	66 pacientů (1 pracoviště)	52 %
2002	63 pacientů (17 neurochirurgických pracovišť)	45 %	76 pacientů (1 pracoviště)	55 %
2003	62 pacientů (17 neurochirurgických pracovišť)	51 %	60 pacientů (1 pracoviště)	49 %
2004	67 pacientů (17 neurochirurgických pracovišť)	47 %	76 pacientů (1 pracoviště)	53 %
2005	80 pacientů (17 neurochirurgických pracovišť)	67 %	40 pacientů (1 pracoviště)	33 %
2006–2009	identické počty			

vu a vůbec ne sluch. Za otce dnešní moderní mikrochirurgické éry lze od sedmdesátých let 20. století považovat z ORL House a Fische a z neurochirurgie Yasargila a Samii, který se zasloužil o uchování sluchu (13, 18, 21, 32). Výsledky ovlivnila nejen mikrochirurgie, ale podstatně elektrofyziologická monitorace funkce nervů (2, 4–6, 11, 17). Zobrazovací metody, zejména MRI, vedly k diagnóze i malých VS a k poznání jejich přirozeného chování. Tato moderní éra vedla k možnosti radikálního odstranění VS, snížila mortalitu na procenta nebo ji vůbec vyloučila a snížila morbiditu, zejména léze lícního nervu, a otevřela možnost zachování sluchu.

V našich zemích klasickou éru reprezentuje z ORL O. Kutowit a z neurochirurgie A. Jirásek a Z. Kunc (1). Moderní mikrochirurgickou éru u nás zahájil autor a dodnes v ní pokračuje. Na Neurochirurgické klinice FVL (1. LF UK a ÚVN) akademika Z. Kunce od roku 1977 bylo operováno 28 prvních pacientů mikrochirurgickou technikou, radikálně, se zachováním funkce n. VII a dokonce se zachováním sluchem a s monitorací funkce nervů (4–7). Bylo zde operováno několik set VS. Od roku 1997 operace VS přenesl na Kliniku ORL a chirurgie hlavy a krku I.LF UK ve FN v Motole. S prof. MUDr. J. Betkou, DrSc., přednostou kliniky, zde tvale hromadí a detailně analyzuje pacienty s VS. Spolupracovníky jsou zejména M. Chovanec, J. Skřivan, P. Lukeš, peroperační monitorování zajišťují J. Kluh a J. Kraus z Dětské neurologické kliniky 2. LF UK, MRI vyšetření J. Lisý a moderní anestezii s pooperační péčí J. Najbrt s celým týmem Kliniky anesteziologie a resuscitace 2. LF UK. Operovaný soubor v letech 1997–2009 tvoří více než 250 VS (obr. 1). Od 1999 zde byla zavedena implantace sluchové kmenové neuroprotezy, nahrazující funkci přerušeno n. VIII u bilaterálních VS u neurofibromatózy NF2 (33–37). Poprvé v České republice bylo zavedeno u pacientů s předoperačním sluchem jeho uchování jako na nejvyšších světových pracovištích (8, 9, 12). Poprvé zde byli operováni pacienti při recidivě VS po jině provedené parciální resekcii a selhání léčby Leksellovým gama nožem (LGN) (8, 9, 12, 38, 39). Systematicky zde byla u VS zavedena metoda opakovaného vyšetření a sledování růstu VS (8, 9). Pro dosažení radikality a bezpečnosti operací byla systematicky zavedena endoskopicky asistovaná mikrochirurgie. Domníváme se, že samotná endoskopie ještě nedovoluje VS odstranit (9). U operovaných pacientů byla ke zmírnění rovnovážných poruch zahájena vestibulární rehabilitace vizuální zpětnou vazbou (9). Byly použity všechny známé metody přímých i nepřímých, zkřížených rekonstrukcí n. VII (6, 13, 40–42).

S mikrochirurgií VS seznamujeme jen v principech. Je obsahem stovek publikací a vyžaduje mnohaleté učení (43). VS se dá odstranit třemi chirurgickými přístupy:

1. transpetrózně, translabyrinthálně (Fish, 1976). Je to ORL přístup. Neumožňuje zachovat sluch.
2. střední lební jámou, subtemporálně, extradurálně (House 1964 a Fish 1976);
3. laterální subokcipitální, retromastoideální, retrosigmoidální, převážně neurochirurgický přístup.

Dva poslední přístupy umožňují radikálně odstranit všechny velikosti VS, zachovat funkci lícního nervu i zachovat sluch. Poslednímu přístupu dáváme přednost. Principy operace vystihuje mikrochirurgie, intraoperační monitorování funkce nervů, jednoduché úplné odstranění tumoru jak z MMK, tak z pyramidy, a dále dosažení minimální morbiditu (funkce n. VII, sluchové funkce n. VIII, zachování funkce kmene a mozečku) a dosažení minimální nebo žádné mortality. Technickou podporou jsou nejmodernější mikroskopy, mikroinstrumentarium, rychloobrátkové diamantové frézy, ultrazvukové aspirátory a digitální elektrofyziologické monitorovací sestavy. Mnoho se dnes mluví o navigované chirurgii. Může se využít při přístupech. Je však natolik nepřesná, že při odstraňování VS se dosud nemůže uplatnit. Zachovat funkci kmene a nervů s přesností mikrometrů dosud umí jen operátor. Operuje se vleže nebo v částečně sedící poloze s tříbo-

dovým upnutím hlavy. Kostní oválné asi 2,5–3cm okénko se po operaci s kostní drtí vrací do kraniotomie. Durotomií podél sinus sigmoideus a otevřením likvorových cisteren získáme přístup do MMK a k VS. Mozeček odtahujeme automatickými retraktory. Správně vedená anestezie dovolí omezit edém mozečku natolik, že dnes mluvíme o operaci bez retraktorů. Velké VS nejprve intrakapsulárně zmenšíme, otevřeme meatus a VS zcela odstraníme z MMK i z pyramidy. Radikalitu kontrolujeme endoskopicky (9). U velkých VS ani při největším zvětšení v mikroskopu nerozeznáme n. VII a větve n. VIII. Jejich uchování umožňuje jen elektrofyziologické monitorování spontánní a evokované funkce n. VII se stanovením prahů u kmene. Kochleární funkci n. VIII umožňuje zachovat intraoperační monitorování kmenových evokovaných sluchových potenciálů (BERA). Po radikálním odstranění VS musíme meatus a tvrdou plenu vodotěsně uzavřít autotransplantátem ze svalů nebo tuku a tkáňovým lepidlem. Při neúspěchu může pacient zemřít na meningitidu. Rána se uzavře v anatomických vrstvách. Operace u velkých VS mohou trvat i více než 10 hodin. Rány nedrenujeme, nepoužíváme lumbální punkce ani dočasné drenáže likvorových cest.

Výsledky mikrochirurgie s monitorováním nervových funkcí. Mikrochirurgické operační sestavy jsou většinou výběrem největších VS. V naší sestavě VS III.–IV. stupně činí až 90 % (obr. 1). Nelze je léčit jinak než operací. Malé, často nerostoucí VS I.–II. stupně jsou léčeny LGN. V České republice je to až 50 % všech VS, ve světě většinou jen 10 % (tab. 1). Detailní i číselné hodnocení různých sestav by čtenáři mohlo zastřít porozumění výsledků. Přibližují je tabulky 2 a 3. Celkový stav přibližujeme slovně. Na pracovištích se zvládnutou technikou metoda umí natrvalo vyléčit všechny stupně VS a pacienta vrátit s minimálními následky do předchozí sociální aktivity – v naší sestavě dosud bez recidiv (tab. 3). Je jedinou možností pro VS III. a IV. stupně. U VS I. a II. stupně umí zachovat funkci n. VII. Pokud byla před operací zachována, umí zachovat i užitečný sluch. U VS III. a IV. stupně mikrochirurgie umí i přes

Tab. 2. Funkční výsledky mikrochirurgie u vestibulárního schwannomu (Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole v letech 1997–2008)

	Malé VS (I. a II. stupeň)	Velké VS (III. a IV. stupeň)
uchován předoperačně užitečný sluch	80 %	10 %
intaktní funkce n. VII	100 %	72 %

dočasnou lézi docílit spontánní obnovu funkce n. VII, ale jen výjimečně uchovat sluch. Další morbidita a dokonce mortalita v přímé souvislosti s operací by měla být výjimkou. Tyto výsledky dosahují nejlepší světové sestavy a my se jim snažíme přiblížit (8–10, 17–22). Pokud výjimečně dojde u VS IV. stupně k přerušení n. VII, jsme povinni jeho funkci obnovit. Jinak pro lagoftalmus může dojít k rohovkovému vředu a oslepnutí. Lze použít přímou nebo zkříženou anastomózu s jiným nervem. Vyzkoušeli jsme všechny navržené metody. Již v roce 1963 jsme prokázali, že nejlepší výsledky přináší rekonstrukce n. VII s použitím proximálního pahýlu (4, 6). Přechodová zóna n. VII je těsně u kmene a nerv dobře regeneruje. Nerv nebo autotransplantát z n. suralis nebo n. auricularis magnus spojujeme tkáňovým lepidlem. **K nezkríženým rekonstrukcím n. VII** lze použít následující metody (6, 13, 40, 41) (obr. 2): 1. v MMK přímé spojení n. VII-VII; 2. spojení n. VII-VII s autotransplantátem. Zcela novou metodou je návrh M. Samii z roku 2006 s doplňkovým kolaterálním autotransplantátem end to side. 3. intrakraniální-extratemporální spojení n. VII-VII autotransplantátem dle N. Dotta (1958); 4. intrakraniální-

Tab. 3. Výsledky primární mikrochirurgie a reoperací po neúspěchu parciální resekce a stereoradiochirurgie (Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole v letech 1997–2008)

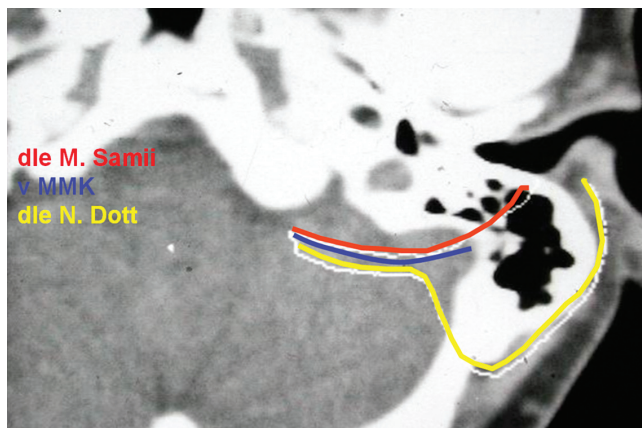
	Primární mikrochirurgie	Reoperace pro pokračující růst po předchozí parciální resekci a/nebo léčbě Leksellovým gama nožem
počet léčených	240 (VS III a IV. stupně: 90 %)	11
radikální odstranění	100,0 %	90 %
uchování funkce n. VII	96,0 %	10 %
rekonstrukce n. VII	4,0 %	přímá rekonstrukce: 0% (absence proximálního pahýlu)
skřížená anastomoza (n. VII – n. XII)	0,0 %	80 %
uchování n. VIII (užitečný sluch)	7,0 %	0 %
mortalita	0,8 %	10 %
histologie	viabilní nádor	viabilní nádor
návrat do běžného života	95 %	omezený (dysfunkce n. VII, n. IX–XI)

-intratemporální spojení n. VII-VII štěpem dle M. Samii (1979). Při správné technice dochází skoro ve 100 % k optimální reinervaci. Proti fyziologickému stavu jsou pouze nevyhnutelné příznaky aberantní regenerace: synkinézy, generalizované mrkání a autoparalytické syndromy z inervace antagonistů.

Nutnost zkřížených anastomóz nebo pozdějších plastických operací je většinou důsledkem chybného primárního ošetření n. VII. Proximální pahýl n. VII také nelze použít u sekundárních operací po předchozí neúspěšné resekci a ozáření LGN. Bývá zničen (tab. 3). Pak je třeba použít **zkřížené metody** (6, 13, 42): 1. symetrická anastomóza n. VII-VII autotransplantátem (Smith, Scaramella, Anderl 1971), nověji s transplantací volného revaskularizovaného skeletálního svalstva (např. m. gracilis); 2. zkřížené anastomózy s n. XI, n. phrenicus, n. V, nově s volným svalovým vaskularizovaným autotransplantátem; 3. Nejčastěji se používá anastomóza s n. XII (Korte, Bernhardt 1903) nebo pomocí r. descendens. Nyní používáme nově side-to-end n. XII-VII anastomózu v různých modifikacích, například dle Darrouzeta (1999) (42).

Úplné nebo částečné odstranění VS. Čtenář a jistě pacient bude souhlasit s názorem, že benigní VS je třeba radikálně odstranit tak, aby nerecidivoval a nemusel být opakovaně operován. Tento požadavek postuloval již Dandy v roce 1966 (31). Odstranit jen vnitřek znamená recidivu. Recidivy se mohou klinicky projevit i po 20 letech. Hodnotit radikalitu dříve nám dnes sice pomáhá MRI, ale současné hodnocení za 2–5 let je nedostačující. Přesto je to stále diskutovaná otázka. Operace se popisují jako: 1. úplné, 2. s ponecháním vloček VS, jako skoro téměř úplné, 3. s ponecháním části VS, jako parciální a 4. jako odstranění vnitřku s ponecháním pouzdra VS. Proč? Obecně radikalita může zhoršit šanci na zachování funkce lícního nervu a sluchu. U velkých VS může dojít k poškození kmene i k mortalitě. Ve shodě s nejzkušenějšími operatéry přesto zastáváme názor, že nás k operaci opravňuje jen snaha VS zcela odstranit, tak aby nerecidivoval (17–21).

Učební křivka. Je všeobecně známo, že výsledky operací odpovídající světovému zlatému standardu u VS lze dosáhnout nejprve po 50–100 operacích vedených zkušeným operatérem a není to mikrochirurgie pro každého (23, 43). Proto civilizované země operace koncentrují na vybraná pracoviště. Pokud by v České republice chtěly VS operovat například všechny neurochirurgie nebo ORL, při roční incidenci 120 operací (viz tab. 1) by na jedno pracoviště připadlo tak málo výkonů, že to nelze zvládnout ani za 20 let. Měla by zde hrát roli lékařská etika a začínají to ovlivňovat i pacienti (www.neurinom.estranky.cz).

**Obr. 2.** Metody neskřížené rekonstrukce n. VII s využitím proximálního pahýlu nervu u kmene

Stereoradiochirurgie (SR), Leksellův gama nůž (LGN)

Metoda vychází z jednorázového gamma ozáření z 201 sféricky uložených zdrojů, stereotakticky centrovaných do prostorově definovaného ložiska. Okolní struktury jsou ozářeny méně, ale jsou. Nejedná se o žádný nůž, ale o nechirurgickou léčbu zářením. Její éru u VS zahájili ve Stockholmu v roce 1969 Leksell a Backlund. Dnes vychází ze sofistikovaného třídimenzionálního zobrazení VS metodou MRI a počítačově řízeným dávkováním záření. Celosvětově léčbu opanovala firma Elekta. Podle jejích internetových zpráv z roku 2008 působí na světě 267 LGN jednotek. Dosud bylo ozářeno 46 835 VS. Bohužel, výsledky jsou analyzovány jen částečně. Alternativou k LGN jsou i další metody – stereotaktická frakcionovaná radioterapie, IMRT, Cyberknife, LINAC. Do České republiky byl LGN zakoupen celonárodní sbírkou řízenou Nadací Charty 77 v akci „Míša“ a umístěn v Nemocnici Na Homolce. Pracoviště je hodnoceno jako jedno z nejlepších na světě. Od roku 1992 zde bylo ozářeno 669 VS a výsledky byly analyzovány u 122 VS, tj. pouze u 18,2 % (28, 44). Vlastní výkon pacienta zatěžuje minimálně. Informace pacienta, že bude jednorázově vyléčen bez otevírání hlavy, je velice lákavá. Léčba ale VS neodstraní, potlačuje jeho růst nebo v nejlepším případě zredukuje jeho objem. Výsledky lze zjistit za 1–2 i více let. Větší ozáření VS vede k poškození přilehlých nervů n. VIII, n. VII a n. V, k edému, může poškodit kmen a vést k úmrtí. Ponechání větších VS neřeší hypersekreční hydrocefalus a vyžaduje další zkratové operace. Proto byla maximální marginální dávka záření snižována z původních 50–60 na 25–35, na 20 a nyní 12 Gy. Porucha

poškození n. VII z 38 % se snížila na 1–2 %. Dlouhodobě nastupující poruchu sluchu a rovnováhy se nepodařilo redukovat. Podstatný údaj je, že LGN léčí jen malé VS I. a II. stupně, do 2–2,5 cm, výjimečně III. stupně. Život ohrožující, agresivně rostoucí VS IV. stupně nemůže léčit vůbec. Dlouhodobá účinnost léčby a recidiv se udává jen podle MRI kontrol za 2–5 let. Výsledky se stanovují jako kontrola růstu („control rate“) udávané až na 97 %. LGN tak pouze udává výsledky u malých VS a navíc k efektu léčby si započítává i 30–40 % přirozeně nerostoucích nebo zmenšujících se VS. Protože chybí histologická kontrola, můžeme i my doložit, že do VS jsou započítávány i jiné tumory, např. meningiomy.

Celosvětově narůstající počty VS léčených LGN vedly k reklamám, že v budoucnu, do 2020 již VS nebude třeba operovat (29). Budou se diagnostikovat jen malé VS. Vývoj ukázal, že tato představa byla chybná. I přes dostupnost MRI, vlastní biologie VS, vede k tomu, že se stále diagnostikují až velké VS, které LGN neumí léčit. Stereoradiochirurgie nabízí pacientům a chirurgům, kteří nezvládli radikální operace, pouze VS zmenšit natolik, aby se dal ozářit LGN. Pro obě strany to byla představa profesionálně a komerčně lákavá. Nemuset zvládnout složitou chirurgii a ještě oba inkasovat. Iwai Y et al. (45) říká: „**In the case of large acoustic neuromas, subtotal removal and subsequent radiosurgery is one option for maintaining cranial nerve function and long-term tumor growth control**“. Pollock BE et al. (46) píše: „**Radiosurgery proved to be safe and effective alternative to additional microsurgery in patients in whom the initial microsurgical removal failed**.“

Ukazuje se, že SR selhává u cystických VS, u NF2 a procento neúspěchu přibývá u agresivně rostoucích a větších VS. Zejména se to týká ozáření po předchozí parciální resekci VS (9, 12, 24, 38, 39, 47–50). Z vlastních zkušeností a z literatury dnes již můžeme doložit, že LGN není schopen zastavit růst agresivních VS po nedokonalé, parciální resekci VS. Parciální resekci, která vede k dalšímu růstu VS (většinou ve snaze docílit dobrý bezprostřední pooperační průběh), je dnes třeba označit jako malpraxi. Parciální resekce

a následná léčba LGN je pro pacienta nejhorší léčebnou kombinací. Část pacientů musí být pro růst VS reoperována. Reoperace jsou extrémně složité a výsledky jsou vždy horší než po primární radikální operaci. Histologie prokazuje rostoucí VS, který ozáření LGN nijak nedeaktivizovalo (37, 38, 47, 48, 50) (tab. 3).

Vztah mikrochirurgie a stereoradiochirurgie. Laická veřejnost, lékaři a hlavně pacienti jsou často postaveni před otázku, zda VS léčit mikrochirurgicky nebo stereoradiochirurgicky. Je to špatně položená otázka. Informace, že všechny VS lze vyléčit buď mikrochirurgií, nebo stereoradiochirurgií je matením odborné a pacientské veřejnosti. Proč? Mikrochirurgie na specializovaných pracovištích je schopna vyléčit všechny VS bez ohledu na velikost, zatímco stereoradiochirurgie může ovlivnit jen malé VS. Proto také nelze jednoduše srovnávat, která metoda je lepší. Detaily ukazuje srovnávací tabulka 4.

Dostupnost zlatého standardu péče o VS. Propagátoři léčby mikrochirurgie a stereoradiochirurgie a konzervativního sledování druhým metodám vytýkají, že taková špičková péče se dostane jen zlomku všech pacientů s VS z celého světa. Mají pravdu. Celosvětová statistika VS ani přijatá metoda hodnocení výsledků neexistuje. Nejen v méně vyvinutých zemích, ale i v Evropě jsou státy, které moderní metody neposkytují a úroveň se liší i uvnitř států, i u nás. Publikáční a vědecký svět „evidence based medicine“ se liší od skutečné úrovně. Publikují se většinou pokroky. Poskytovatelé péče o VS vždy nemají zájem výsledky zveřejňovat. Obraz částečně ukazují mezinárodní sjezdy zabývající se VS (12, 23, 37–39) a internet. Odkazujeme u nás na www.neurinom.estranky.cz.

ZÁVĚR

Co lze považovat za zlatý standard léčby VS a co za nevýhodné pro pacienta?

- VS všech stupňů by měly být operací odstraněny radikálně tak, aby nikdy nerecidivovaly. Ponechat část VS, aby byl

Tab. 4. Srovnání mikrochirurgie a stereoradiochirurgie v léčbě vestibulárního schwannomu

Mikrochirurgie	Stereoradiochirurgie
Kraniotomie, delší hospitalizace a rekonvalescence.	Bez kraniotomie, krátká hospitalizace.
Řeší VS všech velikostí včetně vitálních indikací.	Řeší limitované spektrum VS (nádory $\leq 2-3$ cm, tj. především VS I. a II. stupně), vitální indikace neřeší vůbec.
Diagnóza je vždy ověřena histopatologickým vyšetřením a peroperačním nálezem.	Diagnóza je stanovována na podkladě zobrazovací metody (mohou být léčeny i jiné nádory).
Okamžité vyléčení a při radikálním odstranění trvalý efekt.	Efekt, kontrola růstu nádoru, nastupuje za měsíce až roky. Riziko sekundární malignity.
Výsledek léčby je výsledkem skutečného odstranění nádoru.	Kontrola růstu udávána 91–99 %. Do výsledku jsou započítávány i nerostoucí nádory (10–70 % ?).
Primární radikální odstranění všech VS přináší nejlepší výsledky (recidivy, morbidita).	Zmenšení velkých VS s cílem minimální morbidita a dalšího ozáření poškozuje pacienta špatnou operací i ozářením.
Radikální odstranění VS nevyžaduje žádné další operace (např. pro hydrocefalus).	Edém a ponechaný VS vyžadují další léčení (lumbální punkce, komorové drenáže, zkraty, stereotaktické punkce atd.) s dalšími riziky a komplikacemi.
Celosvětový rozbor mortality mikrochirurgie chybí. V centrech, včetně vitálních indikací, mortalita klesá (aktuálně < 1 %).	Celosvětový rozbor mortality stereoradiochirurgie chybí, u velkých VS roste, úmrtnost není pro biologický efekt vztahována k SR (1–? %).
N. VII: u malých VS (I–II. stupeň) normální funkce. U velkých VS (III–IV. stupeň) trvalé poškození vzácné, možná rekonstrukce téměř ve 100 %.	N. VII: u malých VS srovnatelné s mikrochirurgií. Problematiku velkých VS (III.–IV. stupeň) neřeší. Stereoradiochirurgie ničí proximální pahýl n. VII.
N. VIII (sluch): předop. zachovaný sluch lze uchránit u velkých VS (III–IV. stupeň) vzácné (0–40 %), u malých VS (I.–II. stupeň) je šance na jeho uchování realistická (40–80 %).	N. VIII (sluch): zachování užitečného sluchu po léčbě v 30–60 %. Analýza dlouhodobých výsledků chybí – porucha sluchu se vyvíjí v dlouhém časovém intervalu po léčbě (30–? % pacientů).
Metoda může natrvalo vyléčit všechny pacienty s VS a řeší celou problematiku.	Metoda není schopna řešit VS jako celek, řeší jen malý segment nemocných.

jen dočasně dobrý funkční výsledek, vede k recidivě a je nevýhodné pro pacienta.

- Při operaci ponechat VS a jeho zbytek ozářit LGN je dvojnásobně nevýhoda pacienta – je zatížen zbytečnou operací a často neúčinným ozářením.

- Léčit malé VS bez znalosti růstové aktivity může vést k poškození pacienta. Zbytečnou operací nebo ozářením (může se týkat až 30–40 % VS). Sledování by však nemělo zhoršit vyhlídky na zachování sluchu.

- Rychle rostoucí VS (III.–IV. stupně) je třeba pouze radikálně operovat. Histologie prokazuje, že stereoradiochirurgie je neúčinná.

- Zkratové operace likvorových cest jsou při radikálním odstranění VS zbytečné. Jejich potřeba svědčí o recidivě VS nebo o neúspěšném léčení LGN.

- Likvorové komunikace po operaci VS by měly být řešeny tak, aby nedošlo k infekci a zejména meningitidě.

- N. VII, bez ohledu na velikost VS, by měl být funkčně zachován. Při porušení jeho kontinuity je třeba použít proximální pahýl n. VII k nezkrácené anastomóze.

- Pokud je před operací nebo léčením LGN přítomen sluch, je dnes povinností vynaložit maximum úsilí o jeho zachování.

- Učební křivka úspěšné operační léčby VS vyžaduje odborné vedení alespoň u100 VS. Ve vyspělých zemích jsou proto VS koncentrovány do specializovaných pracovišť ORL a NCH – jen tak lze docílit zlaté standardy léčby.

Zkratky

BERA	– sluchové evokované potenciály
CT	– počítačová tomografie
GR	– Gardner-Robertsova klasifikace poruch sluchu
HB	– House-Brackmannova klasifikace poruch lícinného nervu
LGN	– Leksellův gama nůž
MMK	– mostomozečkový kout
MRI	– magnetická rezonance
NA	– neurinom akustiku
NF2	– neurofibromatóza
NHy	– nitrolební hyperetenze
SR	– stereoradiochirurgie
VS	– vestibulární schwannom

LITERATURA

1. Kunc Z. Neurochirurgie, 3. vydání. Praha: Avicenum 1983.
2. Stejskal L, et al. Evokované odpovědi a jejich klinické využití. Praha: Praha-Publishing 1993.
3. Škorpil V. Vztah ztráty nepřímé svalové dráždivosti a nástupu denervčních fibrilací po přerušení n. facialis. Česk Neurol 1963; 26: 307–310.
4. Škorpil V, Zvěřina E. Metoda EMG hodnocení periferních a centrálních mechanismů úpravy hybnosti při anastomóze n. VII a n. XII. Česk Neurol 1963; 26: 317–320.
5. Urgošík D, Živný B, Zvěřina E, Fusek I, Stejskal L, Plas J. Elektrofyziologické sledování funkce n. VII při operacích neurinomu n. VIII. Čes a Slov Neurol Neurochir 1994; 57: 17–21.
6. Zvěřina E, Stejskal L. Poranění periferních nervů. Praha: Avicenum 1979.
7. Zvěřina E, Fusek I, Kunc Z, Sobota J, Stejskal L. První zkušenosti s mikrochirurgií nádorů n. VIII. Čes a Slov Neurol Neurochir 1983; 46: 287–292.
8. Betka J, Zvěřina E, Lisý J, Chovanec M. Vestibulární schwannom. Otorinolaryng a Foniater (Prague) 2008; 4: 221–225.
9. Betka J, Zvěřina E, Chovanec M, Kluch J, Lukeš P, Kraus J, Lisý J. Minimální invazivní endoskopicky asistovaná chirurgie vestibulárního schwannomu. Endoskopie 2009; 18: 67–71.
10. Skřivan J, Zvěřina E, Betka J, Kluch J, Kraus J. Our surgical experience with large vestibular schwannomas. Otolaryngol Pol 2004; 58: 69–72.
11. Šmilauer T, Kluch J, Zvěřina E, Betka J. Přínos BERA k diagnostice neurinomu akustiku. Otorinolaryng a Foniater (Prague) 2001; 50: 99–102.
12. Zvěřina E, Betka J, Skřivan J, Kluch J, Kraus J, Lisý J, Belšan T. Vestibular schwannomas, preferable treatment. In: International Proceedings. 13th World Congress of Neurological Surgery. Bologna: Medimond S.r.l. 2005; 267–271.
13. Samii M, Draf W. Surgery of the Skull Base. An Interdisciplinary Approach. Berlin: Springer-Verlag 1989.
14. Sameš M, Vachata P. Historie a současnost chirurgie baze lební. Čes a Slov Neurol Neurochir 2003; 66: 315–322.
15. Koos WT, Spetzler RF, Pendl G, Pernetzky A, Lang J. Color Atlas of Microsurgery. Stuttgart: Georg Thieme 1985.
16. Nemeček S, Pařízek J, Špaček J, Němečková J. Histological, histochemical and ultrastructural appearance of the transitional zone of the cranial and spinal nerve root. Folia Morphologica 1969; 17: 171–181.
17. Matthies C, Samii M. Management of vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the value of neurophysiology for intraoperative monitoring of auditory function in 200 cases. Neurosurgery 1997; 40: 459–466.
18. Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): hearing function in 1000 tumor resections. Neurosurgery 1997; 40: 248–260.
19. Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): surgical management and results with an emphasis on complications and how to avoid them. Neurosurgery 1997; 40: 11–21.
20. Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the facial nerve-preservation and restitution of function. Neurosurgery 1997; 40: 684–694.
21. Samii M, Gerganov V, Samii A. Improved preservation of hearing and facial nerve function in vestibular schwannoma surgery via the retrosigmoid approach in a series of 200 patients. J Neurosurg 2006; 105: 527–535.
22. Gharabaghi A, Samii A, Koerbel A, Rosahl SK, Tatagiba M, Samii M. Preservation of function in vestibular schwannoma surgery. Neurosurgery 2007; 60: 124–127.
23. Kanzaki J, Tos M, Sanna M, Moffat DA. New and modified reporting systems from the Consensus Meeting on System for Reporting Results in Vestibular Schwannoma. Otol Neurotol 2003; 24: 642–649.
24. Doherty JK, Friedman RA. Controversies in building a management algorithm for vestibular schwannomas. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 14: 305–313.
25. Myrseth E, Pedersen PH, Müller P, Lund-Johansen M. Treatment of vestibular schwannomas. Why, when and how? Acta Neurochir (Wien) 2007; 149: 647–660.
26. Thomsen J, Tos M. Acoustic neuroma: clinical aspects, audiovestibular assesment, diagnostic delay, and growth rate. Am J Otol 1990; 11: 12–19.
27. Koerbel A, Gharabaghi A, Safari-Abbasi S, Tatagiba M, Samii M. Evolution of vestibular schwannoma surgery: the long journey to current success. Neurosurg Focus 2005; 18: 1–6.
28. Liščák R, et al. Radiochirurgie gama nožem. Principy a neurochirurgické aplikace. Praha: Grada Publishing 2009.
29. Pollock BE, Lunsford LD, Norén G. Vestibular Schwannoma management in the next century: a radiosurgical perspective. Neurosurgery 1998; 43: 475–483.
30. Wackym PA. Stereotactic radiosurgery, microsurgery, and expectant management of acoustic neuroma: basis for informed consent. Otolaryngol Clin North Am 2005; 38: 653–670.
31. Dandy WE. The Brain. Hagerstown: WF Prior Copany 1966.
32. Yasargil M G, Fox JL. The microsurgical approach to acoustic neurinomas. Surg Neurol 1974; 2: 393–398.
33. Skřivan J, Zvěřina E, Betka J, Světlík J, Sollmann WP, Tichý T, Sedlák S, Topol M, Urgošík D, Mazanec R, Nevison B, Morrisová P. Sluchová kmenová neuroprotéza z pohledu otolaryngologa (První vlastní zkušenosti). Otolaryng a Foniater (Prague) 1999; 48: 203–206.
34. Zvěřina E, Sollmann WP, Betka J, Skřivan J, Tichý T, Nevison B, Urgošík D. The First Auditory Brainstem Implant (ABI) in Czech Republic. Adv Clin Exp Med 2000; 9(Suppl. 1): 29–31.
35. Zvěřina E, Sollmann W P, Betka J, Skřivan J, Tichý T, Nevison B, Urgošík D. First auditory brainstem implant in Czech Republic. J Laryngol Otol Suppl 2000; 54–55.
36. Skřivan J, Zvěřina E, Betka J, Světlík M, Kluch J, Sollmann WP, Kraus J, Belšan T, Tichý T, Sedlák S, Topol M. Sluchová kmenová neuroprotéza v České republice. Čas Lék čes 2003; 142: 29–33.

37. **Zvěřina E, Skřivan J, Betka J, Kraus J, Belšan T, Sollmann WP.** Minimally invasive surgery. Large vestibular schwannomas and auditory brainstem implant. In: Proceedings of the 3rd International Mt. Bandai Symposium for Neuroscience and 4th Pan-Pacific Neurosurgery Congress. Amsterdam: Elsevier B. V. 2004; 75–79.
38. **Zvěřina E, Betka J, Skřivan J.** Vestibular Schwannoma: Microsurgery after Partial Removal and Stereoradiosurgery. In: 7th European Skull Base Society Congress – Presentation abstracts. Fulda: Skull Base. Thieme 2005; 6.
39. **Zvěřina E, Betka J, Skřivan J, Kluch J, Chovanec M, Kraus J.** Difficulty of microsurgical treatment of vestibular schwannoma after failure of stereoradiosurgery. 5th International Conference on Vestibular Schwannoma and Other CPA Lesions. Bologna: Medimond S.r.l. 2007; 349–354.
40. **Draf W, Samii M.** Intracranial-intratemporal anastomosis of the facial nerve. *Laryngol Rhinol Otol* (Stuttg) 1980; 59: 282–287.
41. **Dott NM.** Facial paralysis; restitution by extrapetrous nerve graft. *Proc R Soc Med* 1958; 51: 900–902.
42. **Darrouzet V, Guerin J, Bébéar JP.** Technique of side-to-end hypoglossal-facial nerve attachment with translocation of the intratemporal facial nerve. *J Neurosurg* 1999; 90: 27–34.
43. **Ebner FH, Dimostheni A, Tatagiba MS, Roser F.** Step-by-step education of the retrosigmoid approach leads to low approach-related morbidity through young residents. *Acta Neurochir (Wien)* 2010 (Epub ahead of print).
44. **Liščák R, Vladyka V, Urgošík D, Simonová G, Vymazal J.** Repeated treatment of vestibular schwannomas after gamma knife radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151: 317–324.
45. **Iwai Y, Yamanaka K, Ishiguro T.** Surgery combined with radiosurgery of large acoustic neuromas. *Surg Neurol* 2003; 59: 283–289.
46. **Pollock BE, Lunsford LD, Flickinger JC, Clyde BL, Kondziolka D.** Vestibular schwannoma management. Part I. Failed microsurgery and the role of delayed stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 1998; 89: 944–948.
47. **Friedman RA, Brackmann DE, Hitselberger WE, Schwartz MS, Iqbal Z, Berliner KI.** Surgical salvage after failed irradiation for vestibular schwannoma. *Laryngoscope* 2005; 115: 1827–1832.
48. **Roche PH, Khalil M, Thomassin JM, Delsanti C, Régis J.** Surgical removal of vestibular schwannoma after failed gamma knife radiosurgery. *Prog Neurol Surg* 2008; 21: 152–157.
49. **Roche PH, Khalil M, Soumare O, Régis J.** Hydrocephalus and vestibular schwannomas: considerations about the impact of gamma knife radiosurgery. *Prog Neurol Surg* 2008; 21: 200–206.
50. **Lee DJ, Westra WH, Staecker H, Long D, Niparko JK, Slatery WH 3rd.** Clinical and histopathologic features of recurrent vestibular schwannoma (acoustic neuroma) after stereotactic radiosurgery. *Otol Neurotol* 2003; 24: 650–660.

Deníky šíří vědu nečekaně rychle

Není příliš obvyklé, aby texty odborných časopisů odkazovaly na zprávy v médiích – například v denících, a proto se za tento prohrěšek předem omlouvám. Splašený kůň DNA technologií však peláší tak zběsile, že upozorňovat na jeho úprk je zajímavé i pro *Wall Street Journal* nebo *International Herald Tribune*. A jistě by bylo možné jmenovat i další.

Nejde při tom o informace ledajaké, ale o takové, při nichž laik zírá a odborník žasne. To, že DNA diagnostika vstupuje do fáze, v níž zřej-

mě bude schopna vyšetřením celogenomové sekvence odhalit naše individuální dědičné sklony, si již nějakou dobu uvědomujeme. Dnes se navíc dokážeme podívat i do minulosti vývoje člověka téměř na stejné úrovni a odhadnout míru příbuznosti s naším dnes již vyhynulým kdysi dlouhodobým spoluputovníkem – člověkem neandrtálským (1). A co je posledním výdobytkem vědy zacházející s DNA, je její použití jako nástroje v nanotechnologických procesech (2).

Literatura:

1. **Judson O.** Neandertals in the family. *Int Herald Tribune* 2010; May 14.
2. **Hotz RL.** A step closer to test-tube laboratories. *The Wall Street Journal* 2010; May 14.

Odkaz pro odborníky:

1. **Burbano HA, et al.** Targeted Investigation of the Neandertal Genome by Array-Based Sequence Capture. *Science* 2010; 328: 723–725.
2. **Gu H, et al.** A proximity-based programmable DNA nanoscale assembly line.

R. Brdička

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Diabetes mellitus 2. typu jako subklinický zánět

Jan Škrha

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

SOUHRN

Diabetes mellitus 2. typu se vyvíjí v rámci kombinace genetické vlohy a faktorů zevního prostředí. Rozvoj onemocnění je podmíněn zvýšeným oxidačním stresem vyvolaným různými metabolickými faktory a současně komplexní zánětlivou reakcí, která nemá klinické projevy. Výsledný subklinický zánět je následkem selhávání ochranných protizánětlivých reakcí. Tato koncepce vzniku diabetu 2. typu přináší různé možnosti v terapii a prevenci.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, oxidační stres, zánět, protizánětlivé mechanismy.

SUMMARY

Škrha J. Type 2 diabetes mellitus as a subclinical inflammation

Type 2 diabetes mellitus develops as a combination of genetic background and external factors. The disease development is caused by increased oxidative stress under various metabolic factors and in parallel by complex inflammatory reaction without clinical signs. The resulting subclinical inflammation is a consequence of defensive anti-inflammatory reactions. Such Type 2 diabetes conception brings various possibilities in the treatment and prevention.

Key words: type 2 diabetes, oxidative stress, inflammation, anti-inflammatory mechanisms.

Šk.

Čas Lék čes 2010; 149: 277–281

Diabetes mellitus se stává v posledních dvaceti letech celospolečenským problémem pro svůj masový výskyt, a tím i rostoucí nároky na léčbu komplikací. V České republice se počet diabetiků v uplynulých 35 letech ztrojnásobil (z cca 235 tisíc v roce 1975 na cca 780 tisíc koncem roku 2009). Přibývá zejména diabetiků 2. typu, i když trvale narůstá i skupina diabetiků 1. typu. Pro vznik obou typů diabetu je zapotřebí genetická vloha, i když se u obou typů liší, kdežto další faktory přistupují ze zevního prostředí. Na rozvoji diabetu 2. typu se významně podílí stále se zhoršující nepochopitelný rozdíl mezi nadměrným energetickým příjmem a tomu neodpovídajícím výdejem energie. Proto existuje významná asociace mezi nadváhou či obezitou a manifestací diabetu. Zvýšená konzumace energeticky bohatých potravin, sedavý způsob života, nedostatek fyzické aktivity, ale vedle toho i přibývajícím stres jsou typickými faktory moderního života, které u geneticky predisponovaného jedince podmíní dříve či později rozvoj diabetu.

V současné době byla shromážděna řada poznatků na molekulární úrovni, které dokládají, k jakým změnám v organismu při rozvoji diabetu dochází. Postupně se tak daří skládat mozaiku patofyziologie a biochemie diabetu. Tomu nasvědčují i výsledky experimentálních prací, které současně ukazují na některá možná řešení vedoucí nejen k léčbě diabetického syndromu, ale i k jeho prevenci. Úloha faktorů

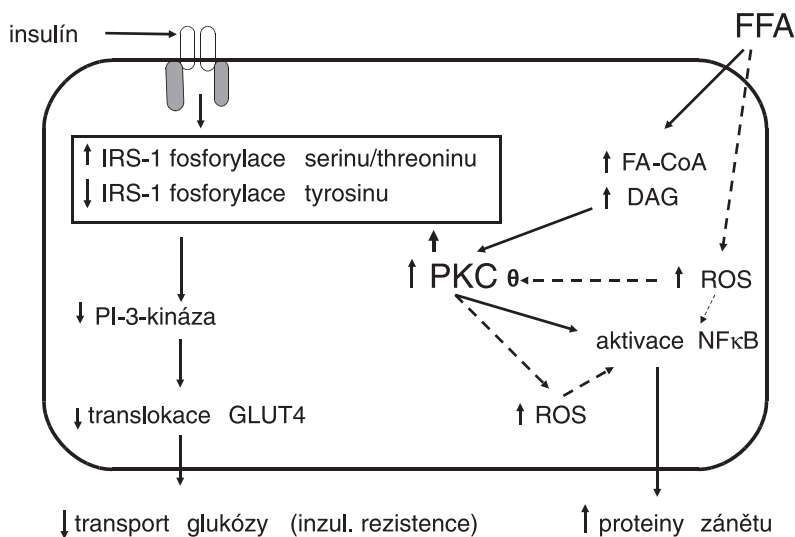
zánětu u diabetu 2. typu byla nedávno shrnuta v přehledném článku (1). Předmětem tohoto sdělení je stručný přehled základních mechanismů, které se podílejí na rozvoji diabetu 2. typu.

LIPIDY JAKO AKTIVÁTORY ZÁNĚTU

Energeticky vydatná strava a současně snížená fyzická aktivita jako typické atributy moderního způsobu života vedou k postupnému narůstání hmotnosti s ukládáním tuku. Jeho hromadění ve viscerální lokalizaci vede ke zvýšeným nárokům na sekreci inzulínu, neboť narůstá inzulínová rezistence. U jedince se zvyšuje jak bazální inzulínémie, tak postprandiální koncentrace hormonu. Objemná tuková tkáň, která je současně i významným zdrojem hormonálních aktivit a cytokinů, podléhá dysregulaci projevující se jednak v nadměrném uvolňování substrátů (zvýšený výdej volných mastných kyselin), jednak v porušené expresi hormonů i cytokinů. Dochází k ektopickému ukládání tuku v játrech, pankreatu, svalech, ale i endotelu. S tím dále narůstá inzulínová rezistence a nároky na sekreci inzulínu se dále stupňují. V této fázi se uplatňují zejména volné mastné kyseliny, jejichž koncentrace v plazmě je zvýšená. Jsou příčinou fenoménu označovaného

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: jan.skrha@lf1.cuni.cz



Obr. 1. Vliv volných mastných kyselin na vývoj inzulínové rezistence a současně na aktivaci zánětlivé reakce a oxidačního stresu v cílové buňce pro působení inzulínu (upraveno podle Boden & Laakso, *Diabetes Care* 2004; 27: 2253–2259)

jako lipotoxicita. Ta se projevuje na buněčné úrovni v různých orgánech. V B-buňce pankreatu způsobuje postupné selhávání její sekreční schopnosti. Toto stadium nevede ke klinickým problémům, v běžné klinické praxi zůstává nepovšimnuto a zatím vzácně se označuje jako **diabetes lipidus** (2).

Na různých úrovních buněk i orgánů je v této fázi možné pozorovat změny. V objemné tukové tkáni dochází k lokálnímu zánětu, hypertrofické adipocyty podmiňují aktivaci imunitních buněk, zejména makrofágů ale též i T-lymfocytů (3). Tyto změny jsou výraznější ve viscerální než v podkožním tuku (4). Postupně však též dochází k zániku jednotlivých tukových buněk a k uvolnění pro-zánětlivých cytokinů či chemokinů, které „přitahují“ další makrofágy, a tím zvyšují lokální zánětlivou reakci.

Mastné kyseliny vedou ke zvýšené produkci reaktivních forem kyslíku, které se vytvářejí zejména v mitochondriích. Dále se aktivují některé izoenzymy proteinkinázy C, což se promítá do abnormální fosforylace serinu namísto tyrosinu s následnou porušenou aktivitou substrátu inzulínového receptoru (IRS) a rozvojem inzulínové rezistence (obr. 1). Současně se aktivuje NADPH oxidáza a dále se stupňuje tvorba reaktivních forem kyslíku, zejména superoxidového radikálu. Zvyšuje se genová exprese prozánětlivých cytokinů, IL-1, IL-6, IL-18, adhezivních molekul a aktivuje se nukleární faktor NFκB. Stoupá koncentrace inhibičního faktoru migrace makrofágů, který se považuje za významný prozánětlivý cytokin. K těmto reakcím dochází po požití stravy bohaté na nasycené tuky (5, 6) a také v experimentu po infuzi neesterifikovaných volných mastných kyselin (7). Zánětlivé změny jsou výrazněji prokazatelné u obézních osob nebo diabetiků 2. typu než u neobézních a zdravých jedinců (8–10). Tento subklinický zánět, který jinak nemá žádné klinické projevy, vede ke vzestupu rezistence na inzulín v játrech (11).

Řadu dokladů přinášejí experimentální práce na zvířatech. Podání neesterifikovaných mastných kyselin vede po interakci s lipopolysacharidovým receptorem TLR4 (toll like receptor 4) k aktivaci NFκB, který je hlavní signalizační molekulou při rozvoji zánětlivé odpovědi (12, 13). Zablokování této reakce ať již na úrovni receptoru TLR4, nebo NFκB znamená ochranu před kaskádou aktivovaných zánětlivých cytokinů a následně se zamezí rozvoji jaterní i systémové inzulínové rezistence (14, 15).

Také na úrovni B-buňky se odehrávají zánětlivé děje s aktivací IL-1, který podmiňuje toxicitu volných mastných kyselin vůči B-buňce (16). Mastné kyseliny snižují tvorbu PPARγ v ostrůvcích, a tím též omezují ochranné buněčné protizánětlivé mechanismy (17). Tato lipotoxicita kombinova-

ná s účinkem NFκB a stresem postihujícím endoplazmatické retikulum pak vyústí v apoptózu B-buněk (17–19).

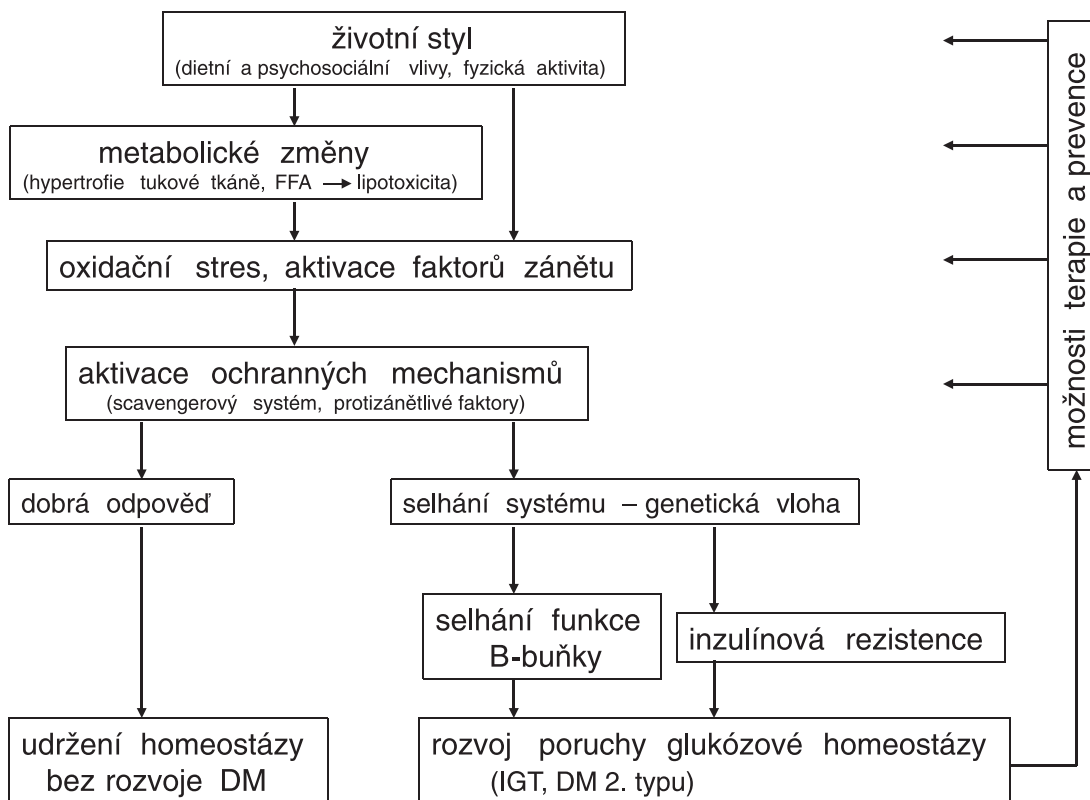
GLUKÓZA JAKO AKTIVÁTOR ZÁNĚTU

Všechny uvedené změny, které byly původně vyvolány hypertrofií adipocytů, a to především ve viscerální oblasti, podmiňují jednak rozvoj inzulínové rezistence (jaterní i periferní), jednak způsobily lipotoxickým účinkem postupný zánik B-buněk. U jedince, který má genetickou vloh k diabetu, pak dochází k manifestaci diabetu, neboť snižující se množství B-buněk a jejich zhoršující se sekreční schopnost nemožno zajistit fyziologickou glykoregulací, glykémie začne stoupat. Kombinace poruchy lipidů a metabolismu glukózy se promítá do fáze označované jako **diabetes mellipidus** (20). Tuto situaci lze v praxi prokázat obvykle v rámci záchytu diabetu, i když se uvedený pojem zatím moc nepoužívá. Nicméně přiléhavě vystihuje kombinovanou poruchu lipidů a glukózy.

Organismus je pak vystaven chronické hyperglykémii, která vede také k patologickým změnám. Glukóza je totiž schopná podléhat autooxidaci vedle schopnosti glykovat proteiny. Zvyšuje se pak dále tvorba reaktivních forem kyslíku a aktivuje se komplex pro-zánětlivých cytokinů především jako následek aktivace faktoru NFκB. Dlouhodobá expozice hyperglykémii vyvolává u B-buněk desenzitizaci a další zhoršení sekrece. Na buněčné úrovni se uplatňuje fenomén **glukotoxicity** (1).

Hyperglykémie podmiňuje zvýšenou expresi genů pro proteiny zánětu, zejména pro IL-6, IL-8, monocytární chemoatraktant protein-1 (MCP-1) a také pro cytoadhezivní molekuly (21). Aktivace zánětlivé reakce je ještě potencována oxidačním stresem, který je způsoben zvýšenou tvorbou superoxidového radikálu účinkem NADPH oxidázy (22). Stupňuje se tvorba mediátorů zánětu aktivací některých kináz (p38, JNK a tyrosinkináz), transkripčních faktorů, nukleárního faktoru NFκB a polymerázy poly-ADP-ribózy (23, 24). Tyto změny se zesilují při dekompenzaci diabetu, ale také při zvýšeném požívání sladkých pokrmů. Naopak výrazná dietní opatření s restrikcí sacharidů a současnou konzumací ovoce a zeleniny způsobují pokles zánětlivé reakce (25).

Akutní efekt glukózy se též podařilo doložit při hyperglykemickém clampu, kdy stoupala koncentrace IL-6 a TNF-α vlivem jejich zvýšené genové exprese (26, 27). Stimulace cytokinů může být proto významně zvýšena již v samotném začátku diabetu 2. typu, a to v době, kdy ještě nebyl diagnostikován. Někdy dosahují glykémie poměrně vysokých hodnot, aniž by byly provázeny klinickou symptomatologií. Bylo pro-



Obr. 2. Schéma patogeneze diabetu 2. typu a možnosti terapie a prevence

kázáno, že stimulace pro-zánětlivých cytokinů indukuje apoptózu B-buňek, k níž tudíž může docházet již velmi brzy vlivem chronické hyperglykémie. Při inhibici receptoru pro IL-1 účinkem antagonisty IL-1RA se apoptóza B-buňek snížila (28). Z těchto nálezů vyplývá, že proti sobě účinkuje systém pro-zánětlivých a protizánětlivých faktorů a hyperglykémie posouvá tuto rovnováhu v neprospěch protizánětlivých faktorů. Následkem je převaha zánětlivé reakce s negativním efektem na B-buňky (29).

PROTIZÁNĚTLIVĚ PŮSOBÍCÍ OPATŘENÍ

Zatímco zmožnění tukové tkáně, energeticky bohatá strava, volné mastné kyseliny a chronická hyperglykémie vedou ke stimulaci zánětlivé reakce, působí některá opatření zcela opačně. Zvýšený obsah vlákniny v dietě způsobuje pokles koncentrace CRP a IL-6 v plazmě, jak bylo prokázáno v klinických studiích (30, 31). Podobně působí výrazná restrikce energie v potravě, tedy např. redukční diety.

Složitější je efekt fyzické aktivity, resp. cvičení. Zatímco akutně a intenzivně probíhající cvičení vede ke vzestupu mediátorů zánětu, zejména IL-6, IL-8 a IL-15, opakované či pravidelné cvičení podněcuje spíše vzestup protizánětlivých mediátorů, např. IL-10 (30, 32). Tyto nálezy vedly k představě, že uvolnění mediátorů zánětu je provázeno současně zvýšenou expresí protizánětlivých faktorů (33). Znamená to, že faktory vyvolávající zánětlivou reakci zároveň podněcují organismus k obranné reakci, a tedy ke stimulaci ochranných mechanismů. Tento fenomén je dobře znám z působení oxidačního stresu vyvolaného glukózou nebo lipidy, který zvyšuje aktivitu antioxidantních mechanismů. Vzestup aktivity scavengerových enzymů pak vyvažuje zvýšenou produkci reaktivních forem kyslíku. Výsledný efekt je závislý na funkční kapacitě ochranných mechanismů, zda se jim podaří negativní působení oxidačního stresu utlumit či omezit. Vzhledem k tomu, že vystupňovaný oxidační stres je zároveň aktiváto-

rem prozánětlivých cytokinů, je zřejmé, že dochází ke generování zánětu, který nemá klinický korelát či symptomatologii, na rozdíl od klasicky pojatého zánětu.

PSYCHOSOCIÁLNÍ VLIVY

Zkušenosti z klinické praxe opakovaně doložily význam psychických změn pro rozvoj diabetu 2. typu. Velké psychické vypětí, trauma, ale i dlouhodobé deprese se často dávají do souvislosti s manifestací diabetu (34). Současné poznatky svědčí o zvýšené zánětlivé aktivitě. Byla prokázána jednak u akutní i chronické spánkové deprivace a u depresí. Zkrácení spánku vede ke snížení inzulinové senzitivity (zhoršení inzulinové rezistence) a glukózové tolerance (35). Současně bylo zjištěno zvýšení CRP a pro-zánětlivých cytokinů včetně aktivace NFκB (36, 37).

Deprese je dalším významným stimulatorem zánětlivé reakce, kdy byl pozorován vzestup CRP, IL-1 a IL-6 (38). Naopak léčba deprese vedla k poklesu TNF-α a CRP (39). Vztah mezi diabetem 2. typu a depresí je oboustranný, takže i u manifestního diabetu byl prokázán zvýšený sklon k rozvoji depresí (40, 41).

DIABETES MELLITUS 2. TYPU JAKO SELHÁNÍ PROTIZÁNĚTLIVÝCH MECHANISMŮ

Vznik onemocnění, jakým je diabetes 2. typu, lze chápat jako dlouhodobé selhávání ochranných mechanismů zapojených jak do oxidačního stresu, tak do zánětlivé reakce (obr. 2). Jde velmi pravděpodobně o geneticky podmíněné změny enzymů a cytokinů (např. v podobě polymorfismů), jejichž kombinace může vyústit do méně účinného obranného systému s následným rozvojem onemocnění. Vedle toho-

to efektu pozorovaného u polymorfismů antioxidačních enzymů (superoxiddismutázy, katalázy aj.) fungujících jako scavengerů byly popsány například snížené koncentrace endogenního antagonisty receptoru pro IL-1 (IL-1RA) u diabetu 2. typu (42). Podávání rekombinantního IL-1RA vedlo ke zlepšení glykemií a funkce B-buněk, kdežto působení inzulínu zůstalo nezměněno (43, 44). Také dlouho známý efekt vyšších dávek salicylátů na snížení glykémie byl nedávno doložen studiemi o úloze protizánětlivé reakce v ochraně funkce B-buněk (45).

Vystupňovaná prooxidační/prozánětlivá reakce vyvolaná zejména zevními vlivy (nadměrný energetický příjem v kombinaci se sníženým výdejem) nevede u geneticky predisponovaných jedinců k patřičné odezvě v obranných mechanismech. Nedojde tedy k dostatečné stimulaci systému chránícího před zvýšeným oxidačním stresem a současně ani před aktivovanou zánětlivou reakcí. Následkem je pak porucha v obou „součástech“ patogeneze diabetu 2. typu, tedy selhání B-buňky (stimulací apoptózy) s postupnou progresí poklesu sekrece inzulínu a dále snižující se inzulínovou senzitivitou. Tento pohled vysvětluje, proč u některých jedinců při stejných podmínkách nedojde k rozvoji onemocnění, kdežto u jiných, geneticky predisponovaných, vede stejná stimulace různě rychle k onemocnění.

ZÁVĚR

Současný pohled na patogenezi diabetu 2. typu vytváří jednotný princip, který se v posledních letech dostává do popředí u řady onemocnění. Nakonec i rozvoj cévních komplikací je v tomto světle obdobný. Jistě půjde do budoucna o to, zda uvedené patogenetické mechanismy zároveň umožní nastolit nové cesty jak k terapii tohoto masově narůstajícího onemocnění, tak zejména k jeho prevenci.

Zkratky

CRP	– C-reaktivní protein
IRS	– substrát inzulínového receptoru
NADPH	– redukovaný nikotinamidadeninukleotid fosfát
NFKB	– nukleární faktor kappa B
PPARgamma	– receptor gamma aktivovaný peroxisomálními proliferátory
TLR4	– toll like receptor 4

LITERATURA

- Kolb H, Mandrup-Poulsen T.** The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia* 2010; 53: 10–20.
- Škrha J.** Biochemie a patofyziologie. In: *Diabetologie*, eds. J. Škrha a spol. Praha: Galén 2009; 33–75.
- Kintscher U, Hartge M, Hess K, et al.** T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1304–1310.
- Hamdy O, Porramatikul S, Al Ozairi E.** Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2: 367–373.
- Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, et al.** Increase in intranuclear nuclear factor kappa B and decrease in inhibitor kappaB in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 682–690.
- Esposito K, Nappo F, Giugliano F, et al.** Meal modulation of circulating interleukin 18 and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 1135–1140.
- Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, et al.** Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003; 52: 2882–2887.
- Blackburn P, Despres JP, Lamarche B, et al.** Postprandial variations of plasma inflammatory markers in abdominally obese men. *Obesity* 2006; 14: 1747–1754.
- Nappo F, Esposito K, Cioffi M, et al.** Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1145–1150.
- Patel C, Ghanim H, Ravishankar S, et al.** Prolonged reactive oxygen species generation and nuclear factor-kappaB activation after a high-fat, high-carbohydrate meal in the obese. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4476–4479.
- Canli PD, Neyrinck AM, Fava F, et al.** Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374–2383.
- Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS.** TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 3015–3025.
- Milanski M, Degasperi G, Coope A, et al.** Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci* 2009; 29: 359–370.
- Poggi M, Bastelica D, Gual P, et al.** C3H/HeJ mice carrying a toll-like receptor 4 mutation are protected against the development of insulin resistance in white adipose tissue in response to a high-fat diet. *Diabetologia* 2007; 50: 1267–1276.
- Cai D, Yuan M, Frantz DF, et al.** Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med* 2005; 11: 183–190.
- Aarnes M, Schonberg S, Grill V.** Fatty acids potentiate interleukin-1 beta toxicity in the beta-cell line INS-1E. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296: 189–193.
- Kim EK, Kwon KB, Koo BS, et al.** Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma protects pancreatic beta-cells from cytokine-induced cytotoxicity via NF kappaB pathway. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 1260–1275.
- Grunnet LG, Aikin R, Tonnesen MF, et al.** Proinflammatory cytokines activate the intrinsic apoptotic pathway in the beta cells. *Diabetes* 2009; 58: 1807–1815.
- Maedler K, Spinass GA, Dyntar D, Moritz W, Kaiser N, Donath MY.** Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on beta-cell turnover and function. *Diabetes* 2001; 50: 69–76.
- McGarry JD.** Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 7–18.
- Haubner F, Lehle K, Munzel D, Schmid C, Birnbaum DE, Preuner JG.** Hyperglycemia increases the levels of vascular cellular adhesion molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1 in the diabetic endothelial cell. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 360: 560–565.
- Dasu MR, Devaraj S, Jialal I.** High glucose induces IL-1beta expression in human monocytes: mechanistic insights. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E337–E346.
- Devaraj S, Venugopal SK, Singh U, Jialal I.** Hyperglycemia induces monocyte release of interleukin-6 via induction of protein kinase C- α and β . *Diabetes* 2005; 54: 85–91.
- Piconi I, Quagliaro L, Da Ros R, et al.** Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly(ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1453–1459.
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al.** Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 1440–1446.
- Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al.** Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067–2072.
- Kempf K, Rose B, Herder C, et al.** The metabolic syndrome sensitizes leukocytes for glucose-induced immune gene expression. *J Mol Med* 2007; 85: 389–396.
- Maedler K, Sergeev P, Ris F, et al.** Glucose-induced beta cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest* 2002; 110: 851–860.
- Boni-Schnetzler M, Thorne J, Parnaud G, et al.** Increased interleukin (IL)-1beta messenger ribonucleic acid expression in beta-cells of individuals with type 2 diabetes and regulation of IL-1beta in human islets by glucose and autostimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4065–4074.

30. Herder C, Peltonen M, Koenig W, et al. Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2009; 52: 433–442.
31. North CJ, Venter CS, Jerling JC. The effects of dietary fibre on C-reactive protein, an inflammation marker predicting cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 921–933.
32. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm* 2008; 109502. doi:10.1155/2008/109502
33. Silva LA, Silveria PC, Pinho CA, Tuon T, Dal Pizzol F, Pinho RA. N-acetylcystein supplementation and oxidative damage and inflammatory response after eccentric exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2008; 18: 379–388.
34. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006; 49: 837–845.
35. Tasali E, Leproult R, Spiegel K. Reduced sleep duration or duality: relationships with insulin resistance and type 2 diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 381–391.
36. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 678–683.
37. Irwin MR, Wang M, Ribeiro D, et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 538–540.
38. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009; 71: 171–186.
39. Tousoulis D, Drolias A, Antoniadis C, et al. Antidepressive treatment as a modulator of inflammatory process in patients with heart failure: effects on proinflammatory cytokines and acute phase protein levels. *Int J Cardiol* 2009; 134: 238–243.
40. Maraldi C, Volpato S, Penninx BW, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and incident depressive symptoms among 70- to 79-year-old persons: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1137–1144.
41. Pulkki-Raback L, Elovainio M, Kivimaki M, et al. Depressive symptoms and the metabolic syndrome in childhood and adulthood: a prospective cohort study. *Health Psychol* 2009; 28: 108–116.
42. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007; 356: 1517–1526.
43. Berchtold LA, Larsen CM, Vaag A, et al. IL-1 receptor antagonism and muscle gene expression in patients with type 2 diabetes. *Eur Cytokine Netw* 2009; 20: 81–87.
44. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Ehses JA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Sustained effects of interleukin-1-receptor antagonist treatment in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32: 1663–1668.
45. Koska J, Ortega E, Bunt JC, et al. The effect of salsalate on insulin action and glucose tolerance in obese non-diabetic patients: results of a randomised double-blind placebo controlled study. *Diabetologia* 2009; 52: 385–393.

Přesné stanovení dávky warfarinu

Dobře charakterizované geny, které postihují metabolismus warfarinu (cytochrome P450 (CYP) 2C9) a senzitivitu (vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1)) vysvětlují jednu třetinu variability v léčebné dávce ještě před měřením internacionální normali-

zované dávky (INR). Pro určení genotypické relevance, když je INR změněn, byly změřeny klinické a fenogenetické podrobnosti algoritmu na bázi hodnot INR (4.–5. den léčení), klinických faktorů a genotypu. Po adjustaci INR, CYP2C9 a VKORC1 genotypů zbude signifikantní údaj o warfarinové dávce. V nezávislém hodnocení je R^2 ve 48 hodinách střední chybou (MAE). Po několikadenní terapii stanoví far-

makogenetický algoritmus dávku warfarinu přesněji než jen z INR.

Literatura:

Lenzini P, et al. Integration of Genetic, Clinical, and INR Data to Refine Warfarin Dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2010; 87 (5): 572–578.

P. Barták

Etiologie rakoviny přináší nové metody terapie

Zlepšující se pochopení molekulární etiologie rakoviny přináší také nové metody terapie. Ty jsou zaměřeny na klíčové molekulární děje, které jsou příčinou přechodu do malignity. Je to velký příslib do budoucna, kdy bude možné opustit cytotoxické postupy. Navíc takové léčení

umožní efektivnější kombinaci různých léků. Nové postupy vyžadují odlišnost od konvenční chemoterapie. Je třeba vybrat selektivní farmakodynamické markry, aby bylo možné sledovat dávku a časový rozvrh tak, aby lék poskytl co největší benefit. V tom smyslu bude předností nových přístupů prevence rezistence. Vývoj imatinibu – tyrozin kinázového inhibitoru – zrevolučinoval terapii chronické myeloidní leukémie. V tom smyslu jsou zde diskuto-

vána poučení z aplikace imatinibu a dalších cílených léků v klinické praxi.

Literatura:

Stegmeier F, et al. Targeted Cancer Therapies in the Twenty-First Century: Lessons From Imatinib. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2010; 87(5), 543–552.

P. Barták

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Diabetes mellitus, antidiabetika a kost

Štěpán Svačina

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

SOUHRN

Je podán stručný přehled současných názorů na problematiku stále velmi sporného onemocnění – osteopatie u diabetes mellitus. Kostní metabolismus je ale určitě ovlivněn podáváním antidiabetik. Pozitivně ovlivňuje stav kosti u diabetiků léčba inzulinem, deriváty sulfonylurey a zejména léčba metforminem. Thiazolidindiony přinášejí mírně zvýšené riziko kostních fraktur u diabetiček. Vemí zajímavý je pravděpodobně spíše pozitivní zásah GLP-1 a nových léků typu inkretinových analogů do kostního metabolismu.

Klíčová slova: diabetická osteopatie, thiazolidindiony, glucagon like peptid-1, inkretinová analoga.

SUMMARY

Svačina Š. Diabetes mellitus, antidiabetics and bone

A short review of current opinions on a questionable and controversial disease – diabetic osteopathy – is presented. Bone metabolism is influenced by antidiabetic drugs. Positive effects are attributed to the insulin and metformin therapy. Use of thiazolidindiones is accompanied by a higher risk of bone fractures in diabetic women. Very interesting and also promising is the effect of glucagon like peptide-1 and the new antidiabetic drug class- incretin analogues on bone metabolism.

Key words: diabetic osteopathy, thiazolidindiones, glucagon like peptid-1, incretin analogues.

Sv.

Čas Lék čes 2010; 149: 282–284

ÚVOD

Diabetes mellitus má vztah k mnoha orgánovým systémům. V poslední době bývá zdůrazňován například vztah ke kardiovaskulárnímu systému a diabetes je dokonce považován za nemoc cévní (1). Můj učitel, diabetolog a první porevoluční předseda diabetologické společnosti prof. Jaroslav Páv říkával, že ho nejprve mrzelo, když mu řekli, že se má zabývat jen cukrovkou. Pak ale zjistil, že cukrovka se týká celého pacienta a všech jeho orgánových systémů. Zamysleme se tedy při příležitosti životního jubilea významného českého internisty, endokrinologa a osteologa prof. MUDr. Jaroslava Blahoše, DrSc. nad vztahem diabetu a kosti.

DIABETICKÉ POSTIŽENÍ SKELETU

Kostní problematiku uvádějí jen podrobnější monografie o diabetu. Například podrobná diabetologie Pickupa, Williamsa (2) konstatuje, že zůstává stále nejasné, zda pojem diabetická osteopatie existuje. Popsán je jak snížený, zvýšený, tak normální obsah kostního minerálu u diabetiků. Snad mírně převažují názory, že kostní denzita je u diabetu 1. typu mírně snížena a u diabetu 2. typu mírně zvýšena. Pravděpodobně není jasný vztah kostní denzity k trvání diabetu a k jeho kompenzaci. Relativní deficiencie inzulinu způsobuje abnormality proteoglykanů a zhoršení kvality chrupavky i kosti. Kost významně ovlivňuje i hladina IGF-1 a systémový zánět pří-

tomný u diabetiků. Osteoporóza pravděpodobně není u diabetiků častější a nejsou častější ani osteoporotické fraktury. Je však zřejmé, že diabetiky postihuje celá řada afekcí, které nejsou jen kostní a patří do oboru revmatologie – např. diabetická hyperostóza, diabetická osteoartropatie či neuropatická problematika kloubní.

Novější práce (3) uvádějí, že nevertebrální fraktury jsou častější u diabetiků 2. typu 1,2×, fraktury kyčle 1,7× a fraktury nohou 1,3×. Předpokládá se, že hyperinzulinémie má anabolický efekt na kost a častější fraktury vznikají při relativní hypoinzulinémii. Není jasné, zda roli přece jen nehraje i stav kompenzace diabetu, a je možné, že dekompenzace diabetu pravděpodobně svým katabolickým efektem kost poškozují. Pokusy na zvířatech s diabetem ukazují, že jejich kost je křehčí. Kostní změny nevyvolávají prediabetické stavy jako tzv. zvýšená glykémie na lačno – impaired fasting glucose (4), ale až skutečně diagnostikovaný diabetes mellitus. Kostní denzita diabetiků je přitom vyšší (5), ale kosti jsou pravděpodobně křehčí. U diabetiků s frakturou je přitom denzita kostní nižší než u kontrolní skupiny diabetiků bez fraktury.

Obezita před osteoporózou chrání a řada diabetiků 2. typu je obezních. Velmi důležitou úlohu však hraje tuková tkáň kostní dřene (6). Ta představuje zcela samostatný pool tukových buněk. Je typické, že u stavů spojených s poklesem kostní hmoty obvykle tato tuková tkáň expanduje a při dobré osteogenezi naopak tukové tkáni kostní dřene ubývá. Leptin přitom podporuje tvorbu kosti a dokonce je významně sekretován i osteoblasty. Adiponektin je naproti tomu tvořen jen adipocyty. Mezenchymální kmenová buňka

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: svacinas@lf1.cuni.cz

Tab. 1. Fyziologické rozdíly mezi jednotlivými typy tukové tkáně (6)

Charakteristika	Tukové buňky kostní dřeně	Hnědá tuková tkáň	Bílá tuková tkáň
morfologie	jedna vakuola	mnoho vakuol	jedna vakuola
mitochondrií	málo	mnoho	málo
vývoj	postnatální	perinatální	postnatální
hlavní úlohy	hematogeneze osteogeneze	termogeneze	zásoba energie
specifita histochemická	+	-	-
specifický marker	-	UCP-1	-
odpověď na hladovění	-	-	+
odpověď na hemolýzu	+	-	-
diferenciační faktory:			
inzulín	-	++++	+++
dexamethazon	+++	+++	+++
thiazolidindiony	+	+	+
katecholaminy	-	++	-
T3	?	++	+

se může diferencovat jak v tukovou buňku, tak v osteoblast. Obě buňky produkují řadu mediátorů, které tvorbu kosti ovlivňují (podrobně v 6). Pool tukových buněk v kostní dřeni má zcela jiné charakteristiky než tukové buňky bílé a hnědé tukové tkáně (tab. 1).

Tuková buňka kostní dřeně je tedy enzymaticky i exokrině aktivní buňkou odlišnou od typických tukových buněk a dále diskutované efekty antidiabetik mohou souviset právě s ovlivněním tukové buňky kostní dřeně.

Tab. 2. Relativní riziko fraktury při léčbě glitazony

	Relativní riziko fraktury
randomizované studie (12)	1,45
<i>u mužů</i>	1,0
<i>u žen</i>	2,23
observační studie (13)	1,13

ANTIDIABETIKA A KOST

Celá řada studií, článků i metaanalýz se zabývá vztahem antidiabetik k postižení kosti. Nejvíce studií se týká vztahu thiazolidindionů a kosti. V našem tisku upozornil na tuto problematiku prof. Vladimír Palička již v roce 2007 (7). Metformin a deriváty sulfonylurey mohou podle novějších článků (3) dokonce snižovat riziko kostních fraktur. Experimentálně byl u metforminu pokázán pozitivní efekt na osteogenezi a zároveň efekt na potlačení osteolýzy (8). Thiazolidindiony, jak je uvedeno dále, riziko fraktur u žen mírně zvyšují. Poté, co několik studií i publikovaných metaanalýz uzavřelo problematiku vztahu thiazolidindionů a kosti, objevila se nová skupina léků, která kostní tkáň ovlivňuje – inkretinová analoga. Oběma těmto problematikám věnujeme samostatné pojednání.

THIAZOLIDINDIONY A KOST

Překvapivým zjištěním studie ADOPT (9) byl vyšší výskyt fraktur dlouhých kostí ve skupině léčené rosiglitazonem. Fraktury se vyskytovaly pouze u žen. Nebyl ale zvýšen výskyt klasických osteoporotických fraktur (obratle a krček femoru). Mechanismus vzniku fraktur zůstává nejasný. V databázích ze studií s pioglitazonem bylo pak zjištěno, že podobný výskyt fraktur je také po použití pioglitazonu.

Ve studii ADOPT byla analyzována data od 840 diabetiček 2. typu a 2511 diabetiků 2. typu. U mužů se výskyt fraktur nelišil při podávání rosiglitazonu, metforminu a glibenclamidu. U žen mělo alespoň jednu frakturu 9,3 % léčených rosig-

litazonem, 5,1 %, léčených metforminem a 3,5 %, léčených glibenclamidem. Kumulativě pětileté riziko fraktury činilo 1,81 při srovnání rosiglitazonu s metforminem a 2,13 při srovnání s glibenclamidem.

Dosud jsou výsledky stále analyzovány a nedávno byla analyzována i séra deponovaná během studie. Nepodařilo se zjistit žádný biomarker rizika ani prediktivní faktor vzniku fraktur u těchto diabetiček (10).

Při srovnání rosiglitazonu a pioglitazonu došla řada autorů již před několika lety k závěru, že riziko fraktur je srovnatelné (např. 11). V této práci například rosiglitazon představuje riziko 2,38 a pioglitazon 2,59 vůči kontrolní skupině.

Dnes lze riziko fraktur při užívání thiazolidindionů shrnout na podkladě provedených metaanalýz (12).

Meier et al. (12) analyzovali podání glitazonů delší než 1 rok u 13 715 účastníků randomizovaných studií a 31 679 účastníků observačních studií. Jones et al. (13) sledovali 29 000 diabetiků a rozdělili je na léčené a neléčené thiazolidindiony. Výsledky obou analýz jsou podobné (tab. 2). Ve druhé studii bylo dále zjištěno, že s každým rokem věku stoupá riziko fraktury související s thiazolidindiony o 2 %.

Celkově lze shrnout, že benefity užívání glitazonů převažují a riziko fraktur se vyskytuje zejména u žen, u kterých je třeba kostní problematice věnovat pozornost.

INKRETINOVÁ ANALOGA A KOST

Inkretinová analoga přinášejí v posledních letech zásadní změnu do léčby diabetu. Exenatid je úspěšně používán ve Spojených státech amerických již několik let a u nás od roku

2009. Liraglutid je úspěšně používán v Evropě a u nás se objeví na trhu v tomto roce. Ve Spojených státech amerických nebyl zatím k užívání povolen.

Oba léky aplikované parenterálně velmi úspěšně kompenzují diabetes bez rizika hypoglykemií a zároveň redukuje hmotnost. Ve vývoji je řada dalších léků, které budou moci být aplikovány i v delších časových intervalech – např. po 1–2 týdnech (podrobně v 14).

Zatím málo pozornosti bylo věnováno problematice vztahu inkretinového principu k ovlivnění kostního metabolismu.

Na světovém diabetologickém kongresu v Montrealu v říjnu 2009 zaznělo několik přednášek na téma inkretinů a kosti. Stručně lze shrnout: Inkretiny působí na kostní metabolismus přímo i nepřímo. GLP-1, GLP-2 a peptid YY- působí na osteoblasty a jejich apoptóza klesá, GIP působí jak osteoresorbci, tak ovlivňuje i tvorbu kosti přímým působením na osteoblasty. Exogenní podání GIP zvýší kostní densitu, zvířata mají vyšší přežívání a vyšší kostní hmotu. Podání liraglutidu zvyšuje sekreci calcitoninu v C-buňkách štítné žlázy s maximem v 10. hodině, ale u primátů neindukuje proliferaci C-buněk. Vztah k medulárnímu karcinomu a proliferaci C-buněk štítné žlázy prokázány u hlodavců (15) tak není pravděpodobně přítomen u primátů a u člověka. Nedávno byly tyto efekty liraglutidu diskutovány na stránkách *N Engl J Med* (16). Je pravděpodobné, že liraglutid bude schválen pro užití i v USA.

Již starší práce (17) ukázaly, že kostní receptor pro GLP-1 je klíčový pro udržování kvalitní kostní hmoty. Myši s knock-outem tohoto receptoru ztrácely kostní hmotu a byly rezistentní k léčbě GLP-1 analogy. Z příbuzných a klinicky užívaných látek pankreatický peptid amylin nemění kostní densitu (18).

Již dnes lze říci, že efekty inkretinových analog na kost vyžadují další podrobnější výzkum a nelze vyloučit, že v této oblasti bude vyvinut i lék pozitivně ovlivňující kostní densitu. O působení jiných léků ovlivňujících inkretinový systém – DPP-4 inhibitorů (tzv. gliptinů) na kost je zatím málo známo, pravděpodobně kostní metabolismus neovlivňují.

ZÁVĚR

Stále více autorů se zabývá problematikou kostního zdraví u diabetu (bone health in diabetes). Dnes je třeba věnovat pozornost zejména ženám užívajícím thiazolidindiony, kde je mírně zvýšené riziko kostních fraktur. Zároveň platí, že inzulinová léčba, léčba sulfonylureou a metforminem ovlivňují stav kosti pozitivně. Celkově však platí, že problematika kostní je u diabetu stále velmi málo probádána. Nevíme, zda diabetická osteopatie existuje a neumíme definovat diabetika ohroženého více úbytkem kosti a vznikem fraktur. Určitě platí, že léčba diabetu novými antidiabetiky, tzv. inkretinovými analo-

gy, může přinést ještě mnoho zajímavého i pro výzkum patofyziologie kosti i pro léčbu osteoporózy.

LITERATURA

1. **Fisman EZ, Tenenbaum A.** (eds.) *Cardiovascular diabetology. Advances in kardiology* vo. 45. Basel: Karger 2008.
2. **Pickup JC, Williams G.** (eds.) *Textbook of diabetes.* Blackwell 2004; kap. 61.10.
3. **Adami S.** Bone health in diabetes: considerations for clinical management. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(5): 1057–1072.
4. **Strotmeyer ES, et al.** Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med* 2005; 165(14): 1612–1617.
5. **Strotmeyer ES, et al.** Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: The Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(7): 1084–1091.
6. **Fantuzzi G, Mazzone Th.** (eds.) *Adipose tissue in health and disease.* Totowa: Humana Press 2007.
7. **Palička V.** Léky ovlivňující kostní metabolismus u diabetiků. *Vnitř Lek* 2009; 55(4): 368–370.
8. **Gao Y, Li Y, Xue J, Jia Y, Hu J.** Effect of the anti-diabetic drug metformin on bone mass in ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol* 2010; 19. E-pub.
9. **Kahn SE, et al.** Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008; 31(5): 845–851.
10. **Zinman B, et al:** Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(1): 134–142.
11. **Douglas IJ, Evans SJ, Pocock S, Smeeth L.** The risk of fractures associated with thiazolidinediones: a self-controlled case-series study. *PLoS Med* 2009; 6(9): e1000154.
12. **Meier C, et al.** Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008; 168(8): 820–825.
13. **Jones SG, Momin SR, Good MW, Shea TK, Patric K.** Distal upper and lower limb fractures associated with thiazolidinedione use. *Am J Manag Care* 2009; 15(8): 491–496.
14. **Haluzík M, Svačina Š.** Inkretinová léčba diabetu. Praha: Mladá fronta 2010.
15. **Bjerre Knudsen L, et al.** Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 2010; 151(4): 1473–1486.
16. **Parks M, Rosebraugh C.** Weighing risks and benefits of liraglutide – the FDA's review of a new antidiabetic therapy. *N Engl J Med* 2010; 362(9): 774–777.
17. **Yamada C, et al.** The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology* 2008; 149(2): 574–579.
18. **Borm AK.** The effect of pramlintide (amylin analogue) treatment on bone metabolism and bone density in patients with type 1 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1999; 31(8): 472–475.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Kalcitonin a jeho úloha v regulaci kalciofosfátového metabolismu

Petr Broulík

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

SOUHRN

Kalcitonin je 32 aminokyselinový polypeptid, jehož základní funkcí je inhibovat osteoklasty aktivovanou kostní resorpcí. U savců je secernován ve štítné žláze specializovanými buňkami nazývanými C-buňky, které mají embryonální původ v ultimobranchiálních těliscích. C-buňky jsou asi 0,1 % hmoty štítné žlázy. Pro dosažení hypokalcemického účinku je zapotřebí všech 32 aminokyselin kalcitoninu. Kalcitonin je uvolňován ze štítné žlázy především dvojmocnými kationty kalcia a magnezia. Kalcitonin vyvolává hypokalcémii snížením kostní resorpce, která může být prokázána jak in vivo, tak in vitro. Kalcitonin se užívá k léčení osteoporózy a algodystrofického syndromu. Ve studii PROOF byl podáván lososí nazální kalcitonin v dávce 200 jednotek denně po dobu 5 let. Intranasální kalcitonin v dávce 200 UI denně zvýšil kostní densitu v páteři za 5 let přibližně o 1,5 % a nedošlo k významnému zvýšení density v krčku kosti stehenní. Užívání nazálního spreje kalcitoninu ve studii PROOF snížilo riziko nových zlomenin o 36 % ve srovnání se skupinou užívající placebo. Intrakraniálně působí kalcitonin jako neurotransmitter. Převládá názor, že kalcitonin chrání skelet za podmínek zvýšené potřeby kalcia, jak je tomu například v období růstu, těhotenství a laktaci. Kalcitonin je důležitý jako tumorózní marker u medulárního karcinomu štítné žlázy.

Klíčová slova: kalcitonin, osteoporóza, tumorózní marker medulárního karcinomu štítné žlázy.

SUMMARY

Broulík P. Calcitonin and his role in regulation of calcium-phosphate metabolism

Calcitonin is 32 amino acids polypeptide whose primary function is to inhibit osteoclasts activated bone resorption. In mammals calcitonin is secreted in the thyroid gland by specialized cells called C cells which have embryonic origin in ultimobranchial bodies. C cells are about 0.1% of the mass of thyroid gland. To achieve hypocalcemic effect all 32 amino acids are necessary. From thyroid gland calcitonin is released namely by calcium and magnesium. Calcitonin decreases bone resorption which can be demonstrated in vivo and in vitro. Calcitonin is used to treat osteoporosis and algodystrophic syndrome. In the PROOF study was given salmon calcitonin at a dose 200 units daily for 5 years. In this dose spine bone density increased about 1.5%, however; there was no significant increase of bone density in the hip. Administration of nasal spray of calcitonin in a study PROOF reduced the risk of new fracture by 36% compared to placebo. Intracranially calcitonin acts as a neurotransmitter. According to the predominant view, calcitonin protects the skeleton under conditions of increased calcium demand during growth, pregnancy and lactation. Calcitonin is also important tumor marker of thyroid carcinoma.

Key words: calcitonin, osteoporosis, medullary carcinoma of thyroid gland marker.

Br.

Čas Lék čes 2010; 149: 285–287

Hormon příštítných tělísek objevený v roce 1925 byl považován za jediný hormon regulující hladiny sérového kalcia. V roce 1961 prokázal Coop existenci jiného hormonu s hypokalcemickým účinkem pocházejícího z parafolikulárních buněk štítné žlázy. Kalcitonin je 32 aminokyselinový polypeptid, jehož základní funkcí je inhibovat osteoklasty aktivovanou resorpcí. U savců je secernován ve štítné žláze specializovanými buňkami nazývanými C-buňky, které mají embryonální původ v ultimobranchiálních těliscích. C-buňky jsou asi 0,1 % hmoty štítné žlázy. C-buňky savcí štítné žlázy a ultimobranchiální buňky nižších živočichů pocházejí z neuroektodermy a jsou také schopny produkovat peptid příbuzný kalcitoninovému genu (1). Při počáteční transkripci genu jsou

produkovány dvě rozdílné mRNA. Jedna přepisuje kalcitoninový prekurzor, jehož součástí je katakalcin, a druhá aminokyselinový prekurzor pro tzv. calcitonin gene related peptide (CGRP).

CGRP peptidy jsou kódovány tzv. rodinou CALC genů, které jsou u lidí součástí 11. (CALC I, II, III a V) a 12. chromozomu (CALC IV.). Mezi CGRP peptidy patří kalcitonin, CGRP I a II, amylin a adrenomedulin.

Kalcitonin je kodován genem CALC-I. V buňkách C štítné žlázy je transkripce genu CALC-I zprostředkována dvěma mRNA pro tvorbu kalcitoninu přes prekursorů preprokalcitonin, katakalcin a prokalcitonin. V parafolikulárních C-buňkách štítné žlázy je hlavním produktem transkripce mRNA kódující

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2
e-mail: pbrou@lf1.cuni.cz

kalcitonin, v centrální a periferní nervové tkáni převažuje CGRP I. Gen CALC IV. je zodpovědný za tvorbu amylinu, jenž se nachází v tumorech z C-buněk a dále v buňkách Langerhansonových ostrůvků.

Katakalcin je secernován v ekvimolárním poměru s kalcitoninem a nemá ani hypokalcemické ani osteoresorpční účinky. Je však využitelný jako nádorový marker, neboť jeho tvorba i sekrece jsou výrazně zvýšeny u medulárního karcinomu štítné žlázy vycházejícího z C-buněk, nebo při paraneoplastických projevech, např. u malobuněčného karcinomu plic.

Zatímco kalcitonin (32 aminokyselin) je hlavním peptidem C-buněk, je CGRP, 37aminokyselinový peptid, produktem neuronu. Je však přítomen i v normální štítné žláze a je hojný u medulárního karcinomu štítné žlázy. Má silné vazodilatační a hypotenzní účinky a vykazují také účinky hypokalcemické a hypofosfatemické, i když v porovnání s kalcitoninem značně nižší. Může vazbou na kalcitoninový receptor mít slabý vliv na inhibici aktivity osteoklastů. CGRP infundován do dospělých jedinců má silný vazodilatační účinek. Je-li infundován do koronárního řečiště, zvyšuje průtok krve. Tento účinek byl demonstrován i u mozkového cévního řečiště (2). V centrálním mozgovém systému pak působí jako neuromodulátor nebo neurotransmitter. Jeho vysoká koncentrace je v zadních rozcích míchy.

Kalcitonin všech živočišných druhů, včetně hormonu z ultimobranchiálních tělísek nižších živočichů, tvoří peptidy složené z 32 aminokyselin o molekulární hmotnosti 3600. Společnou vlastností všech kalcitoninů je disulfidický můstek mezi dvěma cysteiny na l. a 7 uhlíku, glycin na 28. pozici a C-terminální prolinamid. Rozdíl mezi kalcitoniny různých živočišných druhů spočívá v různém obsazení jednotlivých pozic molekuly jednotlivými aminokyselinami. Pro dosažení hypokalcemického účinku je zapotřebí všech 32 aminokyselin kalcitoninu (3). Imunologická aktivita kalcitoninu zaleží na celé molekule, ale byla popsána imunologická aktivita zbytku kalcitoninu na 11. aminokyselině k C-konci. Lososí kalcitonin je výrazně aktivnější než kalcitonin lidský a vepřový (4).

Kalcitonin je uvolňován ze štítné žlázy především dvojmocnými kationty kalcia a magnezia. V případě kalcia je sekrece kalcitoninu řízena jednoduchou zpětnou vazbou, v níž jsou C-buňky současně receptorem (chemoreceptorem) pro kalcémii i efektoem, místem produkce hypokalcemizujícího hormonu. Jde o stejný kalciový receptor, jaký mají buňky příštích tělísek pro rozpoznání koncentrace kalcia (5).

Uvolnění kalcitoninu ze štítné žlázy bylo dosaženo theofylinem, glukagonem, cyklickým dibutyryl adenosin monofosfátem, purinovými a pyrimidinovými nukleotidy, guanosin trifosfátem, inosin trifosfátem a uridin trifosfátem. Kalcitonin působí na kost, ledvinu a trávicí ústrojí. Jeho hlavním účinkem je působení na kost. Kalcitonin vyvolává hypokalcémii snížením kostní resorpce, která může být prokázána jak *in vivo*, tak *in vitro*. Kost, ledvina, ale také ostatní tkáně mají vybavení pro rozpoznání a odpověď na kalcitonin. Mají specifický receptor, místo, kde dochází k počáteční interakci mezi hormonem a buňkou. Přímo interakcí s receptory cílových tkání reguluje kalcitonin transport kalcia, fosforu a sodíku. Tyto změny v toku iontů, vyvolané kalcitoninem, se velmi pravděpodobně uskutečňují aktivací na membráně vázané adenylátcyklázy s následnou tvorbou cyklického adenosinmonofosfátu.

V kosti byly receptory pro kalcitonin nalezeny na osteoklastech, jsou však pravděpodobně přítomny i na osteocytech a některých buňkách kostní dřeni, jako jsou monocyty, histocyty a lymfocyty. Kalcitonin ovlivňuje nejen funkci, ale i počet osteoklastů. Oproti jiným osteoresorpčním látkám kalcitonin nezpůsobuje apoptozu osteoklastu, ale jen inhibici jejich funkce (6). Zkracuje se doba jejich přežívání a redukuje jejich tvorbu. Během minut po podání kalcitoninu se osteoklasty zmenší ve velikosti a stáhnou svůj kartáčekový lem, jež je nutný pro resorpci kosti. Receptory pro kalcitonin nebyly nalezeny na osteoblastech (7).

V ledvinách zvyšuje kalcitonin exkreci fosforu močí u tyreoparathyreoidektomovaných kryš. Kalcitonin zvyšuje nejen vylučování fosforu, ale také sodíku, draslíku, kalcia a hořčíku. Vliv kalcitoninu na ledvinu nemá podstatnější vliv na rychlý účinek kalcitoninu na kalcemii.

V gastrointestinálním traktu zvyšuje kalcitonin sekreci vody a elektrolytů do střevního lumen, tlumí sekreci žaludečních šťáv a gastrinu (8).

Intrakraniálně působí kalcitonin jako neurotransmitter. V pokusech na zvířeti, ale i u člověka byl prokázán analgetický účinek, buď vlivem zvýšené hladiny beta endorfinů, nebo přímým působením na centrální nervový systém (9).

Sekrece kalcitoninu klesá postupně s věkem. Plazmatická hladina kalcitoninu je nižší u žen než u mužů. Gastrin, cholecystokinin, pankreozymín, glukagon a sekretin stimulují sekreci kalcitoninu. V experimentu zvyšuje plazmatickou hladinu laktátu a glukózy, inhibuje sekreci inzulínu a u kryš působí periferní inzulínovou rezistencí (10).

Kalcitonin jako lék byl představen poprvé v roce 1970 na léčbu Pagetovy nemoci a hyperkalcémie. V roce 1980 byl pak registrován pro léčbu osteoporózy. Kalcitonin se užívá k léčbě osteoporózy a algodystrofického syndromu. Syntetické lososí kalcitoniny se používají v dávce 200 IU denně intranazálně po dobu dvou let k léčení osteoporózy. Jejich účinkem na osteoklasty dochází ke snížení resorpce kosti a vyplavením endorfinu v mozku k analgetickému účinku (11, 12).

Studie PROOF prokázala za 5 roků zvýšení kostní denzity o 2 % a výrazné snížení počtu nových zlomenin obratlů o 36 %. Ve studii PROOF (Prevent recurrence of osteoporotic fracture) byl podáván lososí nazální kalcitonin v dávce 200 jednotek denně po dobu 5 let (13). Tato dvojité slepá placebo kontrolovaná studie byla uskutečněna v 42 centrech v USA a 5 centrech v Anglii. Intranazální kalcitonin v dávce 200 UI denně zvýšil kostní denzitu v páteři za 5 let přibližně o 1,5 % a nedošlo k významnému zvýšení denzity v krčku kosti stehenní. Užívání nazálního spreje kalcitoninu ve studii PROOF snížilo riziko nových zlomenin o 36 % ve srovnání se skupinou užívající placebo. Kalcitonin nemá studii na zlomeniny v oblasti krčku kosti stehenní. Cummingsova studie z roku 2000 (14) se zabývá down regulací receptorů při dlouhodobém podávání kalcitoninu, a tím možným snížením účinku kalcitoninu na osteoklasty. Léčba kalcitoninem může zlepšovat mikrostrukturu kosti, jež není postižitelná densitometrií. QUEST byla dvouletá studie účinku nazálního kalcitoninu na mikroarchitekturu. Výsledky ukázaly zvýšení počtu trabekul a udržení tloušťky trabekul u nemocných s nazálním kalcitoninem proti kontrolní skupině (15). Další užití kalcitoninu se nabízí u Pagetovy nemoci a hyperkalcémie.

Nosní sprej kalcitoninu může mít vedlejší účinek rhinitis, subkutánní podávání pak může způsobit nauzeu nebo flushing. Proto v blízké budoucnosti budou dokončeny studie s tabletami kalcitoninu, které se budou podávat 1 mg/den orálního kalcitoninu. Tyto studie jsou nadějně, po orálním kalcitoninu jsou změny v ukazatelích kostní resorpce dokonce lepší než po podání 200 IU ve formě nosního spreje (16).

Katakalcin je secernován společně s kalcitoninem. Nemá ani hypokalcemizující ani antiresorpční účinky. Je využitelný jako nádorový marker u medulárního karcinomu štítné žlázy. Prokalcitonin je významným markerem bakteriální sepse a jiných akutních stavů. Prokalcitonin je propeptid kalcitoninu a sestává ze 116 aminokyselin a za fyziologických podmínek je produkován v C-buňkách štítné žlázy. Specifická proteáza štěpí prokalcitonin na kalcitonin, katakalcin a N terminální reziduum, ale jen ve tkáni štítné žlázy. V kontrastu s krátkým poločasem kalcitoninu v séru (10 minut) prokalcitonin má poločas v séru 25–30 hodin. Hladiny prokalcitoninu u zdravých jedinců jsou nezjistitelné (méně než 0,1 ng/ml), ale zvyšují se na více než 100 ng/ml během závažných infekcí (bakteriálních, parazitárních anebo plísňových) se systémovou manifestací (17). Během těžkých infekcí je prokalcitonin produkován většinou tkáněmi mimo štítnou žlázu a není štěpen endopeptidázami. Proto je velice stabilní.

Adrenomedulin pochází z CALC genu V a je to peptid obsahující 52 aminokyselin. Byl izolován z lidského feochromocy-

tomu. Je produkován endoteliemi cév a hladkými svalovými buňkami, fibroblasty a monocyty. Je zvýšen u lidí v septickém šoku s vysokým srdečním výdejem a nízkou periferní resistencí. Jeho zvýšení bylo nalezeno ale také u nemocných s esenciální hypertenzí, selháváním srdce a infarktu myokardu (18).

Je velmi nepravděpodobné, že by kalcitonin hrál významnější fyziologickou roli u lidí. Odstranění štítné žlázy – jediného známého zdroje kalcitoninu u lidí – nemá žádný podstatný vliv na homeostázu kalcia a metabolismus kosti. U medulárního karcinomu, kde jsou neobyčejně vysoké hodnoty kalcitoninu, rovněž neprokazujeme žádné výraznější změny v kalciové homeostáze a kostním metabolismu. Stále nevíme přesně, jaký vliv na sekreci kalcitoninu mají gonády, a zda-li snížená sekrece kalcitoninu u žen vede k osteoporóze. Tak kalcitonin stále čeká na objasnění svého fyziologického významu. Převládá názor, že kalcitonin chrání skelet za podmínek zvýšené potřeby kalcia, jak je tomu například v období růstu, těhotenství a laktaci (19). U kojenců snad brání vzniku postprandiální hyperkalcémie.

Kalcitonin je důležitý jako tumorózní marker u medulárního karcinomu štítné žlázy a je velice užitečný lék při vystupňované osteoklastické resorpci kosti (20).

Zkratky

CGRP – calcitonin gene related peptide
PROOF – Prevent recurrence of osteoporotic fracture

LITERATURA

- Kumar MA.** Further evidence for calcitonin a rapid acting hormone which lowers plasma calcium. *Lancet* 1963; 2: 480–482.
- Struthers AD, Brown MJ, MacDonald DWR.** Human CGRP: A potent endogenous vasodilator in man. *Clin Sci* 1986; 790: 389–392.
- Blahoš J.** Kalcitonin a fosfokalciový metabolismus. Jeho fyziologický a klinický význam. Praha: Avicenum 1974.
- Austin, LA, Heath H.** III. Physiology and pathophysiology of calcitonin. *N Engl J Med* 1981; 304: 269–278.
- Blahoš J, Zamrazil V.** Endokrinologie – interdisciplinární obor. Praha: Triton 2006; 112–114.
- Moonga BS, Alam AS, Bevis PJ.** Regulation of cytosolic free calcium in isolated osteoclasts by calcitonin. *J Endocrinol* 1992; 132: 241–249.
- Chambers TJ, Hall TJ.** Cellular and molecular mechanisms in the regulation and function of osteoclasts. *Vitam Horm* 1991; 46: 41–50.
- Blahoš J, Care AD, Sommerville A.** The effect of betamethazone on duodenal calcium absorption and 1,25-dihydroxyvitamine D production in the chick. *Horm metab Res* 1983; 15: 197–200.
- Buclin, T, Randin JP, Jacquet AF.** The effect of rectal and nasal administration of salomon calcitonin in normal subjects. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 252–254.
- Wimalawansa SJ.** Amylin, calcitonin gene-related peptide, calcitonin and adrenomedullin a peptide superfamily. *Crit Rev Neurobiol* 1997; 11: 167–175.
- Yoshimura M.** Analgesic mechanism of calcitonin. *J Bone Miner Metab* 2000; 18: 230–233.
- Silverman SL, Azria M.** The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 858–867.
- Chesnut CH, Silverman S, et al.** A randomized trial of nasal spray calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis. The prevent recurrence of osteoporotic Fracture study. *Am J Med* 2000; 109: 267–276.
- Cummings SR, Chapurlat RD.** What PROOF proves about calcitonin and clinical trials. *Am J Med* 2000; 109: 330–331.
- Chesnut CH, Majumdar S, et al.** Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1548–1561.
- Tanko LB, Bagger YZ, et al.** Safety and efficacy of a novel salmon calcitonin technology based on oral formulation in healthy postmenopausal women. Acute and 3 month effect on biomarkers of bone turnover. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1531–1538.
- Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al.** Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in medical intensive care units. *Crit Care Med* 2000; 28: 977–983.
- Sato K, Hirata Y, Imai T.** Characterization of immunoreactive adrenomedullin in human plasma and urine. *Life Science* 1995; 57: 189–194.
- Blahoš J.** Osteoporóza. Praha: Galén 1996.
- Azria M, Copp DH, Zanelli JM.** 25 years of salomon calcitonin: from synthesis to therapeutic use. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 405–408.

Oberbayern

Südlich von München

gutgehende Hausarztpraxis (2 Sitze) abzugeben

Kontakt: praxis82@gmx.de

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Betablokátory v toku času – pohled anesteziologa a intenzivisty

Karel Cvachovec

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Klinika anesteziologie a resuscitace FNM

SOUHRN

Beta-blokátory jsou užívány již několik desetiletí také k potlačení důsledků adrenergního stresu v perioperačním období. Zatímco jejich přínos je zde považován za nesporný, není zcela jasně vymezena nevhodnější populace operovaných, kde prospěch převáží nad možnými riziky. Současný trend naznačuje posun od víceméně plošného podávání širokému okruhu operovaných k cílenějšímu užití, kdy je zohledňován stav pacienta i riziko operačního výkonu, který podstupuje. Individuální dávka by měla být cílená k dosažení optimálního terapeutického cíle. Při poměrně širokém neléčebném užívání beta-blokátorů budí nyní pozornost možnost jejich podání pacientům v těžké sepsi. Příznivé klinické zkušenosti jsou získány především u popálených, kde průběh stonání má s těžkou sepsí celou řadu analogií. Prokázán je příznivý vliv beta-blokátorů na monotónní, jen minimálně variabilní tachykardii septických nemocných a na výslednou mortalitu nemocných. Dosavadní zkušenosti jsou odvozeny od užívání propranololu, zkušenosti s více kardioselektivními beta-blokátory jsou převážně experimentální. Přes možné obavy z případného útlumu cirkulace u beta-blokovaných pacientů empirická data jejich nepříznivý vliv nepotvrzují. Pozoruhodné jsou údaje o příznivém vlivu beta-blokády na přežívání poraněných, především s úrazem mozku a lbi.

Klíčová slova: beta-blokátory, operace, popálení, sepsis, mozkolebeční poranění.

SUMMARY

Cvachovec K. Beta-blockers in flow of time – view of an anaesthesiologist and intensivist

Beta-blockers are used for several decades also for the suppression of symptoms of the adrenergic stress in the perioperative period. While their benefit is considered indisputable there is no consensus on the most suitable patients' population where benefits would prevail over the risks most significantly. Present trends suggest the shift from the frequent widespread use to the more targeted medication, where the general status of the patient as well as the nature of the operation is being considered. Individual dose should be targeted to the specific therapeutic end-points. While the non-therapeutic use of beta-blockers by lay public is possible there is growing interest in their therapeutic use in severely septic patients. Favourable clinical experience results mostly from their use in the burned patients, where the natural course of the illness has many similarities with the protracted course of severe sepsis. Favourable influence of beta-blockers on monotonous tachycardia with minimal reflex variability of heart rate and on the resulting mortality has been demonstrated. Clinical experience has accumulated up to date reflecting the use of propranolol mostly; the experience with the more cardioselective beta-blockers is mostly experimental. Although there are legitimate worries about possible circulatory depression by beta-blockers empirical data do not support this. There are very encouraging data available about the favourable effect of beta-blockers on the outcome of the traumatised patients, especially patients suffering from a brain trauma.

Key words: beta-blockers, surgery, burns, sepsis, brain trauma.

Cv.

Čas Lék čes 2010; 149: 288–290

ÚVOD

Beta-blokátory jsou v perioperační medicíně široce využívány již po několik desetiletí. U vybraných populací nemocných snižují důsledky adrenergního stresu perioperačního období, a tím i morbiditu a mortalitu operovaných (1). Generace anesteziologů respektují při přípravě k operaci doporučení pacientům dříve zavedenou léčbu beta-blokátory nevysazovat. Řada studií – připustíme, že nestejně metodologické kvality, charakteru nemocných i rozsahu souborů – posléze v metaanalýze přínos beta-blokátorů u operovaných potvrzují. Výskyt ischemie myokardu peroperačně i pooperačně,

stejně jako četnost nově vzniklého infarktu myokardu jsou nižší. Příznivě je ovlivněna i mortalita v důsledku vážných kardiovaskulárních komplikací (2). Pro perioperační péči o nemocné, kteří se podrobují nekardiochirurgickým operacím, existují průběžně doplňovaná, obecně respektovaná doporučení. Ta se týkají i indikací podávání beta-blokátorů nemocným s různou mírou kardiovaskulárního rizika (3). V poslední době ale nelze nevidět jisté rozpaky nad stále se rozšiřujícími indikacemi perioperačního podávání beta-blokátorů. Extrémní názory dokonce doporučovaly považovat frekvenci podávání beta-blokátorů v perioperačním období za jeden z indikátorů kvality anesteziologické péče u pacientů

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
Klinika anesteziologie a resuscitace 2. LF UK a IPVZ
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
fax: +420 22443 5420, e-mail: karel.cvachovec@fnmotol.cz

potenciálně ohrožených kardiovaskulárními komplikacemi. Takový paušalizující přístup zcela určitě není na místě – ostatně metodologicky robustní, prospektivní, randomizované a zaslepené studie prokazující faktický přínos beta-blokátorů v perioperačním období nejsou nikterak četné a dohromady zahrnují celkem jen několik stovek pacientů. I v domácí anesteziologické literatuře se proto objevily souborné články nabádající k jisté střízlivosti při indikaci podávání beta-blokátorů u operovaných (4, 5).

BETA-BLOKÁTORY V LÉKAŘSKÉ PRAXI

Nepřehlédnutelná studie POISE, v níž bylo randomizováno více než 8000 operovaných – což je vícenásobkem součtu všech pacientů až dosud zahrnutých do obdobných studií – rozhodně zpochybnila rutinní profylaxi kardiovaskulárních komplikací u operovaných podáváním beta-blokátorů (metoprololu). Bylo prokázáno, že být ve skupině s metoprololem celkový počet sledovaných kardiovaskulárních komplikací poklesl (5,8 % vs. 6,9 %), výsledná mortalita vzrostla (3,1 % vs. 2,3 %). Četnost vzniku ischemického iktu se ve skupině s beta-blokátorem zdvojnásobila, vyšší byla i četnost závažné hypotenze a bradykardie (6). Zcela aktuální doporučení již tato zjištění reflektují. Dříve nasazené betablokátory je nadále doporučeno nevysazovat. Rutinní nové nasazování beta-blokátorů bez titrace dávky a jejího účinku doporučeno není a je před ním varováno. Při individuálním rozhodování je třeba vzít v úvahu pacientovo riziko, druh plánované operace a zvážit možné interakce i vedlejší nežádoucí účinky zvoleného beta-blokátoru (7, 8).

Betablokátory však mají i „mimomedicínské“, neléčebné užití. Například u sportovních střelců, moderních pětibojářů i lukostřelců jsou považovány za doping (9). Již více než čtyři desetiletí je známo jejich možné užití k potlačení vegetativních projevů adrenergního stresu při výcviku bojových pilotů na letovém simulátoru (10). Řečníci – stejně jako hudebníci – je příležitostně užívají k potlačení projevů stresu při veřejných vystoupeních (11). Dokonce se osvědčily i při potlačení stresu a k následnému zvýšení psychomotorické výkonnosti u závodních řidičů (12).

Zajímavou perspektivu však nabízí možné užití beta-blokátorů u pacientů v těžké sepsi. Ta je charakterizována jako systémová zánětlivá reakce (SIRS) vyvolaná infekcí spojená s projevy orgánové dysfunkce, hypoperfuze či hypotenze. Těžká sepsis je spojena s hyperaktivitou sympatiky s více než desetinásobně zvýšenou hladinou cirkulujících katecholaminů. Je to také hyperkatabolický stav doprovázený nárůstem energetické spotřeby i spotřeby O_2 , na inzulin rezistentní hyperglykemií a výraznou postupující ztrátou svalové hmoty. Charakteristická imunitní odpověď má dvoufázový průběh: hyperimunitní reakce bývá posléze vystřídána imunoparalýzou (13). Humorální změny v sepsi jsou zcela charakteristické. Glykolýza a proteolýza ve svalech je spojena s lipolýzou v tukové tkáni a s glykolýzou a glukoneogenezí v játrech (14). Těžká sepsis je spolu se svými důsledky (syndrom multiorgánové dysfunkce – MODS, multiorgánové selhání – MOF) dominující příčina úmrtí nemocných v intenzivní péči a četnost jejího výskytu dále narůstá. Dle předpokladů jsou beta-blokátory schopny příznivě ovlivnit metabolismus glukózy v sepsi, ovlivnit periferní lipolýzu a oxidaci mastných kyselin a pravděpodobně i snížit míru imunoprese (15). Zájem o jejich možné léčebné využití je proto jen přirozený.

Je pozoruhodné, že léčebným užitím beta-blokátorů v sepsi se již před čtyřmi desetiletími zabýval americký chirurg James Berk. Vycházel z představy, že septický šok je především problémem mikrocirkulace, kde jsou v důsledku beta-adrenergního účinku endogenních katecholaminů otevřeny arteriovenózní zkraty odvádějící metabolicky aktivní průtok od cílových tkání. V experimentu i klinice prokázal příznivý účinek propranololu, který – dle jeho názoru – tuto poruchu peri-

ferní perfuze zkorigoval. Berkův způsob léčby sepse byl však značně vzdálen dnešním postupům. Přestože byl schopen experimentálně i klinicky demonstrovat přínosnost propranololu v sepsi, jeho práce postupně upadly v zapomnění (16–18).

Lékaři věnující se léčení popálených si však již dříve povšimli zcela specifického charakteru popáleninové nemoci a jejího průběhu i důsledků. Příbuznost či prolínání patologických procesů s těžkou sepsí je zjevná. Popáleninová nemoc je spojena s výraznou hyperadrenergní a systémovou zánětlivou reakcí, hypermetabolismem, mohutnou stresovou odpovědí organismu a posléze protrahovaným tělesným chátráním spojeným se ztrátou svalové hmoty. Hormonální i humorální odezva na popálení je velmi pestrá (19). U popálených dětí bylo možné prokázat, že dlouhodobé podávání propranololu v dávce snižující tachykardii o cca 20 % neovlivnilo v zásadě systémový krevní tlak. Během 2 týdnů však bylo ve srovnání s kontrolní skupinou možné zaznamenat ústup hypermetabolismu i lepší uchování „libové“ tělesné hmoty (20). Bylo možné zjistit, že podávání propranololu popáleným dětem způsobilo významné potlačení exprese genů majících vztah k urychlení metabolismu lipidů. Potlačení periferní lipolýzy a oxidace mastných kyselin zmírnilo hepatomegalii a jaterní steatózu, které jinak u těžce popálených (> 40 % BSA) v důsledku popáleninového traumatu vznikají. Zatímco děti, které dostávaly propranolol, měly v 86 % ve sledovaném období hmotnost jater nezměněnou či dokonce menší, u 80 % dětí kontrolní skupiny se hmotnost jater nejméně zdvojnásobila (21).

Náležitou pozornost je třeba věnovat i vegetativní dysfunkci za sepse – hyperadrenergní stav je doprovázen potlačěním parasympatiky, útlumem cholinergní antiinflatorní dráhy. Iontové kanály ovládající elektrickou srdeční aktivitu jsou ovlivněny cirkulujícími katecholaminy a také jsou pod vlivem bakteriálních toxinů, cytokinů, volných kyslíkových radikálů i NO. V důsledku toho dochází nejen k poruše stažlivosti myokardu, příznačná je i tachykardie a oploštění cirkadiánní i reflexní variability tepové frekvence. Elektrofyziologická data přesvědčivě popisují míru monotonnosti či oploštění variability srdeční činnosti u pacientů s MODS v důsledku těžké sepse. Větší potlačení variability je spojeno s horší perspektivou přežití (22). Nepřiměřená tachykardie je provázena zvýšenou spotřebou kyslíku v myokardu a míra tachykardie neúměrná vzestupu tělesné teploty je také nepřiznivým prognostickým znamením spojeným s vyšší úmrtností (23). V situaci, kdy v průběhu těžké sepse zjišťujeme kardiální dysfunkci, může být indikace podávání beta-blokátorů problematická a obava z možného poklesu systémové dodávky kyslíku je zcela legitimní. Retrospektivní studie u septických pacientů však nepotvrdila, že by podávání beta-blokátorů bylo spojeno s vyšší úmrtností. Úmrtnost souvisela se závažností stonání vyjádřenou skórem APACHE, tato spojitost neměla souvislost s podáváním beta-blokátorů (24). U těžce septických uměle ventilovaných pacientů podání kardiálně selektivního beta-1-blokátoru esmololu snížilo míru tachykardie i minutový objem srdeční, dodávka kyslíku do tkání však nepoklesla – byla vykompenzována jeho vyšší extrakcí z hemoglobinu krve. Periferní ani plicní cévní rezistence ovlivněny nebyly, stejně jako perfuze jater či končetin. Zvýšila se oxidace tuků a poklesla oxidace glukózy. Anabolický účinek beta-1-blokády na svalové bílkoviny však prokázán nebyl (25). V experimentu na krysách v sepsi bylo zjištěno, že esmolol snížil hladiny TNF- α a dokonce optimalizoval srdeční činnost. Podání esmololu zvýšilo srdeční práci i její účinnost (26). Beta-blokátory jsou schopné normalizovat variabilitu srdečního rytmu a současně s tím příznivě ovlivnit přežívání pacientů v sepsi či s MODS (27). Klinické zkušenosti s širším užitím beta-blokády u septických nemocných však nejsou velké. Publikované údaje získané ze skupiny 40 kriticky nemocných v těžké sepsi (úmrtí pacientů, z nichž byly více jak 2/3 pro akutní selhání ledvin dialyzovány, přesáhla 30 %) a s výraznou kardiální dysfunkcí potvrzují, že poté, co byli pacienti kardiovaskulárně stabilizováni a byl jim v rámci

komplexní léčby podáván i metoprolol, došlo během 4 dnů k poklesu tepové frekvence i centrálního žilního tlaku a zvýšila se indexovaná hodnota systolického objemu. Střední dávky vazopresinu i inotropní podpory – noradrenalinu, vasopresinu i milrinonu – se celkově snížily. Byl také zaznamenán vzestup hodnot pH, pokles laktacidémie i CRP. Tato zjištění však nemohou zakrýt skutečnost, že účinek beta-blokády zdaleka nebyl u všech pacientů uniformní a že dávkování noradrenalinu a milrinonu muselo být téměř u 23 %, resp. 15 % nemocných zvýšeno, u pěti nemocných bylo nutné nově nasadit vasopresin a u pěti bylo podávání metoprololu pro těžkou bradykardii ukončeno (28).

ZÁVĚR

Publikované údaje u těžce poraněných svědčí, že beta-blokáda u nich nevedla k bradykardii či hypotenzi. Statisticky významně v průběhu 4 dnů však poklesla hladina IL-6, nikoliv ale IL-1B (29). Beta-blokáda započatá v průběhu hospitalizace či pokračování v ní z doby ještě před úrazem snížila úmrtnost ve sledované skupině poraněných s úrazem lbi a mozku na 1/2 (10,8 % vs. 5,1 %). Oběhové selhání („neurogení plicní otok“) a dokonce myokardiální nekrózy nebyvají u takových pacientů vzácnou komplikací či ojedinělým sekčním nálezem. Ač pacienti s beta-blokádou trpěli více infekčními komplikacemi či respiračním selháním, byla jejich doba hospitalizace bez potřeby umělé plicní ventilace celkově kratší (30). Retrospektivní studie u více než 4000 těžce poraněných (celková úmrtnost 5,6 %), z nichž bylo 7 % beta-blokovaných, potvrdila významně vyšší přežívání právě u této skupiny. Statistická významnost byla ještě výraznější u poraněných s úrazem mozku a lbi a u pacientů, kteří při přijetí neměli hypotenzi (31).

I když těžiště podávání betablokátorů zůstává v oblasti kardiologie, významně je jejich racionální užití v perioperačním období. Objevují se i další možnosti léčebného užití, které zasluhují pozornost. Jejich možný léčebný přínos u pacientů v těžké sepsi musí být podrobněji objasněn.

Zkratky

CRP	– C-reaktivní protein
MODS	– syndrom multiorgánové dysfunkce
MOF	– multiorgánové selhání
SIRS	– systémová zánětlivá reakce (systemic inflammatory response syndrome)

LITERATURA

1. **London MJ, et al.** Perioperative [beta]-Adrenergic Receptor Blockade: Physiologic Foundations and Clinical Controversies. *Anesthesiology* 2004; 100: 170–175.
2. **Stevens RD, Burri H, Tramer M.** Pharmacologic Myocardial Protection in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Quantitative Systematic Review. *Anesth Analg* 2003; 97: 623–633.
3. **Bangalore S, et al.** Cardiovascular Protection Using Beta-Blockers. A Critical Review of the Evidence. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 159–241.
4. **Škarvan K.** Perioperační betablokáda. *Anest intensiv Med* 2007; 18: 286–295.
5. **Horáček M.** Mají betablokátoři stále ještě místo v ochraně myokardu? *Anest intensiv Med* 2007; 18: 296–300.
6. **POISE Study Group.** Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839–1847.
7. **2009 ACCF/AHA Focused Update on Perioperative Beta Blockade.** A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2102–2128.
8. **Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery.** The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Risk Management in Non-cardiac Surgery of European Society of Cardiology and endorsed by European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 92–137.
9. **Davis E, Loiacono R, Summers RJ.** The rush to adrenaline: drugs in sport acting on the beta-adrenergic system. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 584–597.
10. **Eliasch H, Rosén A, Scott HM.** Systemic circulatory response to stress of simulated flight and to physical exercise before and after propranolol blockade. *Br Heart J* 1967; 29: 671–683.
11. **Taggart P, Carruthers M, Somerville W.** Electrocardiogram, plasma catecholamines and lipids, and their modification by oxprenolol when speaking before an audience. *Lancet* 1973; 302: 341–346.
12. **Taggart P, Carruthers M.** Suppression by oxprenolol of adrenergic responses to stress. *Lancet* 1972; 300: 256–258.
13. **Webster NR, Galley HF.** Immunomodulation in the critically ill. *Brit J Anaesth* 2009; 103: 70–81.
14. **Träger K, DeBacker D, Radermacher P.** Metabolic alterations in sepsis and vasoactive drug-related metabolic effects. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 271–278.
15. **Norbury WB, Jeschke MG, Herndon DN.** Metabolism modulators in sepsis: Propranolol. *Crit Care Med* 2007; 35(Suppl.): S616–S620.
16. **Berk JL, et al.** The Treatment of Endotoxin Shock by Beta Adrenergic Blockade. *Ann Surg* 1969; 169: 74–81.
17. **Berk JL, Hagen JF, Dunn JM.** The role of beta adrenergic blockade in the treatment of septic shock. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 130: 1025–1034.
18. **Berk JL, et al.** The treatment of shock with beta adrenergic blockade. *Arch Surg* 1972; 104: 46–51.
19. **Perreira C, et al.** Post burn muscle wasting and the effects of treatments. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 1948–1961.
20. **Herndon DN, et al.** Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J. Med* 2001; 345: 1223–1229.
21. **Barrow RE, et al.** The Use of Beta-Adrenergic Blockade in Preventing Trauma-Induced Hepatomegaly. *Ann Surg* 2006; 243: 115–120.
22. **Werdan K, et al.** Impaired regulation of cardiac function in sepsis, SIRS, and MODS. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87: 266–274.
23. **Leibovici L, et al.** Relative tachycardia in patients with sepsis: an independent risk factor for mortality. *Q J Med* 2007; 100: 629–634.
24. **Gutierrez J, et al.** Effect of beta blockers on sepsis outcome. *Med Sci Monit* 2009; 15: 499–503.
25. **Gore DC, Wolfe RR.** Hemodynamic and metabolic effects of selective beta1 adrenergic blockade during sepsis. *Surgery* 2006; 139: 686–694.
26. **Suzuki T, et al.** Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Crit Care Med* 2005; 33: 2294–2301.
27. **Schmidt H, et al.** Autonomic dysfunction predicts both 1- and 2-month mortality in middle-aged patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36: 967–970.
28. **Schmittinger CA, et al.** Combined milrinone and enteral metoprolol therapy in patients with septic myocardial depression. *Crit Care* 2008; 12: R99.
29. **Friese RS, et al.** Could Beta Blockade Improve Outcome After Injury by Modulating Inflammatory Profiles? *J Trauma* 2008; 64: 1061–1068.
30. **Cotton BA, et al.** Beta-Blocker Exposure is Associated With Improved Survival After Severe Traumatic Brain Injury. *J Trauma* 2007; 62: 26–35.
31. **Arbabi S, et al.** Beta-Blocker Use is Associated With Improved Outcomes in Adult Trauma Patients. *J Trauma* 2007; 62: 56–62.

PŮVODNÍ PRÁCE

Karcinom pankreatu – naše zkušenosti se vztahem k diabetes mellitus

¹Tomáš Krechler, ¹Miroslav Zeman, ²Marek Vecka, ²Marie Jáchymová, ³Josef Hořejš, ⁴Zdeněk Krška, ⁴Jan Ulrych, ⁵Jana Dušková, ¹Aleš Žák

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

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky

³Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Radiodiagnostická klinika VFN

⁴Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, 1. chirurgická klinika VFN

⁵Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav patologie

ABSTRAKT

Východisko. Prognóza karcinomu pankreatu v době diagnózy je přes všechny dosud zavedené diagnostické metody obvykle infaustní. Proto se hledají takové markery, jejichž stanovení by umožňovalo diagnostikovat karcinom pankreatu v „preklinickém stadiu“. Diabetes mellitus je mezi pacienty s karcinomem pankreatu mnohem častěji přítomen než v ostatní populaci. Není jasné, zda je diabetes rizikovým faktorem pro vznik karcinomu pankreatu, nebo zda diabetes vzniká sekundárně jako následek destrukce žlázy růstem nádoru či působením dosud neznámých faktorů, produkovaných nádorovými buňkami.

Metody a výsledky. Vyšetřili jsme celkem 204 probandů, z toho 69 kontrolních osob, 70 pacientů s diabetes mellitus 2. typu a 65 pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem pankreatu. Mezi našimi pacienty s karcinomem pankreatu mělo 68 % poruchu homeostázy glukózy a významně vyšší hodnoty ukazatele inzulinové rezistence HOMA-IR oproti kontrolní skupině. Přítomnost poruch glukózy homeostázy ve skupině karcinomu pankreatu nemá vliv na zastoupení jednotlivých stadií karcinomu ani na jeho lokalizaci. **Závěry.** Výsledky naší pilotní studie potvrzují dosud nevyhovující stav diagnostiky karcinomu pankreatu (většina nádorů ve stadiu III a IV) a těsný vztah karcinomu pankreatu k diabetes mellitus. Mezi faktory účastnící se regulace homeostázy glukózy a inzulinové senzitivity bude vhodné hledat biologické časné markery rizika rozvoje karcinomu pankreatu.

Klíčová slova: karcinom pankreatu, diabetes mellitus, inzulinová rezistence.

ABSTRACTS

Krechler T, Zeman M, Vecka M, Jáchymová M, Hořejš J, Krška Z, Ulrych J, Dušková J, Žák A. Our experience with pancreatic cancer and its relation to diabetes mellitus

Background. Despite the introduction of new imaging methods, the prognosis of pancreatic carcinoma (PC) remains hopeless. Therefore, there has been exerted much effort to elucidate the risk factor enabling the diagnosis of PC in the „preclinical state“. At the time of PC diagnosis, more than 30 % of patients suffer from diabetes mellitus, much more often than in the rest of the population. It is not clear whether DM is a risk factor for PC onset or DM appears secondary to the destruction of the gland by the tumor progression or by the effect of unknown factors produced by the cancer cells.

Methods and Results. We enrolled 204 individuals into the study, 69 of them were controls, 70 patients had type 2 diabetes mellitus and 65 cases had newly diagnosed PC. The patients with PC had in 68% of cases disturbed glucose homeostasis and significantly higher values of insulin resistance index (HOMA-IR) in comparison with the control group. The presence of glucose homeostasis disturbances does not influence tumor staging and localization.

Conclusions. Results of our pilot study confirmed the so far unsatisfactory state of PC diagnostics (majority of cases fall to stages III and IV) and corroborated the close relation to DM. The early markers for the risk of pancreatic carcinoma development should be searched among the factors participating in the regulation of the glucose homeostasis and insulin sensitivity.

Key words: pancreatic cancer, insulin resistance, diabetes mellitus.

Kr.

Čas Lék čes 2010; 149: 291–296

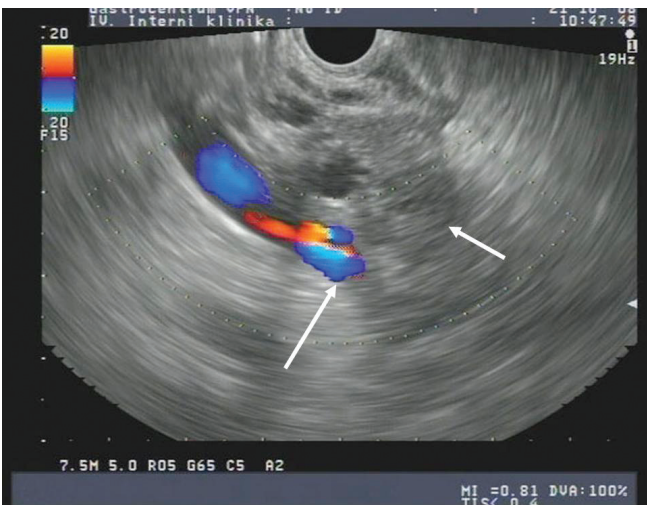
ÚVOD

Karcinom pankreatu (KP) je čtvrtou nejčastější příčinou smrti na nádorová onemocnění v USA (1) a pátou v Evropě (2). Incidence i prevalence KP neustále vzrůstá. Prevalence

KP byla v České republice v roce 1989 u mužů 8,6/100 000 a vzrostla do roku 2005 o 45,9 % na 12,6/100 000. Ještě výraznější vzestupný trend je možné zaznamenat v prevalenci KP u žen: v roce 1989 6,7/100 000 a v roce 2005 vzestup na 12,2/100 000, tedy vzestup o 79,4 %. Absolutní incidence

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Tomáš Krechler, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
fax: +420 224 923 524, e-mail: krechler@vfn.cz



Obr. 1. EUS obraz karcinomu pankreatu s prorůstáním do v. portae



Obr. 2. CT obraz karcinomu pankreatu se zavedeným biliárním stentem

u obou pohlaví roste s věkem: Případy nově diagnostikovaných KP jedinců mladších 35 let jsou ojedinělé, od 45 let věku pak incidence prudce vzrůstá a nejvyšší je mezi 65–75 lety.

Zhoubné nádory pankreatu jsou čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné nádory v České republice u obou pohlaví (3). Histologicky lze zhoubné nádory pankreatu klasifikovat v 95 % jako duktální adenokarcinom (PDAC – pankreatický duktální adenokarcinom) a pouze v 5 % karcinom postihuje acinární buňky (4). Drtivá většina případů karcinomu pankreatu je diagnostikována již v pokročilém stadiu III a IV s postižením lymfatických uzlin a přítomností metastáz. Proto se stále objevují snahy o rozpoznání takového rizikového faktoru, který by umožňoval diagnostikovat karcinom pankreatu v „preklinickém stadiu“. Z hlediska rozměrů nádoru by se mělo jednat o nádory menší než 2 cm, s omezeným šířením do okolních struktur. U takových nádorů pak stoupá 5leté přežití na 14–37 % (5–7).

Etiopatogeneze KP je multifaktoriální. Uplatňují se vlivy zevního prostředí, získané genetické poruchy i vliv genetické dědičné zátěže. Riziko vzniku karcinomu pankreatu zvyšuje kouření cigaret, nadváha a obezita (8, 9). Naproti tomu se zdá, že fyzická aktivita a příjem ovoce a zeleniny ve stravě mají ochranný vliv (10). Interakce genetických činitelů a faktorů zevního prostředí pak iniciují kancerogenezi. Buňky KP vznikají postupnou přeměnou prekurzorových lézí: 1. buď přes pankreatické intraepiteliální neoplazie (PanIN-1 až PanIN-3), které mohou být ve zvýšené míře přítomny i v terénu chronické pankreatitidy (11), anebo 2. přes mucinózní

cystické novotvary, či intraduktální mucinózní neoplazie (s postupně vzrůstající pokročilostí) na karcinom *in situ* (12, 13), které korelují se zvyšující se frekvencí mutací onkogenů (*K-ras*, *HER 2/neu*), ztrátou exprese tumor supresorových genů (*p16*, *p53*, *DPC4/SMAD4*, *BRCA2*), mutací udržujícími stabilitu genů (*hMLH1*, *hMSH2*, *BRCA2*, *BRCA1*), abnormalitami epigenetickými a vývojových signálních drah, zkracováním telomer a ztrátou 18q chromozomu (*DCC*), prokazovaných v těchto novotvarech (12, 14, 15).

Jediným potenciálně kurativním způsobem léčby KP je chirurgická resekce tumoru. Udává se, že v době stanovení diagnózy je méně než 15 % tumorů resekabilních. Naše zkušenosti jsou obdobné jako pozorování jiných autorů, u kterých bylo procento kurativních resekcí 2,6 % z celkového počtu diagnostikovaných KP (7).

Pětileté přežití u chirurgicky resekabilních nádorů velmi závisí na tom, jak veliký je nádor v době diagnózy: u velkých nádorů (cca 30 mm je asi 10–20 %, u nádorů menších 20 mm se udává asi 14–37 % (6, 16), zatímco u nádorů resekovaných při velikosti pod 10 mm je to již asi 75 % (5, 17–19). Včasná detekce pokročilých stadií neinvazivní nebo časně invazivní fáze KP by vyžadovala screening asymptomatických osob. Avšak KP není příliš častý a screening celé populace by bylo velmi nákladný. Byla provedena analýza, ve které bylo zjištěno, že pro dosažení ekonomické efektivity screeningu je třeba zajistit, aby pravděpodobnost nálezu dysplazie nebo nádoru před provedením specifických vyšetření byla alespoň 16 % (20). Proto se doporučuje použití dvoustupňové strategie. V prvním stupni screeningu by měla být identifikována část populace s významně vyšším než průměrným rizikem vzniku onemocnění a ve druhém stupni se hledá další fenotypická charakteristika mezi osobami s vysokým rizikem (nějaký biochemický či sérologický marker či jiný faktor, zjištělný neinvazivním způsobem), která by byla známkou časného stadia rakoviny pankreatu (21, 22).

Současná diagnostika KP spočívá ve využití rychle se rozvíjejících zobrazovacích metod (EUS – endosonografická ultrasonografie, CT – počítačová tomografie, MR – magnetická rezonance). V současné době je možné díky těmto metodám diagnostikovat i malé léze pankreatu (do 1 cm), a tím významně prodloužit přežívání pacientů. Hlavní problém však spočívá v tom, že právě tyto léze jsou asymptomatické a jejich občasná většinou náhodná diagnóza nemění nic na špatné prognóze většiny nemocných s KP.

Na obrázcích 1 a 2 jsou zobrazeny endosonografické a CT snímky karcinomu hlavy pankreatu.

Prevalence diabetes mellitus (DM) 2. typu je vyšší (35%) u pacientů s KP než v běžné populaci (23). V současné době se ukazuje, že nově diagnostikovaný DM by mohl sloužit jako vhodný první stupeň ve screeningu KP. Nemocní s nově zjištěným DM mají vyšší pravděpodobnost vzniku KP než ostatní populace. V rozsáhlé populační studii v USA byl u 0,8 % nemocných s nově zjištěným DM starších 50 let do tří let po diagnóze DM diagnostikován KP a poměr skutečně vzniklých případů k očekávaným byl 7,9 (24).

Vztahy mezi DM a KP jsou zřejmě obousměrné. Nemocní s dlouhotrvajícím DM 2. typu mají mírně zvýšené riziko KP (25). Nedávné metaanalýzy ukázaly, že u nově manifestovaného DM 2. typu je riziko vzniku KP výrazně vyšší (26). Karcinom pankreatu je na druhé straně spojen s vysokou prevalencí DM 2. typu. Diabetes mellitus je častý již v časných stadiích KP; u karcinomů menších než 10 mm byl v jedné studii nalezen DM ve třetině případů (5). Pannala et al. (27) našli ve dvou studiích u celkem 642 nově zjištěných nemocných s karcinomem pankreatu 47 % diabetiků. V jiné studii mělo více než 80 % pacientů v době stanovení diagnózy KP hraniční poruchu glukózové homeostázy či již DM (28).

Vzhledem k uvedeným souvislostem manifestace KP s poruchami glukózového metabolismu jsme se v této práci zaměřili na sledování parametrů glukózové homeostázy u nemocných s diagnostikovaným KP.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V této studii bylo vyšetřeno celkem 204 pacientů, z toho 69 kontrolních osob, 70 pacientů s DM 2. typu a 65 pacientů s nově diagnostikovaným KP. Pacienti s KP byli diagnostikováni na IV. interní klinice 1. LF UK a VFN v Praze v období

1/2006–8/2009. Karcinom pankreatu byl u pacientů verifikován histologicky (z aspirační biopsie nebo chirurgického resektátu). Nemocní byli kompletně vyšetřeni klinicky a byla provedena základní biochemická vyšetření včetně ukazatelů homeostázy glukózy (glykémie, C-peptid, inzulín) a byl vypočten ukazatel inzulinové rezistence HOMA-IR (výpočet viz tab. 1).

Tab. 1. Klinická a diagnostická charakteristika vyšetřovaných skupin

Parametr	KS	KP bez PGH	KP s PGH	DM2	P
kuřáci (N)	69	19	44	65	
nekuřáci	38 (55 %)	5 (26 %)	11 (25 %)	32 (49 %)	
ex-kuřáci	14 (20 %)	3 (16 %)	2 (5 %)	18 (28 %)	
kuřáci	17 (25 %)	11 (58 %)	31 (70 %)	15 (23 %)	0,0001*
počet balíčků/den					
0,5	10	4	7	6	
1	7	5	14	6	
1,5	0	1	8	0	
2	0	1	1	2	
3	0	0	0	1	0,0457*
spotřeba alkoholu (N)	69	20	44	65	
abstinent	9	7	12	27	
méně než 1 sklenice+/den	47	6	21	32	
1 sklenice/den	11	4	4	4	
2 sklenice/den	2	0	3	2	
3 a více sklenic/den	0	3	4	0	0,0002*
stadium nádoru (N)		21	44		
T1		0	0		
T2		4 (19 %)	6 (14 %)		
T3		9 (43 %)	22 (50 %)		
T4		8 (38 %)	16 (36 %)		0,8049*
lokalizace nádoru (N)		21	44		
hlava		18 (86 %)	27 (61 %)		
tělo		3 (14 %)	11 (25 %)		
ocas		0 (0 %)	6 (14 %)		0,0890*
trvání PGH (N)			44	60	
méně než 3 roky			30 (68 %)	26 (43 %)	
déle než 3 roky			14 (32 %)	34 (57 %)	0,0208*
laboratorní vyšetření					
CRP (mg/l)	4,7 (2,6) ^a	9,0 (25,4) ^{bb}	12,6 (38,7) ^{bb}	4,6 (3,6) ^a	0,0001**
glykémie (mmol/l)	5,0 (0,5) ^a	5,2 (1,0) ^a	7,8 (3,9) ^{bbbb}	7,2 (3,2) ^{bbbb}	0,0001**
celkový bilirubin (μmol/l)	10,9 (7,2) ^a	11,5 (44,7) ^{bb}	19,8 (51,6) ^{bb}	10,9 (6,8) ^a	0,0001**
alkalická fosfatáza (μkat/l)	0,9 (0,4) ^a	3,1 (3,5) ^{bbbb}	2,9 (3,6) ^{bbbb}	1,0 (0,5) ^a	0,0001**
leukocyty (10 ⁹ /l)	6,3 (1,9)	7,6 (2,5)	8,0 (2,3)	7,5 (2,3)	0,0002**
inzulín (mIU/l)	6,8 (6,0) ^a	5,9 (4,9) ^a	7,5 (7,0) ^a	11,7 (10,5) ^{bbbb}	0,7927**
C-peptid (nmol/l)	0,69 (0,29) ^a	0,76 (0,51) ^{a,c}	0,79 (0,46) ^a	1,08 (0,62) ^{c,bbbb}	0,0175**
HOMA IR (poměr)	1,55 (1,35) ^a	1,61 (1,72) ^a	2,76 (4,66) ^c	3,87 (4,96) ^{bbbb}	0,0019**
CEA (μg/l)	0,8 (0,9) ^a	3,9 (3,9) ^{bbbb}	3,0 (5,2) ^{bbbb}	1,0 (1,2) ^a	0,0001**
CA 19-9 (kIU/l)	8,1 (8,9) ^a	254 (1706) ^{bbbb}	287 (2335) ^{bbbb}	7,3 (12,3) ^a	0,0001**
CA 72-4 (kIU/l)	1,4 (3,2) ^{b,d}	3,1 (18,3) ^{a,e}	2,3 (5,6) ^{a,b}	1,1 (0,6) ^{d,ccc}	0,0001**

Hodnoty jsou ve formátu průměr ± standardní odchylka nebo medián (interkvartilové rozpětí uvedeno v závorce).

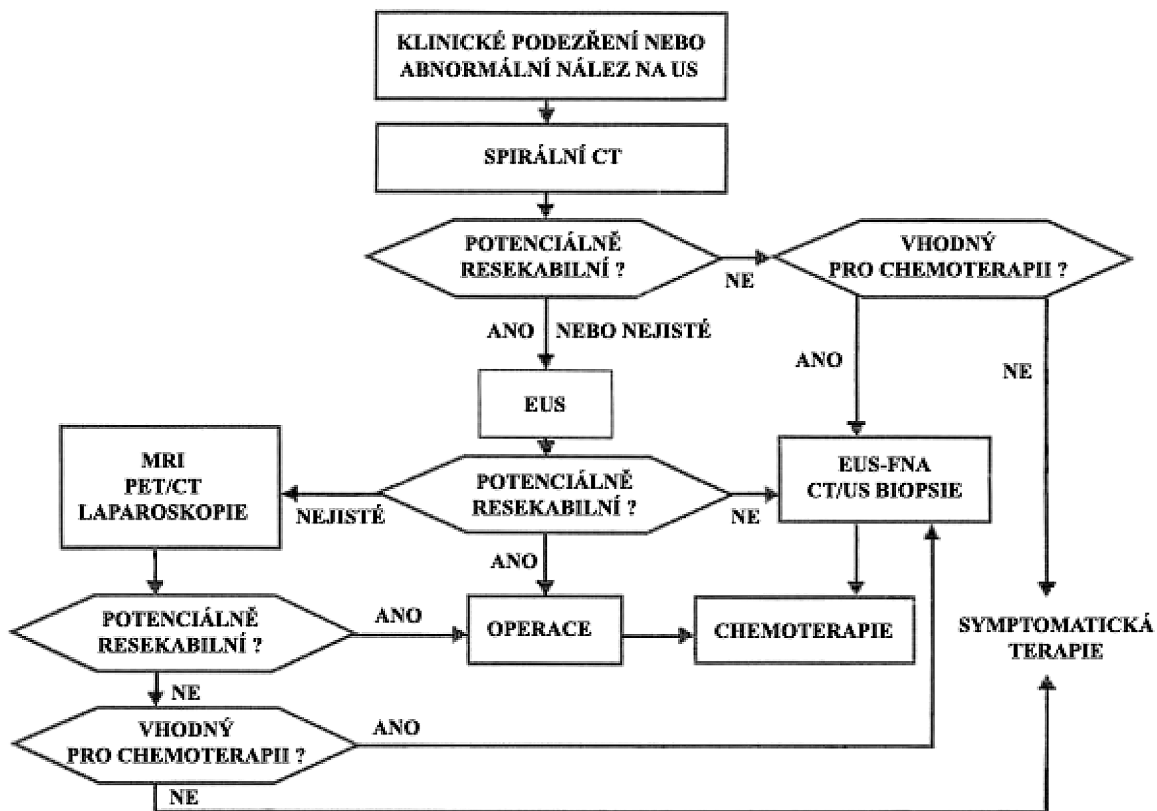
CEA – karcinoembryonální antigen, CRP – C-reaktivní protein, DM2 – diabetes mellitus 2. typu, HOMA-IR – index inzulinové rezistence ($[\text{glukóza}(\text{mmol/l}) \cdot \text{inzulín}(\text{KU/ml})] / 22,5$), KP – karcinom pankreatu, KS – kontrolní skupina, PGH – porucha glukózové homeostázy [DM + IFG – porušená glykémie na lačno (Impaired Fasting Glucose)], + – standardizovaný příjem alkoholu: 1 sklenička = 20 g ethylalkoholu

Použitý test: * – χ^2 test, ** – ANCOVA s adjustací na věk, BMI a obvod pasu, Scheffého post-hoc test: hodnoty se stejnými horními indexy nejsou rozdílné (při více nestejných indexech má přednost vyšší index podle abecedy); ^{a,b,c,d} – $P < 0,05$; ^{bb} – $P < 0,01$; ^{bbb,ccc} – $P < 0,001$; ^{bbbb,cccc,dddd} – $P < 0,0001$

Tab. 2. Základní charakteristika vyšetřovaných souborů

Parametr	KS	KP celkem	KP bez PGH	KP s PGH	DM2
počet	69	65	21	44	70
muži/ženy ⁺	31/38	35/30	10/11	25/19	45/25
věk (roky)	52,5 ± 19,5*	62,5 ± 10,4	61 ± 10	67 ± 9	62,5 ± 10
BMI (kg/m ²)	27,2 ± 4,9	24,3 ± 4,5	23,8 ± 3,6	24,8 ± 5,4	33,7 ± 5,8 **
obvod pasu (cm)	95,5 ± 12,5	90 ± 12	88,5 ± 10,5	92 ± 13,5	108,5 ± 13,5 **
relativní úbytek hmotnosti ^a	-0,4 ± 1,0	13,1 ± 9,2***	15,5 ± 10,2	12,0 ± 8,5	1,4 ± 4,3

Hodnoty jsou ve formátu průměr ± standardní odchylka. ^a – změna hmotnosti (3 měsíce)/obvyklá hmotnost × 100, BMI – body mass index, DM2 – diabetes mellitus 2. typu, KP – karcinom pankreatu, KS – kontrolní skupina, PGH – porucha glukózové homeostázy [DM + IFG – porušená glykémie na lačno (Impaired Fasting Glucose)], ⁺ – standardizovaný příjem alkoholu: 1 sklenička = 20 g ethylalkoholu
*KS se od všech ostatních skupin odlišuje věkem (P < 0,001), **DM se odlišuje BMI a obvodem pasu (P < 0,0001) od ostatních skupin, ***obě skupiny KP se odlišují od KS a DM (P < 0,0001) (ANOVA bez KP celkem), + – zastoupení pohlaví se ve skupinách neliší (χ² test)



Obr. 3. Diagnostický algoritmus

Studie byla schválena Etickou komisí 1. LF UK a VFN. Ke stanovení stupně pokročilosti (staging) jsme použili kombinaci doporučených postupů vypracovaných mezinárodní Union Internationale Contre le Cancer (UICC) a americkou American Joint Committee on Cancer (29). V diagnostice KP jsme postupovali dle doporučovaných postupů. Diagnostický algoritmus je shrnut na obrázku 3 (30).

Kontrolní skupina sestává ze zdravých osob (zdravotnický personál, studenti 1. LF UK), z nemocných s chorobami muskuloskeletálního aparátu degenerativního původu a z osob s funkčními poruchami zažívacího ústrojí. Poruchy glukózové homeostázy byly diagnostikovány podle publikovaných kritérií (31). Byli sem zařazeni nemocní s DM 2. typu nebo s porušenou lačnou glykemií (> 6,1 mmol/l). U všech

probandů byla provedena klinická, antropometrická a biochemická vyšetření.

Do našeho souboru pacientů s KP a DM 2. typu nebyli zařazeni pacienti se současně se vyskytující chronickou pankreatitidou. Základní charakteristiky vyšetřovaných souborů jsou shrnuty v tabulce 2.

VÝSLEDKY

V našem souboru s nově diagnostikovaným KP dominují pacienti v pokročilém stadiu T3 a T4 (85 %). Lokalizace i stupeň pokročilosti nádoru se ve skupinách s poruchou glukózo-

vé homeostázy (PGH) i bez PGH nelišily. Ve skupině KP mělo 28 pacientů DM a 16 pacientů porušenou glykémii nalačno. Délka trvání PGH u pacientů s KP se pohybovala v rozmezí 0–23 let. U většiny pacientů v našem souboru s KP a PGH (68 %) byla přítomna PGH trvající kratší dobu než 3 roky. U 18 pacientů (41 %) byla PGH zjištěna v době stanovení diagnózy KP. Ve skupině s KP byli významně častěji zastoupeni kuřáci (65 %, $P(\chi^2) < 0,001$) a byla také zaznamenána významně vyšší spotřeba alkoholu ($P(\chi^2) < 0,001$).

Nemocní s KP (obě podskupiny) měli statisticky významně vyšší hodnoty ALP a bilirubinu, významně vyšší hladiny sledovaných onkomarkerů (CA 19-9, CEA ($P < 0,001$) i CA 72-4 ($P < 0,02$)).

U nemocných KP (ať už se současným PGH, nebo bez ní) jsme ve srovnání s kontrolní skupinou našli vyšší hladiny inzulínu, rozdíl však při daném rozptylu a velikosti souboru nedosáhl statistické významnosti.

Statisticky významný byl pouze rozdíl mezi skupinou DM2 a ostatními skupinami ($P < 0,0001$). Lačná glykémie byla významně vyšší u skupiny DM a KP-PGH ve srovnání se skupinou kontrolní (KS) i KP bez PGH ($P < 0,0001$), skupiny KS a KP bez PGH a KP s PGH se mezi sebou nelišily. Při sledování ukazatele inzulínové rezistence (HOMA-IR) jsme zjistili, že skupina DM se významně liší vyššími hodnotami od všech ostatních skupin, nemocní skupiny KP s PGH měli index HOMA-IR významně vyšší ve srovnání se skupinou KS ($P < 0,006$) i KP bez PGH ($P < 0,023$) (viz tab. 2).

DISKUZE

Hlavní nálezy této pilotní studie bylo zjištění, že 68 % nemocných s nově diagnostikovaným KP našeho souboru mělo poruchu homeostázy glukózy (buď DM2, nebo porušenou glykémii nalačno). Pacienti s KP se současně přítomnou PGH měli vyšší stupeň inzulínové rezistence ve srovnání s KS. Z uspořádání studie vyplývá, že nebylo u našich nemocných možno stanovit, zda diabetes mellitus diagnóze KP předcházela, nebo zda manifestace DM byla důsledkem diabetogenního působení KP. Z výsledků publikovaných klinických studií vyplývá, že vznik hyperglykémie nebo DM u štíhlých osob starších 45–50 let bez rodinné anamnézy diabetu by měl být indikací ke screeningovému vyšetření na KP (24, 27). Zdá se, že vznik diabetické poruchy u KP není působením destrukcí endokrinní pankreatické tkáně, ale spíše je důsledkem působení dosud neurčených faktorů produkovaných nádorem (32). Vyšší hodnoty zánětlivých parametrů (CRP a leukocytů) ve skupině KP v naší práci zřejmě souvisí s pokročilým stadiem nádoru a častými zánětlivými komplikacemi.

Významně vyšší hodnoty ALP a bilirubinu u nemocných s KP (obě podskupiny) lze částečně vysvětlit určitým stupněm cholestázy u většiny nově diagnostikovaných KP, jednak faktem, že v buňkách duktálního adenokarcinomu pankreatu je zvýšená exprese alkalické fosfatázy (ALP) (33).

Diabetes mellitus 2. typu, zejména v prvních letech, dokud nedochází k vyčerpání inzulární rezervy, je obvykle provázen hyperinzulinémií se současnou rezistencí na působení inzulínu v periferních tkáních. Chronicky působící zvýšená hladina inzulínu může svým mitogenním vlivem u diabetiků podporovat iniciaci a progresi nádorů. Hyperinzulinémie může být spojena se zvýšenou aktivací receptorů pro inzulínu podobný růstový faktor (insulin-like growth factor-1 – IGF-1), který je z 80 % homologní s inzulínovým receptorem, ale jeho mitogenní potenciál je vyšší. Inzulín také snižuje hladinu IGF-vázajících proteinů (IGF-BP1 a IGF BP2) s následným zvýšením biologicky aktivní volné frakce IGF (34, 35).

Relativně nižší hodnoty HOMA-IR u pacientů s PGH oproti skupině DM 2. typu mohou být částečně vysvětleny zastoupením nemocných s různou závažností poruchy glukózové

homeostázy v obou skupinách. Ve skupině pacientů s PGH jsou zahrnuti i pacienti s IFG a ve skupině DM 2. typu mohou být rozdíly v trvání diabetu i léčbě.

U části pacientů s DM bude zřejmě v důsledku hyperglykémie a hyperinzulinémie, případně dalších, dosud neznámých faktorů, vytvořeno prokarcinogenní prostředí a u jiných naopak rozvíjející karcinom pankreatu může produkovat diabetogenní faktory. Není také vyloučené, že existuje podskupina pacientů, u které se neprojevuje diabetogenní potenciál karcinomu. U naší skupiny pacientů bez PGH jsou tedy hodnoty glukózy a inzulínu (tedy i HOMA-IR) srovnatelné s hodnotami kontrolní skupiny. Hodnocení výsledků dále komplikuje vliv hubnutí, který je vyjádřen výrazně nižším body mass indexem (BMI) u KP bez PGH ve srovnání s DM.

V nádorových buňkách je často pozorována zvýšená exprese inzulínových receptorů (36), u kterých byla v experimentálních studiích zjištěna vyšší senzitivita (37). Vyšší exprese izoformy A inzulínového receptoru v těchto buňkách může vést k jejich vyššímu mitogennímu potenciálu (38). Vliv inzulínové rezistence na karcinogenezi pravděpodobně také souvisí s úzkým vztahem inzulínové rezistence k chronickému zánětlivému stavu a oxidačnímu stresu, které se v karcinogenezi významně uplatňují, např. prostřednictvím aktivace jaderného transkripčního faktoru NFκB (39).

ZÁVĚR

Závěrem lze konstatovat, že jsme v této pilotní studii potvrdili významnou asociaci nově diagnostikovaného KP s poruchami glukózové homeostázy (v našem souboru 68 % nemocných s KP mělo PGH). Tito nemocní měli ve srovnání s osobami kontrolní skupiny rovněž rezistenci na působení inzulínu. Zdá se, že při hledání „druhé filtru“, umožňujícího mezi diabetiky najít osoby se zvýšeným rizikem KP, bude vhodné pátrat po biochemickém nebo sérologickém markeru souvisejícím s inzulínovou rezistencí.

Zkratky

ALP	– alkalická fosfatáza
BMI	– body mass index
CEA	– karcinoembryonální antigen
CRP	– C-reaktivní protein
CT	– počítačová tomografie
DM	– diabetes mellitus
ERCP	– endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie
EUS	– endoskopická ultrasonografie
HOMA-IR	– index inzulínové rezistence
IGF-1	– insulin-like growth factor-1
KP	– karcinom pankreatu
KS	– kontrolní skupina
MR	– magnetická rezonance
MRCP	– cholangiopankreatografie při zobrazení magnetickou rezonancí
PanIN	– pankreatická intraepiteliální neoplazie
PGH	– porucha glukózové homeostázy (DM nebo porušená glykémie nalačno)
PDAC	– pankreatický duktální adenokarcinom

LITERATURA

1. Jemal A, Seigel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43–66.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581–592.
3. Novotvary 2006. Praha, ÚZIS a NOR, 2009.
4. Castillo FC, Jimenez RE. Pancreatic cancer, cystic pancreatic neoplasms, and other nonendocrine pancreatic tumors. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisinger MH. Eds, Sleisinger & Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease.

- Pathophysiology/Diagnosis/Management. 7th ed. Philadelphia; WB. Saunders Company: 2002, 970-987.
5. **Tsuchia R, Noda T, Harada N, et al.** Collective review of small carcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 1986; 203: 77.
 6. **Niederhuber JE, Brennan MF, Menck HR.** The national cancer data base report on pancreatic cancer. *Cancer* 1995; 76: 1671-1677.
 7. **DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA.** AGA technical review on the epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma *Gastroenterology* 1999; 117: 1464-1484.
 8. **Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al.** Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286: 921-929.
 9. **Van den Brandt PA, Goldbohm RA.** Nutrition in the prevention of gastrointestinal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 589-603.
 10. **Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, et al.** Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res* 2008; 25: 2097-2116.
 11. **Hermanová M, Nenučil R, Křen L, et al.** Proliferative activity in pancreatic intraepithelial neoplasias of chronic pancreatitis resection specimen: Detection of high-risk lesions. *Neoplasia* 2004; 51: 400-404.
 12. **Maitra A, Hruban RH.** Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 157-188.
 13. **Hruban RH, Maitra A, Kern SE, Goggins M.** Precursors to pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 831-849.
 14. **Zavoral M, et al.** Karcinom pankreatu. Praha: Galén 2005.
 15. **Koorstra JB, Hustinx SR, Offerhaus GJ, Maitra A.** Pancreatic carcinogenesis. *Pancreatol* 2008; 8: 110-1125.
 16. **Bramhall SR, Ailum WH, Jones AG, et al.** Treatment and survival in 13560 patients with pancreatic cancer and incidence of the diseases in the West Midlands: an epidemiological study. *Br J Surg* 1995; 82: 111-115.
 17. **Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF.** Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann Surg* 1996; 223: 273-279.
 18. **Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al.** Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 567-579.
 19. **Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al.** Minute carcinoma of the pancreas measuring 1 cm or less in diameter— collective review of Japanese case reports. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 8-15.
 20. **Rulyak SJ, Kimmey MB, Veenstra DL, Brentnall TA.** Cost-effectiveness of pancreatic cancer screening in familial pancreatic cancer kindreds. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57: 23-29.
 21. **Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al.** Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population based study. *Gastroenterology* 2005; 129: 504-511.
 22. **Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al.** Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; 134: 981-987.
 23. **Trna J, Dítě P, Hermanová M, et al.** Diabetes mellitus in patients suffering from pancreatic cancer. *Čes a slov gastroenter a hepatol* 2008; 62: 69-73.
 24. **Chari ST.** Detecting Pancreatic Cancer Early: Problems and Prospects. *Semin Oncol* 2007; 34: 284-294.
 25. **Everhart J, Wright D.** Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. *JAMA* 1995; 273: 1605-1609.
 26. **Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington DF, et al.** Type-II – Diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92: 2076-2083.
 27. **Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al.** Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; 134: 981-987.
 28. **Noy A, Bilezikian P.** Diabetes and pancreatic cancer: clues to early diagnosis of a. pancreatitis malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1223-1231.
 29. **AJCC Cancer staging Handbook.** The 6th edition. New York: Springer Verlag 2002.
 30. **Michl P, Oauls S, Gross TM.** Evidence-based diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 227-251.
 31. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20, 1183-1189.
 32. **Basso D, Valerio A, Seraglia R, et al.** Putative pancreatic cancer – associated diabetogenit factor 2030 MW peptide. *Pancreas* 2002; 24: 8-14.
 33. **Benham F J, Fögh J, Harris H.** Alkaline phosphatase expression in human cell lines derived from various malignancies. *Int J Cancer* 1981; 27: 637-644.
 34. **Kaaks R, Lukanova A.** Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 91-106.
 35. **Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL.** Insulin, insulin-like growth factor-I(IGF-I), IGF bindings proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 972-980.
 36. **Milazzo G, Giorgino F, Damante G, et al.** Insulin receptor expression and function in human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 1992; 52: 3924-3930.
 37. **Frittitta L, Vigneri R, Papa V, et al.** Structural and functional studies of insulin receptors in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 25: 73-82.
 38. **Godsland IF.** Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer *Clinical Science* 2010; 118: 315-332.
 39. **Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, et al.** Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer* 2007; 121: 2381-2386.

Studie byla podpořena grantem č. 9528-3 IGA MZ ČR.

KAZUISTIKA

Katétrová infekce vyvolaná *Mycobacterium bovis*

¹Jiří Homolka, ¹Martina Šterclová, ¹Martina Vašáková, ²Karel Bláha

¹Pneumologická klinika 1. LF UK a FTNsP, Praha

²Plicní oddělení – TRN, Oblastní nemocnice Kolín, a.s.

SOUHRN

Autoři popisují dva případy diseminace infekce *Mycobacterium bovis* u imunokompromitovaných nemocných se zavedeným portkatétre. U obou byla diagnóza potvrzena kulturačním průkazem *Mycobacterium bovis* z portkatétru. Zavedená léčba antituberkulotiky vedla ke klinickému zlepšení u prvního případu, u druhého případu bylo zlepšení klinické i v RTG obrazu.

Klíčová slova: *Mycobacterium bovis*, BCG, katétr, diseminace, CVID, imunosuprese.

SUMMARY

Homolka J, Šterclová M, Vašáková M, Bláha K. Catheter infection caused by *Mycobacterium bovis*

Authors describe two cases of disseminated *Mycobacterium bovis* infection in two immunocompromised patients with central venous portcatheter. Diagnosis has been confirmed by cultivation from catheter material. Antituberculous treatment lead in the first case to clinical improvement and in the second case to clinical and radiological improvement.

Key words: *Mycobacterium bovis*, BCG, catheter, dissemination, CVID, immunosuppression.

Ho.

Čas Lék čes 2010;149, 297–299

Katétrové sepse jsou jednou z možných infekčních komplikací, které postihují nemocné s centrálním žilním katétre včetně katétrů s podkožním rezervoárem, tzv. portkatétrů. Nejčastějším etiologickým agens jsou koaguláza negativní stafylokoky. Mykobakteriální katétrové sepse jsou u nemocných se zavedeným portkatétre v naší i světové literatuře zmiňovány raritně. Například na konferenci Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy byla prezentována katétrová infekce způsobená *Mycobacterium bovis* BCG u čtyř onkologických pacientů s portkatétre, u nichž bylo instilováno *Mycobacterium bovis* do močového měchýře jako imunoterapie karcinomu močového měchýře (1).

Častější jsou v literatuře o diseminace vyvolané netuberkulózními mykobakteriemi u imunokompromitovaných nemocných.

Na naší klinice jsme v roce 2009 pozorovali dva případy diseminované BCG infekce u nemocných se zavedeným portkatétre.

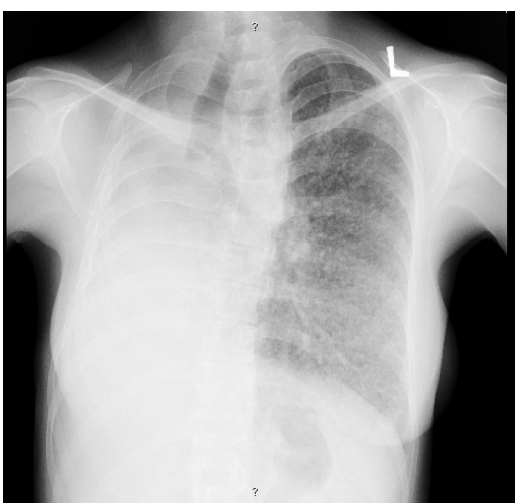
KAZUISTIKA

Kazuistika 1

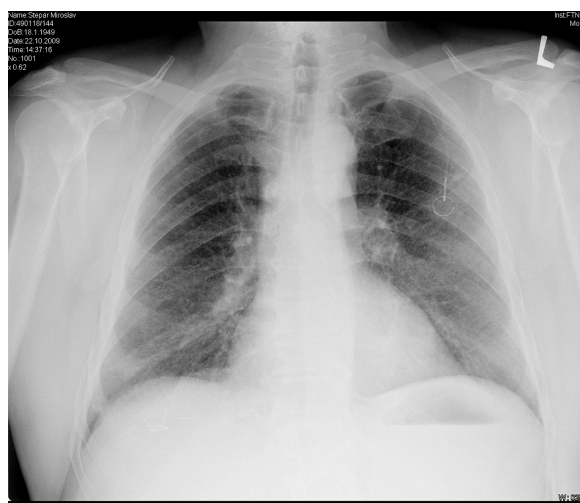
V prvním případě se jednalo o 33letou ženu s anamnézou pravostranné pneumonektomie pro bronchiektazie

v dětství. Teprve po provedení pneumonektomie byla u pacientky stanovena diagnóza běžného variabilního imunodeficitu (CVID) a byla zahájena substituční léčba lidskými imunoglobuliny. V roce 2006 byl nemocné zaveden centrální žilní portkatétr a byla prováděna substituce intravenózními imunoglobulinovými preparáty. Na kliniku byla nemocná přijata pro obraz nodulárního rozsevu v levé plicí nejasné etiologie dle ZP skiagramu hrudníku (obr. 1) a výpočetní tomografií s vysokou rozlišovací schopností (HRCT) s progredující respirační insuficiencí (obr. 2). Při proplachování katétru jsme u pacientky zaznamenali opakované febrilní ataky. Proto byl za hospitalizace katétr chirurgicky odstraněn a odeslán na mikrobiologické vyšetření. Překvapením byl mikroskopický záchyt acidorezistentních tyček a následný kulturační průkaz *Mycobacterium bovis*. Na základě tohoto nálezu byla nemocná léčena antituberkulotiky. Po odstranění katétru již nedošlo k opakování epizod febrilií, nicméně ani po dokončení léčby antituberkulotiky nodulární postižení levé plicce neregredovalo. V diferenciální diagnostice připadají v úvahu intersticiální plicní procesy včetně lymfocytární intersticiální pneumonie a amyloidózy. U nemocné po pneumonektomii byly však další diagnostické možnosti – jako například odběr plicní tkáně na histologické vyšetření velmi omezené, proto koincidenci plicního postižení při BCG infekci s jinou nozologickou jednotkou nelze zcela vyloučit, ale ani potvrdit.

Adresa pro korespondenci:
prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN
Videňská 800, 142 00 Praha 4
e-mail: jiri.homolka@ftn.cz



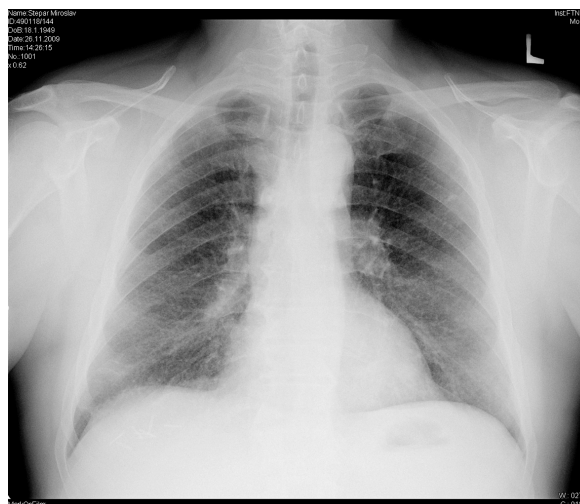
Obr. 1. ZP skiagram hrudníku u 33 leté nemocné s CVID – disseminace mikronodulárních stínů v levém plicním poli, stín mediastina dislokován doprava, stav po pravostranné pneumonektomii pro brochiektazie



Obr. 3. Zadpřední skiagram hrudníku u 60letého muže po resekci carcinoma rektosigmatu a adjuvantní chemoterapii – mikronodulární stíny v obou plicních polích, vlevo stín portu



Obr. 2. HRCT hrudníku u těžce nemocné – disseminace mikronodulárních denzit v levé plicí



Obr. 4. Kontrolní zadpřední skiagram hrudníku u 60letého muže po resekci karcinomu rektosigmatu a adjuvantní chemoterapii – částečná regrese mikronodulárních stínů v obou plicních polích po AT léčbě

Kazuistika 2

Ve druhém případě se jednalo o 60letého nemocného s anamnézou resekce rektosigmatu a jater pro tubulární adenokarcinom tlustého střeva v roce 2005. Nemocný byl neoadjuvantně léčen chemoradioterapií a radioterapií, před podáním adjuvantní chemoterapie mu byl zaveden centrální žilní portkatétr. Po dokončení léčby byl v pravidelných intervalech sledován na onkologickém oddělení, dle provedených vyšetření bylo nádorové onemocnění v kompletní remisi. Od června 2009 nemocný pozoroval při proplachu portkatétru opakovaně febrilní ataky. V rámci diagnostického procesu byl proveden sumační zadpřední skiagram hrudníku a následně HRCT hrudníku s popisem miliárního rozsevu (obr. 3). Vzhledem k mikroskopickému průkazu acidorezistentních tyček ve sputu byl nemocný přeložen na naši kliniku k léčbě tuberkulózy. Pro údaj febrilit v souvislosti s proplachem portu byl katétr chirurgicky odstraněn a odeslán k mikrobiologickému a mykobakteriologickému vyšetření. Mikroskopicky byly zachyceny acidorezistentní tyčky, kultivačně bylo prokázáno *Mycobacterium bovis*. Tentýž nález byl potvrzen i kultivací sputa. Nemocný byl přeléčen antituberkulotiky, po třech měsících léčby na skiagramu hrudníku byla patrná regrese nodulárních stínů (obr. 4).

DISKUZE

Co mají oba pacienti společného? U obou byl prokázán imunodeficit. U ženy se jednalo o CVID, u muže byly sníženy buněčná imunita s absolutním počtem CD4⁺ T-lymfocytů pod 350 buněk. Oba nemocní byli očkováni BCG vakcínou, žena 4. den po narození a muž v deseti letech věku. U žádného z nemocných nebyly po BCG vakcinaci pozorovány komplikace. Oběma byl implantován centrální žilní port na téže pracovišti v roce 2006.

V České republice se k očkování proti tuberkulóze používá vakcína Bacille Calmette-Guérin (BCG) Vaccine SSI z Dánska. Očkovací látku tvoří lyofilizát bakteriálních zárodků *Mycobacterium bovis*, které se získají pomnožením vhodného atenuovaného vakcinačního kmene na umělém kultivačním médiu. Historie BCG vakcíny se datuje od roku 1908, kdy Calmette a Guérin začali provádět sérii 230 pasáží virulentního *Mycobacterium bovis*. Tento původní kmen se nechal růst po dobu 13 let na vařených bramborových plátech v hovězí žluči s přísadkou glycerolu. První lidské očkování vzniklým pasážovaným oslabeným kmenem bylo provedeno v roce 1921. Vakcína se používá k plošnému očkování proti tuberkulóze od roku 1928. V řadě laboratoří

byly připraveny subkmeny z původního vakcinačního BCG kmene. Dodatečným pasážováním ztratily zbytkovou virulenci a zachovaly si původní imunogenitu. Stejně jako při infekci *Mycobacterium tuberculosis* se i po BCG vakcinaci rozvíjí Th1 imunitní odpověď charakterizovaná produkcí interferonu- γ (IFN- γ) CD4⁺ T-lymfocyty. Dále bylo prokázáno, že BCG vakcinace indukuje i specifické CD8⁺ T-lymfocyty. Za klíčový cytokin v imunitní odpovědi na *Mycobacterium bovis* BCG je považován IFN- γ . Produkci IFN- γ po infekci mykobakteriemi ovlivňuje stav výživy, genetické faktory, expozice dalším mykobakteriím, kmen a cesta imunizace. Přibližně 40 % rozdílů v produkci IFN- γ po BCG vakcinaci je způsobeno genetickými faktory.

Většina komplikací BCG vakcinace je nezávažných a týká se dětí. Komplikace se objevují buď po primovakcinaci, nebo po přeočkování. Diseminovaná mykobakteriální infekce způsobená vakcinačním kmenem BCG postihuje obvykle pacienty s funkčními poruchami T-lymfocytů nebo s poruchami funkce fagocytujících buněk (SCID, Di-Georgův syndrom, AIDS, chronická granulomatózní choroba). U dětí dominuje postižení kostí, kloubů, jater, sleziny a lymfatických uzlin, onemocnění je zpravidla smrtící. Postiženy mohou být i plíce. Případy diseminované BCG infekce u dospělých jsou v literatuře raritní a týkají se především pacientů s karcinomem močového měchýře, kterým bylo BCG aplikováno intravezikálně. Opakovaně bylo v této souvislosti popsáno plicní postižení, které mělo charakter miliárního rozsevu. U těchto pacientů se zvažuje hematogenní šíření BCG infekce při poranění v oblasti urogenitálního systému, např. předcházející cystoskopií nebo permanentním močovým katétre (2, 3). Další možností je systémová

hypersenzitivní reakce na BCG, která se na plících projevuje jako bilaterální nodulární postižení.

V literatuře zmiňovaní čtyři onkologičtí pacienti s BCG postižením plic a zavedeným portkatétre byli léčeni na oddělení, kde probíhala zároveň intravezikální léčba karcinomu močového měchýře instilací BCG. Námi pozorované případy tímto způsobem BCG exponovány nebyly. Nicméně izolovaný výskyt postižení u nemocných s portkatétre zavedeným na stejném pracovišti v tomtéž roce může budít podezření na nozokomiální etiologii onemocnění, tj. kontaminaci portkatétru BCG.

Zkratky

AT	– antituberkulotika
BCG	– vakcína Bacille Calmette-Guérin
CVID	– běžný variabilní imunodeficit
HRCT	– výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností
SCID	– závažný kombinovaný imunodeficit

LITERATURA

1. **Jasmer RM, McCowin MJ, Webb WR.** Miliary lung disease after intravesical Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy. *Radiology* 1996; 201: 43–44.
2. **Han TI, Kim I, Kim WS, Yeon KM.** Disseminated BCG infection in a patient with severe combined immunodeficiency. *Korean J Radiol* 2000; 1: 114–117.
3. **Marks J, Jenkins PA, Kilpatrick GS, Engbaek HC, Vergmann B.** Medical tuberculosis due to BCG. *British Medical Journal* 1971; 3: 229–230.

ZPRÁVY

PŘEHLED PLÁNOVANÝCH AKCÍ PORÁDANÝCH V LÉKAŘSKÉM DOMĚ V ČERVNU 2010

1. června

(9.30–13.00) Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP seminář

(13.30–16.30) Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP Molekulárně-biologické metody v mikrobiologii

2. června

(9.00–17.00) Společnost lékařské etiky ČLS JEP

Etika a fenomén bolesti

3. června

(16.30–19.00) Společnost praktických

dětských lékařů ČLS JEP
Rehabilitace adolescentů

4. června

(10.30–19.00) Česká farmaceutická společnost ČLS JEP
XIV. pracovní den klinické farmacie

8. června

(9.00–17.00) Česká lékařská společnost J. E. Purkyně
XXII. kongres ČLS JEP

10. června

(9.00–16.00) Společnost pracovního lékařství ČLS JEP
25. Teisingerův den průmyslové toxikologie

12. června

(9.00–13.00) Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Vakcinace/antikoagulační léčba

16. června

(9.00–15.00) Společnost pracovního lékařství ČLS JEP

34. Benův den fyziologie a psychologie práce

17. června

(10.00–13.00) Společnost revizního lékařství ČLS JEP

Aktuální problematika laboratorní medicíny se zaměřením na lékařskou genetiku a prediktivní onkologii

(16.00–20.00) Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Vakcinace/antikoagulační léčba

23. června

(16.00–20.00) Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Vakcinace/antikoagulační léčba

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Symbolická chirurgie*

Friedrich Stelzner

Opakovaně nás překvapuje, že se musíme vzdát obtížně získaných, zdánlivě správných, ba dokonce úspěšných opatření, protože se ukážou jako mylná. Ze šesti miliard lidí nejsou ani dva stejní. Orgán je forma a řetěz událostí. Usilujeme o co nejlépe použitelné důkazy, ale ty nás dovedou jen k blízkosti pravdy. Přesto jsme to dotáhli dost daleko – za 100 let prodloužení života o 100 %.

Pokrok se vždy ukáže na jednom nepatrném místě. Je výsledkem původních a důležitých novinek. Každých dva až pět let jsou sdělovány výsledky, které potvrzují „nejnovější stav“. Ale ani v knihovně nevede přemístování knih k obsahově novému poznání a ani to, je-li všechno publikováno v angličtině. K tomu, co nepochybně víme po 100 případech, nepotřebuje 1000. V této souvislosti **hovoří Hegel velmi obsáhle o pojmu symbolické vědy.**

V medicíně je pravdivé to, co považuje v rámci toho nikdy dokonalého poznání za pravdivé většina. Nejistota ve věděni je tak vyvážena vírou. Ale často nechceme pravdu znát. Náš mozek je vyvinutý tak, že nejlépe žijeme v navyklých drahách a vše nové pocítujeme jako rušivé, a proto to eliminujeme (1, 2). Každý omyl musí dříve nebo později způsobit škodu.

V roce 1872 sedělo proti přednášejícímu 81 posluchačů. Zaznamenána je cílá debata, každý do ní mohl zasáhnout. Dnes s nárůstkem posluchačů (je jich 5000) a s rozšířením věděni jsou to zpravidla mlčící posluchači. Dnes se také předsedové neptají: Má k tomu někdo co říci? Ale ptají se: Má někdo nějakou otázku? Předpokládá se, že přednášející všechno správně pojednal a všechno ví. K tomu náleží jako základ mylná představa, že někdo, kdo se o věc zajímá, ji také správně pochopí. Drsná kritika, škodolibost a triumf jsou vždy **špatnými rádci (3). Velký a bezpečný úspěch svádí k tomu nasadit operaci jako placebo.** Placebo z Vulgaty znamená „pochlebují, lichotím“. **Symbolická chirurgie byla zrozena.** Zvlášť svůdné jsou zákroky, které chtějí korigovat funkční poruchy. To se tak jako tak podaří jen nedokonale, my o tom ale neradi hovoříme.

Často se opakující **zákroky zabraňující ileu patří k symbolické chirurgii.** Při mnoha srůstech se nenachází mechanický ileus. Kontrastní látka poznává zcela jednoduše funkční uzávěr střeva. Nutková neuróza k peritonealizaci k tomu patří. Ale jistě, pánevní peritoneum můžete nechat otevřené!

Několik slov k symbolickým zákrokům při bolesti břicha

Appendektomie při chronické appendicitidě není již dnes v módě. Připomeňme si jména používaná v minulosti: caecum mobile, pseudoappendicitis, typhlitis stercoralis, typhlitis ptotica, typhlospasmus, typhlatonie, typhlektasie, deviatio

caeci, distensio caeci, caecum pelvinum, caecum mobile dolorosum, decompensatio caeci, typhalgia, caecum migrans, obstipace ascendentiho typu, caecokolon mobile fixatum, typhlitis pannosa a mnoho dalších ... Zákroky, jejichž následky byly stejně tak mnohočetné. Zvláštní – nikdy však neexistovala statistika trvalých úspěchů.

Po desetiletí byly rozšířené zákroky na **vegetativním nervovém systému.** Sympatektomie při arteriální hypertenzi je dnes zapomenutá, také při megakolon, ulcerózní kolitidě a při astmatu. O zlych následcích se nemluvilo (3).

Příklad symbolické chirurgie, kde zákroky nejsou zbytečné, ale přebytečné

Jde o **steh.** Dnes je dokázáno, že s moderními stabilními vlákny a pokračujícími stehy se tkáň hojí velmi dobře. Je to prostě balzám na duši operátora – nit vždy znovu a znovu protáhnout a důstojně zavázat. To stejné platí o víceřadovém stehu, když jednoduchý vševrstevní steh nechá hojit každou střevní anastomózu. Pro úspěch je zcela lhostejné, zda pan X svou pletenou punčochu dva vpravo, dva vlevo udělal, nebo pan Y tu samou dva vlevo, dva vpravo (3). Nesmyslné a škodlivé jsou až dodnes moderní operace hemoroidů. Naše poznání, že rektální sfinkter je důležitou částí kontinenčního orgánu, vyžaduje jeho šetření. Proč by ale nekonečně modifikovaná resekcce za použití staplerů měla být lepší, je nepochopitelné. Smrtelné komplikace (adrenalin) budou, protože jsou řídké, ignorované (4, 5). Společně všemu tomuto podnikání a jednání symbolické chirurgie je, že nějaká zvyklost, leží-li v tendenci času, je nesena dál, i když vlastně nepatří do naší představy.

Zákroky při anorektální inkontinenci

Ve středu kontinence stojí více sfinkterů. Přes areál gangliových buněk stojí doživotně pod **přirozenou spontánní aktivitou (2, 6).** Jde o citlivě regulovanou událost působící dnem i nocí. K orgánu patří ale také ještě námi objevený **rektální sfinkter v nejdálším úseku rekta,** který jsme pomocí PET-CT poznali jako vysoce senzibilní smyslový orgán.

Informuje nás o obsahu střeva. Tak můžeme přesně rozlišovat a ovládat všechny stavy hmoty – pevné, tekuté, plynné. Tento kontinenční orgán podléhá životní křivce. Jeho výkon vysychá věkem. U ženy je mnohem slaběji založen než u muže. Tato spontánní aktivita zabraňuje hojení každého švu, protože neexistuje nikdy klid.

Nedávno jsem slyšel dlouhou diskuzi o distální intraanální anastomóze při radikální operaci rektálního karcinomu. Zde

* Přednáška z německém kongresu pro výzkum zdravotní péče v Kolíně nad Rýnem dne 18. října 2008 (překlad dr. Dimitrij Pick, Thomas Mann Str. 2, 40699 Erkrath, BRD).

Adresa pro korespondenci:

prof. dr. med. Dr.h.c.mult. Friedrich Stelzner
Bodelschinghamweg 8, 5312 Bonn, BRD
e-mail: anita.groell@ukb.uni-bonn.de

zůstává vlastně jenom **napodobenina sfinkteru**. Této peri-neální kolostomii je dána pacientem přednost před abdominální. **To je smysluplná, uspokojující symbolická chirurgie** a my ji musíme respektovat a dotyčné osobě objasnit a pomoci jí (3).

Dnes je naše lékařské vědění tak veliké, že 80 % této hory vědomostí není pro jednotlivce ani dostupné ani zhodnotitelné (1, 6, 7). V každé knihovně stojí skelet s kosou a přesýpacími hodinami. Za jeden lidský život je možné přečíst nejvýše 4000 knih, ostatní nejsou zužitkovány.

Bezpočet znalců má zvládnout tuto horu vědění. Může se stát, že nové a důležité bude považováno za nesprávné – může to také tak být. Docta ignorantia – učená neznalost, ve středověku vynalezená teologií, platí také pro nás. Uvažte – také omyl zná hierarchii, dokonce se vyskytuje ve svatořečení (2, 7).

Časopisy a kongresy se zabývají převážně informacemi, při kterých srovnávání jako sportovní činnost zvolí nejlepšího. Informační žurnály mají vysoký impact factor – všichni je čtou. Pravdivé se zdá, co většina, ve které se cítíme v bezpečí, považuje za pravdivé. Někdy nemůžeme rozeznat pravdivé od falešného, my to také nechceme, **my prostě nenasloucháme**.

V roce 1833 objevil Runge karbol. V roce 1865 použil Lister, jak sám píše, „german creosol“ jako antiseptický obvaz. Poté jezdili všichni Němci do Edinburghu. Runge byl už dávno zapomenut – až do roku 2008 (8).

My jsme si vymysleli celý homérský lodní katalog výmluv. Jmenují tři definice neznalosti: 1. něco je třeba přezkoumat, ale nikdo to neudělá; 2. metodu je třeba opatrně použít; 3. problém je asi výzva.

Když v roce 1900 Max Planck přednesl svůj kvantový skok, řekl jeden chytrák: „Všechno je správně počítáno, ale výsledek nesouhlasí.“ „Pravda se obyčejně prosadí jen tehdy, když protivníci vymřou a nová generace vyrůstá s pravdou,“ jsou slova Maxe Plancka (1, 9).

V našem malém chirurgickém světě jsme snad my, úspěchem zhýčkaní operatěři, více náchylní k neprozkoumaným informacím než k prozkoumanému poznání. Vysílení vítězí kloníme se méně k rerum cognoscere causas – jít k podstatě věci – a podléháme spíše – strenua inertia – čilé nečinnosti. Činnost je někdy maskovaná lenost. Vážnost chirurgie se přece nesníží, když řekne – my to prostě neumíme lépe. To většinou radostné tlachání je jenom potvrzením dnes námi posmívaného poznání minulosti. Od roku 1200 až do roku 1600 stálo v učebnicích fyziky, že buben potažený telecí kůží zmlkne, ozve-li se jiný, potažený vlčí kůží. Nikdo to nezkontroloval.

Pozorujme dnes narůstající vlnu údivu, že odstranění adenomu stále ještě neudělá dojem na karcinom rekta. Zrovna čtu velmi důkladnou práci o objevu nepatrně malých, plochých epiteliálních atypií, předchůdců rakoviny, objevených endoskopem. Ani slovo o tom, že tyto už zde vždy byly a přece lidstvo nevymřelo na rakovinovou epidemii. Dnes můžeme číst doporučení – jo, tak musíme prostě odstranit ty nejmenší adenomy. Nikdo neřekne – ty přece rostou každých 15 let při stejném procentu maligního postižení. To už je dávno prokázané. My už jsme vždy

říkali, že adenomy zkouší povstání, ale zřídka ho rozpoutají (4, 10).

Staletí jsme žili ve viditelném světě morfologie. Byla a je důležitá. Ale dnes jsou vyšetřovací metody, které znázorňují jen funkční obraz – PET-CT (6, 11). Na to si musíme nejdříve zvyknout. Obraz je důležitý, mnohem důležitější je ale funkce. Věčně hrající genom, který plánuje také náš odchod, patří k nezřetelné, molekulární dimenzi. Zrovna máme v tisku práci, že rozdělení stupně malignity sleduje zákony dědičnosti. To, co potom vidíme, je už dávno rozhodnuto (9). Při karcinomu rekta musíte odstranit jeho postiženou část. Velmi často můžete udržet kontinenci smysluplnou, symbolickou chirurgií. Jakmile ale operujete případy s DUKES C klasifikací, nedostanete se nikdy pod střední stupeň lokální recidivy.

Hrozí-li metodě konec, je často dále používána. Příklad – jednání kočích královny Viktorie, když byli koně přebyteční, vynutili si jejich spolujízdu na lokomotivě.

Riziko novinek je nevyhnutelné. Tak nesmíme dnes zásadně odmítnout miniinvazivní chirurgii. Je tak radikální jako konzervativní. Jistě přijde jednou omezení indikace pravdě blíž.

Dnes, v době rovnosti, mají masová média velký vliv na mínění lidí. Rakovinová kmenová buňka je ve všech ústech. Oproti všeobecné představě je ale lenivá, číhá na signály. Odkud? To tušíme. Kdy, aby spustila? To nevíme.

Neminem laede, immo omnes, quantum potes juva.

Nezraňuj nikoho, však podporuj všechny, tak jak jen můžeš (Hippokrates).

Dokonce u potoka zapomení bychom si to mohli připomenout:

Že ano, řekla holubice k orlovi, kde končí myšlení, tam začíná víra.

Jistě, řekl orel, kde ty ale už věříš, tam já teprve přemýšlím.
(H. V. Kleist)

LITERATURA

1. **Stelzner F.** Über die Wissenschaft. Langenb. Arch Kongres 1985; 366: 3.
2. **Stelzner F.** Die Macht und Ohnmacht des Schweigens. Mikroin Chir 2007; 16(3): 209–213.
3. **Stelzner F.** Symbolische Chirurgie. Akt Chir 1991; 26: 157–161.
4. **Stelzner F.** Die Chirurgie an den viszeralen Abschlussystemen. Stuttgart: Thieme 1998.
5. **Stelzner F.** Fournieres Gangrän? Chirurg 2001; 72: 1464–1466.
6. **Stelzner F, Mallek D, Hansen H.** Die Behandlung der Inkontinenz und Obstipation. Visc Chir 2006; 41: 376–381.
7. **Stelzner F.** Itinerarium durch 125 Jahre deutscher Chirurgenkongresse. Langenb Archiv 1997; Suppl 2: 841.
8. **Bau Knecht KJ.** Die Entdeckung der Karbolsäure vor 175 Jahren. Dtsch Gesell Chirurgie Mitteilungen 2008; 37(3): 255–262.
9. **Fischer, Heisenberg.** Das selbstvergessene Genie. Mnichov: Pieper 2001.
10. **Stelzner F.** Die Kunst des Verzichtens in der Chirurgie. Mitt Öst Ges Chr 1997; 53: 110–114.
11. **Stelzner F.** Die kombinierte Impedanzmanometrie mit dem PET-CT zur Beurteilung der Speiseröhre und ihrer Störung. Visceralchirurgie 2007; 42: 317–323.

Návrh České lékařské společnosti J. E. Purkyně na novelizaci vyhlášky 185/2009 Sb. o specializačním vzdělávání lékařů

Jedním z hlavních posláních České lékařské společnosti J. E. Purkyně (dále jen ČLS JEP) je podílet se na zvyšování úrovně odborných znalostí svých členů v oblasti lékařských věd a příbuzných oborů a na šíření zdravotnické osvěty mezi občany. Všeestranně se podílí i na řešení řízení, organizace i vlastní realizace diagnostické, léčebné a preventivní péče a souvisejících činností.

ČLS JEP využívá k dosažení těchto cílů 110 odborných společností a 40 spolků lékařů (celkem více než 30 000 dobrovolných členů).

Předsednictvo České lékařské společnosti J. E. Purkyně se opakovaně a intenzivně zabývalo situací ve specializačním vzdělávání lékařů. Vzhledem k trvajícím diskusím v odborné veřejnosti vytvořilo pracovní skupinu (kolegové: M. Anděl, J. Blahoš, K. Cvachovec, V. Palička, J. Škrha), která připravila návrh základních odborných principů základních oborů i kmenů. Návrhu předcházela i jednání ČLS JEP s lékařskými fakultami a Českou lékařskou komorou.

Návrh jsme rozeslali předsedům všech odborných společností a dne 19. dubna 2010 jsme je pozvali ke společnému jednání.

Po obsáhlé diskusi bylo dosaženo konsenzu pro návrh, pro který hlasovali všichni přítomní. (Zdržel se pouze jeden zástupce odborné společnosti, která nemá vlastní specializační přípravu.)

V příloze si dovoluujeme připojit znění konsenzuálního návrhu.

S pozdravem

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
jménem pracovní skupiny při předsednictvu ČLS JEP
V Praze dne 21. dubna 2010

Konsenzuální návrh české lékařské společnosti J. E. Purkyně

1. Česká lékařská společnost J. E. Purkyně (dále ČLS JEP) podporuje myšlenku základních kmenů a na ně navazující systém základních specializačních oborů.

2. ČLS JEP doporučuje, aby délka kmene byla univerzálně 2 roky.

3. Klinická erudice v základních oborech (interna, chirurgie, pediatrie, anesteziologie a intenzivní medicína, gynekologie a porodnictví) by měla být součástí praktické výuky v šestém ročníku studia všeobecného lékařství a nikoli součástí kmene. Bylo by tím zajištěno i účelné provázání pre- a postgraduální přípravy lékařů a aktivní zapojení lékařských fakult.

4. ČLS JEP doporučuje, aby seznam základních kmenů byl rozšířen celkem na 19, a to:

- anesteziologie a intenzivní medicína
- dermatovenerologie
- gynekologie a porodnictví
- hygiena a epidemiologie
- chirurgie
- kardiochirurgie
- maxilofaciální chirurgie
- neurochirurgie
- neurologie
- oftalmologie
- ortopedie
- otorinolaryngologie
- patologie a soudní lékařství
- pediatrie
- psychiatrie
- radiologie a zobrazovací metody

- urologie
- vnitřní lékařství
- všeobecné praktické lékařství

5. Náplň kmene si určí odborná společnost s přihlédnutím k možnostem provázání odborností. ČLS JEP je připravena pomoci při zpracování náplně kmenů i s eventuální její úpravou.

6. ČLS JEP předpokládá, že délka specializační přípravy (po absolvování základního kmene) bude obvykle 3 roky.

7. Seznam 40 specializačních oborů lékařství, doporučuje ČLS JEP zachovat, pouze jej rozšířit o obor soudní lékařství.

Doplňující body:

1. Náplň každého základního kmene musí být zpracována jako konsenzus všech navazujících specializačních oborů a musí být pro všechny navazující obory stejná.

2. Odborná náplň kmene má být taková, aby bylo možno jej v plném rozsahu absolvovat na pracovišti okresního typu, tedy nejen na fakultních a krajských zařízeních (výjimku bude pravděpodobně představovat kardiochirurgie a neurochirurgie).

3. Absolvování základního kmene musí být ukončeno formalizovaným ověřením znalostí s vydáním osvědčení.

4. Úspěšný absolvent specializační přípravy by měl získat titul „odborný lékař v ...“, obdobný titul by měl získat úspěšný absolvent certifikovaného kurzu (nástavbové specializace).

5. ČLS JEP doporučuje ponechat trvale možnost případného rozšiřování oborů tzv. certifikovaných kurzů a současně doporučuje přejmenovat je na nástavbové specializace.

6. konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP a 4. konference všeobecných sester a radiologických asistentů

Hradec Králové, 19. a 20. února 2010

Léčba zářením se v soudobé multidisciplinární onkologické léčbě řadí svým kurativním potenciálem hned za léčbu chirurgickou. Radiační onkologie je dynamicky se rozvíjející obor a dostupnost moderních technik radioterapie je důležitým faktorem, který ovlivňuje výsledky léčby zhoubných nádorů. Pokroky v radioterapii byly tématem hradecké konference, kterou spolupořádaly Společnost radiační onkologie a Klinika onkologie a radioterapie FN a LF Hradec Králové.

Zkušenosti s využitím radioterapie naváděné obrazem (IGRT) a radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) v léčbě karcinomu prostaty prezentovaly přednášky pardubických a hradeckých autorů. IMRT je založena na rozložení svazku záření na jednotlivé paprsky s různou intenzitou a umožňuje precizní ozáření prostaty s redukcí rektální toxicity. IGRT využívá zobrazovacího zařízení spojeného s lineárním ozařovačem k zaměření svazku záření na prostatu pomocí CT s kuželovým svazem (cone beam CT) nebo zlatých zrn aplikovaných do prostaty. IMRT a IGRT se kombinují a umožňují navýšení dávky na prostatu s předpokladem vyšší šance na vyléčení nádoru bez zvýšeného rizika komplikací.

Mezi stěžejní přednášky patřila prezentace prim. Davida Feltla z Fakultní nemocnice v Ostravě a doc. Ladislava Duška z Masarykovy univerzity v Brně o dostupnosti a využití léčby zářením v České republice. Podklady byly čerpány z dat Národního onkologického registru. Studie ukázala významné regionální rozdíly ve využití radioterapie u nejčastějších maligních nádorů a neuspokojivý stav v indikacích radioterapie u nádorů plic a prsu. U karcinomu prostaty byla nalezena přímá souvislost mezi vyšší prozářeností a snížením mortality, a to především u středně pokročilých stadií.

Významný blok přednášek se zabýval fyzikálními aspekty radioterapie.

Klinické výsledky radioterapie u nádorů hlavy a krku s využitím hyperfrakcionačních režimů (ozařování 2× denně) či konkomitantní chemoradioterapie byly prezentovány několika autory. U nádorů jazyka, spodiny ústní a rtů se s úspěchem využívá brachyterapie, která umožňuje dosažení vysokého stupně kontroly nádoru s vynikajícím funkčním a kosmetickým efektem.

Přednáška prim. Martiny Kubecové z Radioterapeutické a onkologické kliniky FN Královské Vinohrady v Praze porovnávala frakcionaci $15 \times 2,3$ Gy versus $25 \times 1,8$ Gy v předoperační (chemo)radioterapii karcinomu rekta. Režim $25 \times 1,8$ Gy byl spojen s lepším přežitím a vyšším počtem sfinkter zachovných operací. Přednáška primáře Lubomíra Slavíčka z Onkologického oddělení Nemocnice Jihlava analyzovala využití předoperační chemoradioterapie u karcinomu rekta. Práce ukázala opoždění v implementaci toho postupu v České republice oproti jiným zemím, nicméně tato situace se rychle zlepšuje. Sdělení primáře Pavla Vítka z Ústavu radiační onkologie z Fakultní nemocnice Na Bulovce potvrdila vysokou účinnost chemoradioterapie análního karcinomu, ale také poukázala na nezbytnost nalezení vhodných prediktivních faktorů špatné odpovědi na léčbu u menšinové kohorty pacientů.

V sekci Varia byly prezentovány zkušenosti s využitím pozitronové emisní tomografie v radiochirurgii, výsledky použití elektrokauteru u endobronchiálních tumorů, pozdní toxicita radioterapie u pacientů s Hodgkinovým lymfomem.

Obor radiační onkologie zahrnuje nejen otázky techniky radioterapie, ale i komplexní léčebný přístup k pacientovi včetně paliativní léčby. Logickou součástí konference byly i přednášky analyzující výskyt deprese u pacientek s karcinomem prsu a kvalitu léčby nádorové bolesti.

Bohatý a různorodý program měla sekce všeobecných sester a radiologických asistentů, od měření dávky *in vivo* po etiku sdělování pravdy onkologickým nemocným.

Na 6. konferenci Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP a 4. konferenci všeobecných sester a radiologických asistentů se sešlo přes 200 účastníků, což potvrzuje zájem o výměnu zkušeností s novými technikami a postupy, které přináší revolučně se vyvíjející obor radiační onkologie.

*prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.
Klinika onkologie a radioterapie
FN a LF Hradec Králové
e-mail: petera@fnhk.cz*

X. brněnský pankreatologický den

Brno, 22.–23. dubna 2010

Jubilejní X. brněnský pankreatologický den, pořádaný Českým pankreatologickým klubem při České gastroenterologické společnosti J. E. Purkyně, se uskutečnil 22.–23. dubna v Brně. Akce proběhla výjimečně v sídle Ochránce lidských práv JUDr. Otakara Motejla, který také nad celou akci převzal záštitu, a program druhého dne, který byl věnován 90. výročí založení Interní hepatologické kliniky MU v Brně, zahájil.

Každoroční brněnská akce je jedinou akcí s pankreatologickou tematikou jako hlavním bodem programu v České republice. Po oba dny se odborného programu zúčastnilo 127 lékařek a lékařů včetně početné skupiny kolegyní a kolegů ze Slovenska. Zaznělo celkem 29 sdělení, z toho 15 sdělení v rámci X. brněnského pankreatologického dne. Mezi zvláště zajímavé patřilo sdělení olomouckých autorů týkající se epidemiologických dat akutní pankreatitidy v regionu střední Moravy, významné sdělení přednesla i MUDr. H. Dujšíková z Brna na téma problematiky osteopatií a jejich léčení u osob s chronickou pankreatitidou. O možnostech domácí enterální výživy u nemocných s nemocemi pankreatu hovořili brněnští autoři. Z praktického pohledu byla významná před-

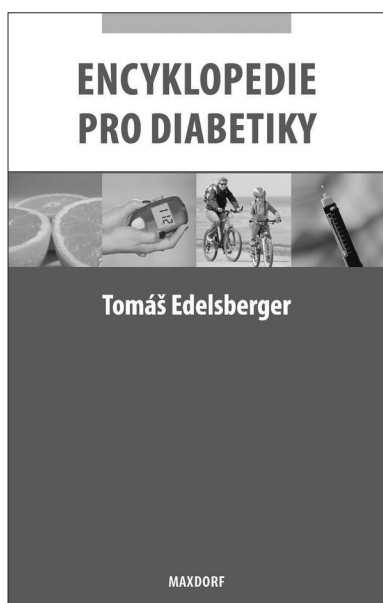
náška olomouckých autorů věnovaná problematice akutní pankreatitidy a vzniku diabetes mellitus u těchto nemocných. Zajímavé výsledky přinesli pražští autoři, kteří systematicky sledují problematiku vztahu diabetes mellitus a pankreatického karcinomu.

Celkem v šesti sděleních byla demonstrována chirurgická problematika léčby pankreatických chorob, a to jak benigních, tak pankreatického karcinomu.

Jednoznačně lze konstatovat, že chirurgie pankreatu je v České republice na vysoké úrovni, jestliže je soustředěna do center, která se touto problematikou systematicky zabývají.

X. brněnský pankreatologický den byl nepochybně vhodným fórem pro výměnu zkušeností v pankreatologii a lze si jen přát, aby pankreatologie byla stále více rozvíjena na všech úrovních zdravotní péče.

*prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.
předseda Českého pankreatologického klubu
Česká gastroenterologická společnost J. E. Purkyně
e-mail: pdite@fnbrno.cz*



ENCYKLOPEDIE PRO DIABETIKY

Tomáš Edelsberger

Maxdorf 2009, 320 str.

ISBN: 978-80-7345-189-9

cena: 295 Kč

formát: 120 × 190 mm, brož.

Anotace:

Encyklopedie pro diabetiky je stručný, jasný a přehledný souhrn těch nejdůležitějších pojmů bezprostředně se týkajících lidí s cukrovkou. Je určena zejména pro osoby postižené diabetem, pro jejich příbuzné a ostatní laickou veřejnost, která se zajímá o tuto epidemii 21. století. Encyklopedie obsahuje přes 300 vzájemně propojených hesel vysvětlených pomocí několika vět řečí srozumitelnou běžnému člověku, ovšem se snahou nevynechat nic z podstaty odborného lékařského pojmu. Hlavním cílem Encyklopedie pro diabetiky je být spolehlivým průvodcem diabetika jeho nemocí a všemi jejími záležitostmi, a to zejména v době bezprostředně po zjištění diagnózy, kdy potřebuje co nejrychleji a nejhluběji proniknout do problematiky cukrovky, stejně tak jako ve chvíli, kdy si bude chtít své znalosti o diabetu připomenout nebo rozšířit.

li, kdy si bude chtít své znalosti o diabetu připomenout nebo rozšířit.

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

DOPISY REDAKCI

SOUHRN
KLINICKÉ MEDICÍNY

Pavel Jerie

Vedoucí redaktor profesor Jiří Horák otevřel v prvním čísle našeho časopisu tento ročník úvodníkem, ve kterém s neobvyklou (v nynější době) přímostí komentuje současný stav v české společnosti. Poukazuje otevřeně na nezodpovědnost a neschopnost politického vedení, na bující korupci, která zasahuje i vysoké školství, vědecké instituce i zdravotnictví a projevuje se pochopitelně i v medicíně. Nezamlčuje, že negativní aspekty veřejného života převažují, takže i mezi lékaři, kteří se tradičně těší značné prestiži, lze pozorovat rezignaci. Vyzývá nás proto, abychom přijali odpovědnost i za věci veřejné a nemlčeli.

Myslím, že tato výzva je zcela na místě. Mlčení se v naší společnosti znovu vžilo, i když už k tomu přeci není důvod. Je projevem nezájmu, pohodlí a spokojenosti sytých, lhostejnosti bohatých. Už loni poukázal prof. Horák v editorialech v prvním čísle na výjimečnou úlohu, kterou sehrál Časopis lékařů českých v našem písemnictví i v českém kulturním životě vůbec. Na konci téhož čísla se pokusil prof. Miloš Hájek otevřít diskuzi o postgraduálním vzdělávání. Vysvětlil, proč je výměna názorů nutná, a naléhavě požádal o připomínky. Pokud vím, neozval se nikdo – alespoň ne článkem v Časopisu lékařů českých. Není vlastně divu. Kurzů je množství v každém oboru i podoboru a lze rychle nabýt titulu odborníka. Dočetl jsem se například, že gynekolog se může v týdenním kurzu vycvičit v prenatální echokardiografické diagnostice, aby včas upozornil na eventuelní kardiovaskulární malformace plodu. Kdo poznal rozpaky odborníků erudovaných v echokardiografii i gynekologické sonografii, kteří mají i dlouhodobou klinickou zku-

šenost, klade si otázku po racionálnosti této koncepce. I když se vyšetření ultrazvukem stalo součástí péče o matku, je třeba zvážit, co je nutné i bezpečné a jak dalece to má smysl, a také, kdo to umí natolik, aby se to vyplatilo. Myslím, vyplatilo pro pacienta a společnost, ne pro podnikatele.

Na první stránce minulého ročníku se na čtenáře obrátil též předseda ČLS JEP prof. Jaroslav Blahoš a připomněl význam Časopisu lékařů českých jako prezidiálního časopisu. Ve svém textu cituje, co napsal ke stoletému výročí našeho časopisu Miroslav Holub: „Lékařství má ze všech oborů aplikované vědy nejsilnější a nejbezprostřednější aspekt morální. ... Je tedy lékařství jako věda o člověku a věcech člověka měřítkem intelektuální úrovně národa. Proto si myslím, že být lékařem je dost velká věc.“ Myslím si to i autoři letošního a loňského úvodníku, a myslím si to asi více z nás. Prakticky jde teď o odpověď na otázku, jaké doškolování a dokonce jaké školení a výchovu dnes lékař potřebuje. Odborníků přece stále přibývá, ale zájem o praktické lékařství klesá. Víme dokonce, že klesá i zájem o studium lékařství.

Jakkoli se to zdá absurdní, pád klinické medicíny začíná jejím překotným rozvojem ve druhé polovině 20. století, a to v Americe. První na to poukázal ve známé knize James le Fanu; české recenze s ním tehdy nesouhlasily. Praktické lékařství přestalo být atraktivní, protože vše se zdá být řešitelné novými farmaky nebo instrumentálně. Brzy tuto tendenci podporuje digitalizace dorozumívání a dokonalá obrazová technika: Odborník zaznamená data a pošle je i s obrázkem a svým komentářem dále. Také praktický lékař musí pracovat s počítačem, protože jinak by nezvládl administrativu. A tak vnímají dnes pacienti ordinaci: Po jejich vstupu si lékař místo rozhovoru čte na

obrazovce počítače. Obtíže do dotazníku museli zapsat sami (někdy to natipuje přijímací personál za pultem). Na víc nezbyvá čas, je přesně vymezený a otaxovaný po pěti minutách, nejčastěji směrnice pojišťovny. Nejmladší generace lékařů nemá také již o verbální styk zájem. Už ve škole se učili a byli vychováni na počítači. Nejsou zvyklí poslouchat a nenaučili se mluvit. I studium je zaměřeno jinak. Vymizel důraz na fyzikální vyšetření a řádnou anamnézu, která je základem lékařského umění. To není vina mladé generace lékařů, nýbrž jejich učitelů, kteří se vzdali klasických vyšetřovacích metod, aby drželi krok s vývojem – aby „byli in“. Týká se to i terapie. A tak se v medicíně posunulo těžiště zájmu i přístup k pacientovi, tj. podstata medicíny jako umění – původně léčitelství. Snaha po co nejlukrativnějším způsobu léčby vede k „reformě zdravotnictví“, což je transformace jeho zařízení podle zásad průmyslových podniků, tedy pravidly ekonomiky. Pacient se změnil v klienta a jeho léčba se stává zbožím. Tím se změnil i cíl doškolování – viz citovaný příklad. Je tu i jiný problém. O doškolování se stále ještě stará hlavně farmaceutický průmysl, což – jak se znovu zdůrazňuje – nemá být. Jenže nové léky jsou tak účinné, že mají četné interakce, a tím i nežádoucí účinky a kontraindikace. Jsou též drahé, ale lacinější generika jsou galenický odlišná a často jde o falzifikáty. Pro pacienta i lékaře tak představují nové riziko.

Současné podmínky ve zdravotnictví jsou tedy nepříznivé, kritický přístup nežádoucí, řešení krajně obtížné. Generace mladých a nastávajících lékařů to nemá snadné. Svoboda povolání už neexistuje a zajištění jejich vlastní budoucnosti ve stáří je nejisté.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Pavel Jerie
CH 4153 Reinach/BL 1, Leymenstrasse 49, Švýcarsko
fax: +0041 617 110 443

ZPRÁVY

MUDr. KAREL NOUZA, DrSc. –
80 LET

V květnu 2010 se dožil významného životního jubilea člen České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP MUDr. Karel Nouza DrSc. Na návrh této odborné společnosti mu k příležitosti jeho 80. výročí narození výbor České lékařské společnosti J. E. Purkyně udělil její nejvyšší ocenění – Medaili ČLS JEP. Malá oslava jubilanta proběhla v úvodu Světového dne astmatu, který se konal 6. května 2010 v Praze v Národním domě na Vinohradech a byl pořádán Českou iniciativou pro astma společně s Českou společností alergologie a klinické imunologie a Českou pneumologickou a ftizeologickou společností.



Medaili předal jubilantovi osobně předseda ČLS JEP prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. Dostalo se tak zaslouženého ocenění význačnému lékaři – imunologovi, autorovi velkého množství odborných prací včetně tří monografií o imunologii v medicíně a dvou populárních knížek (Skrytá moc imunity, Rouby života). MUDr. Nouza je stále aktivní, v poslední době se zvláště věnuje dvěma oblastem – reprodukční imunologii, zkoumající účast imunity v neplodnosti a opakovaném potrácení, a propagaci léčby systémovou enzymoterapií.

Blahopřejeme!

*doc. MUDr. Vít Petrů, CSc.
předseda České společnosti
alergologie a klinické imunologie*

AKCE ODBORNÝCH SLOŽEK
ČLS JEP

8. června 2010

XXI. kongres ČLS JEP na téma Personalizovaná medicína

Místo konání: Velký sál Lékařského domu (Sokolská 31, Praha 2)
Pořadatel: ČLS JEP

8.–11. června 2010

XIV. česko-slovenský kongres o infekčních nemocech

Místo konání: Pec pod Sněžkou, hotel Horizont
Pořadatel: Klinika infekčních nemocí LF UK a FN Hradec králové

9. června 2010

Nejčastější psychiatrická onemocnění v dětském věku

Místo konání: Kladno
Pořadatel: Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP

9. června 2010

Zajímavé kazuistiky z interního oddělení Sokolov – seminář

Místo konání: salonek Parkhotelu Actus Sokolov
Pořadatel: Spolek lékařů ČLS JEP

10. června 2010

Odborný seminář: Trombofilní stavy – nová antitrombotika, Žilní tromboembolismus – diagnostika, léčba a novinky

Místo konání: Hotel Concertino v Jindřichově Hradci

Pořadatel: Spolek lékařů ČLS JEP Jindřichův Hradec

11. června 2010

Setkání školitelů

Místo konání: IPVZ (Ruská 85, Praha 10)
Pořadatel: Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP

14. června 2010

Dětská gastroenterologie

Místo konání: Obříství
Pořadatel: Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP

15. června 2010

Alergenová imunoterapie

Místo konání: Hotel Mövenpick, Praha
Pořadatel: Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

16.–18. června 2010

XVI. česko-slovenské angiologické sympozium s postgraduální tematikou

Místo konání: zámek Valtice
Pořadatel: Česká angiologická společnost ČLS JEP a Slovenská angiologická společnost

17.–18. června 2010

I. středoevropská konference hyperbarické a potápěčské medicíny
II. ostravské dny hyperbarické medicíny

Místo konání: Spa hotel Lanterma, Velké Karlovice

Pořadatel: Česká společnost hyperbarické a letecké medicíny ČLS JEP

18.–19. června 2010

10. setkání mladých oftalmologů

Místo konání: hotel Horizont Pec pod Sněžkou
Pořadatel: Česká oftalmologická společnost ČLS JEP a Česká společnost mladých oftalmologů

23. června 2010

Přednáškový večer Spolku lékařů ČLS JEP v Olomouci

Místo konání: Teoretické ústavy LF UP Olomouc
Pořadatel: Spolek lékařů ČLS JEP v Olomouci ve spolupráci s I. chirurgickou klinikou FNOL a LF UP v Olomouci

23. června 2010

9. antibiotické dny pro odbornou veřejnost

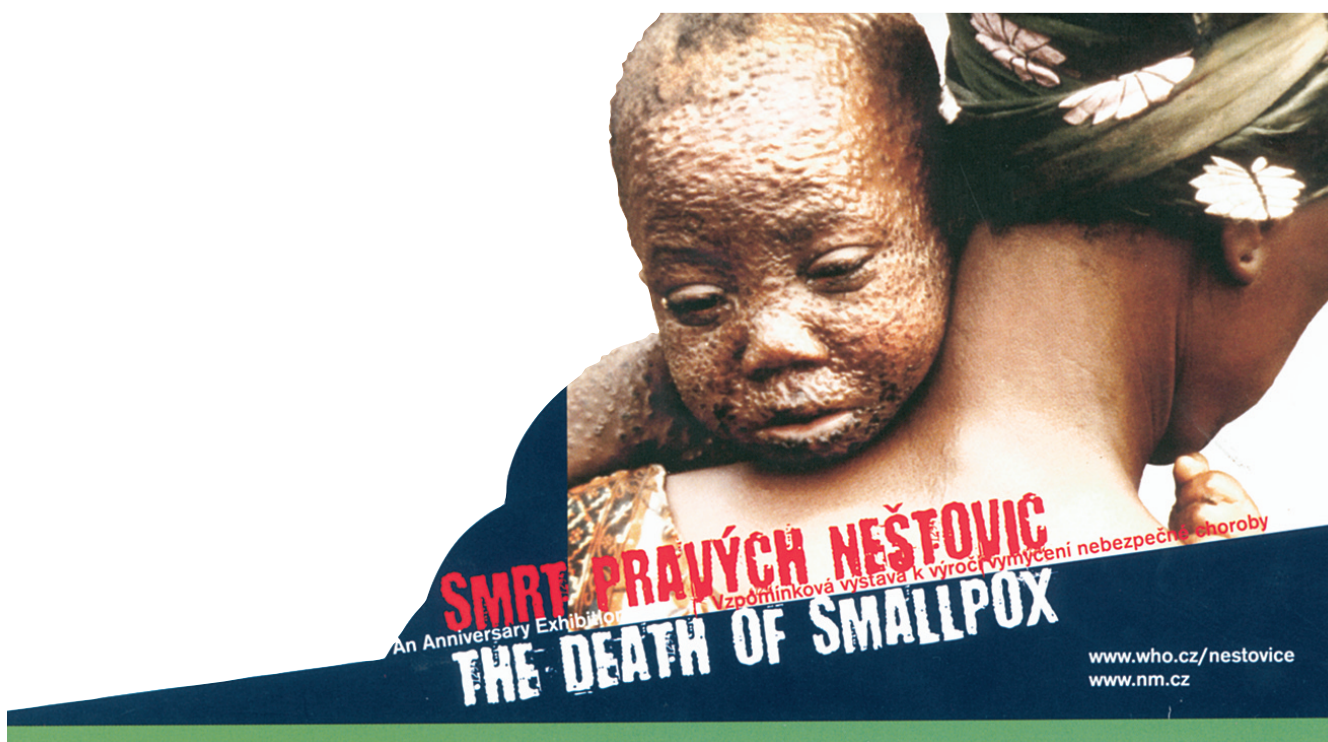
Místo konání: Hotel Ludmila Mělník
Pořadatel: Společnost infekčního lékařství ČLS JEP a Oborové komise pro infekci VR ČLK

24.–26. června 2010

6th Central European Gastroenterology Meeting a České a slovenské endoskopické dny

Místo konání: hotel Clarion v Praze

red



ÚČAST ČLS JEP
NA AKTIVITÁCH
KANCELÁŘE WHO
V ČR U PŘÍLEŽITOSTI
5. VAKCINAČNÍHO TÝDNE
A 30. VÝROČÍ ERADIKACE
PRAVÝCH NEŠTOVIC

Kancelář WHO v ČR pod vedením paní ředitelky MUDr. Aleny Šteflové, Ph.D. uspořádala u příležitosti 30. výročí eradikace pravých neštovic a 5. vakcinačního týdne řadu vzpomínkových akcí. ČLS JEP byla pozvána ke spoluúčasti a ráda se zúčastnila dne 20. dubna 2010 odborného panelu i vzpomínkové výstavy „Smrt pravých neštovic“. Panel s tématem „Historie a současnost eradikačních programů WHO“ byl pořádán dále ve spolupráci s Ministerstvem zdravotnictví ČR, Státním zdravotním ústavem, Společností pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP, Českou vakcinologickou společností ČLS JEP a Slovenskou epidemiologickou a vakcinologickou společností (zastoupenou jejím prezidentem profesorem MUDr. Peterem Krišťúfkem, CSc.). Panelu se účastnili dále čeští a slovenští epidemiologové – veteráni a doktor Peter Carrasco, zástupce WHO. Výstava se koná v pantheonu Národního muzea, potrvá do 17. října 2010. Další akcí, kte-

ré jsem se účastnil, bylo odhalení pamětní desky profesora MUDr. Karla Rašky, DrSc. v jeho rodné obci Strašíně u Horažďovic dne 15. května 2010 za přítomnosti rodiny pana profesora, hejtmanky Plzeňského kraje doc. MUDr. Milady Emmetrové, CSc. a dalších. Profesor Raška (1909–1987) byl iniciátorem eradikační metodiky a byl významným československým a světovým epidemiologem.

WHO zahájila eradikační program v roce 1967. V roce 1963 pozval tehdejší generální ředitel WHO prof. Rašku do čela Divize sdělných nemocí, tedy v době, kdy se každoročně nakazilo až 10 milionů lidí a 2 miliony na neštovice zemřelo. S neobyčejným úsilím prof. Rašky byly v Divizi vytvořeny dvě nové jednotky, a to jednotka eradikace neštovic a jednotka epidemiologické bdělosti jako účinné metody, zahrnující jednotné školení pracovníků, spolupráci s terémem, postupy, aktivity, laboratorní vyšetřování, konference. Díky soustředěnému úsilí byly pravé neštovice vymýceny a poslední pacient byl zjištěn v roce 1977.

S panem profesorem jsem se setkal poprvé v době, kdy jsme v etiopském Hararu očkovali proti pravým neštovicím. Prof. Raška nám dal cenné rady, zejména organizačního rázu.

V panelu byly zmíněny i další úspěšné Raškovy epidemiologické aktivity, např. jeho účast na zřízení mezinárodních sérových bank, v nichž vznikaly imunologické přehledy obyvatelstva, důležité pro standardizaci vakcinačních programů a další.

Význam 30. výročí eradikace pravých neštovic byl zdůrazněn i v Ženevě, kde byla před sídlem WHO odhalena 17. května 2010 socha očkujícího zdravotníka.

*prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
předseda ČLS JEP*



ERADIKACE VARIOLY –
VÝZNAMNÝ SVĚTOVÝ
ZDRAVOTNICKÝ ÚSPĚCH
INICIOVANÝ ČESKÝM LÉKAŘEM
ANEB NĚCO ZE ŽIVOTA
PROFESORA MUDr. KARLA
RAŠKY, DrSc.

Dne 20. dubna 2010 se uskutečnila v nové budově Národního muzea konference na téma Historie a současnost eradikačních programů WHO. Konference byla pořádána pod patronací kanceláře WHO v České republice a MZ ČR při příležitosti Evropského imunizačního týdne a byla doprovodnou akcí výstavy „Smrt pravých neštovic“ k 30. výročí eradikace pravých neštovic na světě.

Pokud se zmíníme o vymýcení pravých neštovic, pak většina čtenářů bude alespoň rámcově vědět, co se za těmito pojmy skrývá. Bohužel jen zasvěcení vědí, že prof. Karel Raška byl ve své době – ale to platí i dodnes, nejvýše postaveným českým lékařem ve struktuře Světové zdravotnické organizace (WHO). Byl to právě on, kdo jako první vytýčil a později začal i realizovat správný program eradikace pravých neštovic. Těžko hledat ve světě podobného odborníka, který by se tak významně podílel na eradikaci doposud jediného infekčního onemocnění. Bohužel je velkou zásluhou „nejen“ minulého režimu, že se i 20 let po revoluci neví, kdo to byl český lékař prof. K. Raška a jakým byl přínosem pro světové zdraví.

Dne 17. listopadu 2009 uplynulo 20 let od sametové revoluce, ale zároveň jsme tento den slavili 100 let od narození prof. MUDr. Karla Rašky, DrSc. Při vyslovení jména tohoto významného českého lékaře se bohužel většině českých lékařů nic nevybaví a jen velmi těžko budou hádat, proč je tato osoba významná.

ZE ŽIVOTOPISU

Profesor MUDr. Karel Raška, DrSc. se narodil 17. listopadu 1909 ve Strášíně nedaleko Sušice, kam se také s rodiči brzy přestěhoval. Pracoval nejdříve jako vojenský lékař – epidemiolog. Po odchodu z armády v roce 1939 působil jako ředitel v pražském Státním zdravotním ústavu na pracovišti, které později dalo vznik Ústavu epidemiologie a mikrobiologie. Zároveň vyučoval na lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Je považován za jednoho z nejvýznamnějších světových epidemiologů 20. století a je zakladatelem moderní české epidemiologie. Jeho učebnice epidemiologie vydaná poprvé v roce 1952 (v roce 1959 vyšlo její 3. přepracované vydání i ve slovenštině) je i po více jak půl století stále ak-

tuální pro některé základní myšlenky, postupy a praktické příklady.

Úzké odborné veřejnosti je známa rozsáhlá vědecká a odborná činnost prof. Rašky, která přinesla řadu zásadně významných výsledků širokého mezinárodního významu. Avšak nejdůležitějším přínosem prof. Rašky bylo zavedení komplexní surveillance do praktické činnosti nejen v tehdejší Československu, ale hlavně v praktické činnosti WHO.

Kromě jiných významných výsledků práce je třeba uvést, že výtečně zvládl epidemiologickou situaci více než 160 000 uprchlíků po zabránění Sudet nacisty. Prof. Raška zavedl za protektorátu diagnostiku Rh faktoru a léčbu fetální erythroblastózy pomocí krevních transfuzí. Tak se naše země stala jed-



nou z prvních zemí v Evropě, která tyto metody zavedla. Za účasti profesora F. Patočky řídil v roce 1945 opatření proti zamezení dalšího šíření epidemie skvrnitého tyfu, která vypukla v koncentračním táboře Terezín. Patočka a Raška byli po válce zodpovědní za zdravotní dozor během organizovaného odsunu Němců, který byl realizován na základě Postupimské dohody. Po druhé světové válce stál za potlačení stovek ohnisek a epidemií a zásadně se podílel na výrazném zlepšení a stabilizaci epidemiologické situace u nás, ať už šlo o břišní tyfus, ostatní střevní bakteriální nákazy, streptokokové nákazy, záškrt, černý kašel, spalničky, tuberkulózu, tuberkulózu dobytka, virové hepatitidy, dětskou obrnu, chřipku aj.

V letech 1963–1970 byl ředitelem Divize infekčních nemocí Světové zdravotnické organizace (WHO). Jeho největším přínosem byla formulace a realizace konceptu komplexní epidemiologické bdělosti (surveillance), kterou WHO přijala v roce 1968 mezi základní epidemiologické metody a kterou využívá dodnes, např. při boji s pandemickou chřipkou.

Jeho náhled na sledování infekčních nemocí byl vymezen širokými bariérami znalostí nejen humánní a veterinární

medicíny, ale také znalostmi přírodních věd i ekologie. Většinu poznatků měl možnost uplatnit v praxi při sledování různých infekčních onemocnění či při vytýčení reálných a praktických protiepidemických opatření.

Především v komplexním pohledu na infekce se velmi silně odlišoval od svých kolegů nejen u nás, kde stejně neměl žádnou konkurenci, ale i od světových odborníků. Ti totiž povětšinou vládli čistě medicínskými znalostmi a ostatní souvislosti, které byly pro multioborově vzdělaného profesora Rašku samozřejmostí, jim unikaly. Multioborové znalosti z výskytu konkrétních infekcí však dokázal prof. Raška výtečně abstrahovat a tak položit úžasný teoretický základ, ověřený v praxi, právě pro tzv. epidemiologickou surveillance.

Prof. Raška byl jednou z klíčových osobností úspěšného celosvětového programu eradikace pravých neštovic. Úspěšný byl především ze dvou důvodů: Jednak se domníval zpočátku proti mnoha v té době uznávaným odborníkům, že eradikace varioly je proveditelná. Druhým důvodem jeho úspěšnosti bylo cílené použití epidemiologické surveillance u pravých neštovic a vytýčení programu eradikace varioly na základě ohniskového přístupu.

WHO se totiž v té době domnívala, že bude lepší eradikovat malárii. V té době nejvyspělejší ekonomika a zdravotnictví v USA považovaly zase za prioritu boj proti spalničkám. V roce 1958 byla sice navržena na půdě WHO ruskými odborníky eradikace neštovic, ale ve formě plošného očkování, které v těžce postižených zemích jako Indie nemohlo vést k cíli. WHO a její generální ředitel byli na začátku 60. let kritizováni kvůli neúspěšnému průběhu eradikace malárie a ruskému konceptu i pravých neštovic.

Profesoru Raškovi se ve WHO na samém počátku roku 1965 podařilo prosadit zřízení samostatného oddělení pravých neštovic a oddělení surveillance. V té době slíbily USA rozsáhlou pomoc prostřednictvím USAID (United States Agency for International Development – Úřad pro mezinárodní pomoc v USA) frankofonním zemím s bojem proti spalničkám. Spalničky v těchto zemích byly, podle prof. Rašky, ještě větší problém než neštovice, protože byly spojeny velikou smrtelností. USA ale měly v té době velmi dobrou vakcínu proti spalničkám. Soustavným naléháním na Generálního ředitele WHO pana Candaua prof. Raška docílil toho, že v létě 1965 byl za WHO vyslán do USA. Zde získal představitele USAID a Bílého domu pro myšlenku, že rozšíří boj se spalničkami i na pravé neštovice a zahrnou i nefrankofonní země Afriky. Dále zajistil, že USA podpoří boj s pravými neštovicemi na

celém světě, a to pod hlavičkou WHO. Na začátku 1966 prezident Johnson přislíbil pro novou kampaň eradikace neštovic WHO 65 milionů dolarů, což v té době byly obrovské peníze.

Prof. Raška na základě výsledků epidemiologické surveillace navrhl v praxi místo plošného očkování soustředit se na jednotlivá ohniska nákazy pravých neštovic a tam zasáhnout s maximální důsledností. Díky prof. Raškoví se do akce se zapojilo přibližně dvacet českých a slovenských odborníků. Neštovice nejdříve vymizely v 60. letech v těch zemích Afriky, kde se bojovalo proti spalničkám. Poté vymizely v roce 1971 v Latinské Americe, po značných potížích pak v roce 1975 v Indii. Nakonec se infekce vyskytovala jen v Etiopii a Somálsku, které v letech 1977–1978 vedly válku. Proto byl Ali Maow Maalin, kuchař nemocnice v somálském městě Merca, posledním známým případem neštovic na světě.

Nakonec se ukázalo, že eradikace varioly může být skutečností a že k tomu stačí jen tři „drobné věci“: správná myšlenka, získání peněz a tým zodpovědných odborníků pro realizaci v praxi. To vše prof. Raška během svého působení ve WHO dokázal.

Ve Světové zdravotnické organizaci za působení prof. Rašky došlo k neobyčejnému vzrůstu vlivu a uplatnění československých vědeckých pracovníků, a tak naši vědci získali mimořádně veliký počet stipendií této organizace.

Prof. Raška měl vzácnou vlastnost, že dával příležitost mladým. Nikdy se nebál poskytnout schopným spolupracovníkům šanci, aby vynikli. Vychoval řadu vědeckých pracovníků a uvedl je na mezinárodní vědecké fórum, umožnil jim získávat zkušenosti v zahraničí. Takže vědečtí pracovníci Raškovy školy dosáhli ve své době vynikajících vědeckých úspěchů a dobře reprezentovali náš stát. Pokud chceme působení prof. Rašky přenést do jiných oborů, pak byl architektem vizionářem a jeho kolegové mu jen velmi těžko sekundovali.

Zásluhou prof. Rašky byly pořádány v Československu již od roku 1963 Světovou zdravotnickou organizací nejen Mezinárodní semináře o metodách epidemiologické surveillace dle

jeho koncepce, ale i další velmi potřebné kurzy. V tehdejším Československu byla založena jedna ze tří sérových bank a v té době vznikly u nás i tři referenční laboratoře WHO.

V roce 1972 jej komunistický režim přinutil odejít do penze. Hlavní důvodem byla nevráživost tehdejšího ministra zdravotnictví. Dvanáct let po odchodu do penze, kdy bylo nutné v Československu na pana prof. Rašku zapomenout, mu Anglická královská lékařská společnost udělila Jennerovu medaili, která je v oblasti boje proti infekčním chorobám považována za nejprestižnější ocenění na světě.

Zemřel 21. listopadu 1987 v Praze a bohužel dodnes nové generace studentů medicíny na lékařských fakultách moc nevědí, kdo to byl profesor Karel Raška.

CO JE TO EPIDEMIOLOGICKÁ SURVEILLANCE?

Uplatňování surveillace (je možné přeložit jako dohled či dozor nad infekčními nemocemi) v praxi znamená získávání všech dostupných informací o procesu šíření nákazy u dané nemoci a sledování všech podmínek, které tento proces ovlivňují, za účelem vytvoření systému účinných opatření k omezení anebo k likvidaci této nákazy.

Konečným cílem surveillace je zvládnutí či alespoň potlačení dané infekce.

Nezákladnější charakteristikou epidemiologické surveillace je komplexnost. Sledováním nákazy rozumíme nejen sledování jejího výskytu jako klinického onemocnění (surveillance nemoci), nýbrž zachycení její existence ve všech formách, např. atypické či inaparentní (surveillance infekce), a zároveň určování všech faktorů, které mohou její výskyt ovlivnit v pozitivním či negativním smyslu. Komplexnost přístupu vyžaduje spolupráci týmu odborníků: lékařů epidemiologů, kliniků, patologů, mikrobiologů, hygieniků, veterinářů, dále biologů a popřípadě i dalších specialistů (virologové a parazitologové).

Dalším důležitým rysem surveillace je soustavnost v získávání dat a informa-

cí, neboť teprve dlouhodobé sledování výskytu nákazy může vést ke spolehlivým závěrům. Zavedením protiepidemiologických opatření program surveillance nekončí, ale pokračuje v novém, kvalitativně vyšším stupni. Je nutno opakovaně kontrolovat, zda a k jakým změnám v epidemiologické charakteristice dané nákazy pod tlakem konkrétního opatření dochází. V podání prof. Rašky byla epidemiologie povýšena z metody práce na samostatný obor multidisciplinárního zaměření.

CO JSOU TO PRAVÉ NEŠTOVICE?

Pravé neštovice (variola) je prudce nakažlivé akutní onemocnění, způsobené virem. Během 20. století neštovice zahubily 300–500 milionů lidí a ještě v roce 1967 bylo 15 milionů nemocných a 2 miliony lidí na pravé neštovice zemřely. O deset let později se tato nemoc stala zatím jedinou na světě, kterou se soustředěným úsilím a celosvětovým očkovacím programem podařilo porazit. Pravé neštovice byly roku 1980 prohlášeny Světovou zdravotnickou organizací za zcela vymýcené. Po ukončení vakcinačního programu nejsou již nové generace vůči chorobě imunní. Není vyloučeno, že virus je stále uchovávan v některých laboratořích. Proto se o něm uvažuje jako o možném nástroji bioterorismu.

LITERATURA

1. www.Wikipedia.com (klíčová slova Karel Raška, pravé neštovice, surveillance)
2. **Aldová E, Markvart Kl, Raška I, Švandová E, Tůmová B.** Vzpomínky na Karla Rašku, zakladatele moderní československé epidemiologie. Praha: Karolinum 2005.

*prof. MUDr. Jiří Beran, CSc., ředitel
Centrum očkování a cestovní
medicíny, poliklinika II.
bratří Štefanů 895,
500 03 Hradec Králové
e-mail: jiri.beran@vakcinace.cz
www.vakcinace.cz*

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, barevné strany 2000 Kč včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Pokud si autor článku přeje uveřejnit dedikaci grantu, výzkumnému záměru apod. zašle na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko CLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, k rukám Marcely Havlíkové (tel./fax: 224 266 226, e-mail: havlikova@cls.cz) písemnou objednávku k publikaci práce, kterou je možné stáhnout z www.cls.cz – adresa: http://www.cls.cz/dokumenty/objednavka_publicace.doc. Částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez objednávky budou sice redakcí posuzovány, ale autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak NTS objednávkou neobdrží, bude dedikace v korektuře vyškrtuta.

Na stejné [www.cls.cz](http://www.cls.cz/dokumenty/prohlášení_autoru.doc) naleznou autoři i prohlášení autorů, které podepsané všemi zúčastněnými autory zašlou na výše uvedenou adresu NTS. Prohlášení autorů je třeba poslat ke každému odbornému příspěvku do časopisu.

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, abstrakta, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kazuistiky, články o pre- i postgraduálním vzdělávání lékařů, odpovědi na odborné dotazy čtenářů aj.

Tyto Pokyny pro autory jsou v souladu s „Jednotnými požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech“ (3. revize, 1988, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – publikovanými v plném překladu v Čas Lék čes 2000; 139(1): 31.

OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze příspěvek, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí. Rukopisy zasílejte pouze v elektronické formě. Soubory větší než 5 Mb posílejte na adresu vedoucího redaktora (viz níže) na elektronickém nosiči. Text v elektronické podobě graficky neupravujte! Kromě emailové adresy korespondujícího autora uvádějte také telefonní číslo.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit ani doplňovat text. Korektury vracejte obratem, nejpozději 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 (Systeme international d'Unités). Hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

NÁZVY LÉČIV

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

ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. V nadpisu a souhrnu zkratky nepoužívejte. Na závěr příspěvku uveďte seznam zkratek s jejich vysvětlivkami v abecedním pořadí.

TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být opatřena popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. Odkaz na číslo tabulky musí být uvedeno na příslušném místě v textu.

OBRÁZOVÁ 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. 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). Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta. Odkaz na číslo obrázku (grafu) musí být uvedeno na příslušném místě v textu.

V průvodním dopisu při zasílání rukopisu vedoucímu redaktorovi je nutné přesně uvést, které obrázky mají být barevné, a na výše uvedenou adresu NTS zaslat písemný souhlas s platbou. Barevné strany bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, autoři hradí z vlastních zdrojů (2000 Kč za jednu tiskovou stranu). Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnícké nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. Obrázková dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.

KLÍČOVÁ SLOVA

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

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. Citace uvádějte v pořadí, v jakém se vyskytují v textu. V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1). Vyhybejte 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), na internetu (5):

1. Dominik J, Záček 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 souborné 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.
5. Horák J. Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=43>

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 zašlete NTS spolu s prohlášením autorů (viz výše).

ETICKÉ ASPEKTY

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

KONFLIKT ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil. Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují. Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci svěřeny, budou drženy v tajnosti.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

AKTUÁLNÍ TÉMA, PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK, FARMAKOTERAPIE, KAZUISTIKA, SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

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

Vlastní text – seznam použitých zkratek – literatura.

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

PŮVODNÍ PRÁCE, VYŠETŘOVACÍ METODY

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

Strukturovaný abstrakt: česky a 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 zkratek – 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 proběhnutí recenzním řízením a případných 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; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

Vlastní text

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

U VŠEOB FOREM RUKOPISŮ

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

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

Redakce nepřijme práce: 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 posláni časopisu danou problematiku publikovat; pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu vedoucího redaktora:

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

V roce 1962 se o Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu podělili tři neurofyziologové – Australan John Carew Eccles a Britové Alan Lloyd Hodgkin a Andrew Fielding Huxley.

ANDREW FIELDING HUXLEY

(1917)

Narodil se 22. listopadu 1917 v severolondýnském Hampsteadu v rodině, kterou proslavil už děd Thomas Henry Huxley (1825–1895) – zoolog, srovnávací anatom a paleontolog, původce slova „agnostik“, jímž vystihoval sebe sama, autor hypotézy vývoje ptáků z dinosaurů, rozhodný stoupenec evoluční teorie Charlese Darwina („Darwinův buldok“) a iniciátor zavedení výuky fyziologie v Cambridgi i zřízení řádné profesury fyziologie v londýnské University College. Otec Leonard Huxley (1860–1933), latinář a řečtinář na univerzitě v St. Andrews a v Charterhouse School, později životopisec a editor literárního časopisu Cornhill, měl s první manželkou Julií Frances Arnoldovou (1862–1908) dva slavné syny: biologa, filozofa, zakladatele a prvního generálního ředitele UNESCO Juliana Sorella Huxleye (1887–1975) a spisovatele, autora prorockého románu *Brave New World* (česky *Konec civilizace*) Aldouse Leonarda Huxleye (1894–1963). S druhou manželkou Rosalind Bruceovou (1890–1994) měl pak syny Davida (1915–2001) a Andrewa.

Ten sdílel otcův vztah ke klasické filologii ještě na University College School (1925–1930), z následující Westminster School (1930–1935) si ale od výborného učitele J. S. Rudwicka odnesl zaujetí fyzikou a chtěl se stát inženýrem. V šestnácti letech otce ztratil, díky stipendiu však mohl v roce 1935 vstoupit do Trinity College v Cambridgi. Pro první dvouletí studia si zapsal fyziku, chemii a matematiku, předpis však žádal třetí pokusnou vědu, a tak si na radu studenta Benedicta Delisle Burnse, kamaráda z Hampsteadu, připsal Andrew fyziologii a nelitoval: V podání Williama Rushtona, Jacka Roughtona a Glenna Millikana mu ostatní přírodní vědy zastínila tak, že ve třetím ročníku si ji zapsal místo fyziky. Laureát Nobelovy ceny Edgar Douglas Adrian mu doporučil vystudovat medicínu, protože univerzitní místa na fyziologii byla obsazována lékaři. Akademický rok 1937/38 strávil tedy Andrew v pitevně, rok 1938/39 studiem fyziologie. V létě 1939 dostal nabídku výzkumné asistentury od cytologa Nevilla Willmera, dal však přednost věkově bližšímu

neurofyziologu Alanu Lloyd Hodgkinovi, v jehož výzkumu nervového vedení mohl uplatnit znalosti fyziky.

S Alanem pak měřil zevní elektrické změny na krabích axonech ponořených v oleji. Měření ukazovala akční potenciál překvapivě mnohem vyšší než klidový. Pak se Hodgkin na léto přestěhoval za pokusnými živočichy do Mořské biologické stanice v Plymouthu. Andrew za ním na začátku srpna přijel zjišťovat vazkost axoplazmy měřením rychlosti klesání kapiček rtuti v osovém válci zavěšeného obrovského axonu olihně, ale pokoušel se marně, čímž **objevil, že axoplazma má pevné skupenství** (je to gel) a kapalní až následkem poranění. V náhradu za nesplnitelný úkol navrhl Hodgkinovi, že by mohli do téhož axonu podélně zasunout mikrokapiláru s drátěnou elektrodou a měřit rozdíly potenciálů na obou povrchích jeho membrány. Hodgkin souhlasil. Zpočátku se jim nedařilo udržet směr a rychle končili s hrotem kapiláry v membráně, přidáním dvou zrcátek však Huxley problém odstranil. Měření potvrdilo klidový potenciál kolem 50 mV, kdežto akční téměř 100 mV. Huxley takto s Hodgkinem **objevil, že akční potenciál nevychází pouhým vynulováním záporného vnitřního klidového potenciálu, nýbrž milisekundovým překmitem do kladných hodnot**.

Po třech týdnech se vrátili do Cambridge, kde chtěl Huxley před odchodem na klinická studia věnovat ještě pár let výzkumu. Dva dny nato vpadl wehrmacht do Polska, za další dva dny vyhlásilo Spojené království Německu válku. Andrew s Alanem stihli o svém objevu podat stručnou zprávu (Action Potentials Recorded from Inside a Nerve Fibre. *Nature* 1939; 144: 710–711; s Hodgkinem), poněkud delší verzi později Huxley v Trinity College podle mírných válečných měřítek uplatnil jako dizertaci, ale velký článek už Hodgkin za své služby v leteckém středisku Farnborough dopsat nedokázal a Huxley místo dalšího výzkumu strávil první půlrok války v Addenbrookeově nemocnici, z toho první tři měsíce jako pokusná osoba k ověřování zdravotních důsledků přísného přidělu základních potravin obyvatelstvu. Pak v nemocnici londýnské University College v zaujetí klinickým výcvikem na návrat do laboratoře zapomínal, na konci září 1940 však na Londýn dopadly první bomby a Huxley byl povolán do válečného výzkumu pro protiletadlové, od roku 1942 námořní dělostřelectvo, odkud až na sklonku války mohl navštěvovat Hodgkina, dopisujícího v Malvernu předválečný článek (Resting and Action Potentials in Single Nerve Fib-

re. *J Physiol* 1945; 104: 176–195; s Hodgkinem). Mezitím v roce 1941 získal magisterský titul a v Trinity College byl přijat jako výzkumník, nastoupit a podílet se i na výuce fyziologie jako demonstrátor mohl však až po skončení práce pro Admiraltu na počátku roku 1946.

V předešlém říjnu přednášel v Královské společnosti August Krogh o tom, že pomocí radioaktivních indikátorů zjistil nedokonalou neprůchodnost buněčných membrán pro sodíkové ionty, a Huxley začal uvažovat, že právě vstup těchto iontů by mohl působit překmit akčního potenciálu: Jeho propočty na počítači s klikou Brunsviga nasvědčovaly vzestupu permeability pro ionty sodíku či pro nějaký vnitřní anion jako nejpravděpodobnější příčině překmitu. Tato „sodíková teorie“ ovládla jeho i Hodgkinovy úvahy při studiu nepřímé metody měření úniku draslíku z aktivního nervového vlákna (Potassium Leakage from an Active Nerve Fibre. *J Physiol* 1947; 106: 341–367; s Hodgkinem). Chtěli teorii ověřit na obrovských axonech, ale olihně se v Británii vyskytovaly pouze v létě a jen kolem Plymouthu a tamní rozbombardovaná laboratoř byla dosud v troskách. Hodgkin s Bernardem Katzem z londýnské University College začali proto s pokusy až v létě 1947 a bez Andrewa, zaměstnaného sňatkem s Jocelyn Richendou Gammell Peaseovou (1925–2003), budoucí smírčí soudkyní a matkou jejich syna a pěti dcer. Téhož roku vynalezl George Marmont v americké mořské stanici Woods Hole metodu kontroly voltáže přes membránu axonu technikou „napětového zámku“. Metody se ujal jeho kolega Kenneth Stewart Cole a své nepublikované výsledky svěřil na jaře 1948 Hodgkinovi spolu s domněnkou, že vnější proud má vztah k draslíku. V létě pak Hodgkin, Huxley a Katz zahájili v Plymouthu dlouhou řadu měření metodou „napětového zámku“ a v létě 1949 ji první dva dokončili (Ionic Currents Underlying Activity in the Giant Axon of the Squid. *Arch Sci Physiol* 1949; 3: 129–150; s Hodgkinem a Katzem). Huxley pak v následujících dvou letech na základě poznatků o klidovém membránovém potenciálu, sodíko-draslíkové pumpě, sodíkových kanálech, depolarizaci, transpolarizaci, repolarizaci i hyperpolarizaci s Hodgkinem **vytvořil iontovou teorii nervového vzruchu a zároveň vytvořil matematický model akčního membránového potenciálu**, jehož základem jsou **Hodgkin-Huxleyovy rovnice**.

V obdobích mimo letní olihňovou sezonu studoval se Švýcarem Robertem Stämpfliem od roku 1947 myelinizo-

vaná nervová vlákna obratlovců, zejména žab, zjistil podobné elektrické pochody jako v axonech olihní a navíc přitom **objevil saltatorní vedení vzruchu myelinizovanými axony**, kde přeskoky myelinových segmentů mezi Ranvierovými zářezy postup vzruchu zrychlují (Evidence for Saltatory Conduction in Peripheral Myelinated Nerve Fibres. *J Physiol* 1949; 108: 315–339; s R. Stämpfliem). Po dvou letech analýz publikoval s kolegy výsledky předloňských měření, potvrzujících iontovou teorii v neprospěch Bernsteinovy hypotézy (Measurement of Current-Voltage Relations in the Membrane of the Giant Axon of Loligo. *J Physiol* 1952; 116: 424–448; s Hodgkinem a Katzem, Currents Carried by Sodium and Potassium Ions through the Membrane of the Giant Axon of Loligo. *J Physiol* 1952; 116: 449–472, The Components of Membrane Conductance in the Giant Axon of Loligo. *J Physiol* 1952; 116: 473–496, The Dual Effect of Membrane Potential on Sodium Conductance in the Giant Axon of Loligo. *J Physiol* 1952; 116: 497–506, A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve. *J Physiol* 1952; 117: 500–544; všechny čtyři články s Hodgkinem).

Po odevzdání poslední z těchto epochálních studií, v nichž vyčerpali tehdejší technické možnosti výzkumu nervového vedení, hledal každý z nich nový námět a Huxleye si ten jeho našel sám hned v roce 1951, kdy mu odcházející kolega David Hill přenechal přednášky o svalcích pro nejvyšší ročník. Při přípravě Huxley přemýšlel, jsou-li změny příčného pruhození kosterní svaloviny během stahu věci aktivace, zkrácení, nebo napětí. Věděl, že jednotlivá svalová vlákna v plně excitabilním stavu lze získat ze žabích svalů, pracoval proto s göttingenským kolegou Rolfem Niedgerkem, vyškoleným v preparaci žab u Stämpfliho. Pro studium struktury a funkce nebarvené živé příčně pruhožené svaloviny v obyčejném světelném mikroskopu jsou žabí svalová vlákna příliš tlustá a jejich proužky příliš úzké, Huxley si tedy **sestrojil interferenční mikroskop** vložení jednoho Wollastonova hranolu pod kondenzor a druhého nad objektiv polarizačního mikroskopu (Applications of an Interference Microscope. *J Physiol* 1952; 117: 52–53P) a později posílením kondenzoru i objektivu, přemístěním hranolů a přidáním dvojlomných složek zvýšil jeho rozlišovací schopnost (A High-Power Interference Microscope. *J Physiol* 1954; 125: 11–13P). Huxley a Niedgerke měřili příčně pruhození ohablých, pasivně natažených, drážděných a jinak manipulovaných svalových vláken a zjistili, že poměr šířek izotropních (I) a anizotropních (A) příčných

proužků se nemění s napětím, nýbrž s délkou vlákna, přičemž šířka proužků A je stálá, kdežto proužky I se při stahu zužují. Vyvodili z toho závěr, že proužky sestávají ze „submikroskopických“ filament neměnné délky, rovnoběžných s osou vlákna, a při svalovém stahu se tenčí filamenta proužků I zasouvají mezi tlustší filamenta proužků A, stah je tedy výsledkem interakce obou druhů filament v úseku vzájemného průniku. Základní poznatky zveřejnili 22. května 1954 v krátkém článku (Interference Microscopy of Living Muscle Fibres. *Nature* 1954; 173: 971–973; s Niedgerkem). Jiní dva Britové, Andrewův jmenovec Hugh Esmor Huxley a Jean Hansonová, kteří o rok dříve prokázali ve filamentech proužku A myozin a ve filamentech proužku I aktin, došli nyní v Massachusettském technologickém institutu zkoumáním myofibril ve fázovém kontrastu nezávisle k týmž závěrům jako Andrew s Niedgerkem a po dohodě s nimi je publikovali v témže čísle téhož časopisu (*Nature* 1954; 173: 973–976). Takto současně s druhou britskou dvojicí a nezávisle na ní Andrew Huxley s Niedgerkem **vytvořil teorii klouzajících filament**. O tři roky později teorii propracoval (Muscle Structure and Theories of Contraction. *Prog Biophys Biophys Chem* 1957; 7: 255–318). K přípravě preparátů pro elektronovou mikroskopii **sestrojil ultramikrotom** (An Ultramicrotome. *J Physiol* 1957; 137: 73–74P), k experimentům s místní aktivací (Local Activation of Striated Muscle. *J Physiol* 1958; 144: 426–441; s Taylorem) **sestrojil mikromanipulátor** (A Micromanipulator. *J Physiol* 1961; 157: 5–7P). V letech 1951–1959 byl v Trinity College zástupcem ředitele výzkumu, v letech 1952–1960 ředitelem studií, v roce 1959–1960 docentem experimentální biofyziky. V letech 1960–1983 působil jako „Jodrell Professor“ fyziologie londýnské University College.

Dne 10. prosince 1963 ve Stockholmu představil Ragnar Granit tři badatele poctěné Nobelovou cenou za fyziologii nebo lékařství rovným dílem „za své objevy iontových mechanismů navozujících vybuzení a útlum v periferní a centrální části buněčné membrány neuronů“. Zmínil, že Hodgkinova a Huxleyova iontová teorie nervového vzruchu platí i pro kosterní i srdeční svalovinu a přínos obou Angličanů označil za milník na cestě k pochopení povahy vzrušivosti. Nobelovskou přednášku (The Quantitative Analysis of Excitation and Conduction in Nerve. *Science* 1964; 145: 1154–1159) měl Huxley 11. prosince.

V roce 1969 byl jmenován výzkumným profesorem Královské společnosti v University College, v roce 1973 vyznamenán Copleyovou medailí, rok

nato pasován na rytíře. V letech 1974–1980 byl předsedou Skupiny svalové dystrofie Výboru pro lékařský výzkum, v letech 1977–1981 členem Rady pro zemědělský výzkum, v letech 1979–1980 členem Britského národního výboru pro fyziologické vědy, v letech 1980–1985 prezidentem Královské společnosti. V roce 1983 dostal Řád za zásluhy a vrátil se do Cambridge jako rektor Trinity College. Od téhož roku je členem výboru Mezinárodní unie fyziologických věd, v letech 1986–1993 byl jejím prezidentem a zasloužil se o to, že regionální shromáždění v roce 1991 hostila Praha. Ve dnech 21.–24. června 1998 se k 650. výročí založení Univerzity Karlovy konalo společné zasedání Britské fyziologické společnosti a České fyziologické společnosti a Siru Andrewovi, cititeli díla Jana Evangelisty Purkyně a příteli zakladatele české školy svalové fyziologie Arnošta Gutmanna, byl na návrh vědecké rady 3. lékařské fakulty udělen čestný doktorát Univerzity Karlovy.

POUŽITÁ LITERATURA

1. **Cronin J.** Mathematical Aspects of Hodgkin-Huxley Neural Theory. Cambridge: Cambridge University Press 1987.
2. **Hodgkin AL.** Beginning: Some Reminiscences of My Early Life (1914–1947). *Annu Rev Physiol* 1983; 45: 1–17.
3. **Hodgkin AL.** Chance and Design in Electrophysiology: An Informal Account of Certain Experiments on Nerve Carried out between 1934 and 1952. *J Physiol* 1976; 263: 1–21.
4. **Hodgkin A.** Chance and Design: Reminiscences of Science in Peace and War. Cambridge: Cambridge University Press 1992.
5. **Huxley A.** Prefatory Chapter: Muscular Contraction. *Annu Rev Physiol* 1988; 50: 1–16.
6. **Huxley AF.** Andrew F. Huxley. In: Squire LR. (ed.) The History of Neuroscience in Autobiography, Vol. 4. Amsterdam: Elsevier Academic Press 2004; 282–318.
7. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 891–897.
8. **Rokyta R.** Sir Andrew Fielding Huxley. *Bolest, časopis Společnosti pro studium a léčbu bolesti* 1998; 1(3): 80.
9. **Simmons RM.** A. F. Huxley's Research on Muscle. In: Simmons RM. (ed.) Muscular Contraction. Cambridge: Cambridge University Press 1992; 19–42.
10. **Stämpfli R.** A. F. Huxley: An Essay on His Personality and His Work on Nerve Physiology. In: Simmons RM. (ed.) Muscular Contraction. Cambridge: Cambridge University Press 1992; 1–18.

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