

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 150
2011, č. 11, s. 585–644
CLC EAL 150 (11)
585–644 (2011)

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

ROČNÍK 150/2011, č. 11

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. 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.
Centrum alergologie a klinické 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

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 a veřejného zdravotnictví LF
MU
Kamenice 5, 625 00 Brno – Bohunice

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

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

Doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.
I. interní klinika FN
třída SNP 83/11, 040 11 Košice, Slovenská republika

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

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

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

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

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

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

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

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

KONZULTANTI

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
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

Přehledové články

<i>Krechler T, Hořejš J, Ulrych J, Zeman M, Macáček J, Dušková J, Žák A.</i> Současný stav diagnostiky karcinomu pankreatu	587
<i>Lukáš K.</i> Pooperační rekurence Crohnovy nemoci	594
<i>Perželová V, Slezák M, Toporcerová S, Gál P.</i> Úloha estrogénů v regulácii biologických procesů zapojených do hojení rán – literární přehled	599
<i>Burša F, Olos T, Pleva L, Kula R, Jahoda J, Procházka V, Kopáček I.</i> Sledování metabolismu v intenzivní péči pomocí mikrodialýzy	605

Původní práce

<i>Marek D, Sovová E, Berková M, Fiala M, Lukl J, Číhalík Č.</i> Korelace intraatriálních elektrických potenciálů a tlaků s morfoloickými a funkčními ukazateli přetížených síní stanovenými echokardiografií	610
---	-----

Speciální sdělení

<i>Slány J, Schneiberg F.</i> Babyboxy v České republice – jak dál?	616
---	-----

Dějiny lékařství

<i>Hlaváčková L.</i> Čtyřnásobné jubileum Bohumila Eiselta (1831–1908)	619
<i>Surá A.</i> Hygienu ženy V. První republika	624

Abstrakta

<i>Hladík M.</i> Paediatric Day of Paediatric Clinic of the University Hospital in Ostrava (Ostrava, 17. září 2011) ...	627
---	-----

Sjezdy

<i>Halouzková J.</i> IX. valtické kurzy abdominální a gastrointestinální radiologie (Valtice, 1. až 4. září 2011)	635
<i>Králíková E, Kmetová A.</i> Co nového ve výzkumu nikotinu a tabáku? (Antalya, 8. až 11. září 2011)	635
<i>Nevoralová Z.</i> Krajský dermatovenerologický seminář (Rytiřsko u Jihlavy, 9. září 2011)	636
<i>Lukáš M, Bortlík M.</i> Biologická léčba IBD v roce 2011 (Praha, 9. září 2011)	637
<i>Soumarová R.</i> 8. kongres radiční onkologie (Nový Jičín, 16. až 17. září 2011)	638
<i>Cholevík D, Nemčanský J, Mašek P.</i> XIX. výroční sjezd České oftalmologické společnosti (Ostrava, 22. až 24. září 2011)	639

Zprávy	609, 623
Knihy	641

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	642
--	-----

Laureáti Nobelovy ceny

<i>Čech P.</i> Salvador Edward Luria	643
--	-----

CONTENTS

(No. 11, 3rd November 2011) Journal of Czech Physicians

Review Articles

<i>Krechler T, Hořejš J, Ulrych J, Zeman M, Macáček J, Dušková J, Žák A.</i> Current status of pancreatic cancer diagnosis	587
<i>Lukáš K.</i> Postoperative recurrence of Crohn's disease	594
<i>Perželová V, Slezák M, Toporcerová S, Gál P.</i> The role of estrogens in regulations of biological processes involved into wound healing – a review	599
<i>Burša F, Olos T, Pleva L, Kula R, Jahoda J, Procházka V, Kopáček I.</i> Metabolism monitoring with microdialysis in the intensive care	605

Original Article

<i>Marek D, Sovová E, Berková M, Fiala M, Lukl J, Číhalík Č.</i> Correlation of intracardiac pressures and electrical atrial potentials with morphology and function of overloaded atria assessed by echocardiography	610
---	-----

Special Article

<i>Slány J, Schneiberg F.</i> Babyboxes in the Czech Republic – what next?	616
--	-----

History of Medicine

<i>Hlaváčková L.</i> Quadruple anniversary of Bohumil Eiselt	619
<i>Surá A.</i> Hygiene of women V. The First Czechoslovak Republic	624

Abstracts

<i>Hladík M.</i> Paediatric Day of Paediatric Clinic of the University Hospital in Ostrava (Ostrava, September 17, 2011)	627
--	-----

Congresses

<i>Halouzková J.</i> 9th Valtice course of abdominal and gastrointestinal radiology (Valtice, September 1 to 4, 2011)	635
<i>Králíková E, Kmetová A.</i> What's new in nicotine and tobacco research? (Antalya, September 8 to 11, 2011)	635
<i>Nevoralová Z.</i> Regional Dermatology Seminar (Rytiřsko u Jihlavy, September 9, 2011)	636
<i>Lukáš M, Bortlík M.</i> Biological therapy of IBD in 2011 (Prague, 9 September 2011)	637
<i>Soumarová R.</i> 8th Congress of Radiation Oncology (Nový Jičín, September 16 to 17, 2011)	638
<i>Cholevík D, Nemčanský J, Mašek P.</i> 19th Annual Congress of the Czech Ophthalmological Society (Ostrava, September 22 to 24, 2011)	639

News	609, 623
Books	641

Instruction to the Authors	642
---	-----

Nobel Prize Laureates

<i>Čech P.</i> Salvador Edward Luria	643
--	-----

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2011

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 subject 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 inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP,

tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR 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. 10. 2011. Zasláné příspěvky se nevracejí.

Vydavatel získává otiskem 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 formě či jakýmkoliv způsobem,

at již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází

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

Současný stav diagnostiky karcinomu pankreatu

¹Tomáš Krechler, ²Josef Hořejš, ³Jan Ulrych, ¹Miroslav Zeman, ¹Jaroslav Macášek,
⁴Jaroslava Dušková, ¹Aleš Žák

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

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

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

⁴Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav patologie

SOUHRN

Karcinom pankreatu stále patří mezi nádory s nejhorší prognózou. Pětileté přežití se pohybuje od 0,4 do 2 %. Ve většině případů je nádor diagnostikován v pokročilém stadiu, které neumožňuje radikální chirurgické ošetření. V současné době se diagnostika karcinomu pankreatu opírá o dynamicky se rozvíjející zobrazovací metody, které umožňují detekovat i malé léze. Základní vyšetřovací metodou je kontrastní počítačová tomografie, na kterou navazuje ve většině případů endoskopická ultrasonografie. U většiny pacientů se provádí cytopatologické a histologické vyšetření před chirurgickým zákrokem nebo onkologickou terapií. Rozhodující pro další terapeutický postup je zjištění stadia pokročilosti nádoru. Přes jednoznačný pokrok v diagnostice zůstává časná diagnostika karcinomu pankreatu stále neuspokojivá.

Klíčová slova: karcinom pankreatu, zobrazovací metody, počítačová tomografie, endoskopická ultrasonografie.

SUMMARY

Krechler T, Hořejš J, Ulrych J, Zeman M, Macášek J, Dušková J, Žák A. Current status of pancreatic cancer diagnosis

Pancreatic cancer still remains one of the tumors with the worst prognosis. The five-year survival rate ranges between 0.4 to 2 per cent. In most cases the tumor is diagnosed at an advanced stage, which does not allow a radical surgical treatment. Currently, the diagnosis of pancreatic cancer is based on dynamically developing imaging methods that allow detecting even small lesions. The basic testing method is the contrast computed tomography which is, in most cases, linked up to the endoscopic ultrasonography. In most patients results of the cytopathological and histological examinations are obtained before surgical or oncological therapy. The decisive factor for further therapeutic approach is the tumor staging. Despite the apparent progress in diagnostic techniques, the early diagnosis of pancreatic cancer remains unsatisfactory.

Key words: pancreatic cancer, imaging methods, computed tomography, endoscopic ultrasonography.

Kr.

Čas Lék čes 2011; 150: 587–593

ÚVOD

Časná diagnostika karcinomu pankreatu (KP), resp. pankreatického duktálního adenokarcinomu, je v současnosti velmi obtížná. Ve většině případů je KP diagnostikován až v pokročilém stadiu s malou perspektivou kurativní resekce. Navíc ani radikální chirurgický výkon v časných stádiích KP nemá příznivou prognózu.

Novější analýzy ukázaly, že ke kurativní resekci je indikováno zhruba 10–15 % nemocných s KP. Průměrná doba přežití u neoperovaného nemocného (nebo po paliativním operačním výkonu) činila 4–6 měsíců a po resekčním výkonu se prodloužila 2–3× (1). Na konci devadesátých let 20. století se resekabilita KP pohybovala mezi 15–20 % (2) a medián celkového přežití nepřesahoval 6 měsíců (3).

Obtížnost diagnózy KP spočívá především v anatomické lokalizaci slinivky břišní v retroperitoneu, která souvisí s pozdní manifestací klinických příznaků. Symptomatologie onemocnění je ovlivněna anatomickou lokalizací KP (hlava vs. tělo a ocas) a jeho topografickými vztahy k orgánům dutiny břišní, do kterých může KP prorůst. Vedou-

cími příznaky KP je bolest (v epigastriu a zádech), obstrukční ikterus a hubnutí. Mnohdy jim předchází různě dlouhé období necharakteristických zažívacích potíží (dyspepsie, nechutenství) a váhový úbytek (4, 5).

Mezi příznaky KP můžeme přiřadit časně manifestovaný diabetes mellitus (DM) (6). Až u 1/2 nemocných s KP jsou přítomny poruchy glukózové homeostázy DM, porušená glykémie nalačno (IFG), porušená glukózová tolerance (IGT). Vztahy mezi DM a KP jsou zřejmě obousměrné. Nemocní s dlouhotrvajícím diabetes mellitus 2. typu (DM2) mají mírně zvýšené riziko KP a DM zvyšuje riziko KP 1,7–2× (7). U nově manifestovaného DM2 je riziko KP výrazně vyšší a často se DM manifestuje několik měsíců před stanovením diagnózy KP (8, 9). V současné době se ukazuje, že nově diagnostikovaný DM (trvání < 3 roky) by mohl sloužit jako vhodný první stupeň ve screeningu KP. V rozsáhlé populační studii v USA byl u nemocných starších 50 let s nově zjištěným DM během 3letého sledování diagnostikován KP 7,9× častěji při srovnání s obecnou populací. Na druhé straně je KP spojen s vysokou prevalencí DM2. DM je přítomen již v časných stádiích KP. DM byl přítomen u 1/3 malých KP (< 10 mm) (10). Pannala et al. pozorovali v souboru 642 nově zjištěných KP 47 % diabetiků (9). Podobná data byla zjištěna v České republice. U nově diagnostikovaného KP byl časně manifestovaný DM2 přítomen v 35 % a 70 % nemocných s KP mělo poruchu glukózové homeostázy (11). Brněnští autoři ve skupině nemocných s KP prokázali DM u 24 % nemocných a u 50 % kombinaci kouření s DM (12). Proto někteří autoři doporučují preventivně vyšetřit osoby s atypickými klinickými pro-

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

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

jevy DM (manifestující se ve vyšším věku, s negativní rodinnou anamnézou, astenického habitu nebo s významným úbytkem tělesné hmotnosti nereagujícím na antidiabetickou léčbu či s opakujícími se infekcemi) vysoce senzitivními zobrazovacími metodami k vyloučení asymptomaticky probíhajícího KP (11).

Vysoké riziko vzniku KP představuje hereditární pankreatitida (HP). Ta zvyšuje pravděpodobnost vzniku KP zhruba 50–70× nejen ve srovnání s běžnou populací, ale i při srovnání s nehereditární chronickou pankreatitidou (ChP). Nehereditární ChP (alkoholická či idiopatická forma) zvyšuje riziko vzniku KP cca 10–17×. Proto je nutné HP diagnostikovat a diferenciatně diagnosticky odlišit od nehereditárních forem. Při dlouhodobém sledování pacientů s ChP byl zjištěn výskyt KP v 5,8 % (13).

Diagnostický algoritmus při podezření na HP zahrnuje klinické a genealogické vyšetření doplněné molekulárně-genetickými analýzami. Pacienti s HP mají přítomny germinální mutace v genu pro kationický trypsinogen (*PRSS1*) nebo pro inhibitor serinové proteázy (*SPINK1*). V případě nálezu mutací v relevantních genech je nezbytné pacienty i postižené příbuzné celoživotně dispenzarizovat. Vzhledem k riziku rozvoje KP je u HP v současnosti doporučován screeningový program s využitím moderních zobrazovacích metod (především EUS, CT, ERCP s odběrem pankreatického sekretu k molekulárně-genetické analýze somatických mutací), který zvyšuje pravděpodobnost záchytu časných stadií KP (14, 15).

Pokud se KP manifestuje bezbolestným ikterem, zpravidla současně s úbytkem hmotnosti, bývá diagnóza poměrně rychlá. U pacientů s ikterem dochází k invazi nádoru do distální části ductus choledochu. Takto se mohou manifestovat i relativně menší nádory, které mají naději na radikální resekci.

Bolesti jsou již většinou známkou pokročilosti onemocnění a současného perineurálního šíření nádoru; v 80 % případů již známkou neresekability nádoru (16). Naše zkušenosti se však blíží spíše pozorování jiných autorů, u kterých bylo procento kurativních resekcí jen 2,6 % z celkového počtu diagnostikovaných KP (17).

Naprostá většina případů KP je diagnostikována ve stadiu III a IV s postižením lymfatických uzlin a přítomností metastáz. Proto se objevují snahy o rozpoznání klinických znaků, jejichž stanovení by pomohlo klinikovi diagnostikovat KP 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 % (18, 19).

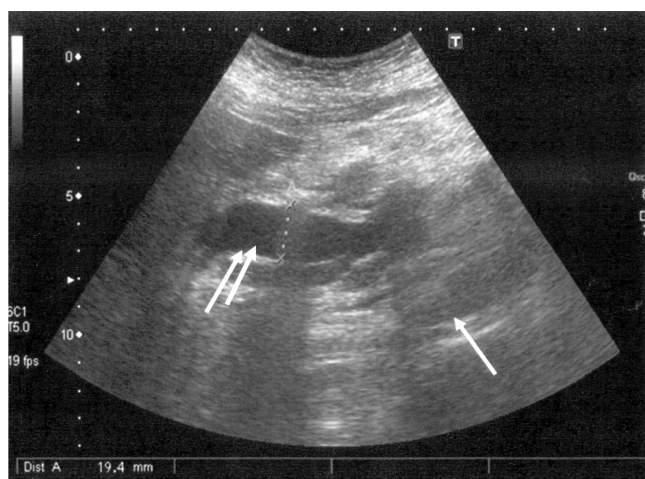
SOUČASNÝ STAV DIAGNOSTIKY KARCINOMU PANKREATU

Zobrazovací metody

Současná diagnostika KP spočívá ve využití zobrazovacích metod. Lze již dnes konstatovat, že je možné díky těmto metodám diagnostikovat i malé léze pankreatu (10 mm), a tím dramaticky zvýšit možnost časně diagnostiky a přežití pacientů. Hlavní problém však spočívá v tom, že právě tyto léze jsou asymptomatické a jejich občasná, většinou náhodná diagnóza nemění nic na nepříznivé prognóze drtivé většiny nemocných s KP.

Transabdominální ultrasonografie

I přes četné limity této metody, jako jsou: habitus pacienta, přítomnost plynu, v střevních kličkách a v žaludku, je transabdominální ultrasonografie v rukou zkušeného vyšetřujícího metodou první volby a její senzitivita je u tumorů větších než 3 cm až 95 %, ale snižuje se u menších lé-



Obr. 1. USG obraz nádoru pankreatu (↑), stenózující distální úsek společného žlučového ductu, který je supracysticky dilatován (↑↑)

zí. Typický obraz KP zahrnuje přímé známky (hypoechoenní nebo smíšené (hypo-hyperechoenní), ložisko proti okolní pankreatické tkáni neostře ohraničené). Mezi nepřímé US příznaky patří biliární obstrukce (dilatace společného žlučového ductu (> 7 mm)), dilatace *ductus Wirsungi* (> 3 mm), nález jaterních metastáz (> 1 cm) a ascitu. Za příhodných anatomických podmínek je možná i vizualizace periampulární oblasti. Z těchto důvodů zůstává v široké klinické praxi transabdominální ultrasonografie základním vyšetřením, od kterého se odvíjí další diagnostický algoritmus při podezření na nádorový proces pankreatu (20, 21). Obrázek 1 ukazuje USG obraz karcinomu pankreatu a dilatace distálního choledochu.

Endoskopická ultrasonografie

Endoskopická ultrasonografie (EUS) je v současné době dynamicky se rozvíjející metoda, kombinující endoskopickou techniku (s možností cíleného odběru tkáně na patologicko-anatomickou analýzu) s vysoce kvalitním ultrazvukovým obrazem. Výhoda EUS je podmíněna malou vzdáleností mezi echoendoskopem a pankreatem (jen přes stěnu žaludku a duodena). Vzhledem k tomu je možné detekovat již malé léze (> 2–3 mm). Význam UES spočívá nejen v detekci drobných lézí pankreatu, ale v určení lokálně-regionálního stadiu KP, vaskulární invaze a postižení lymfatických uzlin (21, 22).

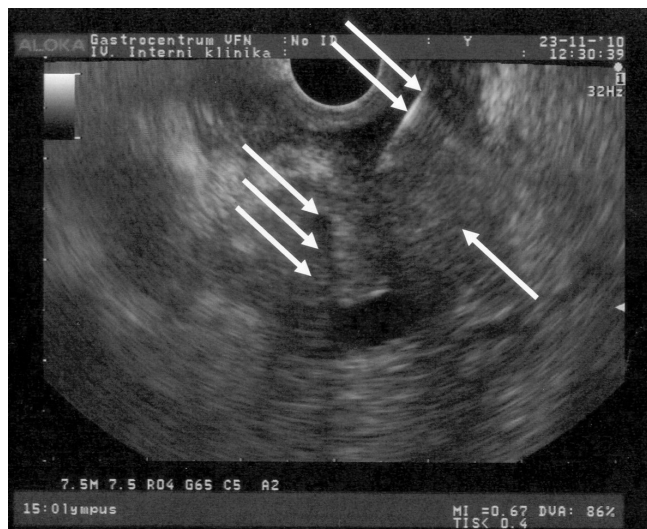
Karcinom pankreatu se v EUS obraze zobrazuje jako hypoechoenní nebo smíšené (hypo-hyperechoenní) ložisko s neostřími a nepravidelnými okraji. Současně může být přítomna dilatace Wirsungu nad ložiskem nebo dilatace choledochu (4, 22). Velmi často může být přítomna peripankreatická lymfadenopatie nebo v oblasti odstupu truncus coeliacus. Nedílnou součástí EUS vyšetření je hodnocení lokální invaze do velkých cév: v. portae, v. mesenterica sup. v. lienalis, truncus coeliacus, a. hepatica, a. gastroduodenalis, a. mesenterica sup. a a. linealis. Při hodnocení EUS popisu je nutné hodnotit stupeň vaskulární invaze: intimní naléhání KP na stěnu cévní, nádorovou infiltraci stěny cévy, invazi do lumen cévy nebo úplnou obturaci spojenou často s trombózou. V těchto případech je nepostradatelným pomocníkem využití dopplerometrického signálu.

Zavedením moderních CT (počítačová tomografie) vyšetření (multifázické spirální CT s využitím tenkých řezů) se senzitivita CT přiblížila u malých lézí (2 cm) vyšetření EUS (21, 23). Na rozdíl od CT je specifická EUS limitována při rozpoznání tumoru v terénu akutní pankreatitidy. Pozitivní predikční hodnota činí v těchto případech jen 60 % (24). Obrázek 2 ukazuje EUS nález KP.

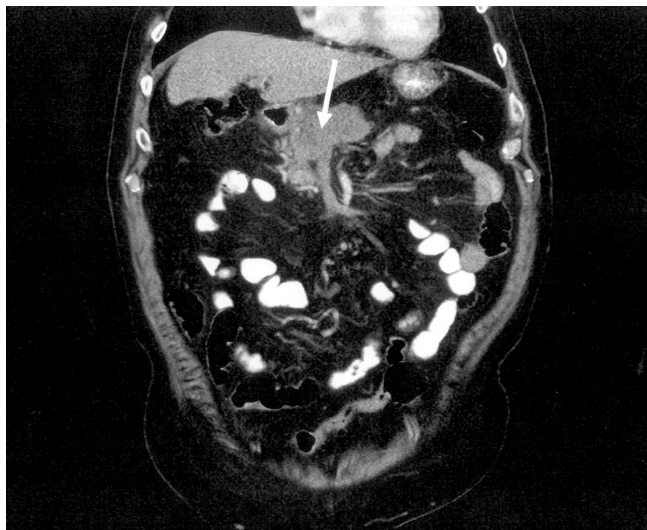
Počítačová tomografie

Základním vyšetřením pro diagnózu KP je v současné době vyšetření pomocí kontrastní CT. Nativní CT břicha k diagnostice KP je bezcenné.

V CT obrazu se KP projevuje jako zvětšený úsek pankreatu, často též jako hypodenzní fokální léze. Charakteristickým nálezem mohou být excentricky uložená cystoidní ložiska odpovídající nekrotickému rozpadu tkáně. Na rozdíl od pankreatických pseudocyst nebo cystických nádorů nemají rozpadové dutiny jednoznačně definovanou stěnu. Kalcifikace v pankreatu bývají u KP neobvyklé a vypovídají o současné přítomnosti chronické kalcifikující pankreatitidy.



Obr. 2. EUS obraz objemného nádoru hlavy pankreatu (↑), zavedená bioptická jehla (↑↑); plastový biliární stent s aerobilií (↑↑↑)



Obr. 3. CT obraz nádoru hlavy pankreatu infiltrující oblast confluens (↑)

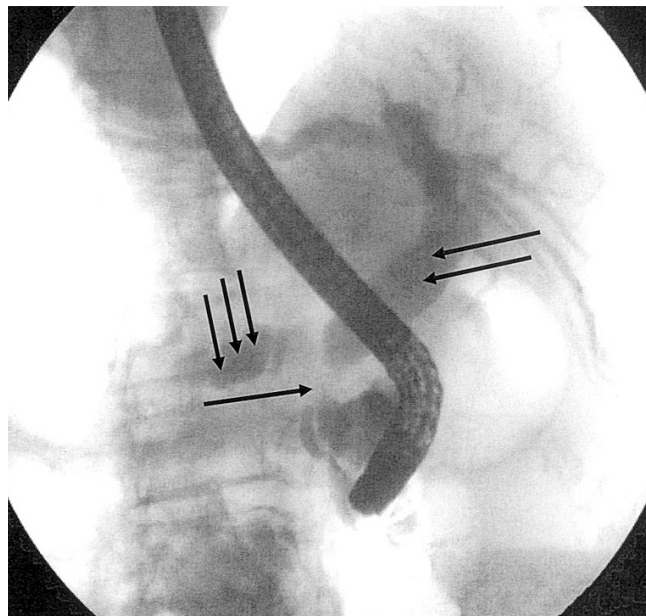
Zavedením moderních spirálních CT do vyšetřovacího algoritmu se významně zvýšila výtěžnost i u malých tumorů (< 20 mm) a zde se senzitivita blíží EUS (21). V současné době se pohybuje senzitivita spirálního CT u těchto malých lézí mezi 72–77 % a specifická dosahuje až 100 %. Diferenciálně diagnostický problém nastává u pacientů s chronickou pankreatitidou, kdy rozlišení tumoru v zánětlivém terénu je podstatně horší a specifická CT vyšetření klesá (25).

Kontrastní spirální CT hraje v současné době klíčovou roli ve stanovení stadia pokročilosti nádoru (předoperační staging). Dává základní informaci o lokální invazi nádoru do velkých cév a metastatickém postižení dalších orgánů (játra, plíce). Peritoneální rozsev je hodnocen nepřímými znaky (ascites, rozšíření omenta). Rovněž se hodnotí přítomnost postižených mezenterálních lymfatických uzlin. Ve stanovení postižení lymfatických uzlin v korelaci s histologickým nálezem je však senzitivita a specifická CT nízká (4, 26). Obrázek 3 ukazuje CT obraz hlavy KP.

Endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie

Vyšetření endoskopickou retrográdní cholangiopankreatografií (ERCP) má v současné době význam především v diagnostice biliární obstrukce, která je způsobena nádorem prorůstajícím do žlučových cest.

Karcinom pankreatu lokalizovaný v hlavě většinou postihuje oba vývodné systémy (žlučový a pankreatický). Při ERCP pak zjistíme kombinovanou stenózu terminálního choledochu a hlavního pankreatického vývodu přibližně ve stejné výši (double-duct sign). Při lokalizované náplni *ductus Wirsungi* se objevuje několik typů nálezů, charakteristických pro KP: 1. stenózující typ bez nebo s přerušením kontrastní náplně vývodu; 2. obstrukční typ s chybějící náplní periferního úseku, nebo jeho postupným zužováním, či s předčasně ukončenou kontrastní náplní; 3. kavernózní typ, kdy náplň vývodu končí v rozpadové dutině nádoru a dále do pe-



Obr. 4. ERCP nález nádorové stenózy terminálního úseku choledochu a hlavního pankreatického vývodu při karcinomu hlavy pankreatu (↑), suprastenotická dilatace žlučovodu (↑↑) a hlavního pankreatického vývodu (↑↑↑): „double duct sign“

riferie nepostupuje. Zakončení kontrastní náplně blokovaného pankreatického vývodu má u KP ve většině případů klíčovité, excentrické a nepravidelné okraje. Je nutné však zdůraznit, že specifický pankreatogram pro KP neexistuje a že v diferenciální diagnostice ložiskových procesů pankreatu je nutné většinou využít i další diagnostické metody (4). Obrázek 4 ukazuje ERCP nález nádorové stenózy distálního choledochu se zavedeným plastovým stentem.

Další zobrazovací metody

Diagnostickou úlohu v zobrazení pankreatického a žlučového vývodného systému přebírá vzhledem k malé inva-



Obr. 5. MR obraz nádoru v hlavě pankreatu (↑); nativně je v T1 váženém obrazu ložisko hyposignální

zivitě magnetická rezonance (MR) a magnetická rezonanční cholangiopankretikografie (MRCP). Využití MRCP je především v lokalizaci pankreatobiliární obstrukce, méně již v bližší identifikaci nádorové léze. Senzitivita MRCP pro diagnózu KP je 84 % a specifická 97 %. Podobná data jsou uváděna pro vyšetření ERCP, jehož využití však pro diagnostiku klesá vzhledem k výskytu závažných komplikací (4, 27).

Vyšetření MR pankreatu není v současné době doporučováno v prvním sledu vyšetření při podezření na KP. Senzitivita a specifická je podobná jako u spirálního CT, ale dosažitelnost a cena je v našich podmínkách limitující.

Využití MR se ukázalo v některých studiích jako přesnější než CT při průkazu malých nádorů, které neměly obrys vlastní žlázy. Toto vyšetření je vyčleněno tudíž spíše pro diagnostiku některých nejasných fokálních lézí pankreatu, dále v diferenciální diagnostice jaterních metastáz a u pacientů s alergií na jodovou kontrastní látku (28). V současné době MR a MRCP mají komplementární význam v případech, kdy kontrastní CT dává nejednoznačné výsledky a je přítomna chronická pankreatitida (21).

V některých případech se v rámci stagingu provádí laparoskopické vyšetření (při podezření na intraabdominální metastatický rozsev), ale význam tohoto vyšetření není v současné době vzhledem k pokročilosti ostatních zobrazovacích metod velký. Obrázek 5 znázorňuje zobrazení KP magnetickou rezonancí.

Vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) slouží především k detekci vzdálených metastáz a její limity jsou v nedostatečné anatomické rozlišitelnosti. Proto se využívá kombinované vyšetření PET a CT. Hybridní zobrazení PET/CT se ukazuje jako výhodné při diferenciální diagnostice mezi tumorem a tumoriformní ChP, pokud není přítomna akutní exacerbace ChP. Protože v klinické praxi se PET/CT využívá relativně krátkou dobu, její místo v diagnostickém algoritmu přinesou očekávané studie (4).

Novou metodu představuje EUS elastografie, která může významným způsobem přispět především v diferenciální diagnostice ložiskových pankreatických lézí (29). Jeví se jako vhodné vyšetření u pacientů s chronickou pankreatitidou při sledování dynamiky fibrózních změn a pro časné rozpoznání vzniku KP v terénu chronické pankreatitidy (30). Praktické využití této metody limitují kapacitní možnosti provádět toto vyšetření v České republice.

Laboratorní diagnostika

V současné době neexistuje laboratorní test, který by bylo možné využít v časné diagnostice KP, a dostupná laboratorní vyšetření mají omezený význam.

Pro diagnostiku, určení stadia pokročilosti a sledování účinnosti léčby KP bylo navrženo široké spektrum nádorových markerů. Nejvýznamnějším z nich u KP je CA 19-9, který patří mezi antigeny (spolu s CEA, CA 72-4) asociované s nádorovým bujením. Je totožný s haptenem krevní skupiny Lewis-a. Glykoprotein CA 19-9 je exprimován na povrchu buněk některých nádorů (KP, karcinom žaludku, kolorektální karcinom, mucinózní karcinom ovaria) i normálních buněk pankreatických a žlučových vývodů, sliznice žaludku, tlustého střeva a dělohy. Zvýšené koncentrace CA 19-9 jsou přítomny nejen u řady solidních nádorů (KP, hepatocelulární karcinom, ovariální karcinom, kolorektální karcinom, karcinom žaludku a bronchogenní karcinom), ale i u nenádorových onemocnění (ChP, jaterní choroby, cholestatické stavy, idiopatické střevní záněty, hydronefróza, pneumonie). Senzitivita CA 19-9 pro diagnostiku KP se pohybuje v poměrně širokém rozpětí (67–92 %), podobně jako jeho specifická (80–90 %), přičemž nejvyšší hodnota dosahuje u lokálně pokročilých a diseminovaných nádorů (31). Využití CA 19-9 je limitováno jeho nižší senzitivitou u malých nádorů (< 10 mm). Jen 50 % KP menších než 2 cm má vyšší hladiny CA 19-9 (32). Situaci komplikuje ještě fakt, že 5–15 % populace nesyntetizuje CA 19-9. Jedná se o nositele krevní skupiny Lewis -a,-b, u nichž je negativita CA 19-9 podmíněna geneticky (33, 34).

Karcinoembryonální antigen (CEA) je další nádorový marker využívaný v klinické praxi. CEA se nachází ve fetální tkáni (embryonální střevo) i v dospělé epitelální tkáni. Tento antigen je exprimován v buňkách normální sliznice a jeho syntéza je zvýšená u některých nádorů (karcinom plic, kolorekta, KP). Senzitivita CEA pro detekci KP se pohybuje v rozmezí 48–55 % a specifická 87–90 % (35). Vzhledem k relativně nízké senzitivě a specifické je využití CA 19-9 a CEA pro diagnostiku KP značně limitováno. Použití těchto markerů spočívá především v monitorování pooperačního průběhu a vývoje onemocnění během chemoterapie.

Prognostickými faktory KP jsou podle některých autorů také další sérové nádorové markery, jako je podjednotka lidského choriogonadotropinu (hCG) a CA 72-4. CA 72-4 je antigen glykoproteinového typu detekovaný monoklonálními protilátkami, významný především pro monitorování malignit žaludku, dolní třetiny jícnu, tlustého střeva, pankreatu a mucinózního typu ovariálního karcinomu. Senzitivita je asi 50% při poměrně vysoké specifické (33, 36, 37).

Z molekulárně-genetických markerů je v současné době využíváno stanovení některých somatických mutací nádorové tkáně získaných při cílené biopsii (event. odběrem pankreatického sekretu, či kartáčovou obrazí při ERCP). Nález těchto somatických mutací je podmíněn molekulárními změnami během neoplastické transformace.

V úvodní části karcinogeneze (PanIN1A až PanIN1B) vznikají mutace onkogenu *K-ras* a zvyšuje se exprese onkogenu *HER2*. Střední fáze karcinogeneze je charakterizována inaktivací supresoru *p16*. Infiltrující stadium nádoru je charakterizováno mutacemi dalších genů (*p53*, *PDC4*, *BRCA2*). Incidence alterovaných genů v tkáni KP je nejvyšší u *p16* (80–95 %), *K-ras* (75–90 %) *p53* (50–75 %) a *PDC4* (45–55 %) (38).

Z praktického hlediska je účelné vyšetřovat *K-ras* onkogen v pankreatickém sekretu u pacientů s ChP s cílem detekce časných stadií KP. Vyšetření *K-ras* v kombinaci s histologickým vyšetřením zvýšila senzitivitu panelu vyšetření pro KP bez ztráty specifické. Pacienti s ChP a endokrinní aktivní nádory pankreatu měli toto vyšetření také negativní. Ukazuje se, že stanovení samotné *K-ras* mutace není vzhledem k senzitivě a specifické (75–77 %) dostačující pro diagnostiku KP i pro sekundární prevenci KP u ChP a bude nutné ji kombinovat s dalšími molekulárně-genetickými markery (39, 40).

Protože časné manifestovaný DM může být diagnostickým ukazatelem přítomnosti KP, tak se výzkum orientuje na

hledání dalších markerů jeho časné diagnostiky. V souboru pacientů s KP byl ve srovnání se zdravými kontrolami zjištěn signifikantně vyšší výskyt homozygotů A/A polymorfismu -23HphI (T/A) promotoru genu pro inzulin (41). Dále u KP byla prokázána, ve srovnání s DM2 a zdravými osobami, významně nižší koncentrace solubilních receptorů konečných produktů pozdní glykace (sRAGE) (42). Rovněž pacienti s nově diagnostikovaným KP měli nižší koncentrace sérového leptinu s vyšším poměrem adiponektin/leptin v séru (43). Možnost praktického využití těchto ukazatelů v diagnostice KP ověří další prospektivní klinické studie.

Cytologická a histologická verifikace

Záleží na zkušenostech jednotlivých pracovišť, jak se k této otázce staví. Je nutné zdůraznit, že ne všechny nádory pankreatu jsou duktální adenokarcinomy, ale že existuje celá řada jiných maligních lézí pankreatu s různou prognózou a odpovědí na léčbu. Mezi ně patří neuroendokrinní tumory, lymfomy, ampulární tumory či acinární nádory, což podtrhuje význam histologického vyšetření.

Některá pracoviště (včetně našeho) doporučují cílenou biopsii u všech ložiskových lézí pankreatu i v případě potenciální resekability. Onkologové v současné době nezačínají chemoterapii bez verifikace nádoru patologem. Na druhou stranu je nezbytné co nejvíce zkrátit časovou periodu mezi podezřením na KP a jeho operací.

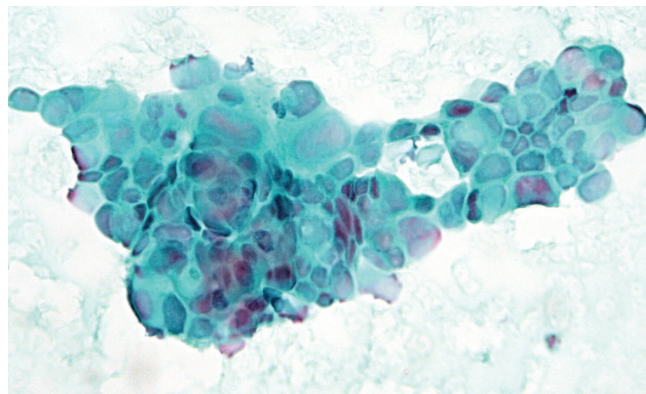
Odběr vzorků na cytopatologické nebo histologické vyšetření se provádí několika způsoby: endoskopicky cestou EUS nebo ERCP, perkutánně pod CT nebo USG kontrolou.

Kartáčeková cytologie využívaná v diagnostice malignit pankreatu-biliárního systému včetně nádorů Vaterské papily dosahuje senzitivity mezi 33–75 % a specifity 97–100 %. Nízká senzitivita souvisí s limitovanou možností přímé vizualizace místa odběru a pravidelnou přítomností kontaminujících struktur z okolí nádoru. Ty velmi často vykazují patologické změny a morfologické artefakty, které imitují některými charakteristikami nádorové buňky. Vyšetření vyžaduje vysokou obecnou i na diagnostiku pankreatických lézí cílenou zkušenost odečítajícího cytopatologa. Množství získaného materiálu a možnost případného zpracování metodou cytobloku zásadně zlepšuje diagnostické možnosti cytopatologa (44–46).

Pro diagnostiku nádorů pankreatu je v současné době více doporučován odběr vzorku tenkou jehlou pod EUS kontrolou (EUS-FNA biopsie). Toto vyšetření kombinuje nízké riziko invazivního výkonu s přijatelnou senzitivitou (75–90 %) a dobrou specifikou (94–100 %) (47). Senzitivita i specifita EUS-FNA biopsie je úzce vázaná na zkušenost vyšetřujícího endoskopisty a odečítajícího cytopatologa. Množství komplikací po tomto výkonu je poměrně malé. Jedná se především o klinicky nezávažná krvácení, vzácně jsou infekce; akutní pankreatitida po tomto výkonu je vzácná (< 1 %) a popisuje se častěji při biopsii cystických lézí, než při biopsii solidních nádorů (48–50). Při klinickém podezření na KP a nález léze při EUS i přes negativní cytologii je nezbytné provést explorativní laparotomii (51).

Vzhledem ke stále se zvyšující dostupnosti EUS vyšetření klesá počet cílených biopsií prováděných transabdominálně pod CT nebo US kontrolou. V současné době nejsou k dispozici validní prospektivní data týkající se porovnání výtěžnosti biopsie pankreatu pod EUS a CT kontrolou. Retrospektivní studie Quiana et al. prokázala vyšší senzitivitu cílené biopsie pod CT kontrolou (71 %) ve srovnání s biopsií pod EUS kontrolou (42 %) (52). Naopak retrospektivní studie Malleryho et al. hodnotí senzitivitu vyšetření pod EUS kontrolou jako srovnatelnou s vyšetřením pod CT kontrolou či s chirurgickým odběrem (53).

Vzhledem k tomu, že asi 25 % pankreatických lézí není detekovatelných při CT vyšetření, tak hlavními indikacemi cílené biopsie pod EUS kontrolou jsou malé intrapancrea-



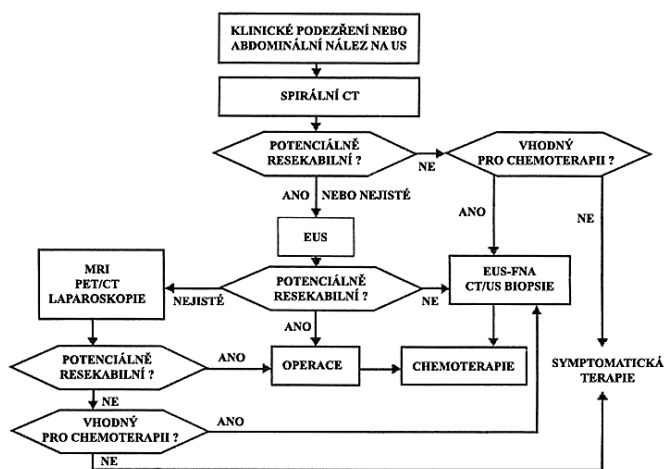
Obr. 6. Cytologický obraz karcinomu pankreatu získaný FNA biopsií pod EUS kontrolou

Fragment středně diferencovaného duktálního adenokarcinomu, kompaktní formace nádorových buněk s výraznou anisocytózou, anisokaryózou, ménlivým, často zvýšeným nukleoplazmatickým poměrem a překrýváním jader. Nátěr barven polychromatickým barvením dle Papanicolaoua, zvětšení 400x.

tické léze a dále pak tumory s menším maligním potenciálem, jako jsou např. neuroendokrinní nádory (54). Obrázek 6 ukazuje cytologický nález KP získaného při FNA pod EUS kontrolou.

Navržený diagnosticko-léčebný algoritmus

Užití vyšetřovacích metod se liší podle pracoviště a je závislé na dostupnosti metody, zkušenostech a praxi personálu (4). V současné době je doporučováno pro diagnózu a staging nádorů pankreatu několik algoritmů. Postup, který je ukázán přehledně v schématu na obrázku 7, pou-



Obr. 7. Doporučený postup v diagnostice a léčbě karcinomu pankreatu

žíváme na našem pracovišti. Jedná se o modifikaci diagnostického algoritmu, publikovaného v roce 2006 (43, 55). Postup je realizovatelný z hlediska jednoduchosti, dostupnosti a praktického využití dalších metod. Při klinickém podezření na KP nebo patologickém nálezů náhodně zjištěném při abdominální USG indikujeme spirální CT s kontrastem. Pokud je KP potenciálně resekabilní, nebo se jedná o nejasný nález, následuje EUS. Toto vyšetření provádíme i u pacientů s primárně neresekabilním KP vhodným k chemoterapii, pro kterou je nezbytné cytopatologické potvrzení diagnózy. Pokud obě vyšetření (EUS/CT) svědčí pro příznivé stadium pokročilosti, je pacient indikován ke kurativní resekci. Trvajícím nejistotou možnosti radi-

kálního chirurgického výkonu si vynutí provedení dalších diagnostických metod (MR, PET/CT, ERCP, případně laparoskopie).

ZÁVĚR

Karcinom pankreatu zůstává stále nádorem s velmi špatnou prognózou. Klíčovou zůstává otázka časné diagnostiky a určení pacientů vhodných k radikální chirurgické léčbě. Nezbytností je určení stadia pokročilosti nádoru (staging) nejen ve vztahu k resektabilitě, ale i vzhledem k lokálnímu šíření a přítomnosti metastáz. Cílem je stanovení optimálního léčebného programu v co nejkratší době. Pacienti s KP by měli být soustředěni do center, která nabídnou komplexní diagnostiku a chirurgickou, onkologickou nebo kombinovanou terapii.

Zkratky

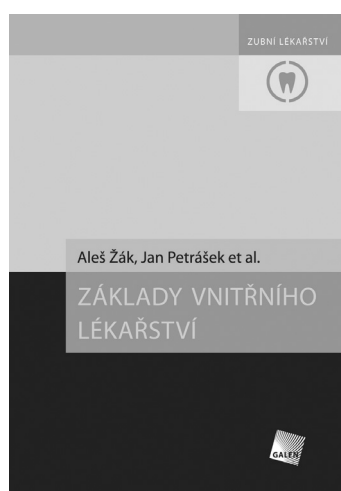
CEA	– karcinoembryonální antigen
CT	– počítačová tomografie
DM	– diabetes mellitus
DM2	– diabetes mellitus 2. typu
ERCP	– endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie
EUS	– endoskopická ultrasonografie
hCG	– podjednotka lidského choriogonadotropinu
HP	– hereditární pankreatitida
ChP	– chronická pankreatitida
IFG	– porucha glykémie nalačno
IGT	– porušená glukózová tolerance
KP	– karcinom pankreatu
MR	– magnetická rezonance
MRCP	– magnetická rezonanční cholangiopankretikografie
PET	– pozitronová emisní tomografie
PRSS1	– gen pro kationický trypsinogen
SPINK1	– gen pro serinovou proteázu
sRAGE	– solubilní receptor konečných produktů pozdní glykace

LITERATURA

- Ryska M, Bělina F, Strnad R. Chirurgická terapie. In: Zavoral M. Karcinom pankreatu. Praha: Galén 2005; 167–216.
- Yeo CJ, Cameron JL. Improving results of pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *World J Surg* 1999; 23: 907–912.
- Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 5–27.
- Zavoral M. Klinický obraz a diagnostika. In: Zavoral M. Karcinom pankreatu. Praha: Galén 2005; 99–136.
- Freelove R, Walling AD. Pancreatic cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2006; 73: 485–492.
- Yamaguchi K, Tahala M, and Committee for revision of clinical guidelines for pancreatic cancer of Japan Pancreas Society. EBM-based clinical guidelines for pancreatic cancer 2009 from the Japan Pancreas Society: A synopsis. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 836–840.
- Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. *JAMA* 1995; 273: 1605–1609.
- 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.
- Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer – associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; 134: 981–987.
- Tsuchia R, Noda T, Harada N, et al. Colective review of small carcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 1986; 203: 77–81.
- Krechler T, Zeman M, Vecka M, et al. Karcinom pankreatu – naše zkušenosti se vztahem k diabetes mellitus. *Čas Lék čes* 2010; 149: 291–296.
- Dítě P, Trna J, Bělohádková J, et al. Pancreatic cancer – association with diabetes mellitus and smoking. *Vnitř Lék* 2011; 57: 159–162.
- Dítě P, Novotný J, Přecechtělová M, et al. Incidence of pancreatic carcinoma in patients with chronic pankreatitis. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 957–960.
- Koudová M, Macek jr. M. Hereditární pankreatitida a karcinom pankreatu. In: Zavoral M. Karcinom pankreatu. Praha: Galén 2005; 53–65.
- Greenhalf W, Malates N, Nilsson M, et al. International registries of families at high risk of pancreatic cancer. *Pancreatol* 2008; 8: 558–565.
- Buchler MW, Uhl W, Malfertheimer P. *Pankreas-erkrankungen*. Basel: Karger 1996.
- DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999; 117: 1464–1484.
- Bramhall SR, Allum 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.
- Niederhuber JE, Brennan MF, Menck HR. The national cancer data base report on pancreatic cancer. *Cancer* 1995; 76: 1671–1677.
- Balci NC, Semelka RC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Radiol* 2001; 38: 105–112.
- Papanikolaou IS, Karatzas PS, Trintafyllou K, et al. Role of endoscopic ultrasonography in 2010. *World J Gastroenterol* 2010; 2: 335–343.
- Papanikolaou IS, Adler A, Neumann U, et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic disease – its influence on surgical decision-making. *Pancreatol* 2009; 9: 55–65.
- Hunt GC, Faigel DO. Assessment of EUS for diagnosing, staging and determining resectability of pancreatic cancer: a review. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 323–327.
- Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 619–623.
- Kim T, Murakami T, Takamura M, et al. Pancreatic mass due to chronic pancreatitis: correlation of CT and MR imaging features with pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 367–371.
- Roche CJ, Highes ML, Garvey CJ, et al. CT and pathologic assessment of prospective nodal staging in patients with ductal adenocarcinoma of the head of pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 475–480.
- Adamek HE, Albert J, Breer H, et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000; 356: 190–193.
- Pamuklar E, Semelka RC. MR imaging of the pancreas. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2005; 13: 313–330.
- Janssen J. EUS elastography: current status and perspectives. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 572–579.
- Ito K, Itoi T, Sofuni A, et al. EUS elastography combined with the strain ratio of tissue elasticity for diagnosis of solid pancreatic masses. *J Gastroenterol* 2011; 46: 843–853.
- Paganuzzi M, Onetto M, Martini P, et al. CA 19-9 and CA 50 in benign and malignant pancreatic biliary diseases. *Cancer* 1988; 61: 2100–2108.
- Riker A, Libutti SK, Bartlets DL. Advances in the early detection, diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Surg Oncol* 1997; 6: 157–169.
- Urban D, Catane R. Serum tumor markers in oncology. *Isr Med Assoc J* 2009; 12: 103–104.
- Lee MX, Saif MW. Screening for early pancreatic ductal adenocarcinoma: an urgent call! *JOP. J Pancreas* 2009; 10: 104–108.
- Kuno N, Kurimoto K, Fukushima M, et al. Effectiveness of multivariate analysis of tumor markers in diagnosis of pancreatic carcinoma: a prospective study in multi-institutions. *Pancreas* 1994; 9: 725–730.
- Louhimo J, Alfthan H, Stenman UH, Haglund C. Serum HCG beta and CA 72-4 are stronger prognostic factors than CEA, CA 19-9 and CA 242 in pancreatic cancer. *Oncology* 2004; 66: 126–131.
- Okusaka T, Yamada T, Maekawa M. Serum tumor markers for pancreatic cancer: The Dawn of New Era? *JOP. J Pancreas* 2006; 7: 332–336.

38. **Koorstra JB, Hustinx SR, Offerhaus GJ, Maitra A.** Pancreatic carcinogenesis. *Pancreatology* 2008; 8: 110–1125.
39. **Parker LA, Porta M, Lumbreras B, et al.** Clinical validity of detecting K-ras mutations for the diagnosis of exocrine pancreatic cancer: a prospective study in a clinically-relevant spectrum of patients. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 229–236.
40. **Kamisawa T, Takuma K, Tabata T, et al.** Long-term follow-up of chronic pancreatitis patients with K-ras mutation in the pancreatic juice. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 174–176.
41. **Krechler T, Jáchymová M, Pavlíková M, et al.** Polymorphism –23HPHl in the promoter of insulin gene and pancreatic cancer: a pilot study. *Neoplasma* 2009; 56: 26–32.
42. **Krechler T, Jáchymová M, Mestek O, et al.** Soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) and polymorphisms of RAGE and glyoxalase I genes in patients with pancreas cancer. *Clin Biochem* 2010; 43: 882–886.
43. **Krechler T, Zeman M, Vecka M, et al.** Leptin and adiponectin in pancreatic cancer: connection with diabetes mellitus. *Neoplasma* 2011; 58: 58–64.
44. **Mansfield JC, Griffin SM, Wadehra V, Matthewson K.** A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. *GUT* 1997; 40: 671–677.
45. **Jallwala J, Fogel EL, Herman S, et al.** Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 383–390.
46. **Macken E, Drijkoningen M, Van Aken E, Van Steenberghe W.** Brush cytology of ductal strictures during ERCP. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63: 254–259.
47. **Harewood GC, Wiersems LM, Halling AC, et al.** Influence of EUS training and pathology interpretation of accuracy of EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 669–673.
48. **Raut CP, Braun AM, Staerkel GA, et al.** Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound – guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 118–126.
49. **O’Toole D, Palazzo L, Arotcarena R, et al.** Assessment of complications of EUS – guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 470–474.
50. **Wilson JL, Kalade A, Prasat S, et al.** Diagnosis of solid pancreatic masses by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Intern Med J* 2009; 39: 32–37.
51. **Kliment M., Urban O., Cegan M. et al.** Endoscopic ultrasound – guided fine needle aspiration of pancreatic masses: the utility and impact on management of patients. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1372–1379.
52. **Qian X, Hecht JL.** Pancreatic fine needle aspiration. A comparison of computed tomographic and endoscopic ultrasonographic guidance. *Acta Cytol* 2003; 47: 723–726.
53. **Mallery JS, Centano BA, Hahn PF, et al.** Pancreatic tissue sampling guided by EUS, CT/US, and surgery: a comparison of sensitivity and specificity. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 218–224.
54. **Chang KJ, Nguyen P, Ericsson RA, et al.** The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 387–393.
55. **Michl P, Oauls S, Gross TM.** Evidence-based diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 120: 227–251.

Práce podpořena grantem IGA MZ ČR NS9769-4.



ZÁKLADY VNITŘNÍHO LÉKAŘSTVÍ

Aleš Žák, Jan Petrášek et al.

Praha: Galén, 2011, 523 s. – První vydání,

ISBN: 978-80-7262-697-7

Cena: 1200 Kč

Formát: 195 x 280 mm, vázané, dvoubarevně

Kniha *Základy vnitřního lékařství* je v pořadí již čtvrtou učebnicí vnitřního lékařství, kterou nakladatelství Galén vydává. Je určena především pro pregraduální vzdělávání a primárně pak pro studenty zubního lékařství. Autorský kolektiv, vedený prof. MUDr. Alešem Žákem, DrSc., a prof. MUDr. Janem Petráškem, DrSc., zvolil úsporný styl psaní, přesto je zachován velký informační objem charakteristický pro publikace většího rozsahu. Rukopis učebnice recenzovali prof. MUDr. Richard

Češka, CSc., a prof. MUDr. Karel Horký, DrSc.

Kniha má tři hlavní oddíly: svým zpracováním zcela originální obecná část sumarizuje základní informace o příčinách nemocí, jejich anatomických a funkčních změnách, možnosti jejich diagnostiky a léčby; ve speciální části jsou probrána onemocnění jednotlivých interních oborů, zakončená informacemi o jejich významu pro stomatologického nemocného; zvláštní kapitoly jsou věnovány některým interdisciplinárním tématům. Podrobný rejstřík a promyšlená grafická úprava umožňují rychlou orientaci při hledání akutních stavů.

Ačkoli je tato kniha určena zvláště studentům (ale také lékařům a pedagogům) zubního lékařství, najdou v ní řadu cenných, nových a aktuálních informací i lékaři neinterních oborů.

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 název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

Pooperační rekurence Crohnovy nemoci*

Karel Lukáš

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

SOUHRN

Pooperační rekurence Crohnovy choroby střeva je charakterizována objektivním nálezem definovaným endoskopicky, radiologicky nebo patologicky. Nové léze jsou prokazovány endoskopicky v neoterminálním ileu během týdnů až měsíců po ileální resekcí a ileocolické anastomóze. Rizikovými faktory jsou kouření, bakteriální flóra, faktory zevního prostředí, imunitní reakce a genetické odchylky. Imunomodulační látky nebo biologická agens jsou v profylaxi pooperační rekurence účinné.

Klíčová slova: Crohnova nemoc, rekurence, azathioprin, biologická agens.

SUMMARY

Lukáš K. Postoperative recurrence of Crohn's disease

Postoperative recurrence of Crohn's disease of the bowel is the appearance of objective signs – defined endoscopically, radiologically or pathologically. New lesion can be visualized endoscopically within weeks to months after ileal resection and ileocolonic anastomosis in the neoterminal ileum. Risk factors are smoking, bacterial flora, environmental factors, immune response and genetic variants. Immunomodulators or biological agents are effective in the prophylaxis of postoperative recurrence.

Key words: Crohn's disease, recurrence, azathioprin, biological agents.

Lu.

Čas Lék čes 2011; 150: 594–598

*Předneseno dne 18. 5. 2011 na pravidelném sympóziu Gastroenterologického oddělení IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN Praha o idiopatických střevních zánětech na téma „Remise a riziko relapsu a rekurence u idiopatických střevních zánětů“

ÚVOD

Nejčastější oblastí postiženou Crohnovou nemocí (CN) je ileum, cékum a přilehlá část vzestupného tračníku. Nejčastější resekovanou oblastí CN je distální ileum a cékum (1). Vzhledem k tomu, že neznáme etiologii idiopatických střevních zánětů, je v současnosti definitivním cílem jejich léčby udržení remise (2, 3). V klinice jde v první řadě o odstranění symptomů (2), což ale nemusí být spojeno s aktivitou nemoci a střevním zánětem a s endoskopickým nálezem.

CN je chronický zánět, který často vyžaduje chirurgickou intervenci, nejčastěji resekcí střeva. Důvodem je refrakterní aktivita nebo komplikace, ke kterým řadíme stenózu, absces, píštěl, malignitu a z akutních stavů krvácení a toxické megakolon.

DEFINICE

Recurrans (-entis) v latině znamená zpětný, zpět vedoucí, zpáteční, návratný (4).

Rekurence CN je přítomnost nové objektivně zjištěné střevní léze CN po radikální nebo kurativní resekcí.

Resekce radikální (též kurativní) je kompletní excize s odstraněním celého postiženého úseku a lymfatických uzlin, s dostatečnou délkou od makroskopicky normálního okraje na

obou koncích nemocného segmentu. Jako dostatečná délka od okrajů nemocného segmentu je počítáno 5–15 cm.

Jako **segmentální resekcce** je označováno odstranění segmentu postiženého CN. Současně je definována i **bypassová operace** jako taková, která odvede fekální tok z nemocného segmentu pro zhojení zánětu v dysfunkčním střevě (5).

Relapsem se rozumí obnovený výskyt symptomů (6), kdežto, jak bylo již výše řečeno, je rekurence obnovený výskyt lézí po chirurgické resekcí.

Pooperační rekurence je popisována jako:

1. **Morfologická**, což jsou nové léze prokázané vyšetřovacími technikami. Bezpečněji ji prokáže endoskopie než radiodiagnostika (7).

2. **Endoskopická**, kdy je endoskopicky prokázán výskyt nových slizničních lézí v neoterminálním ileu časně po chirurgické resekcí (7). Nejčastěji jde o aftoidní léze, které vznikají disruptcí kapilární bazální membrány s hemoragiemi a s průnikem fibrinogenu do okolní lamina propria a s vyprázdněním do střevního lumen (8).

3. **Klinická** je rekurence zhodnocená konvenčními indexy aktivity, jako např. CDAI. Do 5 let se objeví u 17–55 % operovaných, do 10 let u 32–76 % operovaných a do 20 let u 72–73 % operovaných (9).

4. **Chirurgická** je stav, kdy pacient potřebuje reoperaci. Do 5 let nastane tato potřeba u 11–32 % nemocných, do 10 let u 20–44 % nemocných a do 20 let u 46–55 % nemocných (9).

VÝSKYT

V průběhu života potřebuje 80 % pacientů s CN střevní resekcí (10). Ale resekcí chirurgický zásah není při CN definitivně kurativní a nemoc často rekuruje buď v oblasti anastomózy, nebo proximálněji (7).

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Karel Lukáš, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: klukas@vfn.cz

Po kompletní resekci postižené oblasti se znovu objeví endoskopický nálezn u 70–90 % pacientů do 1 roku po operaci, ale jen 10–20 % z nich je symptomatických! Symptomy se mohou projevit později (1, 3).

PATOFYZIOLOGIE

Patofyziologie pooperační rekurence je neznámá a je zcela nepředvídatelná. Předpokládá se, že je pravděpodobně stejná jako u CN před operací (11). Roli patrně hrají:

1. **Bakteriální flóra**, která se dostává do tenkého střeva při ztrátě ileocékální chlopně, dochází k alteraci slizniční bariéry a pravděpodobná je nerovnováha mezi komenzálními a patogenními bakteriemi. Je zvažováno, zda určité patogenní bakterie mají vliv na rekurenci.

2. **Faktory zevního prostředí**, kam je řazeno v první řadě kouření, dále léky (zejména nesteroidní antirevmatika a orální antikonceptiva), hygiena a dieta. Příkladem velkého obratu je výměna prostředí při změně pobytu, např. při přestěhování z chladného do teplého klimatu, kdy hraje roli přijetí jiných hygienických pravidel, změna stravovacích zvyklostí a dokonce výměna některých léků (11).

Kouření cigaret zdvojnásobuje riziko rekurence a je nejen rizikovým faktorem rozvoje CN, ale má vliv i na aktivitu nemoci po resekci (12). Kouření je zvýšeně rizikové u žen (13). Ale dle další studie je riziko u obou pohlaví stejné. Za 1 rok se projevívá rekurence makroskopických lézí v neoileu u 70 % kuřáků, u 35 % nekuřáků a u 27 % exkuřáků (14). Ukončení kouření je považováno za velmi užitečný faktor v léčbě.

3. **Imunitní odpověď** je porušena při změně rovnováhy mezi pro- a protizánětlivými faktory, je zřejmě porušena obrana proti luminálním patogenům a může být abnormálně aktivní lokální imunitní odpověď na faktory dietní a na komenzální mikrobiální agens. Zatím bylo věnováno málo pozornosti sérologickým markerům, které mohou predikovat pooperační rekurenci (11).

4. **Genetika** prokazuje zvýšený výskyt ISZ u kavkazské rasy a u Aškenáziů, je zjišťována familární agregace, zvýšení výskytu nemoci u monozygotních dvojčat ve srovnání s dizygotními a spojení CN se členem 15. (NOD2/CARD15) genu. Identifikace genových variant může být klinicky užitečná k identifikaci podskupin pacientů s CN, kteří mají těžké onemocnění a vysoké riziko pooperační rekurence (11). Gen NOD2/CARD15 má důležitou roli v náchylnosti ke CN, je spojen s ileální lokalizací, strikturami a s větším rizikem pooperační rekurence (15).

Kombinace genetických a sérologických bakteriálních markerů by mohla v budoucnu predikovat pooperační rekurenci nemoci (11).

5. **Fenotyp nemoci** hraje důležitou roli v rekurenci. S vyšší pooperační rekurencí mohou být spojeny časný začátek nemoci a CN v rodinné anamnéze. S vyšší pooperační rekurencí jsou spojeny předoperační aktivita nemoci a lokalizace nemoci v době diagnózy. Je-li při rekurenci zapotřebí reoperace, je na tom hůře pacient, který má CN zasažen jen tračník než pacient s izolovaným postižením tenkého střeva nebo s kombinovaným postižením ilea a tračníku. Je-li zasaženo CN jejunum, je zde vyšší riziko časnější rekurence ve srovnání s postižením ileocékálním.

S vyšší pooperační rekurencí mohou být spojeny časný začátek nemoci a CN vyskytující se v rodinné anamnéze.

S vyšší pooperační rekurencí jsou spojeny předoperační aktivita nemoci a lokalizace nemoci v době diagnózy.

Je-li při rekurenci zapotřebí reoperace, je na tom hůře pacient, který má zasažen jen tračník než pacient s izolovaným postižením tenkého střeva nebo s kombinovanou nemocí v ileu a tračníku. Postižení jejunum má vyšší riziko časnější rekurence ve srovnání s postižením ileocékálním.

CN horní části trávicího traktu je nejdůležitějším prediktorem rekurence! Perforující nemoc je spojena s rychlou a agre-

sivní pooperační rekurencí. Reoperace je u pacientů, kteří byli poprvé operováni pro nemoc perforující, časnější ve srovnání s poprvé operovanými pro nemoc ne-perforující (7).

6. **Operační výkon**. V pooperační rekurenci hraje roli i operační výkon. Side-to-side ileokolická anastomóza staplerem je spojena s menším rizikem rekurence (24 %) než anastomóza provedená klasickým způsobem (57 %) (1, 16).

Ileokolická anastomóza je chráněna proximální ileostomií, protože proud stolice nedráždí, léze jsou pak jen výjimečně (17).

Délka resekovaného úseku není predisponujícím faktorem pooperační rekurence. V okamžiku operace je rozhodující postižení makroskopické! Předpokládá se, že lokální ischemické poškození v místě resekce by mohlo zvyšovat rekurenci (7).

Endoskopická rekurence se vyskytuje ve 42,5 % u end-to-end anastomózy a ve 37,9 % u side-to-side anastomózy. Symptomatická rekurence se vyskytuje u 21,9 % u end-to-end anastomózy a u 22,7 % u side-to-side anastomózy. Z těchto prací vyplývá, že technika anastomózy neovlivní pooperační rekurenci (9, 18). Ale dle jiné práce je typ anastomózy rozhodující, protože anastomóza end-to-end má jen polovinu pooperačních rekurencí proti ostatním typům anastomózy (7).

Laparoskopický výkon je výhodnější, protože nezanechává jizvu, je méně bolestivý, umožňuje dřívější příjem potravy po operaci a je důvodem kratšího pobytu v nemocnici. Ale dlouhodobé výsledky ukazují, že není rozdíl ve výskytu rekurence pooperační mezi operací laparoskopickou a klasickou. Protože nízká rekurence je dána agresivním užitím chemoprolaxe (7, 19).

7. **Léčba ve vztahu k chirurgickému výkonu**. Přerušení léčby thiopuriny při chirurgickém výkonu je predikujícím faktorem klinické rekurence. Pacient užívající thiopuriny má pokračovat v léčbě i po operaci, protože azathioprin může vést ke hojení a zlepšení endoskopického nálezu u většiny pacientů s postoperační rekurencí (20).

8. **Histologické faktory**. Myenterická plexitida v okraji resekovaného úseku může predikovat pooperační rekurenci (21). Pacienti s myenterickou plexitidou v proximální části resekovaného úseku mají signifikantně vyšší výskyt endoskopické pooperační rekurence po chirurgickém výkonu. Tíže plexitidy koreluje s tíží endoskopické rekurence (22).

Faktory s možným vlivem na pooperační rekurenci jsou uvedeny v tabulce 1.

Tab. 1. Faktory s možným vlivem na pooperační rekurenci

• kouření
• genetické faktory
• věk – v začátku nemoci
• CN v rodinné anamnéze
• lokalizace
• trvání nemoci před operací
• postižení okrajů v resekovaném úseku
• indikace pro chirurgický výkon
• délka resekovaného úseku
• anastomotická technika
• histologický nálezn

DIAGNÓZA

Stanovení diagnózy rekurence se děje pomocí: 1. kliniky; 2. endoskopického vyšetření – kolonoskopie s ileoskopií distálního ilea pomocí Rutgeersovy klasifikace – kdy tíže slizničních lézí koreluje s rozvojem klinické rekurence

v ileu, resp. v tračniku (tab. 2 a 3); 3. histologie (je doporučováno vyšetření peroperační); 4. radiodiagnostika (enteroklyza, enterografie – klasické vyšetření pomocí barya, počítačová tomografie, magnetická rezonance); 5. kapslová enteroskopie – detekuje slizniční léze v 60–70 % do 1 roku po operaci; 6. leukocytární scan má nízkou specifictu; 7. z markerů zánětu jsou nejcitlivější markery ve stolici, mé-

Tab. 2. Detekce lézí při ileokoloskopii a členění dle Rutgeertsova endoskopického indexu rekurence v ileu (23)

i0 žádné léze
i1 < 5 aftózních lézí (5 mm)
i2 > 5 aftózních lézí s normální sliznicí v okolí nebo
• přeskočené úseky nebo
• velké léze nebo
• splyvající léze < 1 cm od ileokolonické anastomózy
i3 difuzní aftózní ileitida s difuzním zánětem sliznice ➔ „těžká rekurence“
i4 difuzní zánět s velkými vředy, nepravidelnosti a/nebo se zúžením ➔ „těžká rekurence“

Tab. 3. Detekce lézí při kolonoskopii a členění (stupně endoskopické rekurence) dle endoskopického indexu rekurence v tračniku (24)

c0 žádné makroskopické léze
c1 < 5 aftózních nebo povrchových ulcerací v segmentu* nebo
• výrazný erytém nebo
• edém bez ulcerací
c2 > 5 aftózních nebo povrchových ulcerací v segmentu a postižený nejméně 1 segment tračniku
c3 hluboké ulcerace postihující < než 10 % povrchu přilehlého tračniku a
• < než 5 hlubokých ulcerací na každý segment tračniku
c4 hluboké ulcerace postihující > než 10 % povrchu tračniku nebo
• > než 5 hlubokých ulcerací v segmentu tračniku nebo
• přítomnost striktury

*cécum a vzestupný tračník, příčný tračník, tračník sestupný a sigmoidum, rektum

ně významně v séru (CRP) a nejméně klasická klasifikace CDAI; 8. Poslední možností stanovení rekurence je její zjištění peroperačně.

Diferenciální diagnóza

Je nutné si uvědomit, že ileocékální resekcí může být spojena s rozvojem břišních příznaků (zejména průjmem a křečemi v břiše), způsobenými sekundárně, tj. 1. malabsorpcí žlučových solí; 2. bakteriálním přerůstáním a 3. syndromem krátkého střeva. Při nich nejsou zjišťovány výrazné známky aktivity (je nízký CDAI a nízké CRP).

Sledování pooperační – detekce rekurence

Kolonoskopie je nejlepší možností pro zhodnocení slizniční rekurence CN v oblasti ileokolonické a v neotermínálním ileu (1).

Prevence rekurence

Prevence rekurence po střevní resekcí je hlavním cílem v léčbě CN v této fázi onemocnění. Protože po kompletní resekcí se endoskopické léze objeví do 1 roku u 70–90 % opeřovaných, ale jen 10–20 % má příznaky (3). Radikální resekcí Crohnovy nemoci není prevencí rekurence (25)!

Ovlivnitelnými faktory pooperační rekurence jsou: kouření, hygiena (při nedostatečné hygieně dochází ke změně střevní mikroflóry), léky (zejména nesteroidní antiflogistika a pravděpodobně kontrakceptiva), dieta a změna geografické lokality (za horší možnost je považována změna ze studeného do teplého klimatu, se kterou jde někdy ruku v ruce změna hygienických návyků a změna stravování (11).

Dlouhodobá aplikace udržovací léčby je profylaxií vzplanutí, a tím i možných následných operací. Dlouhodobá léčba je nutná, protože CN je chronický stav s různě dlouhými relapsy. Valná většina pacientů má do 5–10 let od stanovení diagnózy komplikace penetrující nebo stenózuující, proto musí být udržovací léčba podávána již od stanovení diagnózy. Je známo, že časné zavedení dlouhodobé udržovací léčby je prospěšné jak pro pacienty dětské, tak dospělé (7, 26, 27).

V preventivní dlouhodobé léčbě nebyla prokázána účinnost při podávání budesonidu (1, 28, 29), kortikosteroidů (5), interleukinu 10 (30), probiotik (24), kombinace probiotik s prebiotiky (31) a rybího oleje (5).

Léky podávané v prevenci pooperační rekurence

Mesalazin je považován za bezpečně prospěšný, bez rizikových faktorů (7). Dle jiných názorů má mesalazin jen „marginální prospěch“ a je „podáván tam, kde není očekávána rekurence“, zejména u pacientů s klasifikací „i1-i2“ (5). Práce z roku 1997 (32) dokonce dle metaanalýzy tehdy dostupných studií ukazuje, že 5-ASA redukuje pooperační rekurenci jen o 13 %. Rozumná je úvaha, že účinnost ASA není jednotně prokázána, což je dáno heterogenitou designu studií, různými preparáty a dávkami (1).

Nitroimidazolová antibiotika (metronidazol, ornidazol). Při jejich podávání se u poloviny pacientů rozvinou vedlejší účinky léků, a nejsou proto považována za vhodná k monoterapii k prevenci. Neměla by být podávána po operaci déle jak 3 měsíce (7). Jsou doporučována k aplikaci po operaci u rizikových pacientů, jak již bylo řečeno – ne déle než 3 měsíce (33). Vhodná je jejich kombinace s azathioprinem, při níž dojde k rekurenci do 1 roku po operaci „jen“ u 44 % pacientů, proti 69 % rekurencí při aplikaci metronidazolu samotného (34).

Thiopuriny (azathioprin, 6-merkaptopurin). Nízká dávka azathioprinu nemá převahu nad mesalazinem v dávce 3 g/den. Thiopuriny, zejména v kombinaci s metronidazolem jsou účinné zejména po druhé resekcí a mají synergický účinek s ukončením kouření. Doporučováno je jejich podávání po operaci u vysoce rizikových pacientů (kuřáci, druhá resekcí, penetrující nemoc) (7, 34, 35). Synergický účinek mají thiopuriny se současným ukončením kouření, což sníží riziko chirurgické rekurence, a tím i reoperace (36).

Kortikosteroidy a imunosupresiva v perioperačním užití. U pacientů s ISZ, kteří podstupují elektivní výkon, je perioperační užití kortikosteroidů spojeno se zvýšeným rizikem pooperačních infekčních komplikací. Užití samotného azathioprinu/6-merkaptopurinu nebo kombinace azathioprinu s kortikosteroidy není spojeno se zvýšeným výskytem pooperačních infekčních komplikací (37).

Třetina expertů považuje léčbu kortikosteroidy za rizikový faktor pooperačních komplikací. Nekontrolované retrospektivní studie ukazují, že pacienti užívající > 20 mg prednisolonu po dobu delší než 6 týdnů mají zvýšené riziko pooperační komplikace (38).

Enterální výživa

Enterální výživa indukuje remisi u více jak 50 % pacientů s aktivní CN (39). Pro „nutričně oslabené“ nemocné s velkou ztrátou na váze (> 10 % za 3 měsíce) je prospěšná etapa předoperační nutriční podpory (38).

Biologická léčba

Biologická léčba je kandidátem nové terapie pooperační rekurence, ale zatím chybí velké kontrolované studie (40). Dle „Doporučení American College of Rheumatology“ by tzv. biologické léky neměly být používány 1 týden před a 1 týden po operaci, a to s ohledem na jednotlivá biologická agens a ohledem na chirurgické infekční riziko (41). Dle konsenzu ECCO není shoda mezi experty, jaká je optimální doba mezi léčbou anti-TNF- α a břišním chirurgickým výkonem, je „zvažován 1 měsíc“ (38).

Praktický přístup v prevenci pooperační rekurence

Za léky účinné v udržení remise CN jsou považovány thiopuriny (azathioprin) (42), infliximab (43) a adalimumab (44).

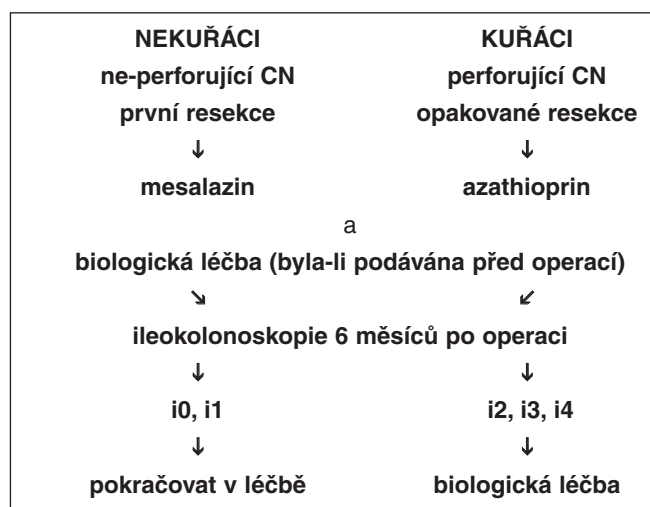
Ve skutečnosti je v praxi v prevenci pooperační rekurence podáván často jako lék první linie mesalazin, a to navzdory kontroverzním názorům na účinnost. Jako lék druhé linie jsou aplikována imunosupresiva. Dostávají je pacienti s vysokým rizikem rekurence, pacienti s těžkými symptomy nebo ti, u kte-

řích jsou nalezeny časně léze v neoterminálním ileu. Biologická léčba na široké uplatnění čeká, zatím chybí kontrolované studie (40). Jeden z algoritmů léčby pooperační rekurence založený převážně na sledování endoskopického nálezu ukazuje obrázek 1 (5, 18, 45).

Nejlepší léčba pacientů operovaných pro CN je v současnosti neznámá a zůstává založena na subjektivních znalostech. Klinik musí rozvážit, jak pokračovat. Bez léčby – u pacientů s velmi nízkým rizikem rekurence, podáváním imunomodulancí – u pacientů se středním rizikem rekurence, anti-TNF- α – u nemocných s vysokým rizikem rekurence? Každá léčebná strategie vyžaduje kolonoskopii v odstupu 6–12 měsíců po operaci k identifikaci rekurence (46). Postup u pacientů s pooperačním rizikem rekurence je znázorněn na obrázku 2 (45, 46).

ZÁVĚR

Jako rekurence Crohnovy nemoci je hodnocena přítomnost nové objektivně zjištěné střevní léze Crohnovy nemoci po radikální nebo kurativní resekcí. Radikální resekcí je kompletní excize s odstraněním celého postiženého úseku a lymfatických uzlin, s dostatečnou délkou od makroskopicky normálního okraje na obou koncích nemocného segmentu. Pooperační rekurence je popisována jako morfologická, endoskopická, klinická a chirurgická. Po kompletní resekcí postižené oblasti se znovu objeví endoskopický nálezu u 70–90 % pacientů do 1 roku po operaci, ale jen 10–20 % z nich je symptomatických. V patofyziologii pooperační roli pravděpodobně hrají důležitou roli bakteriální flóra, faktory zevního prostředí i faktory genetické a imunitní odpověď. Důležitý je fenotyp nemoci (oblast postižení) a operační výkon. Prevence rekurence po střevní resekcí je při současných znalostech hlavním účelem v léčbě Crohnovy nemoci v této fázi onemocnění. Jako lék první linie je podáván často u „lehké formy“ Crohnovy nemoci mesalazin. Ale za léky účinné v udržení remise CN jsou považovány thiopuriny, infliximab a adalimumab. Zůstává zásadní názor, že každá léčebná pooperační strategie vyžaduje kolonoskopii v odstupu 6–12 měsíců po operaci k identifikaci rekurence.



Obr. 1. Algoritmus léčby pooperační rekurence založený zejména na endoskopickém nálezu v ileu

Zkratky

CDAI – index aktivity Crohnovy nemoci
CN – Crohnova nemoc
CRP – C-reaktivní protein
ISZ – idiopatický střevní zánět



Obr. 2. Postup u pacienta s rizikem pooperační rekurence

LITERATURA

1. **Cho SM, Cho SW, Regueiro M.** Postoperative Management of Crohn Disease. In: Challenges in Inflammatory Bowel Disease. *Med Clin N Amer* 2010; 94(1): 179–188.
2. **Peyrin-Biroulet L, Léman M.** Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(8): 870–879.
3. **Prantera C, Scribano ML.** Which Type of Treatment Is Advisable in the Prevention of Recurrence After Surgery in Crohn's Disease? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14 (S2): S277–S278.
4. **Valach V, Kábrt J.** Lékařský slovník. Praha: SZN 1961; 402.
5. **Rutgeerts P.** Review article: recurrence of Crohn's disease after surgery – the need for treatment of new lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(Suppl 3): 29–32.
6. **Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al.** European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definition and diagnosis. *Gut* 2006; 55(Suppl 1): i1–i15.
7. **Nos P, Domènech E.** Postoperative Crohn's disease recurrence: A practical approach. *World J Gastroenterol* 2008; 14(36): 5540–5548.
8. **Sankey EA, Dhillon AP, Anthony A, et al.** Early mucosal changes in Crohn's disease. *Gut* 1993; 34: 375–381.
9. **Yamamoto T.** Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3971–3979.
10. **Caprilli R, Gassul MA, Escher JC, et al.** European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: a special situations. *Gut* 2006; 55(Suppl 1): i36–i58.
11. **Ahmed T, Rieder F, Fiocchi C, Achkar JP.** Pathogenesis of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Gut* 2011; 60(4): 553–562.
12. **Lindberg E, Jarnerot G, Huidfeldt B.** Smoking in Crohn's disease: effects on localisation and clinical course. *Gut* 1992; 33: 779–782.
13. **Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G.** Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 1123–1128.
14. **Breuer-Katschinski BD, Holländer N, Goebell H.** Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(3): 225–228.
15. **Alvarez-Lobos M, Arostegui JI, Sans M, et al.** Crohn's disease patients carrying NOD2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg* 2005; 242(5): 693–700.
16. **Munoz-Juarez M, Yamamoto T, Wolf BG, et al.** Wide-lumen stapled anastomosis vs. conventional end-to-end anastomosis in the treatment of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 20–25.
17. **Rutgeerts P, Geboes K, Peeters M, Hiele M, et al.** Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet* 1991; 338: 771–774.
18. **Yamamoto T.** Prevention of recurrence after surgery for Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16(43): 5405–5410.
19. **Lowney JK, Dietz DW, Birnbaum EH, Kodner IJ, Mutch MG, Fleshman JW.** Is there any difference in recurrence rates in laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease compared with conventional surgery? *Dis Col Rectum* 2006; 49: 58–63.
20. **D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Penninckx F, Rutgeerts P.** Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 1475–1481.
21. **Fazio WW, Marchetti F, Church M, et al.** Effects of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. *Ann Surg* 1996; 224: 563–573.
22. **Ferrante M, deHertog G, Hlavaty T, et al.** The value of myenteric plexitis to predict early postoperative Crohn's disease recurrence. *Gastroenterology* 2006; 130: 1595–1606.
23. **Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M.** Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956–963.
24. **Marteau P, Lemann M, Seksip P, et al.** Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 842–847.
25. **Williams RG, Wong WD, Rothenberg DA, Goldberg SM.** Recurrence of Crohn's disease after resection. *Brit J Surg* 1991; 78(1): 10–19.
26. **Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F.** A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895–902.
27. **D'Haens, Baert F, van Assche G, et al.** Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease. *Lancet* 2008; 371: 660–667.
28. **Papi C, Luchetti R, Gili L, Montani S, Koch M, Capurso L.** Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a metaanalysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1419–1428.
29. **Hellers G, Löfberg R, Rutgeerts P, et al.** Oral budesonide for prevention of recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease. A one year placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1996; 110: A923.
30. **Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, et al.** Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut* 2001; 49: 42–46.
31. **Chermesh I, Tamir A, Reshef R, et al.** Failure of Synbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 385–389.
32. **Camma C, Giunta M, Rosselli M, et al.** Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a metaanalysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997; 113: 1465–1473.
33. **Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al.** Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995; 108: 1617–1621.
34. **D'Haens, G, Noman M, van Assche G, et al.** Severe postoperative recurrence of Crohn's disease is significantly reduced with combination therapy metronidazole + azathioprine. *J Crohn Colitis (Suppl)* 2007; 1: 4.
35. **Cunningham MF, Docherty NG, Coffey JC, Burke JP, O'Connell PR.** Postsurgical recurrence of ileal Crohn's disease: An update on risk factors and intervention points to a central role for impaired host-microflora homeostasis. *World Journal of Surgery* 2010; 34(7): 1615–1626.
36. **Papay P, Reinisch W, Miehsler W, et al.** Maintenance therapy with azathioprine/6-mercaptopurine in Crohn's disease reduces the risk of re-operation particularly in smokers. *J Crohns Colitis (Suppl)* 2008; 2: 3.
37. **Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR.** Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003; 125(2): 320–327.
38. **Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al.** European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1): 28–62.
39. **Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM.** Enteral nutrition therapy for induction of remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD000542.
40. **Renna S, Orlando A, Orlando R, Cottone M.** Problems related to postoperative clinical relapse and endoscopic recurrence in Crohn's disease. *Recenti Prog Med* 2009; 100(10): 469–478.
41. **Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al.** American College of Rheumatology 2008: Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2008; 59(6): 762–784.
42. **Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR.** Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Rev* 2000; 2: CD000067.
43. **Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al.** Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549.
44. **Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al.** Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232–1239.
45. **Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC.** Interventions for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006873.
46. **Regueiro M.** Management and Prevention of Postoperative Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1583–1590.

Úloha estrogénov v regulácii biologických procesov zapojených do hojenia rán – literárny prehľad

^{1,2}Vlasta Perželová, ¹Martin Slezák, ³Silvia Toporcerová, ^{1,2,4}Peter Gál

¹Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Košice

²Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie, Košice

³Univerzita Pavla Jozefa Šafárika a Univerzitná nemocnica Louisa Pasteura v Košiciach, II. gynekologicko-pôrodná klinika

⁴Univerzita Karlova v Praze, 1. lekárska fakulta, Ústav pro histológiu a embryológiu

*obaja autori prispeli rovnakou mierou

SÚHR

Kedže vo vyspelých krajinách stúpol priemerný vek ženskej populácie, až tretina života žien sa odohráva v post-menopauzálnom období s častým výskytom zhoršeného hojenia rán. Ukázalo sa, že estrogény a estrogénové receptory zohrávajú kľúčovú úlohu v regulácii mnohých procesov zapojených do tkanivovej reparácie a regenerácie. Z dôvodu lepšej orientácie v danej problematike biomedicínskeho výskumu a klinickej praxe bola v tomto prehľadnom článku popísaná úloha estrogénov a ich receptorov v hojení rán.

Kľúčové slová: post-menopauzálna obdobia, starnutie, steroidné hormóny, regenerácia a reparácia tkaniva, zápal.

SUMMARY

Perželová V, Slezák M, Toporcerová S, Gál P. The role of estrogens in regulations of biological processes involved into wound healing – a review

Since the average age of female population in developed countries has increased, women live up to one-third of their life in the post-menopausal period during which altered wound healing frequently occurs. It has been shown that estrogens and estrogen receptors play a key role in the regulation of processes involved in tissue repair and regeneration. Hence, for better orientation in this area of biomedical research and clinical practice the role of estrogens and their receptors in wound healing was described in this review.

Key words: post-menopausal period, aging, steroid hormones, tissue repair and regeneration, inflammation.

Pe.

Čas Lék čes 2011; 150: 599–604

ÚVOD

Vo vyspelých krajinách s kvalitnou zdravotnou starostlivosťou sa zvyšuje priemerný vek populácie, pričom sa v priemere až tretina života ženy odohráva v stave so zníženou sérovou koncentráciou estrogénov (1). U žien v tomto období života dochádza k rozvoju tzv. post-menopauzálnych symptómov, medzi ktoré patrí aj zhoršené hojenie rán (2). V predchádzajúcich štúdiách bolo preukázané, že ženy užívajúce hormonálnu substitučnú terapiu (HST) mali nižšiu incidenciu chronických rán (3, 4), znížené riziko zlomenín, kolorektálneho karcinómu, ako aj nižší výskyt postmenopauzálnych symptómov (5).

Hojenie rán je dynamický proces prebiehajúci v troch základných fázach: zápalová, proliferačná a maturačná. Keratinocyty migrujú cez ranu a vytvárajú bariéru medzi vonkajším a vnútorným prostredím organizmu. Fibroblasty vytvárajú granulačné tkanivo, pričom produkujú a pretvárajú

proteíny extracelulárnej matrix (ECM), zatiaľ čo diferencované myofibroblasty kontrahujú okraje samotnej rany (6). Endotelové bunky tvoria ďalšiu súčasť granulačného tkaniva a vytvárajú nové cievy, ktoré zabezpečujú nutričnú podporu novovznikajúcemu tkanivu (7). Keďže v post-menopauzálnom období sa vyskytuje zhoršené hojenie rán a bunky zapojené do týchto procesov exprimujú estrogénové receptory (8–10), môžeme usudzovať, že aj prostredníctvom týchto receptorov budú reparatívne procesy modulované.

Cieľom tejto prehľadnej práce je zosumarizovať fyziologické mechanizmy účinkov, ktorými estrogény regulujú hojenie rán v snahe pomôcť lepšie sa orientovať v danej oblasti biomedicínskeho výskumu.

ESTROGÉNOVÉ RECEPTORY A MODULÁTORY ESTROGÉNOVÝCH RECEPTOROV

Estrogénové receptory fungujú ako transkripčné faktory, regulujúce génovú expresiu. Existujú dva typy „jadrových“ estrogénových receptorov (ER), ER- α a ER- β . Prvý, ER- α , bol klonovaný v roku 1986 (11). O desať rokov neskôr bol objavený druhý receptor, ER- β (12). Gén pre ER- α bol nájdený na chromozóme číslo 6, zatiaľ čo gén pre ER- β na chromozóme číslo 14. Estrogénom aktivované ER vytvárajú dimér.

ADRESA PRE KOREŠPONDENCIU:

RNDr. Peter Gál
Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s.,
Úsek pre biomedicínsky výskum
Ondavská 8, 040 11 Košice, Slovenská republika
e-mail: pgal@vus.ch.sk

Tab. 1. Vplyv modulátorov estrogénových receptorov na kľúčové molekuly zapojené do regulácie hojenia rán (↑ – stimulácia, ↓ – inhibícia, ? – nie je známe)

	MIF, IL-6, TNF- α	TGF- β 1	MMP	VEGF
estradiol	↓ expresia	↑ expresia	↓ aktivita 2, 9, 13	↑ expresia
raloxifén	↓ expresia	↑ expresia	↑ aktivita 2, 9	↑ expresia
tamoxifén	↓ expresia	↓ expresia	↑ aktivita 2, 9	↓ expresia
genisteín	↓ expresia	↑ expresia	?	↑ expresia

Keďže v mnohých bunkách sa súčasne exprimuje ER- α a ER- β , receptory môžu vytvoriť buď homodimér ($\alpha\alpha$ alebo $\beta\beta$), alebo heterodimér ($\alpha\beta$) (13). Len dva roky po objavení ER- β bol popísaný aj membránový estrogénový receptor G-proteínového typu – GPR30 (14).

Pomer ER- α a ER- β môže hrať dôležitú úlohu v modulačnom účinku estrogénov na fyziologické a patologické deje v organizme (15). Napríklad v kožných fibroblastoch je expresia ER- α približne polovičná v porovnaní s bunkami papily folikulu a tretinová v porovnaní s bunkami pošvy folikulu. Expresia ER- β je nižšia v kožných fibroblastoch o tretinu v porovnaní s bunkami papily folikulu a pošvy folikulu (16). Endogénny estradiol, alebo v terapii bežne používaný neselektívny agonista ER na báze estradiolu má podobnú afinitu k obom jadrovým receptorom (17), a môže teda v závislosti od miesta aplikácie vyvolať rôzne účinky na čo by sa malo prihliadať pri HST.

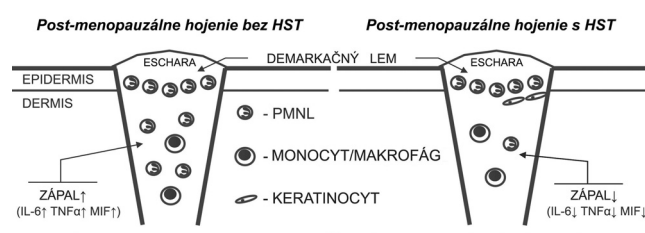
Na druhej strane, selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERM) sú prednostne viazané buď na ER- α , alebo ER- β . Tieto modulátory môžu v rôznych bunkách a tkanivách vyústiť do agonistického, alebo antagonistického efektu (18) (tab. 1). Medzi základné SERM, ktoré majú schopnosť modifikovať funkciu estrogénových receptorov, patria trifenylyletylény (clomifén, tamoxifén a jeho deriváty) a benzotiofény (raloxifén). Napríklad tamoxifén pôsobí v prsnej žľaze ako antagonist, preto sa používa na liečbu prsných nádorov (19). Na druhej strane má tamoxifén agonistický efekt v kostiach, čím pôsobí preventívne proti osteoporóze a je aj parciálnym agonistom v endometriu, kde môže zvyšovať riziko karcinómu maternice. Raloxifén má estrogénne účinky na kosti, sérove lipidy a v prsnej žľaze a endometriu pôsobí ako antagonist estradiolu (20). Najviac študovaný SERM rastlinného pôvodu je fytoestrogén genisteín.

ESTROGÉNY A ZÁPALOVÁ FÁZA HOJENIA

Prvotnou reakciou organizmu na poranenie je zápal, ktorý je kľúčový pre vyčistenie rany a vytvorenie priaznivých podmienok pre nástup ďalších fáz hojenia. V postmenopauzálnom období dochádza k nadmernej infiltrácii rany neutrofilmi, čo je spojené so zvýšenou produkciou elastázy, ktorá degraduje okolité tkanivo (21). Zistilo sa, že estradiol znižuje počet neutrofilov a makrofágov, a tým umožňuje hladký prechod do proliferáčnej fázy hojenia.

Kľúčovou molekulou, prostredníctvom ktorej estrogény modulujú zápalovú fázu hojenia rán, je faktor inhibujúci migráciu makrofágov (MIF) (22). Produkcia tohto cytokínu v postmenopauzálnom období výrazne stúpa (obr. 1). Zistilo sa, že estrogén cestou ER- α potláča expresiu MIF u ovariectomizovaných myší *in vivo*, ako aj v izolovaných peritoneálnych makrofágoch *in vitro* (23).

Podobne ako estradiol, aj raloxifén a tamoxifén tlmia expresiu MIF v ranách (24). Produkciu MIF znižuje aj genisteín, ktorý na rozdiel od estradiolu nie je schopný inhibovať expresiu receptora pre MIF CD74 (25). Okrem inhibície MIF sa zistilo, že genisteín, raloxifén a tamoxifén sú schopné inhibovať aj ďalšie prozápalové cytokíny, medzi ktoré patrí IL-



Obr. 1. Hojenie rán v postmenopauzálnom období je charakteristické zvýšenou zápalovou reakciou organizmu, čo je založené na chýbajúcom inhibičnom efekte estrogénu na kľúčové zápalové faktory ako IL-6, TNF- α a MIF. HST inhibuje expresiu týchto mediátorov, a tým skracuje zápalovú fázu hojenia.

HST – hormonálna substitučná terapia, IL-6 – interleukín 6, MIF – faktor inhibujúci migráciu makrofágov, TNF- α – tumor nekrotizujúci faktor alfa, PMNL – polymorfonukleárny leukocyt

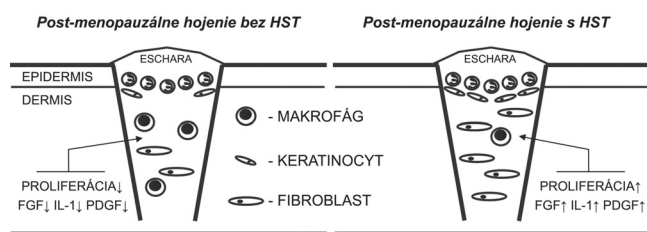
6 a tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF- α) (24, 25) (obr. 1). Avšak na rozdiel od estradiolu je tento protizápalový efekt genisteínu nezávislý od jadrovej signalizácie (25).

Systémové podávanie dehydroepiandrosterónu (DHEA) ovariectomizovaným myšiam vedie k významnému zníženiu počtu neutrofilov a makrofágov. Ukázalo sa, že DHEA podobne ako ostatné (fyto)estrogény znižuje produkciu zápalových cytokínov MIF, TNF- α a IL-6. Tento efekt DHEA je však zablokovaný pri súčasnom podávaní inhibítora aromatázy. Z toho dôvodu možno usudzovať, že DHEA zrychľuje zápalovú fázu hojenia rán prostredníctvom jadrových ER, ale až po konverzii na estrogén (26).

VPLYV ESTROGÉNOV NA REEPITELIZÁCIU

Starnutie je spojené s narušením základných funkcií epidermis ako aj s narušením jej schopnosti regenerácie v prípade poranenia. Zistilo sa, že estrogény majú mitogénny efekt na keratinocyty (27). Najprv sa predpokladalo, že tento stimulačný efekt estrogénu na bunkovú proliferáciu a diferenciáciu je sprostredkovaný up-reguláciou TGF- β 1 (28). Až neskôr sa zistilo, že estrogén zrýchľuje regeneráciu epidermis u ovariectomizovaných myší cestou ER- β (29), ktorý zvyšuje proliferáciu keratinocytov nezávisle od TGF- β 1 (30). Na druhej strane sa ukázalo, že E2 spomaľuje proces reepitelizácie u kastrovaných myších samcoch cestou ER- α (31).

Vzhľadom ku množstvu nežiaducich účinkov klasickej HST (5) sa výskum stále viac začal uberať smerom k terapii využívajúcej SERM. Zistilo sa, že v ranách ovariectomizovaných myší ako tamoxifén, tak aj raloxifén zvyšujú expresiu ER- β a znižujú expresiu ER- α , pričom zrýchľujú epitelizáciu (24). Navyše genisteín bol schopný aktivovať v rane ER- β a zároveň dokonca zvýšiť aj jeho expresiu. Tieto deje pravdepodobne viedli k tomu, že tento fytoestrogén zrýchľil epitelizáciu rán u ovariectomizovaných zvierat ešte výraznejšie ako samotný estradiol (25) alebo raloxifén (32). Z tohto pohľadu je logické, že v Ázii popísaný nižší výskyt chronicky sa hojajúcich rán je pripisovaný vysokému obsahu sóje (obsahujúcej fytoestrogény) v potrave.



Obr. 2. Proliferačná fáza hojenia rán prebieha v post-menopauzálnom období života výrazne spomalene. Charakteristická je znížená expresia viacerých rastových faktorov vrátane FGF, IL-1 a PDGF, čo vedie k inhibícii tvorby granulačného tkaniva. HST je schopná stimulovať hojenie až na úroveň normálneho pre-menopauzálného stavu. HST – hormonálna substitučná terapia, FGF – fibroblastový rastový faktor, IL-1 – interleukín 1, PDGF – rastový faktor odvodený od krvných doštičiek

VPLYV ESTROGÉNOV NA FIBROPLÁZIU

Hojenie v postmenopauzálnom období je charakteristické poklesom proliferácie fibroblastov, syntézy DNA, zníženou depozíciou fibronektínu a kolagénu a zvýšenou aktivitou niektorých proteínáz, čo vedie k spomaleniu tvorby granulačného tkaniva. Estrogén stimuluje makrofágy k zvýšenej expresii rastového faktora fibroblastov (FGF), IL-1 a rastového faktora odvodeného od krvných doštičiek (PDGF) (2), a tým aj tvorbu granulačného tkaniva (obr. 2). Ďalší dôležitý rastový faktor, ktorého produkcia bola u post-menopauzálnych žien znížená a HST opätovne zvýšila jeho tvorbu je TGF- β 1 (28). Podobne bol v hojaciach sa ranách u ovarektomizovaných potkanov po liečbe 17- α etinylestradiolom, raloxifénom a genisteínom pozorovaný vzostup produkcie TGF- β 1 a taktiež transglutaminázy 2 (TG2) (32).

Estrogén síce nezvyšuje proliferáciu fibroblastov (28), zrychľuje však ich migráciu *in vitro* (35). Použitím vysoko selektívnych agonistov ER sa zistilo, že táto stimulácia humánných dermálnych fibroblastov je sprostredkovaná cez ER- α (36). Fytoestrogén genisteín je taktiež významný modulátor migrácie fibroblastov (25). Na druhej strane sa ukázalo, že genisteín inhibuje proliferáciu ľudských fibroblastov z hypertofických jaziev, ale neovplyvňuje na normálne kožné fibroblasty.

Post-menopauzálné ženy užívajúce HST mali výrazne zvýšenú tvorbu kolagénu v porovnaní s neliečenými. Podobný priebeh malo hojenie u ovarektomizovaných myší (28). Okrem estrogénmi sprostredkovanou redukcii infiltrácie tkaniva neutrofilmi, ktoré degradujú ECM (28), sa zistilo, že estrogén priamo stimuluje tvorbu kolagénu fibroblastami (27). Podobne bolo pri modelovaní hojenia *in vivo* množstvo kolagénu I v rane rovnaké v skupine ovarektomizovaných ako aj falošne operovaných potkanov a pri podávaní estradiolu došlo k výraznému zvýšeniu produkcie kolagénu (26, 36).

VPLYV ESTROGÉNOV NA ANGIOGENÉZU

Normálny priebeh angiogenézy je nevyhnutný proces, ktorý zabezpečí dostatočný prísun živín v novovznikajúcom tkanive. Ukázalo sa, že aj v týchto biologických pochodoch zohrávajú estrogény významnú úlohu.

Estrogény modulujú expresiu rastových faktorov stimulujúcich angiogenézu vrátane PDGF (42), TGF- β (28) a najdôležitejšieho faktora VEGF (32). Zistilo sa, že estrogén moduluje expresiu VEGF v závislosti od typu bunky. Za normálnych okolností dermálne fibroblasty, bunky papily ako aj bunky pošvy folikulu v koži produkujú približne rovnaké množstvo VEGF. Po poranení neporušenej vrstvy buniek v kultúre sa zvýši produkcia VEGF vo fibroblastoch a bunkách pošvy folikulu. Avšak na zvýšenie produkcie VEGF bunkami papily je potrebná

stimulácia estradiolom. Naproti tomu v bunkách pošvy folikulu dochádza dokonca k estrogénom indukovanému poklesu expresie VEGF po poranení (16). Podobne sa zistilo, že v kultúre ľudských kožných fibroblastov tamoxifén znižuje expresiu VEGF (43). Na druhej strane 17- α etinylestradiol ako aj raloxifén a genisteín výrazne zvyšujú produkciu VEGF v hojaciach sa ranách u ovarektomizovaných potkanov (32).

Okrem modulácie rastových faktorov môžu byť endotelové bunky ovplyvnené estrogénmi aj priamo (44). V tomto kontexte sa potvrdilo, že estradiol zvyšuje lepivosť endotelových buniek na laminín, kolagén a fibronektín. Navyše bunky stimulované estrogénom migrujú výrazne rýchlejšie v porovnaní s kontrolou. V prípade, že sú endotelové bunky pestované na matrigély, zvýši sa ich schopnosť vytvárať kapiláram podobné štruktúry. Všetky tieto efekty sú zablokované pridaním antagonistu ER do kultivačného média čo poukazuje na jadrovú signalizáciu (45).

VPLYV ESTROGÉNOV NA PROTEÍNÁZY ZAPOJENÉ DO PRESTAVBY ECM

Matrixové metaloproteinázy (MMP) patria do skupiny endopeptidáz, ktoré hrajú významnú úlohu pri degradácii a prestavbe komponentov ECM. Zistilo sa, že u starších jedincov dochádza k vzostupu aktivity MMP-2 a -9 a k poklesu expresie tkanivových inhibítorov MMP (TIMP) (38). Táto nerovnováha medzi aktivitou MMP a TIMP neumožňuje vyvážený priebeh medzi degradáciou a syntézou ECM.

Liečba ovarektomizovaných potkanov estrogénom viedla k zníženiu gelatolytickej aktivity MMP-2 a -9 (39). Na druhej strane pri aplikácii genisteínu spolu s antagonistom ER došlo k zvýšenej produkcii MMP-2 a -9 a taktiež sa v rane zvýšil počet buniek exprimujúcich MMP-9 (25). Z toho vyplýva, že tento fytoestrogén dokáže modulovať expresiu MMP aj mimo jadrovej signalizácie.

Ukázalo sa, že u ovarektomizovaných potkanov, ktoré boli liečené estrogénom, došlo k poklesu kolagenolytickej aktivity MMP. Znížená expresia a aktivita MMP-8 a MMP-13 viedli k inhibícii kolagenolýzy a obnoveniu kolagénu v rane (36). Prevalu novotvorby ECM nad jej degradáciou umožnilo estrogénom indukované stimulovanie expresie TIMP fibroblastami (40). Navyše sa ukázalo, že u estrogén deficitných myší dochádza k zvýšenej aktivite MMP-13 v koži, pričom aktivita TIMP nie je zmenená. Podaním estradiolu dochádza k poklesu aktivity MMP-13 (41). Navyše bolo zistené, že podávanie estradiolu kastrovaným samcom myší vedie k vytvoreniu nerovnováhy medzi degradáciou a produkciou ECM (31). Z týchto výsledkov vyplýva, že estrogén môže byť považovaný za výrazný modulátor prestavby ECM.

VPLYV ESTROGÉNOV NA KONTRAKCIU RÁN

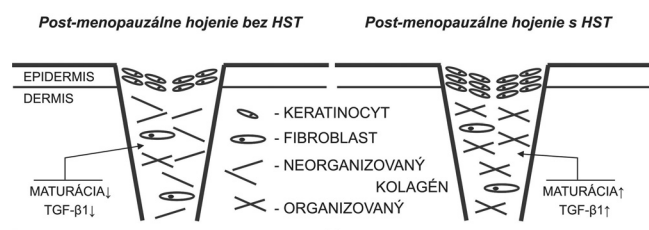
Myofibroblastami indukovaná kontrakcia rany je kľúčová pre optimálny priebeh hojenia a redukcii výslednej jazvy.

Ukázalo sa, že estradiol, agonista ER- α a agonista ER- β inhibujú kontrakciu kolagénového disku *in vitro*. Navyše sa pri porovnávaní rán normálnych a ER- α a ER- β transgenných myší našli približne rovnaké počty myofibroblastov (31). Z toho vyplýva, že samotná konverzia fibroblastov na myofibroblasty pravdepodobne nie je nevyhnutná pre estrogénmi indukované zmenšenie plochy rany (6). Na druhej strane sme v našej predchádzajúcej práci potvrdili, že ovarektomizované potkany majú výrazne menej myofibroblastov v rane v porovnaní s kontrolou a taktiež, že diferenciácia fibroblastov na myofibroblasty je sprostredkovaná cez ER- α (37).

Okrem toho sa ukázalo, že systémové podávanie DHEA ovarektomizovaným myšiam, taktiež vedie k významnému zmenšeniu plochy rany (26).

VPLYV ESTROGÉNOV NA MATURAČNÚ FÁZU HOJENIA

U ovariectomizovaných potkanov a rovnako aj u zdravých postmenopauzálnych žien síce prebieha hojenie pomalšie, na konci však má lepší kozmetický efekt (28). S týmto dejom súvisí pokles koncentrácie TGF- β 1 (28), ktorý je po liečbe rôznymi estrogénmi vrátane estradiolu, 17- α etinylestradiolu, raloxifénu a genisteínu opätovne stimulovaný (32) (obr. 3). Ukázalo sa, že neutralizovanie TGF- β 1 vedie k lepšiemu kozmetickému efektu jazvy (46). Z toho vyplýva, že HST môže mať negatívny vplyv na výsledný vzhľad jazvy, keďže vráti proces hojenia do „pôvodného“ pre-menopauzálného stavu.



Obr. 3. Maturačná fáza hojenia rán v postmenopauzálnom období života je charakteristická poklesom expresie TGF- β 1, čo vedie k nižšej depozícii a organizácii kolagénu. Navyše dochádza aj k tvorbe tenšej epidermis. Hojenie rán po HST je stimulované k normálnemu priebehu.

HST – hormonálna substitučná terapia, TGF- β 1 – transformujúci rastový faktor beta 1

Na základe týchto pozorovaní sa naskytla otázka, či by bolo možné modulátorom ER zlepšiť výsledný vzhľad jazvy. Keďže sa potvrdilo, že tamoxifén znižuje expresiu TGF- β 1 vo fibroblastoch izolovaných z keloidnej jazvy (47), bolo logické realizovať klinickú štúdiu na pacientoch oboch pohlaví s predchádzajúcim výskytom hypertrofičných jaziev. Zistilo sa, že tamoxifén funguje ako prevencia proti tvorbe keloidnej jazvy (48). Tento SERM znižuje vo fibroblastoch sekreciu FGF, VEGF a len mierne znižuje produkciu TGF- β (42). Z tohto pohľadu je možné dosiahnuť zlepšenie estetického výsledku jazvy na úkor mierneho predĺženia doby hojenia.

VPLYV ESTROGÉNOV NA PEVNOSŤ RÁN

Pre celkový priebeh hojenia je dôležitá aj pevnosť rán. Surtúry môžu byť odstránené až vtedy, keď má rana dostatočnú pevnosť (49). V rozsiahlej klinickej štúdii sa zistilo, že lokálna aplikácia estrogénu u starších postmenopauzálnych žien vedie k výraznému zvýšeniu pevnosti rán po 80 dňoch hojenia a k miernemu zvýšeniu pevnosti rán u mužov rovnakého veku (27). Podobne počas skoršej maturačnej fázy bola u ovariectomizovaných potkanov znížená pevnosť rán, ktorá bola opätovne zvýšená po liečbe raloxifénom a genisteínom (32). Je vysoko pravdepodobné, že zvýšenie pevnosti rany po liečbe genisteínom je sprostredkované cez ER- β (50).

Na druhej strane, liečba potkanov 17- α etinylestradiolom vedie k zníženiu pevnosti rán (32). Podobne bola v našej štúdii počas proliferačnej fázy nameraná najnižšia pevnosť rán v skupine potkanov liečených estradiol-benzoátom (51). Neskôr sa ukázalo, že tento pokles je sprostredkovaný cez ER- α (52) pravdepodobne cestou up-regulácie MMP-2 (37). Na druhej strane sme zistili, že farmakologická aktivácia ER- β vedie k zvýšeniu pevnosti rán. Okrem toho je potvrdené, že liečba ovariectomizovaných potkanov estrogénom neovplyvnila pevnosť granulačného tkaniva sedem dní po vytvorení rán (53). Z publikovaných prác vyplýva, že estrogény majú rôzne, avšak s vysokou pravdepodobnosťou receptorovo-špeci-

fické účinky na pevnosť rán a objasnenie presných mechanizmov ostáva aj naďalej predmetom ďalšieho výskumu.

NEŽIADÚCE ÚČINKY HORMONÁLNEJ SUBSTITUČNEJ TERAPIE (HST)

Začiatok éry HST bol spojený s jej propagáciou ako lieku zlepšujúceho kvalitu života peri- a postmenopauzálnych žien, bez akýchkoľvek vedľajších účinkov. Nepoužívala sa len na odstránenie vazomotorických klimakterických syndrémov, ale tiež ako prevencia vzniku kardiovaskulárnych ochorení a osteoporózy (5). Od roku 1997 sa však v literatúre začínajú objavovať štúdie, ktoré u užívateľiek HST poukázali na vzostup incidencie karcinómu prsníka, ako aj náhlych kardiovaskulárnych príhod (53). HST sa tak postupne stala strašiacom a v súčasnosti sa jej väčšina gynekológov i pacientok snaží vyhnúť. Dnes sa udáva, že zvýšené riziko karcinómu prsníka pri HST je priamo závislé od dĺžky a typu terapie (5). Taktiež nebol potvrdený protektívny vplyv HST v rámci prevencie kardiovaskulárnych ochorení, ale na druhej strane bol potvrdený na veku závislý vzostup incidencie náhlych cievnych príhod a hlbokej žilovej trombózy pri užívaní HST (5). Na základe súčasných vedomostí HST nemá protektívny vplyv na pokles kognitívnych funkcií a prevenciu demencie (54). Nie sú zhodné názory na vplyv HST na osteoporózu, keďže niektoré štúdie jej vplyv na osteoporózu vylúčili, zatiaľ čo iné stále doporúčajú HST ako liek prvej voľby (5).

V súčasnosti dvomi základnými indikáciami užívania HST zostávajú predčasné ovariálne zlyhanie a výrazné príznaky klimakterického syndrómu, ktoré negatívne ovplyvňujú kvalitu života ženy. V prípade indikácie HST by dávka hormónov mala byť čo najnižšia a dĺžka trvania liečby čo najkratšia. Pacientka by mala byť poučená o tom, že ide len o symptomatickú liečbu klimakterického syndrómu a že HST na základe súčasných vedomostí nie je prevenciou civilizačných ochorení. Rovnako by pacientka mala byť informovaná o vzostupe rizika vzniku niektorých ochorení (56). Štúdia realizovaná na kalifornských učiteľkách odhalila 19% zvýšenie rizika vzniku karcinómu prsníka počas prvých pätnástich rokov užívania estrogénovej substitučnej terapie, čo je však výrazne menej v porovnaní s 83% nárastom v prípade kombinovanej terapie estrogén/progesterón (57).

ZÁVER

Z klinických i experimentálnych prác vyplýva, že v postmenopauzálnom období dochádza k zhoršenému hojeniu rán. Taktiež sa podarilo preukázať regulačnú úlohu estrogénových receptorov v procese hojenia ako aj to, že estrogénová suplementačná terapia je schopná za určitých podmienok tento nepriaznivý sprievodný jav postmenopauzy zvrátiť. Medzi kľúčové mechanizmy, ktorými estrogény ovplyvňujú hojenie rán, patrí regulácia zápalovej fázy hojenia cestou modulácie expresie MIF a taktiež proliferačnej a maturačnej fázy hojenia prostredníctvom regulácie vybraných MMP, VEGF a TGF- β 1.

Hojenie rán je komplexný proces, ktorý si vyžaduje komplexný prístup. Z pohľadu novotvorby a opravy tkaniva existujú dva základné modely hojenia rán: incízny (primárne hojenie) a excízny (sekundárne hojenie). Pričom pre otvorenú ranu je kontrakcia rany kľúčová, naproti tomu pre ranu incíznu je skôr kontraproduktívna. V tomto procese by mohla hrať kľúčovú úlohu ER regulovaná expresia TGF- β 1. ER- α indukuje expresiu TGF- β 1, čím stimuluje diferenciáciu fibroblastov na myofibroblasty, ktoré kontrahujú okraje rany, zatiaľ čo ER- β stimuluje hojenie rán cestou nezávislou od TGF- β 1.

Na záver teda môžeme konštatovať, že estrogénové receptory a estrogény zohrávajú významnú úlohu v procese ho-

jenia rán. Cielená substitučná terapia hojenia rán v postmenopauzálnom období môže výrazným spôsobom pomôcť predchádzať rozvoju komplikácií ako aj skrátiť čas potrebný na liečbu pacientov, a tým predísť zvýšeným nákladom spojených s liečbou. Určite nie je správny prvotný ošial predpisovania HST ako „lieku na všetko“ zo začiatku 80-tych rokov, ale rovnako by sme HST nemali jednoznačne zatracovať. Cestou sa skôr zdá byť selekcia tých pacientok, u ktorých by HST mohla mať negatívny vplyv na incidenciu onkologických a kardiovaskulárnych ochorení, zatiaľ čo ostatné pacientky by mohli profitovať z jej benefitov.

Skratky

DHEA	– dehydroepiandrosterón
ECM	– extracelulárna matrix
ER	– estrogénový receptor
FGF	– fibroblastový rastový faktor (fibroblast growth factor)
GPR30	– g-protein coupled receptor 30 (s g-proteínom spojený receptor 30)
HST	– hormonálna substitučná terapia
IL	– interleukín
MAPK	– proteínová kináza aktivovaná mitogénom (mitogen activated protein kinase)
MIF	– faktor inhibujúci migráciu makrofágov (macrophage migration inhibitory factor)
MMP	– matrixová metaloproteináza (matrix metalloproteinase)
PDGF	– rastový faktor odvodený od krvných doštičiek (platelet derived growth factor)
PMNL	– polymorfonukleárny leukocyt
Ras	– potkaní sarkóm (rat sarcoma)
RTK	– tyrozín kinázový receptor (receptor tyrosine kinase)
SERM	– selektívny modulátor estrogénového receptora (selective estrogen receptor modulator)
TG2	– transglutamináza 2
TGF	– transformujúci rastový faktor (transforming growth factor)
TNF	– tumor nekrotizujúci faktor (tumor necrosis factor)
VEGF	– cievny endotelový rastový faktor (vascular endothelial growth factor)

LITERATÚRA

1. **Barrett-Connor E.** Epidemiology and the menopause: a global overview. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993; 38(Suppl 1): 6–14.
2. **Hall G, Philips TJ.** Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 555–568.
3. **Kovacs EJ.** Aging, traumatic injury, and estrogen treatment. *Exp Gerontol* 2005; 40: 549–555.
4. **Margolis DJ, et al.** Hormone replacement therapy and prevention of pressure ulcers and venous leg ulcers. *Lancet* 2002; 359: 675–677.
5. **Warren MP.** A comparative review of the risks and benefits of hormone replacement therapy regimens. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1141–1167.
6. **Emmerson E, et al.** Unique and synergistic roles for 17 β -estradiol and macrophage migration inhibitory factor during cutaneous wound closure are cell type specific. *Endocrinology* 2009; 150: 2749–2757.
7. **Toporcer T, Radoňák J.** Podtlakové uzatváranie rán – nové poznatky a možnosti aplikácie. *Čas Lek čes* 2006; 145: 702–707.
8. **Grohé C, et al.** Cardiac myocytes and fibroblasts contain functional estrogen receptors. *FEBS Lett* 1997; 416: 107–112.
9. **Lindner V, et al.** Increased expression of estrogen receptor-beta mRNA in male blood vessels after vascular injury. *Circ Res* 1998; 83: 224–229.
10. **Thornton MJ.** The biological actions of estrogens on skin. *Exp Dermatol* 2002; 11: 487–502.
11. **Greene GL, et al.** Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. *Science* 1986; 231: 1150–1154.
12. **Mosselman S, et al.** ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996; 392: 49–53.
13. **Li X, et al.** Single-chain estrogen receptors (ERs) reveal that the ERalpha/beta heterodimer emulates functions of the ERalpha dimer in genomic estrogen signaling pathways. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 7681–7694.
14. **O'Dowd BF, et al.** Discovery of three novel G-protein-coupled receptor genes. *Genomics* 1998; 47: 310–313.
15. **Bakas P, et al.** Estrogen receptor alpha and beta in uterine basis for altered estrogen responsiveness. *Fertil Steril* 2008; 90: 1878–1885.
16. **Stevenson S, et al.** Differing responses of human follicular and nonfollicular scalp cells in an in vitro wound healing assay: Effects of estrogen on vascular endothelial growth factor secretion *Wound Repair Regen* 2008; 16: 243–253.
17. **Kuiper GG, et al.** Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*. 1997; 138: 863–870.
18. **Smith CL, et al.** Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev* 2004; 25: 45–71.
19. **Santen RJ.** Recent progress in development of aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 37: 1029–1035.
20. **Vokrouhlická J, et al.** Selective estrogen receptor modulators as a new concept in preventing health risks of menopause. *Čas Lek čes* 1998; 137: 679–685.
21. **Herrick S, et al.** Up-regulation of elastase in acute wounds of healthy aged humans and chronic venous leg ulcers are associated with matrix degradation. *Lab Invest* 1997; 77: 281–288.
22. **Hardman MJ, et al.** Macrophage migration inhibitory factor: a central regulator of wound healing. *Am J Pathol* 2005; 167: 1561–1574.
23. **Ashcroft GS, et al.** Estrogen modulates cutaneous wound healing by downregulating macrophage migration inhibitory factor. *J Clin Invest* 2003; 111: 1309–1318.
24. **Hardman MJ, et al.** Selective Estrogen Receptor Modulators Accelerate Cutaneous Wound Healing in Ovariectomized Female Mice. *Endocrinology* 2008; 149: 551–557.
25. **Emmerson E, et al.** The phytoestrogen genistein promotes wound healing by multiple independent mechanisms. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 321: 184–193.
26. **Mills SJ, et al.** The Sex Steroid Precursor DHEA Accelerates Cutaneous Wound Healing Via the Estrogen Receptors. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1053–1062.
27. **Ashcroft GS, et al.** Topical Estrogen Accelerates Cutaneous Wound Healing in Aged Humans Associated with an Altered Inflammatory Response. *Am J Pathol* 1999; 155: 1137–1146.
28. **Ashcroft GS, et al.** Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels. *Nat Med* 1997; 3: 1209–1215.
29. **Campbell L, et al.** Estrogen promotes cutaneous wound healing via estrogen receptor beta independent of its antiinflammatory activities. *J Exp Med* 2010; 207: 1825–1833.
30. **Merlo S, et al.** Differential involvement of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta in the healing promoting effect of estrogen in human keratinocytes. *J Endocrinol* 2009; 200: 189–197.
31. **Gilliver SC, et al.** 17 β -Estradiol Inhibits Wound Healing in Male Mice via Estrogen Receptor- α . *Am J Pathol* 2010; 176: 2707–2721.
32. **Marini H, et al.** Genistein aglycone improves skin repair in an incisional model of wound healing: a comparison with raloxifene and oestradiol in ovariectomized rats. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 1185–1194.
33. **Fujimoto J, et al.** Ovarian steroids regulate the expression of basic fibroblast growth factor and its mRNA in fibroblasts derived from uterine endometrium. *Ann Clin Biochem* 1997; 34(Pt 1): 91–96.
34. **Stevenson S, et al.** 17beta-estradiol regulates the secretion of TGF-beta by cultured human dermal fibroblasts. *J Biomater Sci Polym Ed* 2008; 19: 1097–1109.
35. **Stevenson S, et al.** Effects of oestrogen agonists on human dermal fibroblasts in an in vitro wounding assay. *Exp Dermatol* 2009; 18: 988–990.
36. **Pirilá E, et al.** Wound Healing in Ovariectomized Rats: Effects of Chemically Modified Tetracycline (CMT-8) and Estrogen on Matrix Metalloproteinases -8, -13 and Type I Collagen Expression. *Curr Med Chem* 2001; 8: 281–294.
37. **Novotný M, et al.** ER- α agonist induces conversion of fibroblasts into myofibroblasts, while ER- β agonist increases ECM production and wound tensile strength of healing skin wounds in ovariectomized rats. *Exp Dermatol* 2011; 20: 703–708.

38. **Ashcroft GS, et al.** Human ageing impairs injury-induced in vivo expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP)-1 and -2 proteins and mRNA. *J Pathol* 1997; 183: 169–176.
39. **Pirilä E, et al.** Chemically modified tetracycline (CMT-8) and estrogen promote wound healing in ovariectomized rats: Effects on matrix metalloproteinase-2, membrane type 1 matrix metalloproteinase, and laminin-5 c2-chain. *Wound Repair Regen* 2002; 10: 38–51.
40. **Sato T, et al.** Hormonal regulation of collagenolysis in uterine cervical fibroblasts. Modulation of synthesis of procollagenase, prostromelysin and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) by progesterone and oestradiol-17 beta. *Biochem J* 1991; 275(Pt 3): 645–650.
41. **Kassira N, et al.** Estrogen deficiency and tobacco smoke exposure promote matrix metalloproteinase-13 activation in skin of aging B6 mice. *Ann Plast Surg* 2009; 63: 318–322.
42. **Battagay EJ, et al.** PDGF-BB modulates endothelial proliferation and angiogenesis in vitro via PDGF beta-receptors. *J Cell Biol* 1994; 125: 917–928.
43. **Ruffy MB, et al.** Effects of Tamoxifen on Normal Human Dermal Fibroblasts. *Arch Facial Plast Surg* 2006; 8: 329–332.
44. **Ashcroft GS, Ashworth JJ.** Potential role of estrogens in wound healing. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4: 737–743.
45. **Morales DE, et al.** Estrogen promotes angiogenic activity in human umbilical vein endothelial cells in vitro and in a murine model. *Circulation.* 1995; 91: 755–763.
46. **Shah M, et al.** Control of scarring in adult wounds by neutralising antibody to transforming growth factor beta. *Lancet.* 1992; 339: 213–214.
47. **Mikulec AA, et al.** Effect of tamoxifen on transforming growth factor beta1 production by keloid and fetal fibroblasts. *Arch Facial Plast Surg* 2001; 3: 111–114.
48. **Mousavi SR, et al.** Evaluating tamoxifen effect in the prevention of hypertrophic scars following surgical incisions. *Dermatol Surg* 2010; 36: 665–669.
49. **Gál P, et al.** Early changes in the tensile strength and morphology of primary sutured skin wounds in rats. *Folia Biol (Praha)* 2006; 52: 109–115.
50. **Kuiper GG, et al.** Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139: 4252–4263.
51. **Gál P, et al.** Postsurgical Administration of Estradiol Benzoate Decreases Tensile Strength of Healing Skin Wounds in Ovariectomized Rats. *J Surg Res* 2008; 147: 117–122.
52. **Gál P, et al.** Decrease in wound tensile strength following post-surgical estrogen replacement therapy in ovariectomized rats during the early phase of healing is mediated via ER-alpha rather than ER-beta: a preliminary report. *J Surg Res* 2010; 159: 25–28.
53. **Pallin B, et al.** Granulation tissue formation in oophorectomized rats treated with female sex hormones. II. Studies on the amount of collagen and on tensile strength. *Acta Chir Scand* 1975; 141: 710–714.
54. **Mosconi P, et al.** Informing women about hormone replacement therapy: the consensus conference statement. *BMC Womens Health.* 2009; 9: 14.
55. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–1059.
56. **Saxena T, et al.** Menopausal hormone therapy and subsequent risk of specific invasive breast cancer subtypes in the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19: 2366–2378.

VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích
neopomíjeli citovat domácí autory.
 Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti.
 Děkujeme za porozumění a spolupráci.

Redakční rada Časopisu lékařů českých

Sledování metabolismu v intenzivní péči pomocí mikrodialýzy

¹Filip Burša, ²Tomáš Olos, ³Leopold Pleva, ¹Roman Kula, ¹Jan Jahoda, ⁴Václav Procházka, ³Ivo Kopáček

¹Anesteziologicko resuscitační klinika FN, Ostrava

²Oddělení pediatrické, resuscitační a intenzivní péče FN, Ostrava

³Traumatologické centrum FN, Ostrava

⁴Ústav radiodiagnostický FN, Ostrava

SOUHRN

Léčba hemoragického šoku je i v současné medicíně stále závažný problém. Změnám na úrovni makrocirkulace a globálního metabolismu předchází změny na úrovni buněk, nejmenších cév a extracelulární tekutiny. Dominantní porucha se odehrává na úrovni buněk a mikrocirkulace. Přímá monitorace extracelulární tekutiny je možná metodou mikrodialýzy. Metoda je ověřena v řadě prací na animálních modelech, ale začíná být i podstatou mnoha klinických studií. Jedná se především o sledování tkáňových hodnot laktátu, pyruvátu, glukózy a glycerolu jako hlavních markerů energetického metabolismu buněk. O stavu tkání informují jak absolutní hodnoty, tak především vzájemné poměry hodnot laktát/pyruvát a laktát/glukóza. Sledované veličiny neupozorňují jen na nastupující anaerobní metabolismus, ale také na míru centralizace oběhu, resp. reperfuzi. Velmi cenné jsou i informace o mitochondriální dysfunkci, která je buněčnou podstatou multiorganového selhávání v intenzivní péči. Dle dynamiky těchto parametrů můžeme posuzovat kvalitu resuscitační péče s ohledem na rychlost eliminace šoku, zvyšování dodávky kyslíku tkáním a léčbu mitochondriální dysfunkce.

Klíčová slova: hemoragický šok, mikrodialýza, laktát, svalová tkáň.

SUMMARY

Burša F, Olos T, Pleva L, Kula R, Jahoda J, Procházka V, Kopáček I. Metabolism monitoring with microdialysis in the intensive care

Therapy of haemorrhagic shock presents a huge challenge nowadays. Changes in circulation and metabolism are preceded with changes in cells, vessels and extracellular fluid. The main disorder takes place in microcirculation. Monitoring of extracellular fluid is possible with microdialysis. This method was verified on animal models and became a base of many clinical examinations in the world. First of all it is monitoring of lactate, pyruvate, glucose and glycerole as main markers of cell metabolism. Tissue condition can be described not only with absolute values but also as relations between individual parameters e.g. lactate/pyruvate and lactate/glucose. These values do not only inform us about forthcoming change from aerobic to anaerobic metabolism but also about the degree of reperfusion. Precious information about mitochondrial dysfunction which is the essence of multiorgan dysfunction in intensive care is collected as well. Based on changes we can assess the quality of resuscitation care together with speed of shock elimination, increasing oxygen delivery and mitochondrial dysfunction treatment.

Key words: hemorrhagic shock, microdialysis, lactate, muscle tissue.

Bu.

Čas Lék čes 2011; 150: 605–609

ÚVOD

Stav buněk a jejich metabolismus v časných fázích hemoragického šoku stále není dostatečně objasněn. Efektivní dávka kyslíku tkáním je neznámá. Doposud podrobně nevíme, jak tyto buňky dovedou využít kyslík v šokovém stavu organismu. Vodítkem k objasnění těchto dějů může být sledování extracelulární tekutiny a látek, které se v ní vyskytují pomocí mikrodialýzy.

Mikrodialýza je moderní metoda monitorace tkání na buněčné úrovni. Jedná se o semikontinuální sledování hladin jednotlivých analytů v extracelulární tekutině. Periferní svalová

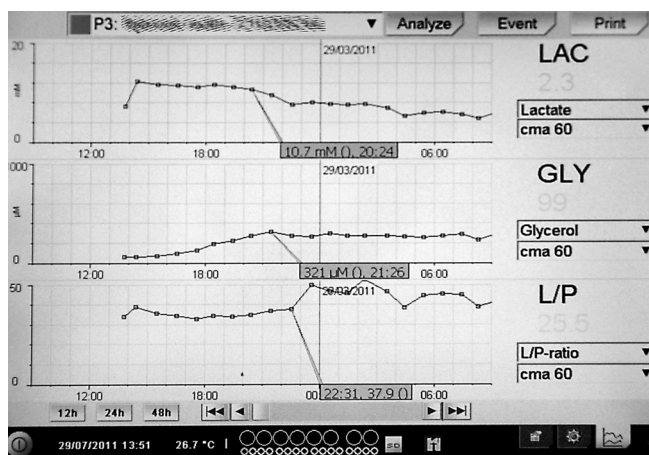
tkáň je dobře dostupný kompartment, který je již v časně fázi šoku diskriminován redistribucí minutového srdečního oběhu ve prospěch vitálně důležitých orgánů, tedy především mozku a srdce. V průběhu šoku jsou myocyty postiženy velmi časně, ale mohou poměrně rychle regenerovat v případě zvládnutí šokového stavu. Pokud začnou buňky pracovat v režimu anaerobní glykolýzy navozeném ischemií nebo hypoperfuzí, změní se redoxní stav buněk, a následně pak koncentrace látek účastnících se na energetickém metabolismu. Dojde ke změnám koncentrace glukózy, laktátu a pyruvátu, a pokud je ischemie hluboká, tak i glycerolu. Sledování těchto koncentrací nahlíží na stav buněk a lze podle nich usuzovat o nedostatečnosti dodávky kyslíku nebo o neschopnosti buněk kyslík využít.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Filip Burša
Anesteziologicko-resuscitační klinika FN Ostrava
17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava
e-mail: bursaf@seznam.cz

OBCENÝ PRINCIP METODY MIKRODIALÝZY

Mikrodialýza napodobuje svým chováním krevní kapiláru. Podstatou mikrodialýzy je inertní, elektroneutrální, biologicky



Obr. 1. Grafický přehled trendů jednotlivých vyšetřovaných veličin

neaktivní sonda s mikroskopickou semipermeabilní membránou. Tuto sondu lze umístit do libovolné tkáně. Je možné sondu zavést peroperačně do tkáně jater (1), stěny žaludku (2) nebo střeva anebo monitorovat přístupnější tkáně jako například svalovou nebo tukovou (3). Membrána sondy se tak dostane do kontaktu s extracelulární tekutinou. Sonda je kontinuálně promývána definovaným roztokem nastavenou rychlostí. Dochází k výměně molekul mezi extracelulární tekutinou a dialyzačním roztokem. Proces výměny molekul záleží na fyzikálních vlastnostech roztoků na obou stranách membrány a na velikosti molekul ve srovnání s póry v membráně. Prostou difuzí projdou hydrofilní molekuly menší než otvory v membráně rychlostí dle koncentračních gradientů. Pokud se použije sonda s jinou membránou, kterou projdou velké molekuly, začnou se uplatňovat i osmotické síly. Osmoticky aktivní látky v kapiláře „natahují“ vodu z extracelulární tekutiny, ale také z perfuzního roztoku v sondě. Může tak docházet ke změně objemu dialyzátu, a tím i ke změně koncentrací látek k analýze. Změnou složení dialyzačního roztoku můžeme ovlivňovat jak gradienty, a tím pádem rychlosti prostupu molekul, tak zkoncentrování nebo zředění molekul dialyzátu při průchodu sondou. Další, velmi podstatnou charakteristikou systému, je rychlost průtoku roztoku sondou. Koncentrace analytů ve vzorku závisí na stupni ekvibrace mezi perfuzním roztokem a extracelulární tekutinou. Zpravidla se míra ekvibrace udává jako takzvaný „relativní recovery“ v procentech. Při nulovém průtoku by byla ekvibrace jistě úplná, ale nedocházelo by ke sběru vzorku. S ekvibrací úzce souvisí také délka membrány. Membrána tedy musí být tak dlouhá a rychlost průtoku taková, aby měly molekuly dostatek času membránou prostoupit a došlo k co nejvyšší ekvibraci. Systém na straně sondy je stabilní, takže změny analytů jsou dány změnou jejich tvorby/spotřeby buňkami, ale také změnou průtoku krve danou oblastí. V praxi se relativní recovery pohybuje okolo 80–100 %. Celkový počet molekul, který se dostane do zkumavky se označuje jako „absolutní recovery“ a jeho jednotkou je objem/čas. Díky přestupu látek mezi sondou a extracelulární tekutinou oběma směry nemusí být absolutní recovery shodné s nastaveným průtokem na pumpě. Velmi zde záleží na míře prokvení tkáně. Výsledek výměny molekul v podobě roztoku je sbírán na konci sondy do mikrozkuhavky a je k dispozici pro analýzu.

V klinické a experimentální medicíně můžeme například monitorovat hladiny léčiv v jednotlivých tkáních, průnik antibiotik (4, 5) nebo chemoterapeutik do sledované oblasti nebo sledovat imunologický stav orgánů analýzou cytokinů (6). Metoda je jedinečná pro posouzení farmakokinetiky léčiv v nestandardních podmínkách jako například u septických pacientů v intenzivní péči (7). Mikrodialýza je dostatečně senzitivní metodou pro sledování anaerobního metabolismu a pozitivně koreluje s proinflatorními markery (8). Můžeme také zkoumat stav orgánů při operacích nebo transplan-

tačních (1). Za určitých podmínek je možné sledovat míru prokvení selektivně v tkáni pomocí průtokových markerů jako etanol (9), urea (10) nebo například značených molekul (11). Existuje rovněž klinický analyzátor, který dokáže vyšetřit dialyzát přímo u lůžka pacienta. Získáváme tak jednoduše a rychle hladiny některých látek, ke kterým existují firemně vyráběné kity pro analýzu. Těmito látkami jsou například laktát, pyruvát, glukóza, glycerol nebo glutamát. Pomocí tohoto analyzátoru získáváme kontinuální grafický přehled trendů jednotlivých vyšetřovaných veličin (obr. 1).

ODHAD STAVU BUNĚK POMOCÍ ANALÝZY EXTRACELULÁRNÍ TEKUTINY

V extracelulární tekutině se vyskytuje nepřehledné množství molekul. Některé jsou výsledkem metabolismu buněk, ale mohou to být i substráty nutné pro jejich funkci. Molekuly, které těsněji souvisejí s energetickým metabolismem buňky jsou především laktát a pyruvát, dále glukóza a glycerol (tab. 1).

Tab. 1. Molekuly související s energetickým metabolismem buňky

Normální hodnoty analytů ve svalové tkáni
glukóza 5 mM
laktát 2 mM
pyruvát 120 μM
laktát/pyruvát 15–20, 25
glycerol 200 μM

Pozn.: Platí pro průtok μl/min a délce membrány 3 cm.

Laktát je široce uznávaným markerem ischemie. Obecnou známkou tkáňové hypoxie je vzestup plazmatického laktátu nad 2 mmol/l. Kosterní svaly, které představují asi 40 % celkové tělesné hmotnosti buněk, jsou nejdůležitějším zdrojem laktátu, kdy v šoku existuje trvalý gradient laktátu svaly – plazma asi 1,98 mmol/l (12). Pokud buňky pracují v režimu anaerobní glykolýzy, musí z pyruvátu vzniknout laktát, aby se mohl regenerovat koenzym NADH + H⁺ na NAD⁺. Pokud začne proces probíhat aerobně, přejde pyruvát do cyklu kyseliny citrónové a NADH + H⁺ se regeneruje v dýchacím řetězci v mitochondriích. Malá část laktátu se v příčné pruhovaných svalech metabolizuje zpět na pyruvát. Větší díl se dostává do oběhu a do jater, kde vstupuje do glukoneogeneze v Coriho cyklu. Současně v ischemické tkáni klesá glukóza. Vzestup poměru laktát/pyruvát je užitečným nástrojem pro monitoraci šoku (13). Změna laktátu a pyruvátu musí být interpretována s ohledem na klinický stav a nemusí nutně znamenat hypoperfuzi nebo nedostatečnou dodávku kyslíku. Při cytopatické hypoxii, která je přítomna u mitochondriální dysfunkce, jsou oba markery vysoké i při dostatečné dodávce kyslíku, protože buňky nejsou schopny tento kyslík využít. Tento stav můžeme pozorovat například u popálenin nebo septického šoku (14). Laktát jako samostatný marker ischemie není dostatečně specifický. Může být zvýšen například i ve zcela aerobním režimu buněk při celkovém zvýšení metabolismu indukovaném stresem a zvýšenou glykogenolýzou díky stimulaci β-adrenergických receptorů (15, 12). Endogenní nebo exogenní adrenalin přes β₂-receptory stimuluje svalovou Na⁺-K⁺ pumpu, vzniká AMP, reaktivuje se glykolýza a tvoří se laktát. Jedná se o ochranný mechanismus dobře okysličených tkání, upřednostňující jako zdroj energie laktát před glukózou a šetří si glukózu pro anaerobní recyklaci ATP (16). Tato porce laktátu nebude ovlivněna uměle zvýšením dodávky kyslíku. Při šoku je rovněž snížena clearance laktátu. Tato metabolická cesta je stimulována především v terénu SIRS a sepse. Přesto vysoká hladina laktátu koreluje s horším výsledkem (12). U polytraumatizovaných pacientů v hemora-

gickém šoku je zvýšení laktátu především zásluhou anaerobní glykolýzy. Významné zkrácení hladiny laktátu ale přináší centralizace oběhu, kterou u šoku očekáváme. Známým jevem je tedy masivní zvýšení hladiny sérového laktátu po dosažení eliminace šoku v rámci systémové reperfuze. Proto je tak důležité orientovat se podle poměru laktátu k pyruvátu, protože se dá předpokládat, že clearance obou látek v daném kompartmentu bude ovlivněna stejně. Až oběh začne reperfundovat, opět se změny hladin budou pohybovat proporcionálně na stejné úrovni. Metoda mikrodialýzy je dobře použitelná pro hodnocení regionální perfuze, ať již tzv. diluční technikou pomocí průtokového indikátoru, tak i pozorováním relativních změn metabolických poměrů laktát/pyruvát a laktát/glukóza (2, 9–11). Další významnou výhodou regionálního sledování hladiny laktátu je to, že sérový laktát je výsledkem jak produkce, například při ischemii nebo stresu, tak spotřeby laktátu, který vstupuje jako substrát do metabolismu v tkáních jako játra, srdce nebo mozek. Tkáňový laktát je výsledkem čisté produkce, za předpokladu, že nemonitorujeme tkáň schopnou využít laktát jako energetický substrát.

Glukóza je dalším důležitým markerem počínající ischemie a hypoperfuze. Pokud dojde k prudkému poklesu tkáňové glukózy, dodávka energetických substrátů začíná být kritická a toto snížení předchází globálnímu poklesu spotřeby kyslíku (17). Tkáňová glukóza negativně koreluje s ischemií (2). Poměr laktát/glukóza je vhodným metabolickým indikátorem poruchy tkáňové perfuze a je upřednostňován před dilučními metodami s použitím průtokových markerů (2).

Glycerol je markerem těžké ischemie buněk (18). Jedná se o látku, která je integrální součástí buněčných membrán. Jestliže dojde k selhání energetického metabolismu buněk a tyto se začnou rozpadat, dojde ke zvýšení hladin glycerolu. Při snížení dodávky kyslíku buňkám dojde k influxu kalcia do buněk, aktivaci fosfolipázy a uvolnění glycerolu z membrány buněk. Vzestup glycerolu v extracelulární tekutině je známkou významného poškození buněk ischemií (19). Musíme ale také uvažovat o implantačním traumatu, způsobeném zavedením mikrodialyzační sondy. To může způsobit falešně pozitivní hodnoty glycerolu. V tukové tkáni je hladina glycerolu zkrácena jeho frakcí, která nepochází z rozpadu membrán, ale z lipolýzy. Lipolýza je významně ovlivněna sympatickým tonem. Monitorace glycerolu v tukové tkáni tak může být dobrým markerem stresového stavu organismu. Sledování tkáňového glycerolu pomocí mikrodialýzy je vhodnou metodou ke zjištění aktivity lipolýzy (20).

DODÁVKA A SPOTŘEBA KYSLÍKU A MITOCHONDIÁLNÍ DYSFUNKCE

Měření dodávky a spotřeby kyslíku patří dnes již k zažitým standardům na jednotkách intenzivní péče. Nejdůležitější je pro toto měření získání informace o srdečním výdeji. V dnešní době existuje celá plejáda nejrůznějších přístrojů na odhad nebo sofistikovaná měření srdečního výdeje. Jako zlatý standard pro porovnávání metod je stále používán plicnicový katétr s měřením srdečního výdeje termodiluční metodou. Globální měření ale nevypovídá nic o stavu jednotlivých tkání. Na druhou stranu, pokud není globální dodávka kyslíku dostatečná, budou poškozeny všechny tkáně dle jejich individuální tolerance. Základním předpokladem je, aby spotřeba kyslíku nebyla limitována jeho dodávkou. Spotřeba kyslíku je parametr, který úzce souvisí s mitochondriální dysfunkcí. Pokud je tato přítomna, organismus není schopen spotřebu navýšit, protože není schopen substráty využít. Časné odstranění mitochondriální dysfunkce je spojeno s lepším výsledkem (21). Důležité je proto sledovat trend spotřeby kyslíku v kontextu s jeho dodávkou, ale především v kontextu s klinickým stavem pacienta, hloubkou jeho sedace, mírou systémové zánětlivé odpovědi a hladinami laktátu a dalších markerů ischemie včetně hladiny hemoglobinu.

JAK VYSOKÁ DODÁVKA KYSLÍKU JE NUTNÁ PRO ORGANISMUS

Za předpokladu dostatečného srdečního minutového výdeje je dodávka kyslíku určena množstvím rozpuštěného kyslíku v plazmě a především saturací a hladinou hemoglobinu. Dodávka kyslíku je určena vztahem:

$$\text{CaO}_2 \text{ (ml/l)} = \text{Hgb (g/l)} \times \text{SaO}_2 \times 1,39 + \text{PaO}_2 \text{ (kPa)} \times 0,0225$$

$$\text{DO}_2 = \text{CO} \times \text{CaO}_2$$

CaO₂ – obsah kyslíku arteriální krve, Hgb – koncentrace hemoglobinu, SaO₂ – saturace arteriální krve kyslíkem, 1,39 – 1 g hemoglobinu váže 1,39 ml kyslíku, PaO₂ – parciální arteriální tlak kyslíku, 0,0225 – koeficient rozpustnosti kyslíku, DO₂ – dodávka kyslíku, CO – srdeční výdej

První práce z oblasti výzkumu hladin hemoglobinu a doporučení jeho minimálních hodnot pro krevní převod pocházejí z roku 1942 z práce Adamse a Lundyho (22). Tato oblast byla předmětem mnoha studií z přelomu tisíciletí, které se snažily vyvrátit mnoho let trvající dogma pravidla „10/30“ jako hraniční hodnoty hemoglobinu a hematokritu pro podání krevních převodů u kriticky nemocných pacientů, aby byla zachována dostatečná oxygenace tkání. Zajímavá je například práce, která nepotvrdila nedostatečnou dodávku kyslíku tkáním při normovolemické hemodiluci zdravých jedinců až k hodnotě hemoglobinu 50 g/l (23, 24) a některé práce se Svědky Jehovovými ukazují, že je možno přežít i při extrémních hodnotách pod 14 g/l (25), jistě ale za cenu celkového vyčerpání organismu a komplikované regenerace. Celá řada prací potvrdila benefit restriktivního přístupu ke krevním převodům v porovnání se zaběhnutým přístupem liberálním (26–30). Restriktivní přístup snižuje počet komplikací z podání transfuze o 42 % (26). Přesto byla zjištěna průměrná hladina hemoglobinu pro podání transfuzí 84 g/l na 146 JIP západní Evropy (31). Je tato hladina skutečně spojena s diskriminací tkáňové oxygenace? Je možné tuto mez brát jako hraniční pro podání transfuze? U akutní krevní ztráty je doporučováno udržovat Hb > 80 g/l (32). Velmi důležité je odlišit anémii u traumatického hemoragického šoku, kde existuje porucha koagulace, od jiných příčin anémie a přistupovat rozdílně k její léčbě. Při krevním převodu je nutné zvážit cost versus benefit. Podle některých prací by měla být transfuze podána, pokud globální dodávka kyslíku spadne pod kritickou mez, která je doprovázená vzestupem kyslíkové extrakce nad 50 % (33). Některé nové práce přinášejí zcela nové pohledy na indikace transfuzí ne kvůli zvýšení přenosové kapacity pro kyslík, ale kvůli ovlivnění reologických vlastností krve jako jednu z klíčových kroků v léčbě mitochondriální dysfunkce (34). Případně upřednostnění ovlivnění krevní viskozity před zvýšením vazebné kapacity pro kyslík transfuzí, pomocí látek zvyšujících viskozitu krve. Resuscitace mikrocirkulace tedy úzce souvisí s výběrem tekutiny použité k náhradě objemu (35). U kriticky nemocných pacientů bez aktivního onemocnění srdce nebo poruchy koagulace můžeme vyčkat s transfuzí až do Hb < 70 g/l (36). K dosažení adekvátní dodávky kyslíku je klíčový dostatečný srdeční výdej, a tedy i jeho monitorace.

ČASNÁ DIAGNOSTIKA ANAEROBNÍHO METABOLISMU A HYPOPERFUZE

Je důležité si uvědomit, že pokud v buněčném metabolismu nastanou nějaké změny, projeví se nejdříve na této lokální úrovni, tedy v mikrocirkulaci. Mikrocirkulace je tvořena systémem arteriol, kapilár a venul, které bezprostředně obklopují buňky a vytvářejí síť, kterou se distribuují nutrienty a kyslík, a odstraňují se produkty metabolismu. Mezi cévami je extracelulární tekutina obsahující tedy jak substráty pro buň-

ky, tak odpadní produkty. Všechny tyto molekuly mohou prostoupit do mikrodialyzační sondy, jestliže splní fyzikální předpoklady pro vstup do dialyzátu. Právě časným zachycením těchto změn můžeme získat terapeutické okno k intervenci, než tyto hodnoty dosáhnou makrocirkulace. Monitorování mikrocirkulace je proto velmi důležité. Pro úpravu metabolických změn vyvolaných šokem je zlepšení mikrocirkulace efektivnější než zvyšování přenosové kapacity pro kyslík v experimentálním hemoragickém šoku (21). Šok je dysfunkcí mikrocirkulace. V hemoragickém šoku na úrovni mikrocirkulace dochází k redukci funkční kapilární denzity, snižuje se průměr kapilár a redukuje se rychlost krevního proudu. Nedochází ale na rozdíl od jiných typů šoku ke zkratování krve (37).

Svalová tkáň je centralizací oběhu postižena velmi časně a je vhodným prostředím k posuzování míry centralizace oběhu případně reperfúze. Etiologie hemoragického šoku je často traumatická s masivním poškozením svalové tkáně. V této souvislosti je důležité, která svalová tkáň je monitorována. Hodnoty z atraumatizované zdravé tkáně vypovídají o míře centralizace oběhu a případné reperfúzi. Pokud by byla monitorována traumatizovaná tkáň, hodnoty by ukazovaly především na míru regenerace tkání. Tato regionalita je jednou z hlavních předností mikrodialýzy. Z pozorování trendů a současného sledování klinických ukazatelů lze odhadovat i podíl mitochondriální dysfunkce a míru zotavení buněk. Sérové koncentrace arteriálního laktátu, jejichž sledování je běžnou praxí, jsou výsledkem metabolismu v celém organismu, kdy normální hodnoty nemusí vypovídat nic o stavu traumatizované tkáně nebo o dysfunkci mitochondrií. Na druhé straně regionální změny, způsobené např. sekundární traumatizací tkáně mohou přinášet falešné výsledky a ztěžují interpretaci tkáňových hodnot.

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S MIKRODIALÝZOU U TRAUMATICKÉHO HEMORHAGICKÉHO ŠOKU

V současnosti na našem pracovišti probíhá studium závislosti tkáňových hodnot na ostatních běžně měřených veličinách v intenzivní péči. Zkoumanou skupinou jsou polytraumatizovaní pacienti s těžkým traumaticko-hemoragickým šokem. Tkáňové hodnoty jsou získávány z netraumatizované svalové tkáně, nejčastěji z musculus deltoideus pomocí mikrodialýzy. Snahou je nalézt závislost sérových a tkáňových hodnot laktátu a saturace centrální venózní krve. Především je ale hledána kritická hladina hemoglobinu nebo kritická dávka kyslíku, při které se bude objevovat tkáňová ischemie. To vše v podmínkách akutní koagulopatie traumatického šoku u takto kriticky nemocných pacientů. Na výsledky práce musíme ještě vyčkat.

ZÁVĚR

Sledování tkáňových hodnot metodou mikrodialýzy je ověřená experimentální metoda, která nyní postupně získává své místo v klinickém výzkumu. Zjednodušení metody díky firemně vyráběným bed-side analyzátorům a setům ke stanovení některých látek se metoda dostala již velmi blízko pacientům. Stále se objevují četnější výstupy z experimentů na animálních modelech, ale vzniká i celá řada klinických studií zabývajících se stanovením tkáňových hodnot látek.

Metoda mikrodialýzy přináší nové pohledy na stav organismu v šoku zejména díky rychlé diagnostice změn a regionálním vyšetřováním. V budoucnu uvidíme, jak standardní metodou se mikrodialýza v klinických podmínkách stane zejména s ohledem na relativní náročnost získávání dat. Jedná se o užitečnou metodu, která má ale své četné limitace a úskalí zejména v podobě obtížné interpretace naměřených dat. Rovněž omezující může být v současnosti stále velmi vysoká cena měření.

LITERATURA

1. **Waelgaard L, Thorgersen EB, Line PD, et al.** Microdialysis monitoring of liver grafts by metabolic parameters, cytokine production, and complement activation. *Transplantation* 2008; 86(8): 1096–1103.
2. **Cibiček N, Živna H, Čermakova E, et al.** Sledování krevního průtoku v žaludku pomocí mikrodialýzy na potkaním modelu ischemie-reperfuze. *Klin Biochem Metab* 2010; 18(39): 36–240.
3. **Rostami E, Bellander BM.** Monitoring of glucose in brain, adipose tissue, and peripheral blood in patients with traumatic brain injury: a microdialysis study. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(3): 596–604.
4. **Liu X, Kruger PS, Roberts MS.** How to Measure Pharmacokinetics in Critically Ill Patients? *Curr Pharm Biotechnol* 2011; May 10 [Epub ahead of print].
5. **Douglas A, Altukroni M, Udy AA, et al.** The pharmacokinetics of cefazolin in patients undergoing elective & semi-elective abdominal aortic aneurysm open repair surgery. *BMC Anesthesiol* 2011; 11: 5.
6. **Simon F, Karlander, LE, et al.** Continuous assessment of concentrations of cytokines in experimental injury of the extremity. *Exp Med* 2009; 2(4): 354–362.
7. **Roberts JA, Roberts MS, Semark A, et al.** Antibiotic dosing in the 'at risk' critically ill patient: Linking pathophysiology with pharmacokinetics/pharmacodynamics in sepsis and trauma patients. *BMC Anesthesiol* 2011; 11: 3.
8. **Jansson L, et al.** Postoperative on-line monitoring with intraperitoneal microdialysis is a sensitive clinical method for measuring increased anaerobic metabolism that correlates to the cytokine response. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 39(5): 434–439.
9. **Widegren U, Hickner RC, Jorfeldt L, Henriksson J.** Muscle blood flow response to mental stress and adrenaline infusion in man: microdialysis ethanol technique compared to (133)Xe clearance and venous occlusion plethysmography. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010; 30(2): 152–161.
10. **Farnebo S, Zettersten EK, Samuelsson A, Tesselar E, Sjöberg F.** Assessment of blood flow changes in human skin by microdialysis urea clearance. *Microcirculation* 2011; 18(3): 198–204.
11. **Farnebo S, Samuelsson A, Henriksson J, et al.** Urea clearance: a new method to register local changes in blood flow in rat skeletal muscle based on microdialysis. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010; 30(1): 57–63.
12. **Bruno L, Sébastien G, Patricia F, et al.** Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentration in septic shock: a prospective study. *The Lancet* 2005; 365: 9462.
13. **Ohashi S, et al.** Utility of microdialysis to detect the lactate/pyruvate ratio in subcutaneous tissue for the reliable monitoring of hemorrhagic shock. *Resuscitation* 2009; 45(6): 269–278.
14. **Samuelsson A, Steinvall I, Sjöberg F.** Microdialysis shows metabolite effects in skin during fluid resuscitation in burn-injured patients. *Crit Care* 2006; 10(6): R172.
15. **Farnebo S, Zettersten A.** Assessment of blood flow changes in human skin by microdialysis urea clearance. *Microcirculation* 2011; 18(3): 198–204.
16. **Levy B, Desebbe O, Montemont C, et al.** Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock* 2008; 30(4): 417–421.
17. **Krejci V, Hildebrand L, et al.** Decreasing gut wall glucose as an early marker of impaired intestinal perfusion. *Critical Care Medicine* 2006; 34: 2406–2414.
18. **Allam CI, Xu M, Mendendorp A.** Determination of Renal Hypothermic Temperature Adequacy for Renoprotection During Ischemia Using Renal Interstitial Glycerol Concentrations in a Porcine Model. *Urology* 2011; 77(2): 508.e1–4.
19. **Solligård E, Jue IS, Bakkelund K, et al.** Gut luminal microdialysis of glycerol as a marker of intestinal ischemic injury and recovery. *Department of Anesthesiology and Intensive Care* 2005; 33(10): 2278–2285.
20. **Petriczko E, Horodnicka-Jozwa A, Grabowska-Wnuk W, et al.** Interstitial measurements of glucose, glycerol and lactate in adolescents with decompensated type 1 diabetes. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31(4): 559–567.
21. **Trzeciak S, McCoy JV, Philip Dellinger R, et al.** Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2008; 34(12): 2210–2217.

22. **Adams RC, Lundy JS.** Anesthesia in cases of poor surgical risk. Some suggestions for decreasing the risk. *Surg Gynecol Obstet* 1942; 74: 1011–1019.
23. **Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley, et al.** Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; 279: 217–221.
24. **Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, et al.** Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 mL O₂ × kg (-1) × min (-1). *Anesthesiology* 2000; 92: 407–413.
25. **Brimacombe J, Skippen P, Talbutt P.** Acute anemia to a hemoglobin of 14 g/l with survival. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19: 581–583.
26. **Hill SR, Carless PA, Henry DA, et al.** Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002042.
27. **Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB.** Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med* 2006; 34: S102–108.
28. **Walsh TS, Saleh EE.** Anaemia during critical illness. *Br J Anaesth* 2006; 97: 278–291.
29. **Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al.** A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340: 409–417.
30. **Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihajlovic T, et al.** Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1650–1657.
31. **Vincent JL, Baron J-F, Reinhart K, et al.** Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288: 1499–1507.
32. **Stainsby D, MacLennan S, Thomas, D et al.** Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006; 135(5): 634–641.
33. **Sehgal LR, Zebala LP, Takagi I, et al.** Evaluation of oxygen extraction ratio as a physiologic transfusion trigger in coronary artery bypass graft surgery patients. *Transfusion* 2001; 41: 591–595.
34. **Vázquez BY, Hightower CM, Martini J.** Vasoactive hemoglobin solution improves survival in hemodilution followed by hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2011; 39(6): 1461–1466.
35. **Boldt J, Ince C.** The impact of fluid therapy on microcirculation and tissue oxygenation in hypovolemic patients: a review. *Care Med* 2010; 36(8): 1299–1308.
36. **Samir M Fakhry, Fata P.** How low is too low? Cardiac risks with anemia. *Crit Care* 2004; 8(Suppl 2): S11–14.
37. **Dubin A, Pozo MO, Ferrara G.** Systemic and microcirculatory responses to progressive hemorrhage. *Intensive Care Med* 2009; 35(3): 556–564.

Článek vznikl za podpory grantu Resortní program výzkumu a vývoje – MZ III na léta 2010–2015, identifikační kód NT11371–5/2010 – účelová podpora IGA MZ ČR projektu *Metabolická odezva organismu u polytraumat.*

Řešitel doc. MUDr. Leopold Pleva CSc.; spoluřešitelé MUDr. Filip Burša, MUDr. Tomáš Olos, MUDr. Jan Jahoda, MUDr. Roman Kula CSc, MUDr. Václav Procházka PhD., MUDr. Ivo Kopáček.

ZPRÁVY Spolek českých lékařů v Praze

pořádá v listopadu a prosinci 2011 pravidelné přednáškové večery s diskuzí. Začátek vždy v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

DNE 7. LISTOPADU 2011

Přednáškový večer Psychiatrické kliniky
1. LF UK a VFN
Přednosta: prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

Vondráčkův večer

Večer u příležitosti 130. výročí narození prof. MUDr. Zdeňka Myslivečka, DrSc.
Kordinátor: prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.
1. J. Raboch: Úvod (5 min)
2. J. Raboch: 130 let od narození profesora Zdeňka Myslivečka (10 min)
3. P. Pavlovský: Obecná psychopatologie – podklad pro objektivní psychiatrický nález (15 min)
4. P. Bob, M. Světlák: Elektroencefalografie a diagnostika duševních poruch (15 min)
5. M. Anders: Biologické způsoby léčby duševních poruch (15 min)
6. I. Žukov: Zločiny v afektu – forenzní vyhodnocení (15 min)
Diskuze

DNE 14. LISTOPADU 2011

Slavnostní večer Univerzity Karlovy v Praze – k 17. listopadu
Rektor UK: prof. RNDr. Václav Hampl, DrSc.

Věda na Univerzitě Karlově – dnes a zítra

Přednášející: prof. RNDr. Petr Volf, CSc., prorektor UK
Diskuze

DNE 21. LISTOPADU 2011

Přednáškový večer III. chirurgické 1. LF UK a FNM

Přednosta: doc. MUDr. Robert Lischke, Ph.D.

Divišův večer Kapitoly z hrudní chirurgie

Kordinátor: doc. MUDr. Robert Lischke, Ph.D.
1. R. Lischke: Úvod (5 min)
2. J. Schützner: Současný stav hrudní chirurgie v ČR (10 min)
3. A. Štolz: Časové trendy v chirurgické terapii bronchogenního karcinomu (15 min)
4. A. Pazdro: Perforace jícnu (10 min)
5. J. Šimonek: Naše zkušenosti s užitím biodegradabilních stentů u pacientů s komplikací v dýchacích cestách po transplantaci plic (15 min)
6. R. Lischke: *Ex vivo* perfuze a rekondice plic (10 min)
Diskuze

DNE 28. LISTOPADU 2011

Přednáškový večer Endokrinologického ústavu Praha
Ředitelka ústavu: RNDr. Běla Bendová, CSc.

Výběr hlavních témat současné endokrinologie řešených v Endokrinologickém ústavu

Přednáškový večer bude věnován životnímu jubileu prof. MUDr. Václava Zamrazila, DrSc.

Kordinátor: prof. RNDr. Richard Hampl, DrSc.
1. B. Bendlová: Úvodní slovo – k životnímu jubileu prof. MUDr. Václava Zamrazila, DrSc. (5 min)
2. V. Zamrazil: Jodový deficit (15 min)
3. B. Bendlová: Genetika nádorů štítné žlázy (15 min)
4. K. Vondra: Diabetes mellitus a tyreopatie (15 min)

5. L. Stárka: Mužský hypogonadismus a civilizační onemocnění (15 min)
6. V. Hainer: Obezita u dospívajících – výsledky studie COPAT (Childhood Obesity, Prevalence and Treatment) (10 min)
Diskuze

DNE 5. PROSINCE 2011 Slavnostní přednáškový večer Spolku českých lékařů v Praze

Předseda: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Thomayerova přednáška O našich duších

Přednášející: prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

DNE 12. PROSINCE 2011

Předvánoční večer Spolku českých lékařů v Praze

Předseda: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Max Švabinský: Status macrobioticus multiparus

Přednášející: prof. MUDr. Evžen Růžička, CSc.
Ve druhé polovině večera vystoupí Dixieland 1. LF UK v Praze
Umělecký vedoucí: prof. MUDr. Jiří Tichý, DrSc.
Diskuze

prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.
vědecký sekretář

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
předseda

Původní práce

Korelace intraatriálních elektrických potenciálů a tlaků s morfologickými a funkčními ukazateli přetížených síní stanovenými echokardiografií

Dan Marek, Eliška Sovová, Marie Berková, Martin Fiala, Jan Lukl, Čestmír Číhalík

I. interní kardiologická klinika FN, Olomouci

SOUHRN

Východisko. U pacientů s chronickou atrioventrikulární bloádou (AVB) nebo prostou komorovou kardiostimulací (VVI) a zachovanou sinusovou depolarizací jsou levá a pravá plicní (LA, RA) přetížené zvýšeným intraatriálním tlakem způsobeným atrioventrikulární dyssynchronií (AVDys). Přetížené síně mohou dilatovat a ztratit svou kontraktilní funkci. Cílem práce bylo zjistit vztah mezi intrakardiálně měřeným tlakem a dilatací plicní síně u pacientů s AVDys a současně také ověřit, zda případná dilatace pravé plicní síně u těchto pacientů souvisí s nižším elektrickým potenciálem pravé síně.

Metody. U 26 pacientů (77 ± 10 let, 16 mužů), kde dlouhodobá AVDys byla hlavním patofyziologickým mechanismem vedoucím k přetížení síní (12 AVB, 14 VVI), byly změřeny intrakardiální tlaky (žilní, pravokomorový, plicní arteriální a zaklíněný – PWP) a elektrické potenciály v pravé síni. Tyto veličiny korelovaly s echokardiograficky získanými parametry (rozměry, objemy a ejekční frakce levé a pravé síně).

Výsledky. Ejekční frakce LA a PWP vykazovaly středně silnou inverzní korelaci: $r = -0,489$, $p = 0,025$, hladina významnosti 0,05. Souvislost PWP a morfologických ukazatelů LA nebyla potvrzena. Nebyly nalezeny významné korelace mezi intraatriálním potenciálem RA a její morfologií či funkcí. Ani pravostranné tlaky nekorelovaly s echokardiografickými ukazateli.

Závěry. Ve studovaném souboru byla nalezena inverzní korelace mezi zaklíněným tlakem a ejekční frakcí levé síně, nepodařilo se však prokázat jinou korelaci morfologických a funkčních parametrů plicní síně měřených echokardiograficky s intrakardiálním tlakem ani elektrickým potenciálem.

Klíčová slova: intrakardiální tlak, elektrický intrakardiální potenciál, plicní síně, morfologie, funkce, echokardiografie.

SUMMARY

Marek D, Sovová E, Berková M, Fiala M, Lukl J, Číhalík Č. Correlation of intracardiac pressures and electrical atrial potentials with morphology and function of overloaded atria assessed by echocardiography

Background. In patients with chronic complete heart block or single chamber pacing and preserved sinus depolarization, left and right atria (LA, RA) may suffer from increased intraatrial pressure resulting from atrioventricular dyssynchrony (AVDys), dilate and lose their contractile function. The purpose of the study was to find out whether any correlation exists between the echocardiographically measured LA, RA morphological and functional parameters on one hand and the intracardiac RA pressures and electrical potentials on the other hand in patients with chronic AVDys.

Methods. In 26 pts (77 ± 10 years, 16 males), where a chronic AVDys was the most important pathophysiological mechanism of atrial overloading, the intraatrial pressures (atrial, right ventricular, pulmonary arterial and wedge pressure /PWP/) and electrical potentials (upper, middle, lower part of RA and RA appendage) were correlated with atrial diameters, volumes, ejection fraction and filling parameters.

Results. There was a moderate inverse correlation between the LA ejection fraction and PWP: $r = -0,489$, $p = 0,025$ at a level of significance 0.05, but no relationship between PWP and LA size/volumes. No correlation between RA potentials or intracardiac pressures and RA morphologic or functional features were documented.

Conclusions. In this study, an inverse correlation between the capillary wedge pressure and left atrial ejection fraction in pts with chronic atrioventricular dyssynchrony was documented. No other correlation between echocardiographic parameters and intracardiac pressures or electrical potentials was found.

Key words: intracardiac pressure, electric intracardiac potential, atrium, morphology, function, echocardiography.

Ma.

Čas Lék čes 2011; 150: 610–615

ÚVOD

Morfologie a funkce srdečních plicních síní je ovlivňována řadou faktorů. Jak zvětšení preloadu, tak afterloadu a rovněž porucha

funkce samotné komory po určité době vyvolají hemodynamické změny, které se odrazí na morfologii a funkci levé síně (1–6). Atrioventrikulární (AV) disociace u kompletní atrioventrikulární bloády (AVB) je modelem hemodynamicky velmi nepříznivého stavu, kdy síň pracuje po většinu času proti velkému odporu, což může mít za následek vzestup intraatriálního tlaku, její dilataci a tendenci k arytmiím jako obecnému projevu elektrické nestability síně (7, 8). (Ještě horší může být situace u reverzní synchronizace komor a síní, pokud pacient závislý na komorové stimulaci má zpětné vedení z komor na síně.) Podle zkušeností našeho implantačního centra se do chronicky zatížené a dilatované síně často jen obtížně zavádí elektroda ve smyslu nalezení optimální stabilní polohy elektrody a elektrický potenciál

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Dan Marek, Ph.D.
I. interní kardiologická klinika FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
fax: +420 588 442 500
e-mail: dan.marek@fnol.cz

síně je v mnoha případech nedostačující pro spolehlivý senzing. Komplikace ze špatného senzingu se objevují i po implantaci (9). Existuje však jen velmi málo údajů o tom, zda charakteristika elektrických potenciálů v síních odráží nějakým způsobem morfoloické a funkční parametry předsíní.

Cílem naší práce proto bylo nalézt vztah mezi intrakardiálně měřeným tlakem a dilatací předsíní u pacientů, kterým je implantována fyziologická – sekvenční – stimulace pro AVB nebo pro reverzní synchronizaci; současně také zjistit, zda případná dilatace pravé předsíně u těchto pacientů souvisí s nižším elektrickým potenciálem pravé síně měřeným perioperačně.

SOUBOR NEMOCNÝCH

Sledovaný soubor, jehož charakteristika je uvedena v tabulce 1, tvořilo 26 pacientů indikovaných k zavedení trvalé fyziologické – sekvenční stimulace, kteří splňovali následující **vstupní kritéria**: 1. trvalá AV disociace při kompletní AVB nebo 2. trvalá jednodutinová komorová (VVI) stimulace s kompletní AV disociací či reverzní synchronizací, 3. informovaný

Tab. 1. Charakteristika souboru

n = 26	
věk	77 ± 10 (47–92)
muži	16 (62 %)
ženy	10 (38 %)
TKs	147 ± 19 (110–210) mm Hg
TKd	80 ± 9 (60–95) mm Hg
LVd	50,7 ± 7,5 mm
LVEF	49,9 ± 10,4 %
fr. síní	75 ± 18 (58–150)
fr. komor	59 ± 18 (30–110)

TKs – systolický tlak, TKd – diastolický tlak, LVd – rozměr levé komory v diastole v mm, LVEF – ejekční frakce levé komory v %

souhlas pacienta s protokolem studie zahrnujícím kromě indikovaného zákroku (implantace pacemakeru (PM)) rovněž pravostrannou katetrizaci, 4. echokardiograficky dobrá vyšetřitelnost. Vylučovacím kritériem byla přítomnost významné chlopní srdeční vady či závažné systolické dysfunkce levé komory (ejekční frakce (LVEF) pod 35 %). Třináct pacientů mělo v dokumentaci hypertenzní chorobu, jedenáct pacientů ischemickou chorobu srdeční. Jeden pacient měl v minulosti embolizaci plic, sedm pacientů mělo hemodynamicky nevýznamné degenerativní změny na levostranných srdečních chlopních.

Z těchto 26 pacientů mělo 12 pacientů (46 %) indikovanou primární implantaci pro AVB 3. stupně (z nich dva pacienti blokádu 2.–3. stupně), přičemž u sedmi pacientů bylo trvání AVB delší než 4 měsíce a u ostatních nebylo trvání zcela jasné, dle symptomatologie či dostupných informací však bylo zřejmé, že jde rovněž o chronickou blokádu. Čtrnáct (54 %) pacientů mělo v minulosti z různých indikací provedenou implantaci pacemakeru (PM) v režimu VVI při zachované sinusové depolarizaci síní, jejímž výsledkem byl vznik AV disociace nebo reverzní synchronizace. Průměrná doba trvání VVI stimulace v době vstupu do studie byla 7,4 let (4–15 let).

POUŽITÉ METODY

U pacientů, kteří byli indikováni k implantaci kardiostimulátoru pro AV chronickou blokádu anebo k upgradu komorové stimulace na dvoudutinovou, bylo před implantací PM provedeno echokardiografické vyšetření (při AV disociaci nebo reverzní

Tab. 2. Průměrné hodnoty parametrů levé a pravé síně při atrioventrikulární dyssynchronii

n = 22–26		
LA ₁	mm	42,5 ± 9,2
LA _{1,Lo}	mm	60,5 ± 11,0
LA _{1,RL}	mm	42,0 ± 8,6
LAEDV	ml	74,6 ± 32,2
LAESV	ml	42,6 ± 20,5
LAEF _{max}	%	46,8 ± 13,4
RA _{1,Lo}	mm	53,2 ± 9,3
RA _{1,RL}	mm	40,5 ± 7,9
RAEDV	ml	56,9 ± 26,3
RAESV	ml	34,6 ± 17,8
RAEF _{max}	%	37,2 ± 12,1

LA₁ – levá síň v projekci 1, LA_{1,Lo} – dlouhá osa levé síně v apikální projekci, LA_{1,RL} – pravolevá osa levé síně v apikální projekci, LAEDV, LAESV – enddiastolický a endsystolický objem levé síně, LAEF – ejekční frakce levé síně, LAEF_{max} – maximální ejekční frakce levé síně při AV dyssynchronii. Odpovídající zkratky i pro pravou síň.

synchronizaci). Poté bylo na implantačním sále provedena punkce v. subclavia a přes zavedený sheath pravostranná srdeční katetrizace s měřením tlaků a měření intraatriálních elektrických potenciálů pravé síně. Dále z téhož vpichu operátor pokračoval již rutinním výkonem zavedení fyziologické (DDD nebo VDD) stimulace u pacientů s AVB anebo přidáním síňové elektrody a výměnou původního zdroje VVI za dvoudutinový (DDD) systém. Hodnoty tlaku a elektrických potenciálů byly korelovány s veličinami získanými echokardiograficky.

Echokardiografické vyšetření se provádělo v klidu vleže na lůžku. Záznam byl uložen a parametry byly později hodnoceny off-line. Byla stanovena průměrná hodnota opakovaně měřeného parametru z 6–12 srdečních cyklů tak, že respirační variabilita pacienta byla pokládána za zanedbatelnou. Přehled sledovaných parametrů je patrný z tabulky 2 a 3; šlo o rozměry jednotlivých oddílů, objem předsíní a dále hemodynamické parametry především plnění levé komory – vlny E (pasivní) a A (aktivní komponenta) a ejekční frakci předsíní. Rozměry byly u levé komory měřeny podle pennské konvence. U předsíní, kde je ohraničení dutiny méně jasné, se postupovalo u různých parametrů diferencovaně. Konkrétně u LA₁ metodou „tracing echo – leading echo“, při určení dlouhé osy ve čtyřdutinové projekci – tj. v projekci 11 dle klasického echokardiografického číslování (parametry LA_{1,Lo} a RA_{1,Lo}) od posledního echa zavřených cípových chlopní k leading echo zadní (de facto anatomicky proximální) stěny síní, při určení příčné osy (LA_{1,RL} a RA_{1,RL}) se brala v úvahu vzdálenost mezi jasně definovanými vnitřními echy laterální stěny a septa ve středu síní. Ejekční frakce síně (aktivní vyprázdnění) byla vypočtena Simpsonovou metodou z objemu síně na konci vlny P a minimálního objemu po systole síně. Za směrodatnou hodnotu se považovala největší ejekční frakce z interferenčního cyklu síní a komor, tedy cyklus, ve kterém jsou optimální podmínky pro síňovou kontrakci (QRS komplex následoval s fyziologickým zpožděním za touto P vlnou). Tak lze relativně nejlépe posoudit kontrakční schopnost síně bez ovlivnění dyssynchronií. Časově rychlostní integrály (TVI) byly zpracovány manuálně pomocí dopplerovských spektrálních křivek po vnější straně obálky. Minutový index průtoku byl pak získán jako odvozená veličina: jako adekvátní násobek součtu všech časově rychlostních integrálů (TVI) zpracovaných za 8–10 s na daném ústí. Všechny parametry u daného pacienta byly měřeny vždy jedním stejným operátorem. Průměrná intraindividuální variabilita měření pro dvourozměrnou echokardiografii při měření parametrů předsíní činí v laboratoři 4 %. Intraindividuální variabilita pro dopplerovská měření je 2 %.

Pravostranná katetrizace byla prováděna rovněž při AV dyssynchronii, a to cestou v. subclavia Swan-Ganzovým katétre 7F. Registrace tlakových křivek byla pořízena přístrojem Mingograf Elema (Siemens) a SMU 611 (Hellige). Referenční hladina „0“ byla stanovena ve $\frac{2}{3}$ výšky od podložky ke sternoklavikulárnímu skloubení. Ke zpracování byly vzaty stabilizované průměrné hodnoty středního tlaku žilního centrálního, komorového, tlaku v plicnici a zaklíněného tlaku v plicní kapiláře.

Elektrofyzilogické vyšetření bylo prováděno rovněž cestou katetrizace v. subclavia. Steerable intrakardiální kvadrupolární katétr Mansfield Polaris 7F byl zaveden za skiaskopické kontroly ve více projekcích do pravé síně a bylo dosaženo stabilního kontaktu s laterální stěnou pravé síně. Síňový potenciál byl snímán bipolárně a za směrodatnou pro zpracování byla považována jeho stabilizovaná hodnota. Vzhledem k tomu, že potenciál se může na různých místech síně lišit, bylo provedeno měření v úrovni horní, střední a dolní síně. Katétr byl posléze přemístěn do stabilní polohy v síňovém oušku a znovu registrován elektrický potenciál.

Statistické zpracování. Pro zjištění vzájemného vztahu jednotlivých veličin bylo užito korelační analýzy. Korelovány byly invazivní parametry – tedy tlaky a potenciály – získané před implantací VDD/DDD s echokardiografickými – neinvazivními parametry. K posouzení korelace mezi parametry byla (v závislosti na normalitě dat – test normality Shapiro-Wilk) použita Pearsonova, resp. Spearmanova korelační analýza.

VÝSLEDKY

Průměrné hodnoty jednotlivých sledovaných parametrů echokardiografických jsou uvedeny v tabulce 2 a 3. Intrakardiální tlaky a potenciály ukazuje tabulka 4.

Tab. 3. Hodnoty dopplerovských toků na mitrální chlopi při atrioventrikulární dyssynchronii

n = 22–25		
$\Sigma E/\text{min}$	cm	618,8 ± 307,1
TVIA _{max}	cm	8,8 ± 4,0
V _{max} A _{max}	m/s	0,57 ± 0,29
$\Sigma A/\text{min}$	cm	554,2 ± 319,0

TVIA_{max} – velikost integrálu maximální vlny A, V_{max}A_{max} – vrcholová rychlost maximální vlny A – síňového příspěvku, $\Sigma E/\text{min}$, $\Sigma A/\text{min}$ – minutový součet integrálů vlny E, resp. A (TVI uvedeny v centimetrech, V_{max} v m/s)

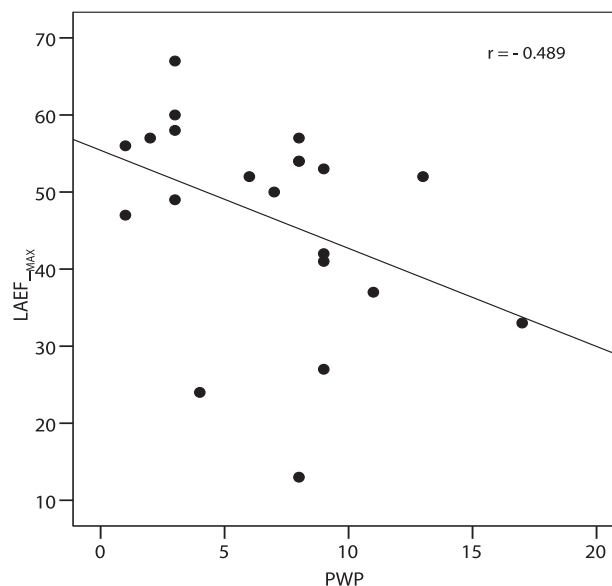
Tab. 4. Průměrné hodnoty středních tlaků v mm Hg a elektrických potenciálů v mV při pravostranné katetrizaci a elektrofyziologii za podmínek AV dyssynchronie

n = 24	mm Hg
CV	2,95 ± 2,09
RV	8,79 ± 5,03
PA	11,79 ± 5,74
PWP	6,67 ± 3,91
URA	1,83 ± 1,59
MRA	1,91 ± 1,46
LRA	1,49 ± 1,30
RAA	3,00 ± 1,37
n = 22–25	Volt

tlaky: CV – centrální žilní, RV – v pravé komoře, PA – v plicní arterii, PWP – v zaklínění Potenciály v pravé síni: URA – horní, MRA – střední, LRA – dolní, RAA – ouško

Výsledky korelační analýzy vztahu echokardiografických parametrů a invazivně získaných tlaků a potenciálů:

A. *Levá předsíň.* Obecně nebyly nalezeny buď žádné významné korelace mezi parametry, nebo byly nalezeny pouze slabé korelace. Jediným relevantním výsledkem v ukazatelích levé síně se ukázala inverzní korelace její systolické funkce a zaklíněného tlaku: Zde korelační analýza prokázala středně silnou zápornou korelaci mezi parametry PWP a ejekční frakce LAEF_{max} ($r = -0,489$, $p = 0,025$ na hladině signifikance 0,05). Graf na obrázku 1 znázorňuje tuto závislost. Vyšší



Obr. 1. Závislost zaklíněného tlaku a ejekční frakce levé předsíně LAEF_{max} – ejekční frakce levé síně při optimální sekvenci P a QRS, PWP – tlak v zaklínění

Tab. 5. Korelační koeficienty tlaku v zaklínění a vybraných morfolo- gických ukazatelů levé síně

		LA ₁	LA _{1,Lo}	LA _{1,RL}	LAEDV
PWP	pearson-KK	0,024	0,049	0,169	0,087
	sig. (2-tailed)	0,920	0,829	0,463	0,708
	n	20,000	22,000	21,000	21,000

LA₁ – levá síň v projekci 1, LA_{1,Lo} – dlouhá osa levé síně v apikální projekci, LA_{1,RL} – pravolevá osa levé síně v apikální projekci, LAEDV – enddiastolický objem levé síně, PWP – tlak v zaklínění

Tab. 6. Korelace pravostranných tlaků a echokardiograficky stanovených parametrů pravé předsíně

		RA _{1,Lo}	RA _{1,RL}	RAEDV	RAEF
CV	pearson-KK	0,128	-0,240	-0,305	-0,027
	sig. (2-tailed)	0,300	0,323	0,205	0,913
	n	19,0	19,0	19,0	19,0
RV	pearson-KK	0,138	-0,130	-0,270	-0,126
	sig. (2-tailed)	0,573	0,596	0,264	0,608
	n	19,0	19,0	19,0	19,0
AP	pearson-KK	0,208	0,202	0,027	-0,195
	sig. (2-tailed)	0,392	0,407	0,914	0,423
	n	19,0	19,0	19,0	19,0

RA_{1,Lo} – dlouhá osa pravé síně v apikální projekci, RA_{1,RL} – pravolevá osa pravé síně v apikální projekci, RAEDV – endsystolický objem pravé síně, RAEF – ejekční frakce pravé síně, CV – centrální žilní tlak, RV – tlak v pravé komoře, AP – tlak v plicnici

Tab. 7. Korelace elektrických potenciálů a echokardiograficky stanovených parametrů pravé předsíně

		RA _{1,Lo}	RA _{1,RL}	RAEDV	RAESV	RAEF
URA	correlation coeficient	-0,37	-0,263	-0,406	-0,409	0,169
	sig. (2-tailed)	0,110	0,262	0,076	0,082	0,489
	n	20	20	20	19	19
MRA	correlation coeficient	0,261	0,111	0,255	0,361	-0,303
	sig. (2-tailed)	0,266	0,641	0,277	0,129	0,208
	n	20	20	20	19	19
LRA	correlation coeficient	-0,116	0,011	-0,070	0,074	-0,298
	sig. (2-tailed)	0,628	0,965	0,770	0,763	0,215
	n	20	20	20	19	19
RAA	correlation coeficient	0,158	0,101	-0,018	0,053	0,055
	sig. (2-tailed)	0,519	0,681	0,940	0,836	0,828
	n	19	19	19	18	18

RA_{1,Lo} – dlouhá osa pravé síně v apikální projekci, RA_{1,RL} – pravolevá osa pravé síně v apikální projekci, RAEDV – endsystolický objem pravé síně, RAEF – ejekční frakce pravé síně; potenciály v pravé síni: URA – horní, MRA – střední, LRA – dolní, RAA – ouško

plnicí tlaky síně tedy obecně znamenaly horší kontrakční schopnost síně. Nebyla však zjištěna žádná souvislost tohoto tlaku v zaklínění a morfologických ukazatelů levé síně, tj. velikosti nebo objemu (tab. 5).

B. Pravá předsíň: Nebyly nalezeny významné korelace mezi intraatriálním potenciálem pravé síně a její morfologií (velikost, objem). Ani pravostranné tlaky nekorelovaly s echokardiografickými morfologickými a funkčními ukazateli. Korelační koeficienty ukazují tabulky 6 a 7.

DISKUZE

Existuje dobře dokumentované přetížení síní například u významné chlopenní stenotické vady. My jsme se pokusili prokázat souvislost přetížení síní s především funkční poruchou – AV dyssynchronií. Naše původní hypotéza, že budeme schopni dokázat vztah morfologických a funkčních parametrů přetížených předsíní, tedy že více dilatované síně mají nižší elektrický potenciál a naměříme v nich vyšší tlak, se nepotvrdila. Šlo o vzorek pacientů, kde hlavní patofyziologickou příčinou dilatace a dysfunkce předsíní měla být atrioventrikulární dyssynchronie. Nicméně je nutné počítat s tím, že některé další vlivy, které mohou dále přispívat ke zhoršení přetížení síní, zcela eliminovat nelze. To jsme však při zpracování studie nepokládali za zásadní překážku, jelikož například věk či diastolická dysfunkce tlakové poměry v síních mohou zhoršit – to by tedy teoreticky mohlo zvýšit pravděpodobnost, že statisticky významná korelace bude při vstupních měřeních při AV dyssynchronii nalezena. Efekt těchto přidružených faktorů na parametry síní je vcelku dobře známý již delší dobu (10–13). Naš soubor je poměrně homogenní věkově. Jde o relativně starší populaci, takže potenciální ovlivnění souboru by mělo být rovnoměrné. Jak již bylo zmíněno, u velké části souboru se vyskytuje hypertenze, která může způsobit poruchu relaxace levé komory, zhoršení podmínek pro plnění komory (6, 14, 15), a podílet se tak na dilataci levé síně. Pokud by však diastolická dysfunkce měla znamenat nějaké zkrácení, tak by spíše opět ovlivnila výsledky ve prospěch hypotézy, což se nestalo. Na druhé straně získané korelace jsou výsledkem zpracování poměrně malého souboru pacientů, takže některé parametry jsou pravděpodobně zkresleny chybou malých čísel. To je právě daň zaplacená výběru pacientů bez chlopenních vad (aortální degenerativní stenózy) a jiných nekorigovatelných závažných příčin přetížení síní. Tito pacienti jsou sice relativně často právě kandidáty kardiostimulace, nicméně z našeho výběru byli vyřazeni. Další možnou limitací je, že měření z provozních důvodů nebylo provedeno simultán-

ně. Echokardiografie byla provedena v některých případech již v den předcházející implantaci (tudíž katetrizaci) – zde však nepředpokládáme významnou změnu hemodynamiky, neboť po celou dobu až do provedení katetrizace trval stejný stav dyssynchronie jako po mnoho předchozích let. Není důvod se domnívat, že by se náhle v posledních 24 hodinách mezi echo a implantací cokoliv změnilo. Na druhé straně po AV synchronizaci se hemodynamika přeladuje již v prvních minutách (16), i když podstatná úprava parametrů kardiovaskulárního systému se odehrává až později. Proto jsme jako základ pro korelaci vzali měření před synchronizací. Z pohledu malého souboru, nesimultánního měření a nepříliš zvýšených hodnot tlaku při katetrizaci (nepřítomnost významné plicní hypertenze souboru) tedy není překvapující, že vyšly obecně nesystematické, velmi slabé nebo žádné korelace parametrů echokardiografických s parametry získanými invazivně (tlak, potenciál).

Pokud se týká **intrakardiálních tlaků**, logicky se jeví námi dokumentovaný – byť nepříliš silný – vztah systolické funkce levé síně a PWP. Je možné, že nižší ejekční frakce souvisí s určitým vyčerpáním systolické funkce síně, odpovídající pokles integrálu síňové vlny či souvislost s objemy síně se však nepodařilo doložit. Na druhé straně jsme u stejného souboru v rámci jiné studie prováděli echokardiografické měření i bezprostředně po AV synchronizaci; přestože hlavní patofyziologický mechanismus přetížení byl již sekvenční stimulací odstraněn, i zde vyšla inverzní korelace tlaku a EF levé síně: $r = -0,567$, $p = 0,014$, hladina signifikace 0,05 (nepublikované výsledky). To podporuje naši hypotézu o vyčerpání (remodelaci) síně. Dle literatury souvisejí invazivně měřené tlaky úzce spíše s preejekční periodou levé síně a ejekčním časem levé síně (LAPEP) (3, 4, 6), neměli jsme však k dispozici taková registrační zařízení, která by nám tyto intervaly dovolila přesně hodnotit. Vedle standardně zavedených metodik výpočtu tlakových srdečních gradientů u stenotických vad či regurgitací je hodnocení diastolické funkce levé komory a predikce plicního tlaku poměrně obtížná. Rychlosti a integrály vlny E a A jsou ovlivňovány mnoha faktory (věk, srdeční frekvence, náplň řečiště a tlaky v jednotlivých oddílech, přítomnost regurgitací atd.). Při analýze se většinou narazí právě na nepřehlednost problematiky, kdy lze jen těžko abstrahovat působení jednoho hemodynamického faktoru od ostatních, a na fakt, že vývoj těchto parametrů při pokračující dysfunkci není lineární (17, 18). Dnes se využívá k demonstraci hemodynamiky levé síně a k predikci plicního tlaku především parametry toku v plicních žilách a tkáňového dopplerovského měření anulárních rychlostí. Toky v plicních žilách jsou spolehlivěji získány jícnovou echokardiografií (19), kdy charakter toků v plicní žíle koreluje s tlakem v levé síni, resp. plicním tla-

kem levé komory (20–22). Velmi dobrou korelaci s invazivně měřenými tlaky mají také funkční indikátory síňového ouška, tj. jeho plnicí a vyprazdňovací rychlosti (23, 24). Integrace parametrů tkáňového dopplera (TDI) znamenala posun v diagnostice systolické a diastolické dysfunkce levé komory, nicméně rychlost mitrálního anulu při síňové kontrakci (vlina A) vypovídá také o systolické funkci síně. Případně lze vyšetřovat i strain síňové svaloviny (25, 26). Naše studie však v počátku nebyla postavena na vyšetřování jícnovou echokardiografií ani na TDI parametrech, neboť ještě nebyly technicky k dispozici. Střední hodnoty intrakardiálních tlaků v našem souboru nebyly příliš vysoké, je však třeba vzít v úvahu, že jde o starou populaci. Starší lidé mají obecně nižší pocit žízně a často bývají relativně hypovolemičtí, navíc vzhledem k prováděnému operačnímu výkonu předcházelo ještě dvanáctihodinové lačnění. Nicméně metodika měření byla systematická, data nabrána za stejných podmínek v celém souboru a počítané korelace by tak neměly být podstatně ovlivněny.

Pokud se týká parametrů pravého srdce, nebyla srovnávána výše plicní hypertenze měřená katétre s výpočtem dopplerovským. Echokardiograficky lze kvantifikovat plicní hypertenzi v případě přítomnosti malého regurgitačního jetu na trikuspidální chlopni (maximální rychlost jetu indikuje tlakový spád mezi pravou komorou a pravou síní, který v součtu s centrálním žilním tlakem v pravé síni dává výšku systolického tlaku v pravé komoře). V našem souboru byly často přítomny objemově nevýznamné regurgitace na trikuspidální chlopni při vstupu, ale vzhledem k nestejně náplni komory v jednotlivých cyklech při AV dyssynchronii nebyly hodnoty konstantní (často – a to zvláště u reverzní synchronizace – se objevuje dokonce regurgitace diastolická). Navíc po synchronizaci zhusta regurgitační jety, které jsou většinou dány právě asynchronním uzávěrem cípatých chlopní, mizí. K hodnocení plicní hypertenze tedy nebyly použitelné. Navíc takto měřené tlaky korelují s přímou manometrií spolehlivě jen při absolutně simultánním měření, což v našem případě nemohlo být zajištěno. Nepřímé ukazatele plicní hypertenze (velikost pravé komory a charakter průtoku ve výtokovém traktu pravé komory) jsme nepovažovali z více důvodů za spolehlivé pro predikci tlaku a ve studii jsme je nehodnotili.

Literární práce zabývající se **korelacemi intrakardiálního signálu EKG s echokardiografickými parametry** prakticky neexistují. Objevují se práce zabývající se povrchovým elektrogramem, které dokládají, že na povrchovém EKG je síňová vlna málo senzitivní pro predikci zvětšené pravé síně – nejcitlivější je velikost P ve V2 svodu (27). O něco lepší je predikce zvětšení levé síně podle přítomnosti negativní P vlny ve V1 (28) a dalších parametrů EKG, ale obecně není příliš spolehlivá (29). Tato tendence „převahy zvětšené levé síně“ by spíše mohla korespondovat s vyšší voltáží dilatovaných síní v časném stadiu. Logické je, že velikosti předsíně odpovídá trvání vlny P, resp. délka interatriálního vedení (30–32). Většina prací poslední doby se zabývá mnohem delikátnějšími vztahy elektrogramu a funkčních hemodynamických parametrů. Například preejekční perioda levé síně (LAPEP) signifikantně koreluje s trváním P vlny a trváním P-R intervalu (33). LAPEP sice nekoreluje se zaklíněným tlakem, ale nalezena byla významná korelace mezi středním PWP či konečným diastolickým tlakem levé komory (LVEDP) a ejetční dobou levé síně (LAET): $r = -0,72$ resp. $-0,75$ (3, 34). Na druhé straně Okamoto et al. nepotvrdili korelaci LAET či LAPEP s rozměrem levé síně (35). V naší studii jsme tyto parametry nesledovali, jelikož například měření LAPEP by jistě vyžadovalo kvalitnější registrační zařízení, než jsme měli k dispozici. Naše výsledky při korelaci potenciálu a velikosti síně nepotvrdily náš původní předpoklad, že dilatované síně ztrácejí svůj potenciál. Není vyloučeno, že některé širší síně mohou mít de facto excentrickou hypertrofii a jejich potenciál v tomto stadiu nemusí být nižší.

Při hodnocení výsledků měření by bylo zajímavé také srovnání hodnot získaných v našem souboru s normálními hod-

notami stejně staré populace. K dispozici jsou tabulky normálních hodnot rozměrů středního věku, eventuálně objemy a jejich poměr (27, 36), ale nikoliv selektivně pro starou populaci, kde je situace komplikována vysokou morbiditou. Nicméně srovnání našeho souboru ukazuje, že i když volumny pacientů v naší studii mají poměrně široký rozptyl, jsou ve většině případů značně vyšší než u normálních jedinců středního věku.

Zkratky

AV	– atrioventrikulární
AVB	– atrioventrikulární blokáda
AVDys	– atrioventrikulární dyssynchronie
DDD	– dvoudutinová stimulace (snímání i stimulace síní i komor)
EF	– ejetční frakce
LA ₁	– levá síň v projekci 1
LA _{1,Lo} , RA _{1,Lo}	– dlouhá osa levé/pravé síně v apikální projekci
LA _{1,RL} , RA _{1,RL}	– pravolevá osa levé/pravé síně v apikální projekci
LAEDV, LAESV, RAEDV, RAESV	– enddiastolický a endsystolický objem levé/pravé síně
LAEF, RAEF	– ejetční frakce levé/pravé síně
LAEF _{max} , RAEF _{max}	– maximální ejetční frakce levé/pravé síně při AV dyssynchronii
LAET	– ejetční doba levé síně
LAPEP	– preejekční perioda levé síně
LVd	– diastolický rozměr levé komory
LVEDP	– konečný diastolický tlak levé komory
LVEDV, LVESV	– enddiastolický a endsystolický objem levé komory
LVEF	– ejetční frakce levé komory
LVs	– systolický rozměr levé komory
PM	– pacemaker
PWd	– diastolický rozměr zadní stěny levé komory
PWP	– tlak v zaklínění
Sd	– diastolický rozměr septa
TDI	– integrace parametrů tkáňového dopplera
Tkd	– diastolický tlak
TKs	– systolický tlak
TVI	– časově rychlostní integrál (time-velocity integral)
TVI-A, TVI-E, V _{max} A	– složky průtoku na mitrálních chlopních, přičemž E = pasivní a A = aktivní vyprázdnění levé síně
TVIA _{max}	– velikost integrálu maximální vlny A
VDD	– jednodutinová (komorová) stimulace síněmi řízená
V _{max} A _{max}	– vrcholová rychlost maximální vlny A – síňového příspěvku
VVI	– jednodutinová (komorová) stimulace
Σ/min	– součet všech TVI za minutu
ΣE/min, ΣA/min	– minutový součet integrálů vlny E, resp. A

LITERATURA

1. David D, Lang RM, Neumann A, Sareli P, Marcus R, Spencer KT, et al. Comparison of Doppler indexes of left ventricular diastolic function with simultaneous high fidelity left atrial and ventricular pressures in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1173–1179.
2. Yamaguchi M, Arakawa M, Tanaka T, Takaya T, Nagano T, Hirakawa S. Study on left atrial contractile performance-participation of Frank-Starling mechanism. *Jpn Circ J* 1987; 51: 1001–1009.
3. Okamoto M, Tsubokura T, Yokote Y, Nakagawa H, Morichika N, Amioka H, et al. Left atrial systolic time intervals: their relations to left atrial preload, afterload and acute left ventricular pressure loading. *J Cardiol* 1990; 20: 177–183.
4. Hamilton MA, Stevenson LW, Child JS, Moriguchi JD, Woo M. Acute reduction of atrial overload during vasodilator and diuretic therapy in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1209–1212.

5. **Myreng Y, Smiseth OA, Risoe C.** Left ventricular filling at elevated diastolic pressures: relationship between transmitral Doppler flow velocities and atrial contribution. *Am Heart J* 1990; 119: 620–626.
6. **Kamensky G, Cagan S, Rieicansky I, Mikulecky M.** Non-invasive monitoring of the hemodynamic importance of the left atrium. *Vnitř Lék* 1990; 36: 13–23.
7. **Solti F, Vecsey T, Kekesi V.** Effect of atrial dilatation on the tendency of atrial arrhythmias. *Acta Physiol Hung* 1989; 74: 49–55.
8. **Manyari DE, Patterson C, Johnson D, Melendez L, Kostuk WJ, Cape RD.** Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic active elderly subjects: correlation with left atrial size and left ventricular mass. *Am Heart J* 1990; 119: 1069–1076.
9. **Santini M, Ricci R, Pignalberi C, Auriti A, Pepe M, Assale R, et al.** Immediate and long-term atrial sensing stability in single-lead VDD pacing depends on right atrial dimensions. *Europace*. 2001; 3: 324–331.
10. **Feigenbaum H.** *Echocardiography*. 5th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994.
11. **Gottdiener JS, Reda DJ, Williams DW, Materson BJ.** Left atrial size in hypertensive men: influence of obesity, race and age. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 651–658.
12. **Spencer KT, Mor-Avi V, Gorcsan J, III, DeMaria AN, Kimball TR, Monaghan MJ, et al.** Effects of aging on left atrial reservoir, conduit, and booster pump function: a multi-institution acoustic quantification study. *Heart* 2001; 85: 272–277.
13. **Kallaras K, Sparks EA, Schuster DP, Osei K, Wooley CF, Boudoulas H.** Cardiovascular effects of aging. Interrelationships of aortic, left ventricular, and left atrial function. *Herz* 2001; 26: 129–139.
14. **Dernellis JM, Vyssoulis GP, Zacharoulis AA, Toutouzas PK.** Effects of antihypertensive therapy on left atrial function. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 789–794.
15. **Vaziri SM, Larson MG, Lauer MS, Benjamin EJ, Levy D.** Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension* 1995; 25: 1155–1160.
16. **Ishikawa T, Kimura K, Yoshimura H, Kobayashi K, Usui T, Kashiwagi M, et al.** Acute changes in left atrial and left ventricular diameters after physiological pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 143–149.
17. **Spacek R, Niederle P.** Clinical interpretation of the character of mitral valve flow in relation to diastolic properties of the left ventricle. *Vnitř Lék* 1992; 38: 6–13.
18. **Meluzin J.** To what extent is it possible to noninvasively determine left ventricular diastolic function in patients with ischemic heart disease using doppler echocardiography?. *Vnitř Lék* 1993; 39: 902–908.
19. **Oki T, Kageji Y, Fukuda N, Iuchi A, Tabata T, Manabe K, et al.** Assessment of left atrial pressure and volume changes during atrial systole with transesophageal pulsed Doppler echocardiography of transmitral and pulmonary venous flow velocities. *Jpn Heart J* 1996; 37: 333–342.
20. **Kuecherer HF, Muhiudeen IA, Kusumoto FM, Lee E, Moulinier LE, Cahalan MK, et al.** Estimation of mean left atrial pressure from transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow. *Circulation* 1990; 82: 1127–1139.
21. **Marino P, Prioli AM, Destro G, LoSchiavo I, Golia G, Zardini P.** The left atrial volume curve can be assessed from pulmonary vein and mitral valve velocity tracings. *Am Heart J* 1994; 127: 886–898.
22. **Veselka J.** The importance of measuring pulmonary venous flow using doppler echocardiography. *Vnitř Lék* 1995; 41: 787–791.
23. **Hoit BD, Shao Y, Gabel M.** Influence of acutely altered loading conditions on left atrial appendage flow velocities. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1117–1123.
24. **Simantirakis EN, Parthenakis FI, Chrysostomakis SI, Zuridakis EG, Igoumenidis NE, Vardas PE.** Left atrial appendage function during DDD and VVI pacing. *Heart* 1997; 77: 428–431.
25. **Wang M, Lau CP, Zhang XH, Siu CW, Lee KL, Yan GH, et al.** Interatrial Mechanical Dyssynchrony Worsened Atrial Mechanical Function in Sinus Node Disease With or Without Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 1237–1243.
26. **Thomas L.** Assessment of atrial function. *Heart Lung Circ* 2007; 16: 234–242.
27. **Kaplan JD, Evans GT, Jr., Foster E, Lim D, Schiller NB.** Evaluation of electrocardiographic criteria for right atrial enlargement by quantitative two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 747–752.
28. **Jose VJ, Krishnaswami S, Prasad NK, Rath PC, Kothari SS.** Electrocardiographic left atrial enlargement-correlation with echo. *J Assoc Physicians India* 1989; 37: 497–499.
29. **Lee KS, Appleton CP, Lester SJ, Adam TJ, Hurst RT, Moreno CA, et al.** Relation of electrocardiographic criteria for left atrial enlargement to two-dimensional echocardiographic left atrial volume measurements. *Am J Cardiol* 2007; 99: 113–118.
30. **Ariyaratne V, Mercado K, Apiyasawat S, Puri P, Spodick DH.** Correlation of left atrial size with p-wave duration in interatrial block. *Chest* 2005; 128: 2615–2618.
31. **Kim DH, Kim GC, Kim SH, Yu HK, Choi WG, An IS, et al.** The relationship between the left atrial volume and the maximum P-wave and P-wave dispersion in patients with congestive heart failure. *Yonsei Med J* 2007; 48: 810–817.
32. **Raybaud F, Camous JP, Benoit P, Dolisi C, Baudouy M.** Relationship between interatrial conduction times and left atrial dimension in patients undergoing atrioventricular stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 447–450.
33. **Takeuchi Y, Yokota Y, Kawai H, Tsumura Y, Nakatani M, Shite J, et al.** The influence of electrical time interval indices and aging on the left atrial systolic time intervals. *J Cardiol* 1995; 25: 255–261.
34. **Okamoto M, Tsubokura T, Morishita K, Nakagawa H, Yamagata T, Kawagoe T, et al.** Effects of volume loading on left atrial systolic time intervals. *J Clin Ultrasound* 1991; 19: 405–411.
35. **Okamoto M, Tsubokura T, Tsuchioka Y, Nakagawa H, Amioka H, Yamagata T, et al.** Determinants of left atrial systolic time intervals-assessment by pulsed Doppler echocardiography. *Jpn Circ J* 1991; 55: 232–237.
36. **Prioli MA, Marino P, LoSchiavo I, Anselmi M, Zardini P.** Modifications in left atrial function in response to changes in left ventricular filling. *Cardiologia* 1991; 36: 945–952.

Babyboxy v České republice – jak dál?

¹Jaroslav Slaný, ²František Schneiberg

¹Univerzita T. Bati ve Zlíně a Dětské lékařství Městské nemocnice Ostrava

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav veřejného zdravotnictví a medicínského práva

SOUHRN

Babyboxy nejsou sice z hlediska historického novým fenoménem, jejich dnešní existence však přináší celou řadu problémů, a to jak z hlediska odborného, tak i sociálního, etického, také z hlediska legislativy atd. Autoři přináší přehled argumentů zastánců babyboxů s jejich kritickým rozбором, dále pak uvádějí argumenty proti babyboxům a shrnují dosavadní zkušenosti s jejich provozováním v České republice. Na závěr pak přináší přehled doporučení pro zlepšení současné nedobré situace.

Klíčová slova: babybox, sociální pediatrie, neonatologie, infanticidie.

SUMMARY

Slaný J, Schneiberg F. Babyboxes in the Czech Republic – what next?

Though from the perspective of history babyboxes are not new phenomenon, their present existence, however, brings many problems, either in terms of Pediatrics and neonatology, or because of their social, ethical and also legislative issues. The authors provide an overview of the arguments proponents of babyboxes with their critical analysis, then provide arguments against placing babyboxes and then summarize the experience with their operation in the Czech Republic. In conclusion, authors present a list of recommendations to improve the current bad situation.

Key words: babybox, social pediatrics, neonatology, infanticide.

Sl.

Čas Lék čes 2011; 150: 616–618

Tzv. „babyboxy“ (na Slovensku „hniezda záchrany“) nejsou z historického pohledu žádnou novinkou a ani v rámci evropských zemí nejsme v jejich zavádění ojedinelí. Přesto však babyboxy nejsou zcela bezproblémovou a jednoduchou záležitostí, a to jak z hlediska odborného, psychosociálního, etického, legislativního či technicko-provozního. Zájem o tuto problematiku mezi laickou i odbornou veřejností zvedla v posledním období zejména zpráva o tom, že Výbor pro práva dětí OSN v Ženevě vyzval důrazně Českou republiku, aby ukončila program babyboxů a zaměřila se na takové podpůrné programy, které by pomohly ženám v tísní, aby mohly nadále pečovat o své dítě. Není divu, že si OSN situace všimlo. Síť babyboxů je u nás zřejmě již největší ze všech zemí, kde obdobná zařízení existují (např. Německo s 80 miliony obyvatel má cca 80 schránek, my t.č. 43 při 10 milionech obyvatel, Slovensko má na 5 milionů obyvatel 6 schránek). Současná ekonomická situace a přibývající chudoba nahrávají tomu, aby matky opouštěly své děti. Není však možné chudé matce, aniž by jí byla nabídnuta pomoc, říci „tak dejte dítě do babyboxu“. Právě to mělo OSN svým stanoviskem na mysli.

Představme základní argumentaci zastánců a odpůrců babyboxů.

Pro zavádění babyboxů jsou ponejvíce uváděny především tyto argumenty:

1. **Jedná se o záchranu života nechtěných dětí**, je „*upřednostněn život proti smrti*“ (rozuměj potrat či infanticidie – za-

bití novorozence), „*právo dítěte na život je na prvním místě před veškerou legislativou*“ apod. ...

Zkušenosti zemí, kde babybox či obdobná zařízení existují delší dobu, však ukazují, že ani po zavedení schránek na odložení dětí nijak neklesá počet novorozenců usmrčených po porodu a nalezených v popelnici, kontejneru apod. Konečně ani statistika Policie ČR neprokazuje ovlivnění počtu takto nalezených dětí v souvislosti se zaváděním babyboxů. Již cca 2 desetiletí je konstantní počet nalezených zavražděných novorozenců mezi 2–3 ročně, v některých letech (2004, 2005, 2009) nebylo nalezeno žádné takové dítě. Důvodem je to, že matka, která usmrtí své narozené dítě, jedná v afektu, nepřičetnosti, panické hrůze a není schopna domyslet důsledek svého činu, natož aby byla schopna dítě někam odvézt do schránky, byť by byla na každém rohu. Matka, která dítě chce odložit do schránky, musí jednat racionálně, dítě zabalit, vzít, někam odvézt atd. ...

2. **Schránky existovaly již dříve a jsou zavedeny i v současnosti, a to i v rámci zemí Evropské unie**

Schránky existovaly již dříve, ale právě existence takovýchto schránek v rámci církevních zařízení evropského středověku bylo vysoce vstřícné gesto v rámci tehdejší společnosti zejména vůči svobodným matkám, tedy ve společenském kontextu, který takovou ženu za takovou graviditu fatálně ostrakizoval. Společensky nepřijatelná gravidita znamenala vyloučení matky i dítěte ze společnosti, rodiny, a znamenala tak dříve či později faktickou smrt této dvojice. Takovýto přístup církve tedy znamenal v této době – mluvíme o středověku – významnou pomoc ženě v takovéto situaci. A nízký společenský i právní status dítěte – prakticky až do první poloviny 19. století – byl provázen existencí těchto schránek až do těchto dob.

Dnes je společenský kontext gravidní svobodné ženy či ženy, jejíž gravidita je z jakýchkoliv důvodů jí samotnou či okolím považována jako nežádoucí, zcela jiný, a to benevolentní.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Jaroslav Slaný, CSc.
Dětské lékařství MN
Nemocniční 20, 728 80 Ostrava-Fifejdy
fax: +420 596 192 558, e-mail: jaroslav.slany@mnof.cz

Současná právní situace České republiky umožňuje pak dále řešit situaci dítěte, které se narodilo jako nechtěné, jinými, dále jmenovanými způsoby. Toto vše ve středověku neexistovalo, proto argumentace „tradicí“ schránek je zcela zcestná – srovnáváme totiž takto nesrovnatelné společensky i legálně.

Argument, že tyto schránky jsou zavedeny ve státech Evropské unie je pravdivý – v Německu, Rakousku, Francii a také ve Švýcarsku dnes opět existují. Zkušenosti z těchto zemí však ukazují, že zkušenosti s nimi nejsou tak uspokojivé, jak zastánci schránek uvádějí: generují „děti bez minulosti“, ale jak je uvedeno výše – počet zavražděných novorozenců matkami v těchto zemích po zavedení schránek nikterak neklesl. Tato existence schránek se navíc neopírá o legislativu těchto zemí, jsou zde spíše trpěny a snášeny.

V současnosti zná legislativa České republiky možnost tzv. „**utajeného porodu**“, který znamená zachování anonymity matky (resp. neprovdané ženy) se současně poskytnutou standardní péčí a zajištěním novorozence. Žena si tedy v žádném případě nemusí řešit svou situaci s nechtěnou graviditou potratem. Kontext tohoto tzv. utajeného porodu však není bez problémů.

Podmínky anonymního porodu, tj. porodu s utajením totožnosti matky, jsou upraveny zákonem č. 422/2004 Sb., § 14. Podle tohoto zákona žena s trvalým pobytem na území České republiky, která porodila dítě a písemně požádala o utajení své osoby v souvislosti s porodem, nejedná-li se o ženu, jejímuž manželův svědčí domněnka otcovství (narodí-li se dítě v době od uzavření manželství do uplynutí třicátého dne po zániku manželství nebo po jeho prohlášení za neplatné, považuje se za otce manžel matky; narodí-li se dítě ženě znovu provdané, považuje se za otce manžel pozdější, i když se dítě narodilo před uplynutím třicátého dne potom, kdy její dřívější manželství zaniklo nebo bylo prohlášeno za neplatné), má právo na zvláštní ochranu svých osobních údajů. Zdravotnické zařízení je v takovém případě povinno vést zdravotnickou dokumentaci v rozsahu péče související s těhotenstvím a porodem, jejíž součástí jsou osobní údaje této ženy nezbytné k zjištění anamnézy a údaje o onemocnění pacienta, o průběhu a výsledku vyšetření, léčení a o dalších významných okolnostech souvisejících se zdravotním stavem pacienta a s postupem při poskytování zdravotní péče. Jméno a příjmení ženy je vedeno odděleně od zdravotnické dokumentace spolu s písemnou žádostí o utajení totožnosti, datem narození a datem porodu. Po skončení hospitalizace se zdravotnická dokumentace o tyto údaje doplní a zapečetí. Otevření takto zapečetěné zdravotnické dokumentace je možné jedině na základě rozhodnutí soudu. Lékaři a příslušníci zdravotnického personálu, kteří v rámci výkonu lékařské péče přišli do styku s osobními údaji ženy podle věty první, jsou povinni o nich zachovávat mlčenlivost.

V případě utajeného porodu se údaje o matce nezapisují ani do knihy narození, vedené matrikou. Zápis dítěte, jehož matka požádala o utajení své osoby v souvislosti s porodem, se do knihy narození provede podle zprávy zdravotnického zařízení, v němž byl porod ukončen. Zdravotnická péče související s těhotenstvím a porodem dítěte se hradí ze zdravotního pojištění dítěte, jehož matka požádala o utajení své osoby v souvislosti s porodem. Tuto péči hradí zdravotní pojišťovna, kterou na základě identifikačních údajů pojištěnce o úhradu požádá příslušné zdravotnické zařízení. Pokud by pisatelka nesdělila zdravotnickému zařízení svoje identifikační údaje, musela by si porod zaplatit. Jméno a příjmení ženy je ve zdravotnickém zařízení vedeno odděleně od zdravotnické dokumentace spolu s písemnou žádostí o utajení, datem narození o nich zachovávat mlčenlivost.

Žena má možnost **zanechat dítě v porodnici**, žena může také požádat o tzv. **diskrétní porod**. To znamená, že může v určité době před porodem požádat o přijetí do některého z více než 15 kojeneckých ústavů či dětských domovů, popř. dětských center, kde pobývá do porodu, v příslušné porodnici porodí, odchází domů a dítě bývá po přechodném umístění

v zařízení předáno do náhradní rodinné péče. Takovýto způsob má výhodu v tom, že je známa matka, její anamnéza a matka si své rozhodnutí vzdát se dítěte může také po porodu, na rozdíl od umístění do babyboxu, rozmyslet, což se nezřídka děje.

Konečně může matka donést své dítě přímo do některého zařízení, které se pak o dítě postará, aniž by na matce vyžadovalo nějakou identitu.

3. Anonymita matky a porodu. Anonymita matky je však již dnes legálně umožněna uvedeným „utajeným porodem“, institut schránky v tomto tedy nepřináší nic nového.

Otevírá se tím však další, a to vysoce závažný, problém – anonymnímu vložení novorozence do schránky musí dle logiky věci předcházet anonymní porod, tedy porod někde mimo ústavní zařízení (což navíc současný právní řád České republiky neumožňuje), tedy porod dítěte bez kvalifikovaného medicínského i ošetrovatelského zázemí, a tato situace může být zásadně ohrožující pro eventuelní přežití novorozence (s možnými poruchami porodní adaptace, vrozenou vadou apod.), stejně ale také i pro rodičku. Argumentace zastánců babyboxů touto anonymitou tak vlastně gravidním ženám podsouvá uskutečnění této velmi nebezpečné možnosti rodit někde improvizovaně, bez patřičného odborného zázemí.

Tyto tři hlavní argumenty zastánců schránek lze tedy vyvrátit či zásadně zpochybnit.

Není možné však dále ještě neuvést další argumenty **proti existenci schránek**:

1. Vložení anonymně porozeného novorozence do schránky by z hlediska současné legislativy České republiky znamenalo trestný čin opuštění dítěte (§ 212 Trestního zákona). Je zřejmé, že nastane jiná situace, než když matka porozené dítě pohodí v přírodě apod., resp. když dítě naopak vloží do babyboxu a očekává, že se ho zdravotníci brzy ujmou; nicméně legislativa toto dnes, přísně vzato, nerozlišuje.

2. Existence takovýchto schránek povede ještě k dalšímu snížení odpovědnosti rodičů za dítě, a to za situace, kdy se naše společnost v této oblasti – sociopatologii rodiny – nachází i bez existence schránek v dosti nedobré situaci. To je velmi závažný argument. Existence těchto schránek skutečně vytváří ve společnosti pocit, že se nechtěné dítě může „kamsi“ snadno a lehce odložit a „systém“ se už o ně náležitě postará.

3. Ve schránce bude nalezeno dítě bez anamnézy rodinné, osobní, „bez minulosti“, což může představovat velký problém jak z hlediska medicínského, tak právního, ale i obecně lidského – je to „nalezenec“ bez jakékoliv identity, vazeb atd. Tato situace jde navíc proti čl. 7 Úmluvy o právech dítěte („...dítě má právo znát od narození svůj genetický původ ...“).

4. Z hlediska sociálního, právního i technického zde vznikají další okruhy závažných problémů a otázek, jako např.:

- Bude tato anonymita vratná či nevratná? A pokud bude vratná, do jaké doby (či věku dítěte) by toto bylo možno provést?
- Co když s tímto postupem, tzn. vložím dítěte do schránky, nebude souhlasit genetický otec dítěte, a to v čase porodu nebo kdykoliv v budoucnu?
- Dítě má dva rodiče – a zcela v úvahách o babyboxech pomíjíme skutečnost, že existuje ještě druhý rodič, se stejnými právy vůči dítěti.
- Jak zabránit, aby se do schránky nedostalo starší dítě, než je uvažovaný anonymně porozený novorozenec, tedy kojeneček, batole apod.?
- Jak spolehlivě technicky a organizačně zajistit, aby bylo dítě po vložení do schránky co nejrychleji objeveno? Babyboxy neprocházejí z technického a provozního hlediska žádným schvalováním jako všechny ostatní přístroje a zařízení, které se provozují v rámci zdravotnictví. Jak je garantována „bezchybnost“ jejich provozu (vyhřívání, signalizace apod.)?
- Kde jsou tyto boxy instalovány? Jen u porodnic? A co když tam bude vloženo starší dítě, než je novorozenec? A co

jiné lokality, eventuálně zcela mimo návaznost na zdravotnické zařízení?

- Jak zajistit, aby do schránky nebyl uložen např. unesený novorozenec?
- Co když bude do schránky vložen mrtvý/zavražděný novorozenec nebo starší dítě?
- Jak zajistit, aby bylo možné do schránky vložit pouze novorozence, nikoliv např. zvíře (živé či mrtvé)?
- Neotvírá se tím možnost k nezákonným manipulacím s dětmi včetně obchodování s dětmi, obchodování s tělesnými orgány apod.?
- Jaký bude další osud těchto „nalezců“? Odkud čerpají zastánci schránek svou deklarovanou jistotu, že všechny tyto děti budou v co nejkratší době osvojeny? Vždyť se jedná děti „bez minulosti“ a dnes víme, jak podrobně zájemci o adopci zjišťují údaje o biologických rodičích dítěte, které chtějí adoptovat.

Řada těchto protiargumentů již skutečně v praxi nastala (jako např. vložení starších dětí, dítě bylo do boxu vloženo otcem dítěte, v zahraničí došlo k selhání termoregulace a došlo k umrznutí dítěte). Navíc se ukazuje, že některé matky vložení dítěte do babyboxu sledují čistě ekonomický zájem a nemají úmysl se dítěte vzdát. Lze takto přímo hovořit o zneužívání babyboxů (což je možnost konstatovat až pro cca třetinu případů jeho užití!), než o jejich využívání v tom smyslu, kterým argumentují jeho zastánci – tzn. záchrana novorozence.

To konečně ukázala i analýza babyboxů, kterou ve druhé polovině roku 2010 provedlo MPSV a MZ. V podstatě se potvrdila rizika, na která upozorňovaly ve svých stanoviscích již dříve odborné společnosti (Česká pediatriká společnost ČLS JEP, Společnost sociální pediatrie, Českomoravská psychologická společnost, znalci rodinného práva a další). Ukázalo se, že právě v tom období stoupl počet umístěných starších dětí (nejstarší bylo 12 měsíční), o které se pak matky různým způsobem nakonec znovu přihlásily. Některé větší děti tam byly umístěny proto, že sousedé nechtěli dále dítě hlídat, jedno dítě bylo do schránky vloženo otcem, který se o ně také hlásil. V babyboxu bylo dále nalezeno dítě týrané, a jedno dítě s agenezí mozku, které zemřelo 10. den po nalezení.

Analýza dále ukázala, že využití babyboxů je minimální, z tehdy existujících 43 schránek byly nalezeny děti pouze v 11, a to zejména v Praze, Ostravě a Brně, v dalších babyboxech

jen ojedinelé dítě. To vedlo k závěru, že by babyboxy měly být umístěny pouze ve velkých městech – např. u fakultních nemocnic, zcela jistě ne mimo zdravotnická zařízení, jak se to ale také děje.

Analýza ukázala také nejasné právní vakuum kolem schránky, kdy jsou zřizovány fyzickou osobou, ale provoz zajišťují a odpovědnost přebírají veřejná zdravotnická zařízení, které pak také nesou další náklady.

Lze tedy shrnout, že babyboxy jsou na hraně – či spíše za hranou – naší platné legislativy. Jsou z hlediska stresové situace gravidní ženy morálně sporným řešením, které se jí takto nabízí. Jsou řešením, které není v souladu se zájmy dítěte/novorozence. Nelze také vyloučit eventuální nedovolenou manipulaci s dítětem.

Vzhledem k této nedobré situaci bylo svoláno koloquium u Michala Kocába, tehdejšího zmocněnce vlády České republiky z pro lidská práva, které se uskutečnilo dne 24. srpna 2010 v Praze a které dalo podnět k uvedené analýze.

Pro další postup v této záležitosti i vzhledem ke zprávě OSN by bylo vhodné zejména následující:

1. úprava legislativy ČR v tomto smyslu, že by zřízení schránek bylo omezeno na velké nemocnice a velká města (celkový počet v republice kolem 10 schránek), a to za přesně definovaných provozně technických podmínek, s jasným vymezením odpovědnosti za zřízení a provoz schránky včetně jejího financování. Vložení dítěte do babyboxu by pak nemělo být trestným činem opuštění dítěte;

2. úprava legislativy „utajeného porodu“ ve smyslu zmírnění jeho podmínek a jeho výraznější propagace jako řešení stresové situace gravidní ženy;

3. výrazná osvětová činnost ve smyslu poučení všech matek o možnostech, kam se obrátit v nouzi včetně možností v limitní situaci, jak se vzdát dítěte, jak uvedeno výše;

4. standardizace provádění a zajištění kontrol babyboxů z hlediska technického (analogicky jako u každého zařízení/přístroje, užívaného ve zdravotnictví);

5. pokládat tuto možnost, tzn. vložení dítěte do babyboxu, jako skutečně limitní a výjimečnou, nepropagovat ji a nenabízet jako snadnou možnost řešení stresové situace gravidní ženy, a také

6. podporovat zejména u dětí a mládeže odpovědný přístup k rodičovství a institutu rodiny.

Opět je v módě boj o dlouhověkost

Sirtuiny jsou NAD⁺-dependentní proteinové deacetylázy, které velmi pravděpodobně posilují dlouhověkost v ce-

lé řadě organismů. Jakkoliv je to ještě trochu kontroverzní, v poslední době spojení mezi sirtuiny a dlouhověkostí skoro dramaticky ovládá výzkum těchto proteinů. V posledních 10 letech přibývá na intenzitě.

Literatura

Baumann KA. A midlife crisis for sirtuins. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2011; 12: 688.

Pavel Barták

Čtyřnásobné jubileum Bohumila Eiselta (1831–1908)

Ludmila Hlaváčková

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav dějin lékařství a cizích jazyků

SOUHRN

Internista Bohumil Eiselt patří k nejvýznamnějším osobnostem pražské lékařské fakulty. Od letního semestru v roce 1861 cílevědomě a soustavně prosazoval češtinu do výuky na pražské lékařské fakultě. V roce 1871 dosáhl toho, že jeho pracoviště bylo uznáno jako první česká klinika na ještě nerozdělené pražské lékařské fakultě. V roce 1881 se mu podařilo získat největší interní kliniku ve všeobecné nemocnici, kterou po aktivování české lékařské fakulty v roce 1883 na ni převedl, a tak zajistil českým medikům dobré podmínky pro výuku interního lékařství. Bohumil Eiselt stál u kolébky Spolku českých lékařů i Časopisu českých lékařů založených v roce 1862, jejichž vznik byl nutný pro rozvoj odborné lékařské češtiny. Stejný význam mělo vydávání jím redigovaného kompendia Odborná pathologie a terapie v letech 1878–1889 a organizování prvních sjezdů českých lékařů.

Klíčová slova: výuka interní medicíny v češtině, český lékařský spolek a časopis, sjezdy českých lékařů.

SUMMARY

Hlaváčková L. Quadruple anniversary of Bohumil Eiselt

Internist Bohumil Eiselt belongs to eminent personalities of the Prague Medical Faculty. Since the summer semester in 1861, he purposefully and systematically persuaded the Czech as the teaching language at the Prague Medical Faculty. In 1871, his clinic was recognized as the first Czech clinic of the not yet divided Prague Medical School. In 1881, he managed to get the largest clinic of internal medicine in the general teaching hospital which, after the activation in 1883, was transferred at the Czech Medical School. It ensured the Czech medics good conditions for learning internal medicine. Bohumil Eiselt stood at the cradle of the Czech Medical Association and the Journal of Czech Physicians, founded in 1862, whose introduction was necessary for the development of professional medical Czech. The same importance had his publishing the edited compendium Professional pathology and therapy in the years 1878–1889 and organizing the first congresses of Czech medical doctors.

Key words: teaching internal medicine in Czech, Czech Medical Association and the Journal of Czech Physicians, congresses of Czech doctors. Po.

Čas Lék čes 2011; 150: 619–623



Obr. 1. Bohumil Eiselt (1831 až 1908)

ÚVOD

Je nesporné, že jméno Bohumila Eiselta (obr. 1) patří v českých dějinách lékařství k nejnámějším. Velmi často bývá uváděno v souvislosti se jménem našeho nejslavnějšího lékaře a biologa, J. E. Purkyně (1787–1869); Eiselt patřil k jeho nejbližším spolupracovníkům v Purkyňově tzv. druhém pražském období (tj. od počátku padesátých let 19. století) a po jeho smrti se postavil do čela zápasu za českou lékařskou fakultu.

V letošním roce uplynulo 180 let od jeho narození, 150

let od doby, kdy zahájil jako soukromý docent na pražské lékařské fakultě své přednášky v českém jazyce, 140 let od uznání jeho pracoviště jako první české kliniky na tehdy ještě nerozdělené fakultě a 130 let od jeho jmenování řádným profesorem a přednostou největší – 1. lékařské (tj. interní) kliniky, kterou převedl v roce 1883 po rozdělení pražské univerzity a její lékařské fakulty na českou a německou, na českou.

ŽIVOTNÍ OSUDY (1)

Bohumil (Gottlieb, Thoeophil) Eiselt se narodil 28. srpna 1831 v Poličce v rodině známého lékaře a odborného spisovatele Johanna (Jana Nepomuka) Eiselta (1805–1886). Jeho matka byla Němka, otec publikoval německy, až v druhé polovině padesátých let 19. století se začal zajímat o české národní hnutí. Rodina se několikrát stěhovala v souvislosti se změnami působení jejího živitele. V roce 1836 opustil J. Eiselt úřad městského fyzika v Poličce, protože byl jmenován krajským fyzikem (tj. nejvyšším zdravotnickým pracovníkem v kraji) v Táboře. V této funkci zde působil do roku 1842, poté zastával stejný úřad v Jičíně (1842–1855) a posléze od roku 1855 do smrti v Hradci Králové (2). Středoškolská studia absolvoval B. Eiselt nejprve v Jindřichově Hradci a v Jičíně, filozofickou fakultu, která byla tehdy povinná pro budoucí posluchače práv, medicíny a teologie, v letech 1847–1850 v Praze. V roce 1848

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. PhDr. Ludmila Hlaváčková, CSc.
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků
U Nemocnice 4, 128 00 Praha 2
e-mail: ludmila.hlavackova@lf1.cuni.cz

se k nemalé radosti otce účastnil jako člen studentské legie Slavia boje na barikádách a zapojil se do českého národního hnutí. V říjnu roku 1850 se zapsal na pražskou lékařskou fakultu. Studoval velmi pilně a úspěšně. V jeho pozůstatosti jsou například zachovány pečlivě zápisky z přednášek svázané do úhledných sešitků (3). Využil možnosti získat tehdy na lékařské fakultě aprobaci v několika oborech. Doktorát medicíny dostal 12. února 1855, titul magistra porodnictví 2. dubna téhož roku a 26. ledna 1856 i titul doktora chirurgie. Na rozdíl od svého otce – praktického a úředního lékaře v terénu – se rozhodl pro dráhu akademickou. Hned po promoci (15. února) nastoupil jako externista na interní oddělení při druhé interní klinice profesora J. Hally (1814–1887), kterého po celý život ctil jako svého velkého učitele. Již za několik měsíců – na počátku školního roku 1855/1856 – ho přijal Halla na svou kliniku jako asistenta. Tehdy bylo možno zastávat prestižní asistentenské místo jen po dvě dvouletá období. Po prvních dvou letech asistentury dostal Eiselt dvouměsíční dovolenou na studijní cestu během níž navštívil fakulty v Paříži, Würzburgu, Erlangen, a Tübingen. Po skončení asistentury (k 1. říjnu 1859) získal tzv. Krombholzovo cestovní stipendium pro lékaře, které mu umožnilo navštívit Berlín, Edinburg a Londýn. Stále udržoval kontakt s fakultou, připravoval se na habilitaci (studii o cukrovce), ale titul soukromého docenta speciální patologie, který získal 13. ledna 1861, tehdy neznamenal finanční zabezpečení. Proto přijal už v roce 1859 místo lékaře ústavu pro nalezence v Řepích a působil v něm i po jeho přestěhování do Karlína až do svého jmenování řádným profesorem. Od sedmdesátých let 19. století do roku 1902 působil také jako lékař v klášteře benediktinů v Emauzích. Ucházel se i o několik dalších míst, aby zabezpečil rodinu, ale neuspěl. V roce 1863 (18. října) se habilitoval podruhé, tentokrát z auskultace a perkuze a diagnostiky prsních chorob, a získal místo ordináře na klinickém oddělení prsních chorob ve všeobecné nemocnici. V roce 1864 odmítl lákavou a lukrativní nabídku profesury na universitě v Charkově, kterou mu zprostředkoval kolega a přítel V. D. Lambl (1824–1895), který tam působil jako profesor patologické anatomie. Rodina i někteří kolegové mu domlouvali, aby nabídku přijal. Rozhodnutí zůstat v Praze učinil Eiselt po obdržení písemné prosby, aby do Charkova neodcházel, podepsané 84 českými studenty, o niž je zmínka níže. Dne 9. dubna 1866 získal titul mimořádného profesora, ale řádné profesury se dočkal až v roce 1881 (27. července). Na odpočinek se odebral k 1. říjnu 1902. Tehdy odcházeli profesori z činné služby v sedmdesáti letech a po přidání jednoho čestného roku.

B. Eiselt byl – jak vyplývá z dalšího – řečeno dnešní terminologií – typickým workoholikem. Všechny povinnosti a úkoly, které na sebe vzal, plnil s krajním nasazením a obětavostí. Povahy spíše uzavřené, žil v nepřítelštném manželství se žárlivou manželkou Matyldou. Z jejich osmi jejich dětí přežili jen tři, dva budoucí lékaři (Artur a Rudolf) a dcera Marie, která se provdala za Eiseltova žáka prof. Emericha Maixnera (1847–1920). Prvorozený syn Artur (1860–1939), psychiatr vzpomíná ve svých nepublikovaných pamětech na otce takto: „Tak tedy stále boje v zaměstnání, neporozumění pro své snahy u manželky a šířavá její žárlivost učinily otce omrzelym, uzavřeným, přivodilo mu pojmenování matkou „bručoune“. Ke mně zřídka pronesl slovo srdečné, často mne bil pro malichernosti také, a tak i moje povaha utvářela se uzavřenou. Přece ale, znaje též příčiny, chovám k němu nezvratnou úctu a vděčnost, neboť otcem, starajícím se o děti byl vzorným.“ (4).

Eiseltovy odborné zásluhy byly oceněny mimořádným členstvím v Královské české společnosti nauk, řádným členstvím v České akademii pro vědy, slovesnost a umění, čestným členstvím lékařských společností v Bělehradu, Krakově a Varšavě i dopisujícím členstvím v lékařské společnosti ve Vídni.

Obdržel i vysoká státní vyznamenání – 1895 dostal titul dvorního rady, 1901 Leopoldův řád.

Zemřel v Praze 22. srpna 1908 a pohřben je na slavném hřbitově na Vyšehradě.

VYSOKOŠKOLSKÝ UČITEL

Bohumil Eiselt zřejmě přednášel a vyučoval rád. Objem jeho přednáškové činnosti byl úctyhodný. A úctyhodné bylo také jeho rozhodnutí od samého počátku přednášet v obou zemských jazycích. Již v revolučním roce 1848 bylo dovoleno ohlašovat na pražské univerzitě nepovinné přednášky i v českém jazyce, ale na lékařské fakultě nalezneme v seznamech přednášek v letech 1848–1855 pouze čtyři jména česky přednášejících učitelů: fyziologa F. Kuřáka (1801–1868), soudního lékaře M. Popela (1798–1865), fyziologa J. E. Purkyně (1787–1869) a ortopéda J. Špota (1813–1862). V době Bachova absolutismu byly osoby angažované v českém národním hnutí vystaveny policejnímu sledování, a proto od roku 1856 české přednášky na lékařské fakultě zmizely ze seznamů přednášek. Situace se změnila na počátku šedesátých let 19. století v souvislosti s politickým uvolněním. V letech 1861–1883 (tj. do aktivování české lékařské fakulty) se postupně objevují české přednášky 14 profesorů a docentů. A mezi nimi patřil B. Eiselt k nejvytvařejším (5).

Je nutné si uvědomit, že přednášet česky na lékařské fakultě bylo v té době velmi obtížné, protože česká lékařská terminologie se teprve vytvářela, a ani pro posluchače, z nichž mnozí absolvovali středoškolská studia na německých ústavech, to nebylo jednoduché. Nicméně Eiselt ohlašoval přednášky v češtině o různých tématech z vnitřního lékařství od chvíle, kdy mu byla v roce 1861 udělena s docentským titulem venia legendi soustavně a nepřetržitě. K přednáškám ovšem potřeboval i možnost klinických demonstračních, což nebylo zpočátku jednoduché. Jak si postěžoval ve svých vzpomínkách: „Ve všeobecné nemocnici nebyl mně žádný přístup k nemocným povolen ...“ (6). A tak vodil posluchače do nemocnice milosrdných sester Pod Petřínem – tehdy filiálky všeobecné nemocnice – a v roce 1862 i do vojenské nemocnice na Karlově náměstí. Situace se pro něho i posluchače zjednodušila, když byl v roce 1863 (31. října) jmenován ordinářem prsního oddělení ve všeobecné nemocnici. Zde měl povinnost přednášet německy o poklepu a poslechu a diagnostice prsních chorob, ale zároveň přednášel tento předmět i v češtině. Na jeho jmenovacím dekretu mimořádným profesorem z roku 1866 (9. dubna) je toto oddělení nazváno Klinik für Brustkrankheiten (Klinika prsních chorob), nicméně děkanství rozhodlo, že jeho přednášky se posluchačům nebudou započítávat do povinného přednáškového penza. O oblíbě Eiselta – učitele svědčí skutečnost, že z 38 zapsaných posluchačů se rozhodlo dále navštěvovat Eiseltovy přednášky 35 posluchačů. Na této klinice ovšem Eiselt měl převážně tuberkulózní pacienty v těžkém stadiu onemocnění, což bylo pro výuku interny v celém jejím rozsahu velmi nevhodné. V dubnu roku 1871 (19. dubna) proto žádal ministerstvo školství, aby mohl na této klinice prsních chorob přednášet česky celou internu (10 hodin týdně) a aby tyto přednášky byly studentům uznány jako povinné. Vlastnoruční Eiseltova žádost se dochovala ve vídeňském ministerstvu kultury a vyučování. Zdůvodňuje v ní mj., že studenti české národnosti se potřebují vzdělávat v české řeči, aby mohli jako praktičtí lékaři v této řeči komunikovat s pacienty, psát v ní chorobopisy a posudky. „Není to jen naléhavý požadavek, ale i oprávněný,“ zdůrazňuje Eiselt. Dne 22. července téhož roku ministerstvo školství jeho žádost kladně vyřídilo s tím, že tyto přednášky má zahájit v zimním semestru školního roku 1871/1872. Tak se skutečně stalo, v seznamech přednášek na zimní semestr 1871/1872 je tato Eiseltova přednáška vypsána pod názvem „Klinika lékařská. Odborní (!) patologie a terapie“ (obr. 2). Tímto aktem byla založena česká interní klinika (první před rozdělením fakulty na českou a německou v roce 1883). Nadále ovšem byla umístěna v nevhovujících prostorách původní kliniky prsních chorob. Český název tohoto umístění se objevil v seznamech přednášek v zimním semestru 1872/1873 takto: „Všeobecná nemocnice č. 43. 44.“, což byla čísla pokojů, v nichž se nalézala. V zimním semestru roku 1873/1874 je

13

Medicinisich-chirurgisches Studium.

Lehrvorträge	Tage	Stunden		Locale	Docenten
		Vorm.	Nachm.		
* Klinikka lékařská. Odborní Pathologie a therapie	v pondělí v úterý ve středu ve čtvrtek a v pátek	8—10	—	Allgem. Krankhaas Abtheilung für Brust- kranke	a. ord. Prof. Dr. Eiselt.
* Uebungen in der Percussion und Auscultation	Samstag	8—10	—	Allgem.	

Obř. 2. První ohlášení českých přednášek B. Eiselta v zimním semestru 1871–1872 o celém vnitřním lékařství znamenalo založení první české kliniky na pražské univerzitě

místo Eiseltova pracoviště poprvé nazváno „III. lékařská klinika“ – I. a II. byly německé. V dalších letech ona číslovka z názvu vypadla (7). J. Thomayer (1853–1927) na tuto první českou kliniku vzpomínal těmito slovy: „Klinika ta vedle současných dvou německých byla pravou popelkou. Německé kliniky přijímaly nemocné vždy dva dny za sebou a teprve pátého dne připadl příjem klinice Eiseltově. Takovýto příjem má pro kliniku životní zájem ... Je-li takzvaný příjem chudý, trpí tím rozmanitost demonstrovanych obrazů chorobných a posluchači málo vidí ... Zato však zase Eiselt probíral své nemocné neobyčejně zevrubně a rozvinul ve výkladu svém obraz nemoci demonstrovane v každém směru tak důkladně, že na klinice jeho více jsme z oboru vnitřního lékařství pochytili než na klinikách jiných.“ (8). V těchto těžkých podmínkách přednášel Eiselt 10 let – do roku 1881. V té době se již chýlil ku konci zápas o českou univerzitu, v němž sehráli čeští lékaři a medici – v čele s J. E. Purkyněm a po jeho smrti B. Eiselt – mimořádně důležitou úlohu. Zasedaly různé komise, v nichž se řešily otázky pracovišť budoucí české lékařské fakulty. V nich se také odehrál zápas o velkou českou interní kliniku. K 30. září 1881 odešel na odpočinek významný německý internista Anton Jaksch (1810–1887), přednosta první – největší – interní kliniky od roku 1849. A právě o tuto kliniku svedl Eiselt s podporou českých univerzitních kolegů vítězný boj. Dochovaný protokol ze zasedání komise pro rozdělení univerzity, která zasedala ve dnech 4.–6. března 1881, dokumentuje, že hlavním Eiseltovým odpůrcem byl profesor fyziologie, militantní říšský Němec Ewald Hering (1834–1918), který označil obsazení 1. interní kliniky Eiseltem za „absolut unmöglich“ (absolutně nemožné). Eiselt obhajoval svůj požadavek velmi věcně a přesvědčivě a nakonec dosáhl svého (9). Dne 27. července 1881 byl jmenován řádným profesorem a přednostou první interní kliniky od 1. října t.r. s poznámkou, že po rozdělení lékařské fakulty převede svou kliniku na českou. Klinika sídlila ve druhém patře starého průčelního křídla všeobecné nemocnice.

Na této klinice vychoval Eiselt řadu významných žáků, kteří pak zastávali vedoucí místa na klinikách a v ústavech české lékařské fakulty. V první řadě to byl jeho zeť Emerich Maxner (1847–1920), který nejprve vedl v roce 1886 českou propedeutickou kliniku v roce 1887 změněnou na 2. interní kliniku a pak po Eiseltovi převzal vedení 1. interní kliniky, kterou vedl do odchodu na odpočinek v roce 1918. Jeho nejslavnějším žákem byl legendární Josef Thomayer (1853–1927), který byl v letech 1886–1902 přednostou české polikliniky a v letech 1902–1921 řídil 2. interní kliniku. Matěj Pešina (1861–1943) byl v letech 1899–1932 přednosta kliniky nemocí dětských a František Procházka (1864–1934) stál od roku 1927 do své smrti roku 1934 v čele Ústavu pro sociální lékařství. B. Eiselt s hrdoostí napsal, že jako učitel působil 45 let a jeho přednášky poslouchalo celkem 13 721 mediků (10). Z uvedeného je zřejmé, že B. Eiselt byl obětavým a úspěšným pedagogem a jeho kliniku můžeme nazvat kolébkou české interní medicíny.

VĚDEC A ORGANIZÁTOR

K vědecké práci byl B. Eiselt veden svým učitelem Josefem Hallou, jedním z hlavních představitelů tzv. Pražské lékařské školy, která byla uznávána v celé Evropě. Halla se svými kolegy se snažil pozvednout úroveň fakulty a jejích absolventů mj. tím, že založili v roce 1841 první veřejnou lékařskou knihovnu a čítárnu Prager medizinisches Lesemuseum, v níž byly k dispozici monografické práce i časopisy z celé Evropy, a v roce 1844 i vlastní fakultní vědecký časopis Vierteljahrschrift für die praktische Heilkunde (Čtvrtletník pro praktickou medicínu – ale obsah byl opravdu převážně vědecký, nikoliv pouze praktický) (11). Eiselt na počátky své odborné publikační činnosti vzpomínal takto: „Usiloval (Halla) vždy, aby lékař jeho oddělení vědecky se vzdělávali. Radil nám státi se členy Lesemuseum ... Byl redaktorem čtvrtletníku velice váženého Vierteljahrschrift für praktische Heilkunde ... Bylo jakýmsi uznáním být přijat za referenta v analektách ... Byl jsem mnoholetým spolupracovníkem a referentem vzácného toho časopisu.“ (12).

Zkušenosti ze spolupráce s tímto periodikem využil Eiselt nejen ve své vědecké práci, ale jak zmíníme dále, i v Časopisu lékařů českých.

Eiselt byl oprávněně považován za mimořádně vzdělaného a všestranného internistu, výborného diagnostika a seriózního badatele. Publikoval především časopisecky, ve zmíněném fakultním časopisu, a poté zejména v Časopisu lékařů českých. Zvláště se věnoval problematice chorob hrudních a infekčních.

Tak jak usiloval o to, aby se čeština prosadila při výuce na lékařské fakultě, od počátku šedesátých let 19. století, vynakládal stejnou námahu na to, aby se stala i řečí odborných publikací. Splnění druhého cíle bylo ještě mnohem obtížnější; i kolegové hlásící se jednoznačně k českému národnímu hnutí nebyli schopni, a proto ani ochotni publikovat česky.

Založení českého odborného spolku a časopisu bylo proto nezbytnou podmínkou uvedení češtiny do odborných kruhů a publicistiky. Zmíněné politické uvolnění na počátku šedesátých let 19. století umožnilo zakládání českých spolků a časopisů a lékaři byli Eiseltovou zásluhou mezi prvními, kteří využili nových podmínek. Již v roce 1860 projednal Eiselt s J. E. Purkyněm návrh na založení Spolku českých lékařů. Je nesporné, že kdyby J. E. Purkyně nezaštilil jeho založení svou světově uznávanou autoritou, bylo by jeho povolení mnohem obtížnější, ale je třeba připomenout, že o jeho založení má prvořadě zásluhy B. Eiselt. O vzniku Spolku českých lékařů i Časopisu lékařů českých bylo již mnoho napsáno a blízcí se jubileum nepochybně počet vzpomínkových studií opět rozmnoží (13). Proto zde jen ve stručnosti připomeňme, že začátky obou institucí byly těžké. Stanovy spolku vypracoval B. Eiselt spolu s Purkyňovým žákem a asistentem Eduardem Grégrem (1827–1907), který se ovšem od šedesátých let věnoval politické dráze. Z oslovených 300 lékařů se souhlasně k založení spolku vyjádřilo pouhých 10. Ozývaly se hlasy o předčasnosti založení spolku a o škodlivém separatismu. Nicméně stanovy spolku byly v roce 1862 schváleny, předsedou byl na první schůzi 16. července téhož roku zvolen J. E. Purkyně a B. Eiselt se stal sekretářem či jednatelem spolku, který sdružuje české lékaře i jeho zahraniční členy v dobách dobrých i zlých již 150 let.

Mnohem obtížnější bylo uvést v život a udržet český časopis. Při plnění tohoto nelehkého úkolu byl Eiseltovi nenahraditelným pomocníkem známý pražský praktický lékař a významný pracovník v českém národním hnutí Josef Václav Podlipský (1816–1867), manžel spisovatelky Sofie Podlipské. Ten (na prvním čísle Časopisu lékařů českých je uveden jako redaktor na prvním místě, Eiselt až na druhém) měl za sebou již několikaleté zkušenosti se psaním českého časopisu, protože v letech 1857–1860 byl autorem přílohy Purkyňova časopisu Živa, která se nazývala Domácí lékař (14). V něm lze spatřovat zárodek budoucího samostatného českého lékařského časopisu. V Časopisu lékařů českých měl Podlipský

Věstlavně e. k. náměstnictví!

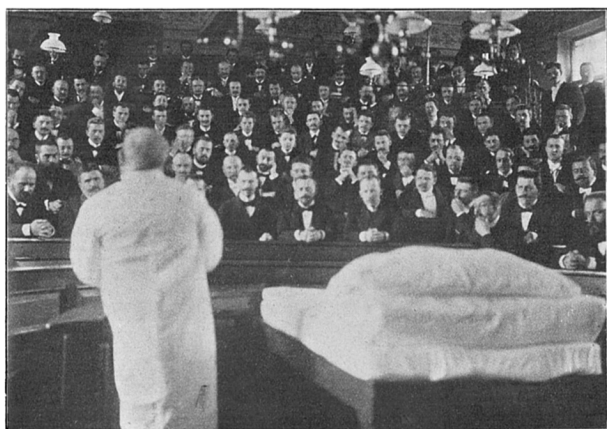
*Spolek českých lékařů
Praze uvolněl se ve své
schůzi Dne 4. ledna 1864 na
tom, že svolá do Prahy
sjezd českých lékařů ke
Dni 26. června až do 3. června
r. 1864 za účelem vědeckých
rozměrů a protohuměbní
znamenitých lékařských
ústavů pražských.
Převzatam. L. E. Purkyně.*

Obr. 3. Úvod žádosti na České gubernium o povolení prvního sjezdu českých lékařů

1200

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Ročník 1931, číslo 35.



Poslední přednáška prof. Eiselta.
1902.

Obr. 4. Poslední Eiseltova přednáška před odchodem na odpočinek v roce 1902

na starosti stránku jazykovou, Eiselt věcnou. Nechme opět zazní Eiseltova slova o počátcích ČLČ: „Práce byla velmi tuhá. Neuměli jsme se snadno vyjádřit v české řeči o věcech lékařských, neb ty skromné sbírky slov a termínů lékařských prof. Čejkou sebraných a v Muzejníku uveřejněných, i ta příloha v Živě, Purkyni vydávaná a Podlipským vedená, nestačila. Každé číslo museli jsme skoro celé s Podlipským sami sepsati, práce do časopisu skrovně se scházely, a to ještě pravidlem německy sepsané, o jichž překlad jsme se museli postarat ... V bytě Podlipského měli jsme my dva denně dlouhé porady, později s některými spolupracovníky v posluchárně prof. Purkyně. Museli jsme tvořit nová slova tam, kde scházela a učit se slohu.“ (15).

Nicméně ani tyto těžkosti neodradily Eiselta, aby nezačal prosazovat a posléze uskutečňovat ještě mnohem náročnější projekt. Pro konstituování české odborné lékařské terminologie považoval za nutné vedle odborného časopisu shromáždit autorský kolektiv českých lékařů, kteří by podle své specializace napsali jednotlivé kapitoly do velkého kompendia nazvaného Odborná patologie a terapie. O počátcích tohoto projektu se Eiselt sám vyjadřuje poněkud nepřesně. Ve své biografické publikaci uvádí, že „Práce má začala již v létě 1860, pak v roce 1863 ...“ (16), v předmluvě k prvému dílu této publikace napsal, že „První jednání o Pathologii a Therapii odborné padá do roku 1863.“ Bylo to na schůzi Spolku lékařů českých 7. února (17). Trvalo ovšem dlouhých 15 let, než se podařilo vyřešit především finanční problémy, shromáždit

autorský kolektiv a získat odběratele. Lékařské veřejnosti byl předložen první sešit v roce 1878, první svazek o rozsahu 1025 stran vyšel v následujícím roce. V předmluvě Eiselt uvedl: „Nelze nám předstihnouti pokroky vědy, za povinnost si kládeme podati spis odpovídající našemu nynějšímu vědění ... Odborná Pathologie a Therapie má být knihou poradnou a příručnou, zpracovanou na základě zkušeností vlastních s použitím literatury novější“. Hovoří i o trvajících obtížích terminologických: „Větších ještě obtíží než vědecké zpracování látky v knize obsažené dělala nám stránka jazyková. V mnohých případech byli jsme nuceni sami tvořiti nová slova pro pojmy v češtině dosud bezejmenné.“ (18). Jazykový dohled byl svěřen J. Thomayerovi, který byl, jak známo uznáván i jako český beletrista. Další dva díly vyšly vždy s ročním odstupem (II. 1880, III. 1881), čtvrtý po dalších 2 letech, pátý ovšem až v roce 1889 a šestý zůstal nedokončen. Eiselt sám sepsal do I.–IV. svazku tohoto díla řadu kapitol, pak i jemu ubývalo energie a sil potřebných k dokončení díla, které ztrácelo na aktuálnosti.

V dalším Eiseltovým významným organizačním počínům patřilo svolávání sjezdů českých lékařů. Lékaři z Čech se zúčastňovali zejména od počátku 19. století především sjezdů německých lékařů, které se někdy konaly i v Čechách. Připomeňme slavný 15. sjezd lékařů z Německa konaný v Praze v roce 1837, na němž J. E. Purkyně poprvé na veřejnosti přednášel o své buněčné teorii. B. Eiselt inicioval svolání sjezdu českých lékařů na schůzi Spolku českých lékařů 4. ledna 1864. V Národním archivu se dochovala žádost o povolení tohoto sjezdu adresovaná Českému místodržitelství (obr. 3; zde nazýváno „náměstnictví“), podepsaná J. E. Purkyněm (19). Ani jeho slavné jméno však nepohnuly úřady k povolení této akce. Neúnavný Eiselt inicioval další žádost o povolení sjezdu hned v následujícím v roce 1865 – opět neúspěšně. Uspěl až v roce 1880, kdy se konal v Praze první sjezd českých lékařů a přírodovědců, který se stal významnou událostí českého veřejného života. Zahájil řadu těchto sjezdů konaných za vzrůstajícího počtu účastníků nejen z Čech, ale i ze zahraničí – zejména ze slovanských zemí, které velmi napomohly mezinárodní propagaci české vědy.

V Národním archivu nalezneme několik hodnotících posudků na B. Eiselta vyžádaných různými institucemi, když se jednalo o jeho služební postup či nějaké vyznamenání. Nutno říci, že všechny v podstatě zdařile vystihují jeho zásluhy o českou fakultu a vědu. Nejpodrobněji je Eiselt hodnocen v konceptu posudku z 4. listopadu 1894, který byl vyhotoven při projednávání návrhu na získání titulu dvorního rady, který mu pak panovník udělil 26. března 1895.

V tomto posudku je prezentován jako vychovatel generací českých lékařů ve vnitřním lékařství „... učitel laskavý leč přísný a neúnavný, jehož přednášky patří k nejnavštěvovanějším.“ Připomíná se jeho zásluha o konstituování české lékařské fakulty, o českou vědu, o založení českého lékařského spolku i časopisu i o vydávání Odborné patologie. Uvádí se v něm také, že ve službě humanitě slouží jako příklad mladým lékařům a těší se hluboké úctě u všech lékařů v zemi (20) (obr. 4).

Závěrem pouze shrňme: Bohumil Eiselt sehrál v zápase o českou fakultu a vědu jedinečnou a nezastupitelnou úlohu.

PRAMENY A LITERATURA

1. **Hlaváčková L. Svobodný P.** (red.) Biografický slovník pražské lékařské fakulty (1348–1939) I. A–K. Praha: Univerzita Karlova 1988; 90–91. V tomto biogramu uváděny podrobné prameny a literatura o životě a díle B. Eiselta. Mnoho svých životopisných údajů uvedl Eiselt ve vzpomínkové publikaci: **Eiselt B.** O vzniku a začátcích české lékařské kliniky. Praha: Ed. Grégr a syn 1908. Z novějších prací viz zejména **Jirásek V. Hlaváčková L.** Bohumil Jan Eiselt. In: **Jirásek V. a kol.** Dějiny I. interní kliniky. Praha: Karolinum 1996; 23–41. V citovaném biografickém slovníku – druhý díl L–Ž. Praha: Univerzita Karlova 1993, jsou biogramy všech učitelů fakulty, které jsou v tomto příspěvku jmenovány.

2. **Růžička J.** O dvojím vlastenectví dvou dějepisců Poličky z 30. let minulého století (J. N. Eiselt a A. Hájek). In: Acta musei Reginahradecensis, S.B. Scientiae sociales, 1964; 75–105.
3. Archiv UK fond Pozůstalosti kart. 2/55 c. Jsou to zápisy z přednášek prof. A. E. Reusse z mineralogie, prof. A. Petřiny z fyziky a prof. V. F. Kosteického z botaniky.
4. **Eiselt A.** Paměti neslavného člověka. Rukopis uložen v Ústavu dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK, 7.
5. **Hlaváčková L.** Čeština v medicíně a na pražské lékařské fakultě (1784–1918). In: Práce u dějin vědy, sv. 11. Praha: 2003; 327–344.
6. viz pozn. 1 **Eiselt B.** O vzniku, 16.
7. Allgemeines Verwaltungsarchiv Wien, 5 G Prag, Unterrichtsministerium, F.1125, Med. klinik. Ordnung der Vorlesungen an der k.k. Universität zu Prag, Winter Semester 1871/72 s. 13, 1872/73 s. 12, 1873/74 s. 13.
8. **Thomayer J.** Ze zápisů lékaře. Praha: Avicenum 1977; s. 115–116.
9. Národní archiv (dále NA) PM 1881–1890, kart. 1520, 6/1/1.10.
10. **Eiselt B.** O vzniku, 122.
11. **Hlaváčková L.** Odborné knihovny na pražské lékařské fakultě a založení veřejné čítárny Prager medizinisches Lesemuseum v roce 1841. Dějiny věd a techniky 1992; 25; 178–190.
12. **Eiselt B.** O vzniku, 13.
13. Souhrnně např. **Kolenčíková E.** (red.) Spolek českých lékařů 1862–1992. Vydal Spolek českých lékařů Praha 1992. Nepronajdná publikace.
14. **Hlaváčková L.** Domácí lékař J. V. Podlipského – předchůdce Časopisu lékařů českých. Čas Lék čes 1963; 102: 585–587.
15. **Eiselt B.** O vzniku, 17.
16. **Eiselt B.** O vzniku, 36.
17. **Eiselt B.** (red.) Odborná Pathologie a Therapie, díl prvý. Praha: Kolář a spol. 1879; V.
18. tamtéž VII.
19. **Hlaváčková L.** První sjezd českých lékařů nebyl povolen. Čas Lék čes 2003; 142: 51.
20. NA PM 1891–1900 kart. 2117, sig. 2/2/1.

ZPRÁVY Plánované akce odborných složek ČLS JEP

■ LISTOPAD

2. LISTOPADU 2011

Kazuistiky z dětské endokrinologie
Místo: Lékařský dům Praha 2
Pořadatel: OSPDL ČLS JEP

2. LISTOPADU 2011

Lymfadenopatie v ordinaci pediatra a ORL lékaře
Místo: Plzeň
Pořadatel: OSPDL ČLS JEP

2. LISTOPADU 2011

331. pracovní schůze SNN
Místo: Praha
Pořadatel: Společnost pro návykové nemoci ČLS JEP

2. až 5. LISTOPADU 2011

28. česko-slovenská psychoterapeutická konference
Místo: Luhačovice, hotel Fontána
Pořadatel: Česká psychoterapeutická společnost ČLS JEP a Psychiatrická společnost ČLS JEP

4. LISTOPADU 2011

Aktuální témata v revmatologii – 63. klinická konference RÚ
Místo: Praha 2, Lékařský dům
Pořadatel: Česká revmatologická společnost ČLS JEP

4. až 5. LISTOPADU 2011

20. pracovní dny dětské gastroenterologie a výživy
Místo konání: Praha, hotel Olympik
Pořadatel: Pracovní skupina dětské gastroenterologie a výživy České pediatrické společnosti ČLS JEP

5. až 6. LISTOPADU

Supervizní soustředění hypnoterapeutů (v návaznosti na 28. česko-slovenskou psychoterapeutickou konferenci)
Místo: Luhačovice, hotel Fontána
Pořadatel: Česká psychoterapeutická společnost ČLS JEP a Psychiatrická společnost ČLS JEP

9. LISTOPADU 2011

Podzimní mezioborový seminář – Závrť
Místo: Opava

Pořadatel: Spolek lékařů ČLS JEP v Opavě

11. LISTOPADU 2011

13. brněnské setkání dětských neurologů a pediatriů
Místo: Brno
Pořadatel: Společnost dětské neurologie ČLS JEP

11. až 12. LISTOPADU 2011

XVII. moravskoslezské pediatrické dny s mezinárodní účastí
Místo: Ostrava
Pořadatel: Spolek lékařů Ostrava ČLS JEP

11. až 12. LISTOPADU 2011

XI. českokrumlovský seminář dětské neurologie
Místo: Český Krumlov, hotel Růže
Pořadatel: Česká společnost dětské neurologie ČLS JEP

12. LISTOPADU 2011

Psychomotorická retardace a rehabilitace
Místo: Praha
Pořadatel: OSPDL ČLS JEP

12. LISTOPADU 2011

Možnosti akupunktury ve vnitřním lékařství
Místo: Praha
Pořadatel: Česká lékařská akupunkturistická společnost ČLS JEP

15. LISTOPADU 2011

KPR podle doporučení ERC 2010 Farmaka a nutraceutika v graviditě
Místo: Cheb
Pořadatel: Spolek lékařů ČLS JEP v Chebu

16. LISTOPADU 2011

Novinky v léčbě v dětské dermatologii – alergie na BKM
Místo: Plzeň
Pořadatel: OSPDL ČLS JEP

23. LISTOPADU 2011

XXVII. neonatologické dny
Místo: Plzeň, kongresové centrum hotelu Parkhotel
Pořadatel: Česká neonatologická

společnost ČLS JEP

25. LISTOPADU 2011

Syndrom diabetické nohy
Místo: Praha
Pořadatel: Česká diabetologická společnost ČLS JEP

25. LISTOPADU 2011

Objemová terapie a klinická výživa pro praxi
Místo: Zbiroh
Pořadatel: Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP a Česká společnost intenzivní medicíny ČLS JEP

25. LISTOPADU 2011

Pelhřimovské chirurgické dny 2011
Místo: Pelhřimov
Pořadatel: Chirurgické oddělení Nemocnice Pelhřimov pod záštitou České chirurgické společnosti ČLS JEP

■ PROSINEC

1. PROSINCE 2011

Regionální pediatrický seminář
Místo: Plzeň
Pořadatel: LF UK Plzeň, Sdružení PLDD, ČPS JEP, DK FN Plzeň

10. PROSINCE 2011

AORA 2011 – Analgezie a anestezie v porodnictví
Místo: Praha
Pořadatel: Sekce porodnické analgezie a anestezie ČGPS ČLS JEP ve spolupráci s Gynekologicko-porodnickou klinikou 1. LF UK a VFN v Praze, Aesculap Akademií a Národním muzeem

■ ÚNOR

2. ÚNORA 2012

Respirační kaleidoskop
Místo: Brno
Pořadatel: Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

Hygiena ženy V První republika

Alexandra Surá

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav dějin lékařství a cizích jazyků

Sportovní vzhled, nakrátko ostříhané vlasy, volné oblečení nenásilně potlačující ženské tvary a cigareta s menší či větší elegancí držena ve dlouhé špičce – tak je často prezentována žena dvacátých let 20. století. Ve třicátých letech naopak dominuje styl, který dává vyniknout ženským křivkám. Módní trendy jsou ovlivňovány idoly, které ženy znají z filmového plátna. Společenské rubriky a časopisy pro ženy referují o životním stylu filmových hvězd. Jejich různé zvyklosti týkající se oblékání, stravování, provozování určitého druhu sportu, způsobu líčení, péče o pleť a úpravy vlasů se snaží napodobovat mnoho žen.



Obr. 1. Z módního časopisu

Dámský oděv dvacátých let je pohodlný a praktický díky volnému střihu a zkrácené sukni, která často sotva zakrývá kolena (obr.1). Z dámského šatníku mizí korzety deformující tělo. Spodní prádlo tvoří převážně volná, rovně střižená košilka a spodky sahající cca do 1/3 stehen. Ve třicátých letech se díky vypasovanému střihu šatů začínají opět nosit korzety, které stahují zejména břicho a hýždě.

Ve dvacátých letech dochází k výraznému až revolučnímu zkrácení ženské kštice. Ženy se zbavují svých copů a nechávají si zhotovit velice módní bubikopf, později mikádo (1, 2). Přestože se jedná o velice praktický účes, prof. F. Šamberger (1871–1944), který se věnoval především patogenezi kožních onemocnění a je znám jako autor několika publikací z oboru dermatologie (4), si všiml, že v týle, kde se vlasy ve-

lice krátce zastříhovaly a vyholovaly, se u žen objevovaly častěji ekzémy a seborrhoea. Došel k závěru, že tyto zdravotní problémy způsobuje právě tento sestřih spolu s nošením tehdy velmi módních plstěných kloboučků, které se vyráběly často bez podšívky. Dámám pak doporučoval, aby nosily kloboučky pouze s podšívkou (3). Hladká varianta bubikopfu nevydržela dlouho, do módy přicházejí tzv. mačkané vlny, které se docilují použitím kadeřnických skřipců, nebo se vytvářejí prsty přímo na vlhkých a natužených vlasech. Ve třicátých letech, kdy dominují účesy z vlnitých vlasů, přibývá různých pomůcek k rychlému vytvoření loken. Vedle kulem, které se nahřívaly na plotně, se objevují čím dál častěji kulmy elektrické. Časté používání kulem mělo za následek třepení a lámání vlasů (5). Jistou raritou byla čepička *Eta*, pomocí které bylo možné dosáhnout „půvabných a trvalých vlnek“. Jednalo se o čapku z kaučuku, ve které byly rýhy, které na navlhčených vlasech vytvořily požadované zvlnění (1). Vedle práškových šampónů se objevují šampóny tekuté. Některé však stále obsahují mýdlové složky, které vytvářejí na vlasech naředlý matný povlak. Velkým přínosem kosmetického průmyslu byly nealkalické šampóny (6, 8) (obr. 2). Populární bylo denní kartáčová-



Obr. 2. Reklama na nealkalický šampón

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

Mgr. Alexandra Surá
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2
e-mail: alexandraf@seznam.cz

ní, které pomáhalo odstranit „šupiny“ a prach z vlasů. Tradovalo se, že se po něm vlasy lesknou (5). Tak jako již mnohokrát v historii objevují se různé prostředky, které slibují proměnit řídnoucí kštici v hřívu krásných vlasů. Takové účinky byly přisuzovány např. výtažkům z paprik nebo španělských

much naložených v alkoholu, který vyvolal mírné prokvení pokožky hlavy. Barvení vlasů umožňující zakrytí šedin či získání jiného odstínu se i v tomto období těší nemalé oblibě. Na trhu byly k dostání barvy obsahující sloučeniny některých kovů, zejména železa a vizmutu, které zbarvovaly vlasy dohněda. Barva obsahující sůl stříbra se používala k dosažení černé barvy. Z přírodních prostředků na barvení vlasů byl znám prášek z heny, který se k nám dovážel z orientu. Prodával se pod názvem Reng a barvil vlasy do hnědočervena až oranžova. Vlasy se také barvily výtažkem z ořechu, který bylo možné zakoupit, nebo si jej připravit vařením čerstvých ořechových slupek (3).

K dosažení plavé barvy, která byla ve třicátých letech velmi žádanou, se používal peroxid vodíku (3, 5). Z dobových narážek víme, že ne vždy končilo takové zesvětlování úspěchem. „Barva takto získaná liší se však velice od přirozené barvy zlatově plavé a lze ji poznati již z dálky jako umělou,“ uvádí na adresu takto odbarvených vlasů autorka tehdy populární publikace *Domácí lékařka* MUDr. J. Springerová (5). Výrobci vlasové kosmetiky reagují na nezdařené výsledky „kysličnickových blondýnek“ a inzerují přípravky, které slibují, že „zaručeně“ zregenerují poškozený vlas (6) (obr. 3).

Líčení, které je pro mnohé ženy běžnou součástí úpravy zevnějšku, ve dvacátých letech demonstruje určitý postoj ženy. Černě podmalované oči, tmavé oční stíny a výrazná temně rudá rtěnka, kterou si bez ostychu ženy různých věkových kategorií nanášejí na své rty, a to nejen do společnosti (doposud si tímto způsobem líčily rty zejména ženy lehčích mravů) spolu s krátkými vlasy, na které si společnost musí teprve zvykat, působí oproti předcházejícím letům velmi emancipovaně. Obočí si ženy upravují pinzetou, tvarují do tenké linky či zcela vytrhávají a pouze tužkou namalují tenkou konturu v požadované výšce a délce.

K ošetření pleti byly za první republiky k dispozici krémy obohacené o vitaminy a minerály, rozlišují se krémy k ošetření partií kolem očí, krémy na citlivou či uhrovitou pleť. K čištění pleti jsou určeny pleťové vody, odličovací emulze, odličovací krémy, „loupací pasty“ (peeling) (3, 7, 8, 10.). Ve dvacátých letech přední světoví módní tvůrci (Coco Chanel) začínají dávat přednost přirozeně opálenému tělu před porcelánově bílou pleť (11). V módních časopisech, zejména z třicátých let je už možné zaznamenat množství se rady jak se správně opalovat, najdeme zde reklamy na opalovací krémy a přípravky na docílení snědé barvy pleti (8).

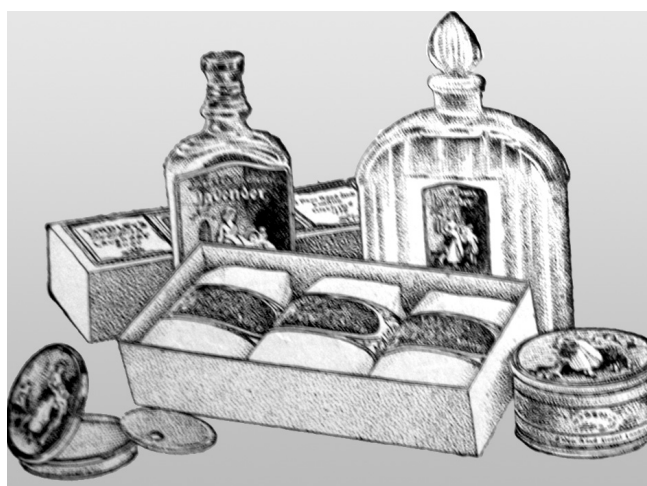
Autoři domácích lékářů apelují na čtenáře, aby neopomněli péči o chrup. Vysvětlují jak často, z jakého důvodu a jakým způsobem se mají správně čistit zuby. Provádění ústní hygieny připomínají i četné reklamy na zubní pasty, ústní vody a kartáčky, nacházející se na stránkách různých periodik (8–10, 13). Zubní pasty, které se často vyráběly s přísadami, dodávají výrobci již v tubách, které jsou mnohem praktičtější než dříve používané skleněné lahvičky (5, 9).

K očistě těla se používala již průmyslově vyráběná toaletní mýdla (obr. 4). K dostání byla mýdla s přísadkou síry, kyseliny salicylové, ichtyolu, kvasnic, otrub. U ženské populace byla oblíbená zejména mýdla parfémovaná. Někteří výrobci, kteří vsadili na design, vyráběli mýdla mramorovaná, průhledná, mýdla, co plula na hladině (3, 7, 9). „Velmi nesnadná je volba ve spoustě tak zvaných toaletních mýdel. Obecenstvo dbá více zevního vzezření, vůně a i obalu, případně i cizozemské etikety nežli vnitřní jakosti,“ píše MUDr. J. Saudek, autor prvorepublikové publikace *Kosmetika čili nauka o péstění tělesné krásy* (3). Ke koupeli, která byla obvykle v sobotu, sloužily oválné vany, populární byly sedací vany s opěrkou pro záda a opěrkami pro lokty sloužícími také jako misky na mýdlo a houbu.

Potítka, jenž měla chránit oděv před účinky potu, byla k dostání z jelení kůže, gumy nebo salicylové vaty (3). Na trhu se objevily přípravky, u kterých je uvedeno, že omezují tvorbu potu, jiné slibovaly omezení jeho rozkladu (8).

Přestože jsou již k dostání jednorázové hygienické vložky, některé ženy ve svých dnech (pravděpodobně z ekono-

Obr. 3. Reklama na vlasový regenerační přípravek



Obr. 4. Kosmetická kolekce

mických důvodů) stále používají vložky hadrové, které si přepírají.

Objevují se přípravky, jenž jsou určeny pro intimní hygienu. K omývání intimních partií byly k dispozici irigátory, o jejichž způsobu používání a údržbě informují autoři domácího lékařství (14).

Hygieničnost a pohodlí se stávají hlavními zásadami dámské sportovní módy. Při výrobě sportovního oblečení výrobci používají (v rámci možností) elastických materiálů, oděv začíná být řešen tak, aby nepekážel pohybu. Tenis hrají ženy v kalhotové nebo krátké sukni. Jednoduché plavky mají vykrojené rukávy a krátké nohavičky. K lyžování jsou určeny šponovky či pumpky a nosí se v kombinaci s podkolenkami. Na kolo usedají ženy v kalhotách (1).

Abstrakta

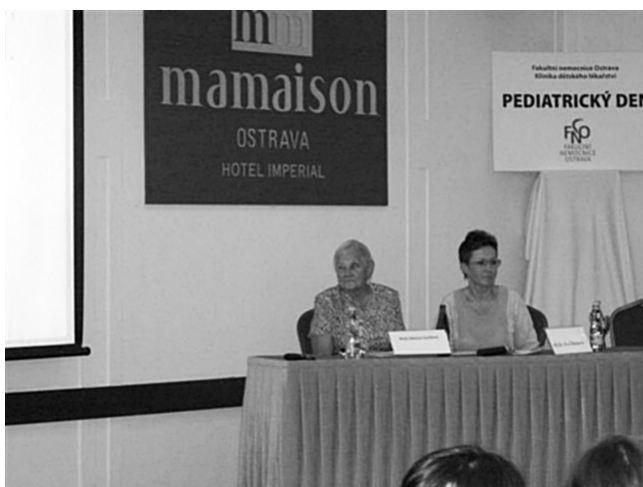
Pediatrický den Kliniky dětského lékařství Fakultní nemocnice v Ostravě

Ostrava, 17. září 2011

V sobotu 17. září 2011 se uskutečnila v prostorách hotelu Imperial v Ostravě konference s názvem Pediatrický den, jejímž organizátorem byla Klinika dětského lékařství (KDL) Fakultní nemocnice Ostrava.

V úvodním bloku věnovaném dětské kardiologii přednesl MUDr. Petr Kubuš z dětského kardiocentra FN Motol v Praze

lékařské genetiky FN Ostrava MUDr. Melanie Ševčíková. V prvním sdělení MUDr. Andrea Hladíková, Ph.D. přehledným způsobem informovala o současných možnostech lékařské genetiky v detekci a objasnění genetických příčin mentální retardace v dětském věku. Primářka Oddělení lékařské genetiky MUDr. Eva Šilhánová na zajímavém pří-



Zleva prim. MUDr. Melanie Ševčíková, zakladatelka genetického pracoviště v Ostravě, a současná primářka genetiky MUDr. Eva Šilhánová



Pohled do sálu

sdělení na téma supraventrikulární tachykardie u dětí. V následujícím sdělení shrnul primář MUDr. Jaroslav Wiedermann, CSc. z Dětské kliniky FN Olomouc poznatky o srdečním selhání u dětí. Svými příspěvky přispěli i zástupci pořádajícího pracoviště. Dlouholeté výsledky své práce prezentoval primář oddělení dětské a prenatální kardiologie KDL FN Ostrava MUDr. Tomáš Gruszka v přehledném sdělení o diagnostice, sledování a léčbě pacientů s Ebsteinovou anomálií trojčipé chlopně. Tým dr. Gruszky má ve svém sledování evidováno jedenáct pacientů s touto vzácnou vrozenou srdeční vadou. Blok s kardiologickou tematikou uzavřel MUDr. Jan Pavlíček přehledem zachycených kritických a vážných vrozených srdečních vad v Moravskoslezském kraji. Jeho cenná data s velkou přesností dokumentují prevalenci vrozených srdečních vad za období posledních 10 let.

MUDr. Vlasta Janštová z KDL FN Ostrava svým historickým přehledem otevřela druhý blok věnovaný dětské endokrinologii. MUDr. Jana Černá informovala o současných možnostech diagnostiky a léčby endokrinologických onemocnění ve FN Ostrava. MUDr. Štěpánka Průhová, PhD. z FN Motol v Praze, která se věnuje diagnostice a léčbě MODY typu diabetes mellitus, přednesla sdělení, ve kterém se podělila o výsledky svého výzkumu. Na jednotlivých příkladech z praxe demonstrovala zvláštnosti klinického průběhu této varianty onemocnění. Endokrinologický blok uzavřel MUDr. Jiří Strnadel přehledným sdělením o nových technologiích, které jsou v současné době dostupné dětským pacientům s diabetes mellitus.

V předsednictvu třetího bloku, jenž byl věnován lékařské genetice, zasedl vzácný host – emeritní primářka Oddělení

kladu syndromu Silver Russel dokumentovala diagnostické obtíže, kterým občas musí čelit lékařský genetik. RNDr. Sylwia Walczysková seznámila posluchače s možnostmi molekulárně genetické diagnostiky cystické fibrózy jak ve FN Ostrava, tak i v jiných specializovaných genetických laboratořích.

Poslední blok věnovaný sexuálně přenosným onemocněním v dětském věku zahájila MUDr. Alena Zjevíková z Kliniky infekčního lékařství FN Ostrava. Ve svém atraktivním sdělení se věnovala problematice onemocnění HIV/AIDS v dětském věku. Následná sdělení dermatologa MUDr. Radka Litvika, gynekologa MUDr. Michala Mihuly a otorinolaryngoložky MUDr. Hany Kopřivové se komplexně věnovala tématu infekce lidskými papilomaviry.

Pediatrického dne se zúčastnilo více než 120 pediatriů především z Moravskoslezského kraje.

Při příležitosti konference byl vydán edukační sborník, který obdrželi všichni účastníci. Konference byla doprovázena výstavou sponzorujících firem a prodejem odborné lékařské literatury. Mediálním partnerem konference byla společnost Solen.

*doc. MUDr. Michal Hladík Ph.D.
přednosta Kliniky dětského lékařství FN
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: michal.hladik@fno
MUDr Tomáš Kuhn
zástupce přednosty pro vědu a výuku*

Supraventrikulární tachykardie u dětí

Kubuš P.

Dětské kardiocentrum a Centrum výzkumu chorob
srdce a cév FNM, Praha

Úvod. Supraventrikulární tachykardie (SVT) se u dětí projevují v celém spektru jako u dospělých pacientů (kromě fibrilace síní, která se u dětí téměř nevyskytuje), poměr zastoupení jednotlivých arytmií je však odlišný. Pro posouzení závažnosti arytmiie a volbu terapeutického zásahu je určující změna celkového klinického stavu a charakter poruchy hemodynamiky.

Mechanismus vzniku. Nejčastějšími mechanismy vzniku SVT jsou reentry a abnormální automacie. Podmínkou vzniku reentry (krouživý vzruch) je přítomnost anatomicky či funkčně definovaného okruhu, umožňujícího kroužení aktivační vlny. Při abnormální automacii vznikají spontánní depolarizace v buňkách převodního systému mimo sinusový uzel nebo v kardiomyocytech mimo převodní systém.

Diagnostika. Základem diagnostiky je povrchové EKG, výhodou je záchyt vzniku a terminace arytmiie. V případě diagnostického nebo terapeutického podání i.v. adenosinu je tedy vždy třeba natáčet kontinuálně EKG během aplikace a zhruba 20–30 sekund po jejím ukončení. Vzácněji lze pro snadnější identifikaci aktivity síní a případně k terminaci SVT vznikajících na podkladě reentry (flutter síní, AV reentry tachykardie) použít jícnový záznam EKG, resp. rychlou stimulaci síní (overdrive) pomocí jícnové elektrody. K záchytu a zhodnocení významnosti arytmiie používáme 24hodinovou monitoraci EKG (Holter).

Klinická manifestace. SVT mohou mít paroxysmální nebo chronický charakter. U jinak zdravých novorozenců a kojenců může vést SVT o frekvenci 260–300/min v řádu několika hodin k rozvoji srdečního selhání. Krátké paroxysmy bývají klinicky tolerovány, někdy se objevuje prošetnutí, ochabnutí, odmítání potravy nebo zvracení. U starších pacientů bývají tepové frekvence okolo 200/min, objevují se palpitace, nevolnost nebo vertigo. Synkopální příhody jsou spíše vzácné. V případě chronicky probíhající SVT není vzhledem k často relativně pomalejší frekvenci arytmiie přítomna akutní symptomatologie, dochází však k postupnému rozvoji tachykardií indukované dilatační kardiomyopatie.

Nejčastější typy SVT

Podkladem **atrioventrikulární reentry tachykardie (AVRT)** je přítomnost přídatné síňokomorové spojky, která tvoří jedno z ramen reentry okruhu, jehož druhým ramenem je vlastní převodní systém. Pokud je přídatná spojka schopna i antegrádního vedení (ze síní na komory), je při sinusovém rytmu patrná preexcitace, spojku označujeme za manifestní a nálezu popisujeme jako WPW (Wolff-Parkinson-White) obraz. Ve spojení s paroxysmy SVT hovoříme o WPW syndromu.

Při ortodromní AVRT jsou komory aktivovány vlastním převodním systémem, retrográdně přes spojku dochází k aktivaci síní. Vzhledem k aktivaci komor výlučně vlastním převodním systémem bývá zpravidla QRS komplex při ortodromní AVRT štíhlý. Vzácně dochází k antegrádní aktivaci komor přes přídatnou spojku a k retrográdní aktivaci síní přes vlastní převodní systém (antidromní AVRT). Morfologie QRS při tachykardií je tak obrazem maximálně vyždřené preexcitace.

Přibližně v polovině případů AVRT je přídatná síňokomorová spojka schopna pouze retrográdního vedení z komor na síně. Obraz na EKG při SVT odpovídá ortodromní AVRT, při sinusovém rytmu je na EKG normální nález bez preexcitace a spojku označujeme za utajenou.

K akutní terminaci AVRT lze použít vagových manévru, farmakem první volby je adenosin, který přeruší reentry okruh krátkodobým zablokováním AV uzlu. Vzhledem k tomu, že adenosin může vzácně způsobit přechodnou fibrilaci síní, používáme jej u pacientů s diagnostikovaným nebo předpokládaným WPW syndromem pouze ve spojení s možností okamžité zevní defibrilace. Přídatná síňokomorová spojka může totiž zprostředkovat deblokované vedení vzruchů na komory

a vést za této situace k fibrilaci komor. Při neúčinnosti adenosinu užíváme většinou propafenon i.v. V případě časných recidiv arytmiie dáváme před opakovanými pokusy o akutní terminaci přednost nasycení antiarytmikem, nejčastěji kontinuální infuzí amiodaronu, který lze užít i při snížené systolické funkci levé komory. Vzhledem k reentry mechanismu arytmiie lze rovněž použít overdrive síňovou stimulací (pomocí jícnové elektrody) nebo synchronizovanou kardioverzi.

Atrioventrikulární nodální reentry tachykardie (AVNRT) vzniká na podkladě funkčního rozdělení AV uzlu na dvě dráhy s rozdílnými vlastnostmi vedení vzruchu – pomalá dráha (s pomalým vedením vzruchu a krátkou refrakterní periodou) a rychlá dráha (s rychlým vedením vzruchu a dlouhou refrakterní periodou). Typická AV nodální reentry tachykardie je charakterizována antegrádním vedením pomalou dráhou a zpětnou aktivací síně rychlou dráhou, čímž vzniká EKG obraz SVT se štíhlými QRS komplexy a velmi krátkým RP intervalem. Vzhledem k reentry mechanismu jsou (stejně jako u AVRT) intervaly mezi jednotlivými QRS pravidelné. K akutní terminaci AVNRT používáme vagové manévry, z farmak adenosin, v případě jeho neúčinnosti propafenon i.v.

Síňová ektopická tachykardie (AET) je nejčastější arytmií na podkladě abnormální automacie a vychází z ektopického ložiska ve svalovině síní. Vzruchy vznikají v ektopickém ložisku nezávisle na síňokomorovém převodu, jejich převod na komory může být v AV uzlu v různém poměru blokován. Síňová ektopická aktivita se může objevovat v celé škále od izolovaných předčasných síňových stahů, přes krátké běhy až po nepřetržitou (incesantní) tachykardii. Bigeminicky vázané síňové extrasystoly mohou být při velké předčasnosti blokovány a způsobovat pseudobradycardii.

Akutní terminace AET je obtížná. Adenosin způsobí přechodné přerušení vedení ze síní na komory, funkci ektopického ložiska však většinou neovlivní. Terminace pomocí jícnové overdrive stimulace či elektrické kardioverze není vzhledem k mechanismu arytmiie účinná. V případě klinické tolerance lze zahájit perorální sycení antiarytmikem (nejčastěji sotalol), při známkách srdečního selhání upřednostňujeme kontinuální infuzi amiodaronu k potlačení ektopického ložiska a zpomalení AV převodu.

Permanentní junkční reciproční tachykardie (PJRT) je vzácnějším typem AVRT na podkladě přítomnosti výhradně pomalu retrográdně vedoucí přídatné síňokomorové spojky, lokalizované v pravé posteroseptální oblasti. Její průběh bývá chronický a může vyústit v tachykardií indukovanou kardiomyopatii.

Junkční ektopická tachykardie (JET) je vzácná tachykardie vznikající na podkladě abnormální automacie v oblasti AV junkce. Její kongenitální forma mává chronický charakter a bývá obtížně farmakologicky ovlivnitelná, zpravidla vyžaduje dlouhodobé podávání kombinace antiarytmik s cílem alespoň potlačit frekvenci ektopického ložiska.

Flutter síní (AFL) vzniká na podkladě reentry okruhu lokalizovaného pouze ve svalovině síní. V dětském věku se flutter síní vyskytuje prakticky výhradně ve fetálním a novorozeneckém období. Po porodu je flutter možné úspěšně terminovat kardioverzí nebo rychlou jícnovou stimulací. K postnatálním recidivám prakticky nedochází a dlouhodobá antiarytmická léčba není většinou nutná. Síňokomorový převod bývá při AFL typicky blokován v poměru 2 : 1. Podávání antiarytmik je potencionálně rizikové (zejména v případě antiarytmik skupiny 1C – např. propafenon) vzhledem k možnému zpomalení frekvence síní a následnému odblokování AV převodu s náhlým zvýšením komorové frekvence. Proto dáváme obecně přednost terminaci flutteru elektrickým způsobem. K zablokování AV převodu lze podat intravenózně digoxin. Adenosin není v terminaci AFL účinný, umožní ale identifikaci P vln v nejasných případech.

Incidence, prognóza

AVNRT a AET jsou nejčastějšími typy SVT u novorozenců a kojenců. AVNRT se v časném dětském věku prakticky ne-

vyskytuje, v pubertě se její incidence vyrovnává s AVRT. PJRT a JET se vyskytují vzácněji.

Ataky SVT v novorozeneckém věku mají obecně dobrou dlouhodobou prognózu, většinou spontánně vymizí do 1 roku věku, až u třetiny pacientů však v průběhu několika dalších let dochází k recidivě arytmie.

V případech opakovaných atak SVT nebo rizika vzniku tachykardií indukované kardiomyopatie zahajujeme po akutní terminaci tachykardie chronickou terapií (nejčastěji sotalol, propafenon a digoxin). U větších dětí v indikovaných případech přistupujeme ke katetrizační ablaci arytmogenního substrátu.

Ebsteinova anomálie trojcípé chlopně – prenatální a postnatální průběh

¹Gruszka T, ²Pavlíček J.

¹Klinika dětského lékařství FN, Ostrava
²Oddělení dětské a prenatální kardiologie

Ebsteinova anomálie trojcípé chlopně je vzácná vrozená srdeční vada (prevalence 0,4 % mezi srdečními vadami), která je charakteristická posunem úponu septálního a zadního cípu trojcípé chlopně do výtokového traktu pravé komory a její tzv. atrializací. Chlopeň bývá většinou významně insuficietní. Součástí klinického obrazu vady bývají rovněž paroxysmy supraventrikulární tachykardie, které mohou zásadně zhoršovat hemodynamické důsledky vady. Nejzávažnějším hemodynamickým dopadem je funkční atrézie plicnice.

Vadu je možné diagnostikovat již při prenatálním vyšetření, zejména typy s významnějším postižením chlopně. Prenatální záchyt pak vede k pečlivé monitoraci hemodynamického stavu plodu a rovněž srdečního rytmu plodu. Při zjištění setrvalých běhů supraventrikulární tachykardie je indikována prenatální léčba. Porod dítěte je téměř vždy plánován ve spolupráci s Dětským kardiocentrem. Operační řešení vady závisí od stupně postižení chlopně. Řada pacientů operaci nevyžaduje, krajním řešením je pak univentrikulární cirkulace.

Spektrum významných vrozených srdečních vad v Moravskoslezském regionu

¹Pavlíček J, ²Gruszka T.

¹Oddělení dětské a prenatální kardiologie
²Klinika dětského lékařství FN, Ostrava

Vrozené srdeční vady (VSV) patří mezi nejčastěji se vyskytující kongenitální defekty v lidské populaci. Přes rychlý vývoj lékařské genetiky zůstává etiologie většiny VSV nejasná a hovoříme o etiologii multifaktoriální. Vztah VSV k chromozomálním aberacím je dlouhodobě odhadován na 5–10 %. Studována je nyní řada genů, které mohou způsobit nesyndromologické postižení srdce. Výskyt VSV udávaný v literatuře je udáván s širokým rozmezím 4–50 na 1000 živě narozených, v České republice se pohybuje 6–13 na 1000, podíl srdečních onemocnění tvoří více než 40 % ze všech anomálií.

Dětská kardiologie posunula diagnostiku vrozených srdečních vad do prenatálního období a možnosti fetální echokardiografie se neustále vyvíjí. Většinu kritických a významných VSV lze detekovat v průběhu gravidity, standardním screeningem je zatím období II. trimestru. Prenatální kardiologie umožňuje sledovat, v některých případech i léčit poruchy srdečního rytmu plodu a hodnotit stav fetoplacentární cirkulace.

Sledovanou oblastí je Moravskoslezský (MS) kraj, data jsou hodnocena v dlouhodobé studii v letech 1999–2010. Základ studie tvoří vlastní soubor vyšetření (28 798 fetálních echokardiografií u 24 848 těhotných žen), do hodnocení výskytu

srdečních vad jsou zařazeny všechny prenatální patologie a postnatálně kritické a významné VSV (operace do roku věku dítěte) zjištěné v regionu.

Ve sledovaném 12letém období se v MS kraji vyskytlo celkem 506 (3,55 na 1000) jak prenatálně poznaných, tak postnatálně významných VSV. Prenatálně detekováno bylo 242 VSV (47,8 %), prenatálně nepoznáno 264 VSV (52,2 %), v roce 2010 byla úspěšnost 66%. U srdečních vad poznaných do 24. týdne gravidity se 55 % rodin rozhodlo pro ukončení gravidity. S nálezem morfologické nebo genetické patologie bylo prenatálně sledováno 1029 plodů. Srdeční vada byla popsána u 243 plodů (23,6 %), z tohoto množství byla izolovaná VSV identifikována ve 2/3 případů, u 1/3 plodů byla VSV sdružena s jinou genetickou nebo morfológickou anomálií. S nálezem extrakardiálního postižení bez VSV bylo uzavřeno 786 plodů (76,4 %). Srdeční vada se objevila většinou jako izolované postižení. U srdečních vad mělo chromozomální aberaci 1,5 % fetů. Nejčastějším genetickým postižením byl nález Downova syndromu. Celkově nejčastější srdeční patologií byl defekt komorového septa a defekt atrioventrikulárního septa. Defekt atrioventrikulárního septa byl v polovině případů spojen s patologií chromozomální výbavy. Nejčastější kritickou VSV byla koarktace aorty a transpozice velkých cév. Téměř stejnou četnost měl syndrom hypoplazie levé komory nebo komplexní vady s malou levou komorou. Jako méně časté srdeční vady byly identifikovány perzistující arteriální trunkus a společná komora. Nejméně často se z významných VSV vyskytla Ebsteinova anomálie trojcípé chlopně, minimální výskyt měly tumory srdce.

Poruchy srdečního rytmu plodu byly nejčastěji vyhodnoceny jako nevýznamné síňové extrasystoly. Supraventrikulární tachykardie plodu se objevuje v Moravskoslezském kraji 1× ročně, prenatální sledování a léčba probíhá dle stanovených protokolů. Velká pozornost je věnována matkám se sérologickou pozitivitou rizikových protilátek (a-Ro, a-La) pro možnost vývoje kompletního atrioventrikulárního bloku, všechna těhotenství jsou interdisciplinárně sledována.

Prenatální kardiologie ve sledované oblasti prodělala velký vývoj a nyní je zde dobře organizován stabilní systém prenatální detekce vrozených srdečních vad. Prenatálně diagnostikovaná VSV je v regionu správně došetřena, rodiče jsou plně informováni a rozhodují o dalším průběhu gravidity. Porod novorozence s významnou nebo kritickou VSV je plánován na specializovaném pracovišti, po ošetření v centru se dítě vrací do péče regionálního kardiologa.

Dětská endokrinologie v Moravskoslezském kraji

Černá J.

Klinika dětského lékařství, FN Ostrava

V přehledu uvádím hlavní spektrum pacientů naší ambulance.

V oblasti dětské endokrinologie byl zaznamenán obrovský vývoj – stejně tak jako v jiných oborech medicíny, se kterými úzce spolupracujeme.

Naši snahou je tedy nemocné děti včas diagnostikovat, léčit je v rámci možností, a umožnit jim tak šťastné dětství a celý další život.

MODY diabetes v klinické praxi

Průhová Š.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

Diabetes mellitus je heterogenní skupinou onemocnění s rozdílnou příčinou, ale podobným průběhem. Oba nejčastější typy diabetu – diabetes mellitus 1. typu (T1DM) a diabetes mellitus 2. typu (T2DM) – mají genetický základ, ale na

jejich vzniku se podílejí odchylky ve více genech spolu s vlivy prostředí. Jedná se tedy o tzv. polygenní onemocnění. Příbližně 2 % diabetických pacientů má diabetes způsobený odchylkou jen jediného genu – tj. monogenně podmíněný diabetes. Většina případů monogenního diabetu je způsobena mutacemi v genech regulujících funkci β -buněk. Klinicky se takoví pacienti označují pojmem MODY.

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) lze klinicky charakterizovat jako diabetes mellitus s **časným začátkem a autozomálně dominantním typem dědičnosti**. Za **časný začátek** v této souvislosti považujeme manifestaci diabetu nebo nález hyperglykémie alespoň u jednoho člena rodiny před 25. rokem života. Ostatní členové téže rodiny mohou být diagnostikováni až v pozdějším věku, obvykle však do 40 let. **Autozomálně dominantní** dědičnost je pravděpodobná, pokud je alespoň ve dvou, lépe však ve třech generacích nalezena podobná porucha metabolismu glukózy. MODY diabetes obecně představuje formu diabetu, která **není životně závislá na inzulínu**, může být léčen bez inzulínu déle než 5 let od stanovení diagnózy nebo je při inzulínové léčbě zachována sekrece C-peptidu jako ukazatel endogenní inzulínové sekrece.

Definitivní diagnózu typu monogenního diabetu stanoví **genetické vyšetření** vzorku DNA pacienta. Je-li nalezena mutace v některém z vyšetřovaných genů, pak je diabetes označen dle mutovaného genu. V současnosti je známo více než 10 genů, jejichž mutace vedou k MODY. V klinické praxi se setkáváme především se dvěma hlavními skupinami pacientů s monogenním diabetem. Jsou to pacienti s glukokinázovým diabetem (dříve MODY2) a HNF-diabetem (dříve MODY1 a MODY3).

Glukokinázový diabetes (Familiární mírná hyperglykémie, MODY2, GCK-diabetes)

Pro glukokinázový diabetes způsobený heterozygotním nosičstvím mutace genu pro glukokinázu (*GCK*) je typická chronická mírná hyperglykémie od narození do stáří, s minimální progresí během života. Hyperglykémie při glukokinázovém diabetu vniká na podkladě porušení funkce enzymu glukokinázy, který je senzorem β -buněk pro glukózu. V důsledku tohoto genetického defektu β -buňky zahajují sekreci inzulínu při vyšší glykémii, než je obvyklých 5 mmol/l. Tento defekt je přítomen již intrauterinně a zvýšenou glykémii nalačno lze zachytit v kterémkoliv věku. Osoby s mutací v genu pro glukokinázu jsou asymptomatické a porucha je zjištěna většinou náhodně. Věk při diagnóze závisí na prvním vyšetření glykémie a v průměru se pohybuje kolem 25 (\pm 17) let. Může se však jednat i o záchyt mírné hyperglykémie v novorozeneckém nebo kojeneckém věku. V České republice je glukokinázový diabetes nejčastěji diagnostikovanou formou monogenního diabetu.

Následující projevy vedou k podezření na glukokinázový diabetes:

- hyperglykémie nalačno (5,5–8 mmol/l) je stejná a stabilní během měsíců až let;
- HbA_{1c} je typicky do 6 %;
- při oGTT je vzestup glykémie mezi 0 a 120. minutou mírný (typicky $o < 3$ mmol/l), i když se doporučuje vzhledem k variabilitě v oGTT nebrat tuto hodnotu jako absolutní pravidlo;
- rodiče mohou mít T2DM nebo být bez diabetu. Při testování má jeden z rodičů mírně zvýšenou glykémii nalačno v rozmezí 5,5–8 mmol/l, což potvrzuje autozomálně dominantní dědičnost.

Ve svém přirozeném průběhu představuje glukokinázový diabetes neprogredující poruchu metabolismu projevující se mírnou hyperglykémii až do stáří a je nejčastěji zaměňován za T2DM. Při oGTT se nejčastěji setkáváme s úrovní poruchy glukózové tolerance nebo těsně na hranici kritérií pro diabetes. V této podobě zůstává průběh oGTT stabilní po mnoho let s jen minimálním rizikem diabetických komplikací. Pokud je pacient s přirozeným průběhem glukokinázového diabetu

léčen, má glykémii nalačno i hladinu glykosylovaného hemoglobinu prakticky stejnou jako bez léčby. Nejlepším důkazem je situace, kdy po zjištění genetické diagnózy pacientovi léčbu zkusmo vysadíme a po několika měsících i roce zjišťujeme zcela totožné výsledky, jaké měl pacient na předchozí léčbě (ať už se jednalo o malé dávky inzulínu nebo PAD).

Na druhou stranu glukokinázový diabetes nepředstavuje žádnou ochranu, ale ani zvýšené riziko pro jiné typy diabetu. Obézní člověk s glukokinázovým diabetem proto velmi snadno může dojít do diabetes mellitus 2. typu s jeho typickými projevy, jako je inzulínová rezistence a dyslipidémie se zvýšenou hladinou triglyceridů. Stejně tak u staršího pacienta, v jehož rodině se z jedné strany přenáší glukokinázový diabetes a z druhé strany klasický diabetes 2. typu, může po mnoha letech neprogredující mírné hyperglykémie dojít ke zhoršení glykémii a rozvoji diabetes mellitus 2. typu. V těchto případech se pacienti musí léčit dle doporučení pro léčbu pacientů s T2DM. Jejich cílová glykémie však bude stejná jako u glukokinázového diabetu, protože ani dietou ani farmakoterapií se nesníží glykémie nalačno pod úroveň danou poruchou enzymu glukokinázy (s výjimkou plných substitučních dávek inzulínu, které zcela zablokují vlastní tvorbu).

HNF-diabetes

HNF-diabetes při užití moderní nomenklatury zahrnuje HNF1A diabetes (dříve MODY3) způsobený heterozygotní mutací v genu pro hepatocytární nukleární faktor-1-alfa a HNF4A diabetes (dříve MODY1) vznikající na podkladě heterozygotního nosičství mutace v genu pro hepatocytární nukleární faktor – 4alfa.

Klinickou charakteristiku pacientů s HNF diabetem lze shrnout takto:

- časně vznikající diabetes, který není životně závislý na inzulínu; např. nevede ke ketoacidóze při vysazení inzulínu, může být dobře kompenzován na malých dávkách inzulínu, má detekovatelný C-peptid na léčbě inzulínem při glykémii > 8 mmol/l mimo období iniciální remise (3 roky po manifestaci);
- rodinná anamnéza diabetu; diabetes může být léčen inzulínem a hodnocen jako T1DM, typicky je diagnostikován ve věku do 40 let, nejčastěji do 25 let života;
- oGTT v časném stadiu vykazuje velký vzestup glykémie > 5 mmol/l; některá individua mohou mít glykémii nalačno normální, a přitom ve 120. minutě je jasně diabetická křivka;
- chybění známek autoimunity (negativní autoprotilátky antiGAD, anti IA-2, antiinzulinové);
- pozitivní glykosurie při relativně normální glykémii způsobená sníženým renálním prahem pro glukózu (platí zvláště pro screening nediabetických příbuzných pacientů s HNF1A diabetem);
- doložitelná senzitivita k derivátům sulfonylurey vedoucí až k hypoglykémii, navzdory špatné kompenzaci diabetu před jejich nasazením;
- navíc pouze u HNF4A diabetu: tendence k novorozenecké makrosomii (přítomno u 56 % nositelů mutace), která může být provázána tranzitní novorozeneckou hypoglykémii (u 15 % nositelů mutace).

Léčba pacientů s HNF-diabetem

Léčba pacientů s HNF-diabetem nejlépe dokumentuje absolutní důležitost spolupráce pacienta s lékařem a výběr správné terapie. Dobře spolupracující pacient může být po léta léčen perorálními antidiabetiky (deriváty sulfonylurey) s malým rizikem rozvoje chronických diabetických komplikací. Na druhou stranu žádná jiná forma diabetu nepřináší tak zásadně rozdílné výsledky, pokud je pacient s léčbou non-compliantní. V takovém případě naopak dochází k extrémně rychlému rozvoji chronických komplikací diabetu se všemi svými důsledky včetně výrazného zkrácení života pacientů.

Z publikovaných prací vyplývá doporučení vyzkoušet účinnost derivátů sulfonylurey u pacientů s HNF diabetem i v pří-

padě, že byli z různých důvodů (např. tíže symptomů při diagnóze, záměna za jiný typ diabetu) od počátku léčeni inzulinem. Pro jejich volbu hovoří také významné zlepšení kvality života při léčbě deriváty sulfonylurey ve srovnání s léčbou inzulinem. Na druhou stranu u starších osob, které si po léta píchají inzulin a jsou na této léčbě dobře kompenzováni a přejí si na ní zůstat, není nutné za každou cenu léčbu měnit.

Molekulární diagnostika pacientů s klinickým podezřením na všechny typy monogenního diabetu je v České republice dostupná v Laboratoři molekulární genetiky Pediatrické kliniky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol v Praze (www.Lmg.cz) a je podporována granty MZČR 11402, MZ000064203.

Nové technologie v diabetologii

Strnadel J.

Klinika dětského lékařství FN, Ostrava

K novým technologiím v diabetologii je třeba zmínit nejen nové glukometry, inzulinové pumpy, glukózové senzory, ale i inzulinová analoga, která značným způsobem obohatila léčbu diabetes mellitus.

Nejprve tedy cosi k inzulinovým analogům. Jedná se o pozmeněné molekuly lidského inzulinu, které mu dávají nové vlastnosti, jako je rychlý nástup účinku, zlepšení postprandiálních glykemií, větší flexibilita v aplikaci a podobně.

Nové glukometry svou přesností podobnou laboratorním výsledkům dávají diabetikům jasnou informaci o jejich aktuální glykémii. Některé dovedou měřit hladinu ketolátek v krvi, řada z nich pak díky propojení s PC umožňuje pacientovi v přehledném grafickém zpracování analyzovat denní glykemické profily.

Inzulinové pumpy představují nejen pokročilou formu aplikace inzulinu, která i díky rychle působícím inzulinovým analogům umožňuje pacientům velkou variabilitu denního režimu, ale obsahují celou řadu technicky sofistikovaných funkcí, jako je například dočasná bazální dávka, různé typy bolusů inzulinu, kalkulátory bolusů a podobně. Některé inzulinové pumpy dovedou komunikovat s glukózovým senzorem, částečně tak napodobují slinivku.

Kontinuální monitorace hladin glukózy prostřednictvím glukózových senzorů je revoluční technologií, která do značné míry mění pohled na optimální kompenzaci diabetu. Glukózové senzory jsou speciálně utvářené elektrody, které na základě elektrochemického principu podávají nepřetržitou informaci o hladině glukózy v intersticiální tekutině. Toto kontinuální měření přináší pacientům i lékařům zcela nové informace. Na základě nich pacient i lékař upravuje léčbu. Krom toho glukózové senzory dovedou vysláním informace o hypoglykémii vést k zastavení inzulinové pumpy a zabránit tak pokračování hypoglykémie.

Mentální retardace u dětí z pohledu genetiky

Hladíková A, Gřegořová A, Šilhánová E, Grečmalová D, Plevová P, Dvořáčková N.

Oddělení lékařské genetiky FN, Ostrava

Úvod. Mentální postižení dětí i dospělých představuje závažný zdravotní i sociální problém. Příčiny mentální retardace (MR) mohou být jak vrozené, tak i získané, neobjasněných však zůstává až 75 % případů. Diagnostika příčin MR je velmi složitá – děti s MR představují styčnou problematiku pro pediatry, dětské neurology, pedopsychiatry, pedopsychology, pracovníky pedagogicko-psychologických poradenských a klinické genetiky.

V ambulanci lékařské genetiky se provádí genealogické šetření (vyšetření rodokmenů), klinické vyšetření dítěte a jeho ro-

dičů (zhodnocení fenotypů). Stěžejní záležitostí je vyšetření karyotypu (zjištění chromozomální výbavy jedince), v indikovaných případech, pokud se dítě jeví syndromologicky, pak cílená diagnostika na některé z častých genetických syndromů (např. Prader-Williho syndrom, syndrom fragilního X-chromozomu, Downův syndrom, Angelmanův syndrom) a další vyšetření (např. dědičné vady metabolismu). Kromě známých genetických syndromů spojených s různým stupněm mentálního postižení, existují i případy, které nelze zařadit do známých syndromologických jednotek. U těchto jedinců můžeme nalézt různé typy chromozomálních přestaveb, a to jak numerické, tak i strukturální (translokace, inverze nebo ring-chromozomy), které se týkají jak autozomů, tak heterochromozomů (X a Y).

Soubor pacientů. Na pracovišti OLG bylo v rozmezí let 2008–2011 vyšetřeno celkem 159 dětí s diagnózou mentální retardace, z toho 90 chlapců a 69 dívek, s věkovým rozptylem 0–18 let, 64 % pacientů mělo při prvním vyšetření věk do 5 let. Vstupní diagnóza pacientů odeslaných k vyšetření zahrnovala: nerovnoměrný psychomotorický vývoj (PMV), zaostávání v PMV, poruchy chování, opoždění vývoje, motorická dyskoordinace, regres psychických funkcí, ADHD, Aspergerův syndrom, regres PMV, koordinační a tonusová porucha, stagnace řeči, atypický autismus, porucha autistického spektra, u některých navíc epileptické záchvaty, autismus, hypotonický syndrom nebo obezita.

Výsledky. Ze 159 vyšetřených dětí s diagnózou MR byla u 41 dětí (20 chlapců, 21 dívek) stanovena genetická příčina MR: 9× morfológické malformace, 25× genetické syndromy a u sedmi dětí chromozomální abnormality. Z morfológických změn byla zjištěna: holoprosencefalie 2×, hydrocefalus 3×, mikrocefalie, makrocefalie, scafocefalie, mozečková cysta a malformace Arnold-Chiari. Z genetických syndromů a chromozomálních přestaveb se diagnostikovalo: 9× Downův syndrom, 7× přestavby chromozomů [(del (18p), t(7,12), der (8)t(8;12)(p23.1;13.1)mat, der (7)t(7,16), dup (9)], u tří dětí Prader-Williho syndrom, 2× Edwardsův syndrom, 1× syndrom Cornelia de Lange, 1× Miller-Diekerův syndrom, 1× DiGeorgeův syndrom, 1× Angelmanův syndrom, 1× syndrom fragilního X-chromozomu, 2× Williams-Beurenův syndrom, 1× ataxia teleangiectasia, u jednoho dítěte mukopolysacharidóza III.A (Sanfilippo), 1× myotonická dystrofie II. typu, jedno dítě mělo určenou diagnózu akrocalosální syndrom (ACLS) a u jednoho dítěte byla stanovena neuronální ceroid-lipo-fuscinóza a u více členů jedné rodiny byl molekulárně-geneticky diagnostikován Börjeson-Forssman-Lehmannův syndrom.

Závěr. Díky rozvoji lepších se cytogenetických metod a zdokonalování molekulárně genetické diagnostiky je možné odhalit podstatu některých genetických příčin odpovědných za mentální retardaci. Konzultace na oddělení lékařské genetiky je indikována co možná nejdříve u každého dítěte s odchylkou od fyziologického psychomotorického vývoje. Genetické poradenství je přínosem i v rodinách se stanovenou genetickou příčinou mentální retardace jejich dítěte, kde nové možnosti genetických vyšetření umožňují cílenou prenatální či preimpantační diagnostiku s eliminací rizika pro potomstvo při plánování rodičovství.

Delece v oblasti SHOX genu u pacientů s malým vzrůstem

¹Černá D, ¹Valečková J, ²Všetička J, ¹Grečmalová D.

¹Oddělení lékařské genetiky FN, Ostrava

²Genetická ambulance, Ostrava

Insuficience SHOX genu je jednou z nejčastějších příčin geneticky podmíněné růstové retardace. SHOX gen je lokalizován v pseudoautozomální oblasti obou pohlavních chromozomů (Xp22.3, Yp11.3). Jedná se o regulační gen kódující tvorbu transkripčního faktoru, který hraje významnou úlohu v růstu dlouhých kostí. SHOX gen nepodléhá X-inak-

tivaci a za fyziologických okolností je přítomen ve dvou funkčních kopiích.

Haploinsuficience SHOX genu je asociována s několika klinickými jednotkami s různou tíží projevů. Od závažného postižení u pacientů s Langerovým syndromem (delece u všech pacientů), přes mírnější fenotyp u Léry-Weillova syndromu (delece u 70 % pacientů) až k izolované růstové retardaci (delece u 2,4 % pacientů). Delece SHOX je rovněž součástí Turnerova syndromu, díky kterému byl v roce 1997 gen identifikován a který se stal výchozím modelem pro léčbu růstovým hormonem.

Rozsah delece kritické oblasti je velmi variabilní, submikroskopické delece prokazujeme molekulárně genetickými metodami (MLPA, FISH).

Na našem pracovišti jsme od roku 2007 do srpna 2011 vyšetřili z této indikace celkem 136 pacientů a u 15 z nich jsme našli deleci ve sledované oblasti.

Syndrom Silver- Russell u dítěte s vyváženou translokací 7;8 a mnohočetnou zátěží v rodině

Šilhánová E, Plevová P, Balcar A, Vrtěl R, Křepelová A.
Oddělení lékařské genetiky FN, Ostrava

Silver-Russell syndrom (SRS, MIM 180860) byl poprvé popsán Silverem a kolegy (1953) a v zápětí Russellem (1954) u dětí s charakteristickým klinickým obrazem – růstovou retardací, tělesnou asymetrií a typickou faciální stigmatizací. Od té doby bylo publikováno přes 400 pacientů s různou mírou exprese fenotypových projevů tohoto syndromu. Předpokládaná incidence v populaci se pohybuje v širokém rozmezí od 1 : 3000 do 1 : 100 000.

Genetická etiologie tohoto syndromu je heterogenní. Je popsán autozomálně dominantní, autozomálně recesivní a X-vázaný přenos. Většina případů SRS se vyskytuje v rodinách sporadicky. Do roku 2005 byl široce diskutován význam chromozomu 7 – v souladu se skutečností, že u 10 % pacientů s SRS nacházíme materiální uniparentální disomii tohoto chromozomu. Po roce 2005 se výzkum koncentroval na význam epigenetických změn v DNA (metylační status) v regionu 11p15.5 chromozomu 11.

Bylo zjištěno, že u 35–65 % pacientů je fenotyp SRS způsoben epigenetickými změnami – hypometylací DNA v telomerickém imprintingovém kontrolním regionu (ICR1), které obsahuje H19 a IGF2 geny. U až 40 % pacientů s genotypem SRS zůstává genetická etiologie neobjasněna.

V našem kazuistickém sdělení prezentujeme velmi zajímavou rodinu s výskytem vyvážené translokace 7;8 v materiální linii, probandka vyšetřena pro mentální defekt se stigmatizací nese aberaci nevyváženou, stejně tak její teta. V sourozenecké linii se po realizované prenatalní cytogenetické diagnostice rodí bratr s genotypem SRS, nese materiální vyváženou translokaci. Kauzální příčina jeho postižení byla identifikována až s odstupem několika let v souladu s rozvojem diagnostických možností v návaznosti na výsledky proběhlých výzkumů. Genotyp SRS je u chlapce způsoben poruchou metylace DNA v lokusu 11p15.5. Vzhledem k chromozomálnímu nálezu jsme předpokládali, že je přítomna uniparentální materiální disomie (UPD) 7. chromozomu, která však nebyla potvrzena. Předpokládanou souvislost s uvedenou chromozomální aberací v rodině a genotypem SRS u chlapce se nám nepodařilo prokázat.

Molekulárně genetická diagnostika cystické fibrózy

Walczysková S.
a kolektiv Laboratoře DNA diagnostiky
Oddělení lékařské genetiky FN, Ostrava

Cystická fibróza (MIM219700) patří k častým autozomálně recesivním onemocněním v bělošské populaci, s incidencí asi 1/2500 narozených a frekvencí přenašečů (heterozygotů) asi 1/25. Je způsobena mutacemi v genu kódujícím protein CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator, *CFTR* gen je umístěn na chromozomu 7 – lokus 7q31.2), jenž tvoří iontový kanál selektivně propustný pro chloridové ionty. Mutace mají za následek narušený epiteliální transport těchto iontů. K potvrzení diagnózy cystické fibrózy na molekulární úrovni je tedy nutný nálezný mutace na obou alelách genu. V naší laboratoři je možné vyšetřit 36 mutací, kde je zahrnuto více než 97 % dosud známých populačně specifických alel; běžně však vyšetřujeme 8 nejčastějších mutací, které představují asi 84,9 % mutací vyskytujících se u nemocných cystickou fibrózou v České republice. Vyšetření by však mělo být podloženo abnormálním výsledkem potního testu nebo jinou zásadní indikací. Manifestace nejsou spojeny pouze se selháním exokrinní funkce plic (chronické bronchopulmonální infekce, emfyzémy), ale také selháním pankreatu, střevních funkcí (meconium ileus), cirhózy žlučníku a neplodnosti mužů i žen.

Problematika HIV/AIDS v dětství a adolescenci

Zjevíková A, Olbrechtová L.
Klinika infekčního lékařství FN, Ostrava

Pandemie HIV/AIDS trvá 30 let. Během této doby došlo k rozšíření nemoci z původně rizikových skupin homosexuálně orientovaných mužů a intravenózních uživatelů drog přes promiskuitní sexuální pracovníky a pracovnice na jejich sexuální partnerky a jejich děti. Vzhledem ke zvýšení četnosti přenosu HIV heterosexuálním stykem se zvyšuje počet infikovaných žen a dětí.

Přestože dvě třetiny infikovaných lidí žijí v subsaharské části Afriky, je vzhledem k obrovskému počtu infikovaných významně vysoký počet nemocných nacházejících se v ostatních částech světa. Podle zprávy WHO v roce 2009 žilo na celém světě celkem asi 33,3 milionů lidí infikovaných virem HIV (odhad 31,4–35,3 milionů). Z nich bylo kolem 16 milionů žen a 2,5 milionu dětí mladších 15 let. Počet nově infikovaných osob je za rok 2009 kolem 2,6 milionů (odhad 2,3–2,8 milionů) a z nich bylo asi 370 tisíc dětí do 15 let věku. Počet úmrtí na AIDS v roce 2009 byl kolem 2,8 milionů osob (odhad 1,6–2,1 milionů), z čehož bylo asi 260 tisíc dětí do 15 let věku.

Více než 90 % dětí infikovaných HIV získalo infekci přenosem z HIV pozitivní matky. Četnost přenosu infekce z matky na dítě kolísá od hrozivých 20–40 % u neléčených žen až k 4–8 % u žen, které podstoupily profylaxi a léčbu onemocnění v těhotenství a během porodu. K vertikálnímu přenosu infekce HIV na dítě dochází asi z 1/3 během časnějšího stadia těhotenství a ve zbývajících 2/3 je dítě infikováno v pozdních stadiích gravidity a během porodu. K dalšímu přenosu infekce na dítě dochází během kojení. Ale i v dětském věku přepadá v úvahu přenos infekce HIV/AIDS pohlavním stykem a sdílením kontaminovaných jehel a stříkaček u narkomanů či aplikací infikované krve a krevních derivátů. Poslední přichází v úvahu v rozvojových oblastech s vysokým výskytem této infekce.

Přenos z matky na dítě je pravděpodobnější, když je matka v pokročilém stadiu onemocnění, má vysokou virovou nálož a nízký počet CD4-lymfocytů. Prevence přenosu infekce z matky na dítě v graviditě je stále dostupnější. Od roku 1994 je to podávání antiretrovirových léčiv, nejlépe zidovudinu od 14. týdne gestace. Léčivo je podáváno nejdříve denně per os

a během porodu intravenózně. Následuje léčba novorozence opět zidovudinem po dobu 6 týdnů. Levnější prevencí je krátkodobá terapie zidovudinem nebo nevirapinem matky těsně před porodem, která je vhodná v rozvojových zemích. Od roku 1999 je doporučován u HIV pozitivních žen porod císařským řezem, protože doba od ruptury plodových blan do ukončení porodu delší než 4 hodiny zvyšuje 4× riziko přenosu HIV z matky na dítě. V zemích, kde je dostupná bezpečná alternativa kojení, je indikována umělá výživa novorozence. Výsledky preventivních opatření jsou výrazné. Tomu odpovídá snížení počtu nových případů HIV positivity u dětí ve vyspělých státech. Podle UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) v USA v roce 2002 žilo 9300 dětí ve věku do 13 let, které byly infikovány virem HIV, nově diagnostikovaných v tomto roce bylo jen 92.

Diagnostika u dítěte v raném věku je obtížná, protože dítě má pozitivní anti-HIV protilátky, které přestoupily placentou a které přetrvávají do věku 18 měsíců. K diagnostice onemocnění u dítěte do 6 měsíců věku je možné použít polymerázovou řetězovou reakci (PCR). Pro zpřesnění diagnostiky je možné vyšetřovat nejen virovou RNA, ale i provirovou DNA.

Onemocnění HIV/AIDS progreduje u dětí až 6× rychleji v porovnání s dospělými. Většina dětí bez léčby zemírá v předškolním věku, některé během prvních dvou let života.

Řada HIV pozitivních dětí neprospívá, většinou dochází k opoždění psychomotorického vývoje. Při progresu onemocnění dochází k neurologickým poruchám, jako potíže s chůzí, poruchy učení nebo slabost, které jsou důsledkem HIV encefalopatie. Dále se objevují oportunní infekce, které jsou odlišné od nejčastěji se vyskytujících oportunních infekcí v dospělém věku. Toxoplazmóza se v dětském věku objevuje méně často. Lymfatická intersticiální pneumonitida, která je velmi vzácná u dospělých, se objevuje často ve druhém roce života dětí s AIDS. Hlavními příčinami úmrtí dětí s AIDS jsou pneumocystová pneumonie a cytomegalovirová infekce. V dětském věku jsou časté i mykotické infekce a těžší průběhy onemocnění v dětském věku běžných, jako jsou horečky, pneumonie, kašel, průjmy způsobené oportunními patogeny a dehydratace.

Léčba u HIV pozitivních dětí do věku dvou let (v USA do věku 1 roku) je plně indikována s použitím tří účinných léčiv jako u dospělých. Hovoříme o kombinované antiretrovirové terapii (cART). U starších dětí je zahájení léčby indikováno podle stejných kritérií jako u dospělých. Řídíme se hlavně počtem CD4-lymfocytů, případně přihlížíme k rychlosti jejich poklesu. Pomocnými kritérii jsou virová nálož (počet RNA HIV kopií na 1 ml plazmy) a dále přítomnost koinfekcí (hlavně virové hepatitidy B nebo C) a přítomnost oportunních infekcí, které jsou indikativní pro stadium AIDS.

I v České republice trvale stoupá počet HIV pozitivních osob. Péče o jejich zdravotní stav probíhá v AIDS centrech za spolupráce infektologů a lékařů dalších specializací. K 30. 6. 2011 je v České republice registrováno 1602 HIV pozitivních českých občanů a dále 339 cizinců s trvalým pobytem. Z toho je českých žen 300 a dalších 101 cizinek. Z celkového počtu nemocných 368 dosáhlo stadia AIDS a z nich 174 již zemřelo. Pro představu v červnu 2011 bylo provedeno 71 360 vyšetření anti-HIV protilátek a bylo nově zjištěno 12 HIV pozitivních osob. Za pololetí přibylo celkem 80 nově diagnostikovaných pacientů. Rutinní vyšetření anti-HIV protilátek v graviditě od roku 1990 do 30. 4. 2010 odhalilo 68 žen, které o svém onemocnění nevěděly.

V České republice se do 30. 4. 2010 HIV pozitivním matkám narodilo 116 dětí. U čtyř dětí byl prokázán přenos infekce z matky na dítě (dva chlapci a dvě dívky). Jen jedna matka prodělala kompletní profylaxi. Celkem u 78 dětí byla HIV pozitivita diagnostikována před dosažením 19 roku věku. Věkové rozložení stanovení diagnózy bylo následující: ve věku 0–4 roky byla HIV pozitivita diagnostikována u pěti dětí, ve věku 5–9 let u tří dětí, ve věku 10–14 let u šesti dětí a ve věku 15–19 let u 54 mladistvých. Čtyři mladiství jsou ve stadiu AIDS.

AIDS centrem Ostrava prošlo od roku 1986 asi 160 klientů. Z našich pacientů počalo dítě v době HIV positivity nebo jen krátce před jejím zjištěním celkem sedm.

Muži HIV pozitivní mají čtyři děti: 1. dítě – 2005, otec byl konfirmován krátce po početí, dcera i partnerka jsou zdravé; 2. dítě – 2006, bylo počaté asistovanou reprodukcí s promytím spermatu, dcera i partnerka jsou zdravé; 3. dítě – 2010, otec byl konfirmován, když dítě mělo 3 měsíce, manželka i dítě jsou zdravé; 4. dítě – 2011, bylo počaté asistovanou reprodukcí spermatem dárce.

Porodily tři HIV pozitivní ženy: 1. žena – 2000, byla konfirmovaná v graviditě, partner byl rovněž pozitivní, nespolečně pracovala, bez profylaxe, dcera je zdravá; 2. žena – 2007, věděla o pozitivitě, ale nespolečně pracovala, bez profylaxe, nakazila partnera, dcera je zdravá; 3. žena – 2010, léčena před početím, podstoupila kompletní profylaxi přenosu, syn i partner jsou zdraví.

Před dvaceti lety byl v Ostravě léčen HIV pozitivní chlapec hemofilik, který zemřel na vnitřní krvácení ve věku 8 let v symptomatickém non-AIDS stadiu onemocnění. V roce 2007 jsme diagnostikovali HIV pozitivitu u dívky ve věku 15 let. Vyrostla v dětském domově odvržena rodiči, emočně plochá, promiskuitní, utíkala. Žila v Praze s cizinci černé barvy pleti, užívala intravenózně drogy. V roce 2010 byla diagnostikována HIV pozitivita u 20letého homosexuálně orientovaného mladíka.

Problematika HPV infekce v dětství a adolescenci

Litvik R.

Kožní oddělení FN, Ostrava

Infekce lidskými papilomaviry (HPV – human papillomavirus) jsou nejčastějšími sexuálně přenosnými infekcemi virového původu (STI – sexually transmitted infection). Pokud jsou léze klinicky viditelné, jedná se o papulky, noduly až splývající masy vyskytující se na kůži a sliznici anogenitální a orální krajiny. HPV infekce porodního kanálu zvyšuje významně riziko přenosu HPV infekce na novorozence s rozvojem akuminálních kondylomat v genitoanální a orální krajiny a respirační papilomatózy. HPV indukované dysplazie anogenitální kůže a sliznice mohou vést až k rozvoji spinocelulárního karcinomu *in situ* (SCCIS) a invazivního spinocelulárního karcinomu (SCC), nejčastěji lokalizovaného na cervixu a v anální oblasti.

Akuminální kondylomata jsou velmi častým onemocněním, které je způsobeno infekcí lidskými papilomaviry (HPV). Subtypy HPV zodpovědné za akuminální kondylomata (HPV 6 a 11) se primárně přenášejí pohlavním stykem. Výskyt akuminálních kondylomat se již po několik desetiletí celosvětově zvyšuje a v současné době jsou akuminální kondylomata jedním z nejčastějších genitálních dermatologických onemocnění. Odhaduje se, že akuminálními kondylomaty trpí 1 % sexuálně aktivních jedinců ve věku mezi 15–49 lety. Hlavním požadavkem na terapii akuminálních kondylomat je kompletní vyléčení s minimálními rekurencemi onemocnění. Současná léčba akuminálních kondylomat se zaměřuje na likvidaci viditelných lézí, nikoliv na základní virovou příčinu. Proto je popsána paleta nejrůznějších léčebných modalit, které jsou ale spojeny s vysokými procenty rekurencí onemocnění. U většiny případů prvního výskytu akuminálních kondylomat se iniciálně doporučuje domácí léčba, kterou si sám pacient doma aplikuje. Pacienti v léčbě upřednostňují léčbu, kterou si sami aplikují, neboť je tato domácí léčba pro pacienty pohodlnější než léčba ablativní či cytotoxická. Imiquimod a podofylotoxin jsou jedinou variantou léčby aplikovanou samotným pacientem, která je doporučována jako léčba první linie. Metaanalýzy dostupných údajů z klinických studií prokázaly, že imiquimod poskytuje pacientům vyšší procento kompletního vyléčení (imiquimod: ženy 75, 5% a neobřezaní muži 61,8 % vs. podofylotoxin: ženy 50 %, neobřezaní mu-

ži 70–90 %), nižší riziko rekurencí (9–14 % imiquimod vs. 10–60 % podofylotoxin) než podofylotoxin a léčba imiquimodem je ekonomicky výhodná než terapie podofylotoxinem. Proto je imiquimod lékem první linie v **domácí terapii akuminálních kondylomat**.

V terapii **intravaginálních akuminálních kondylomat** je doporučována kryoterapie a aplikace TCA. Podofylin je možné aplikovat maximálně 1× týdně na plochu vaginy menší než 2 cm². Pro rekurentní či rezistentní projevy je vyhrazen 5-flourouracil v dávkování 1–3× týdně s ochranou vaginální sliznice měkkou zinkovou pastou či zinkovým olejem.

Před zahájením terapie **akuminálních kondylomat na cervixu** je doporučeno kolposkopické vyšetření včetně biopsie léze. Pokud není přítomna cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN), pak je lékem volby kryoterapie či TCA. Pokud je přítomna CIN, pak je nutná konzultace s gynekologickým pracovištěm.

Pro **akuminální kondylomata v uretrálním ústí** je doporučována pečlivá aplikace standardní terapie, při rekurentních a rezistentních projevech 5-flourouracil.

Lékem volby **intraanálních akuminálních kondylomat** je kryoterapie, TCA, elektrochirurgie a laser ablace.

V **graviditě** nepoužívat v léčbě podofylotoxin, podofylin, 5-flourouracil pro jejich teratogenní účinky. Léčba imiquimodem není v těhotenství rovněž doporučena, ale teratogenní vliv imiquimodu nebyl v klinických studiích prokázán. Cílem terapie je zmenšit množství lézí, a tím redukovat neonatální expozici viru HPV.

Aby byla léčba akuminálních kondylomat úspěšná, nestačí zvolit léčebnou modalitu s nejlepšími výsledky vyléčení a minimálním rizikem rekurence, je nutné také vždy vyšetřit a eventuálně léčit všechny sexuální partnery nemocného s akuminálními kondylomaty. Používání kondomu přispívá k prevenci infekce akuminálními kondylomaty u nových sexuálních partnerů nemocných s akuminálními kondylomaty. Nezbytná je rovněž osvěta o původu, charakteru a možnostech terapie akuminálních kondylomat a zdůraznění zásad bezpečného sexu individuálním pohovorem. Rutinní součástí pohovoru by měla být nabídka HIV testu a eventuálně psychosexuální rozhovor. Jen komplexním pohledem na problematiku anogenitálních HPV infekcí můžeme těmto pacientům nabídnout účinnou a bezpečnou terapii s minimem rekurencí onemocnění.

HPV infekce v gynekologii – kazuistiky

Mihula M.

Gynekologické oddělení, Městská nemocnice Ostrava-Fifejdy

Onemocnění asociovaná s HPV představují vážný epidemiologický problém, a to nejen v populaci České republiky.

Z neoncologických onemocnění jsou to především genitální bradavice, jejichž výskyt zejména v populaci od 15 do 25 let je nesmírně vysoký. Toto onemocnění je pro své nositele velmi frustrující a velmi obtěžující s tendencí k častým recidivám.

Z onkologických onemocnění je to zejména karcinom děložního hrdla. Touto nemocí ročně v České republice onemocní cca 20 na 100 000 žen a tato incidence patří k jedněm z nejhorších v Evropě. Vývoj profylaktických vakcín proti HPV započal novou éru v boji se zhoubnými nádory. Poznatky poslední doby odhalují stále více nových lokalit, kde se HPV rovněž podílí na vzniku zhoubného nádoru. Nejvíce informací o této problematice se objevilo v souvislosti s karcinomem análního otvoru. Ještě více se tím otevřela diskuze o očkování vakcínou proti HPV jak dívek, tak i chlapců. Pro skutečně statisticky významné snížení HPV asociovaných onemocnění v české populaci je nejlépe očkovat jedince plošně a před začátkem sexuálního života.

I přesto je stále třeba pokračovat v očkování již sexuálně žijících jedinců.

Recidivující papilomatóza hrtanu

Kopřivová H, Zeleník K, Tománková M, Komínek P.

ORL klinika FN, Ostrava

Úvod. Recidivující papilomatóza hrtanu (RRP) je onemocnění způsobené infekcí lidskými papilomaviry (HPV) typu 6 a 11. Je charakterizováno růstem dlaždicobuněčných exofytů na sliznicích aerodigestivního traktu, především hrtanu, předilekčně v oblasti glotis. Jedná se o onemocnění potenciálně agresivní s tendencí recidivovat a šířit se distálně do respiračního traktu, které má zejména u dětí nepředvídatelný průběh. Je rovněž popisováno riziko maligního zvratu papilomů ve 3–7 %.

Epidemiologie. Věková distribuce papilomatózy hrtanu je dvouvrcholová. Při dětské, juvenilní formě se nemoc manifestuje v 75 % u dítěte do 5 let. Dospělá forma obvykle propuká mezi 20. a 40. rokem věku. Čím mladší je pacient v době prvních projevů nemoci, tím závažnější průběh lze očekávat. Incidence RRP je v USA stanovena na 1,7–4,3 na 100 000 dětí a 1,8 na 100 000 dospělých.

Patogeneze. Infekce lidskými papilomaviry jsou dnes považovány za nejběžnější sexuálně přenosné infekce. Předpokládá se, že většina dětí s JORRP je HPV viry nakažena při průchodu infikovanými porodními cestami, zvláště jsou-li u matky přítomna genitální kondylomata. Možný je i přenos transplacentární in utero. Na tom, zda onemocnění u infikovaného jedince propukne, se podílí více faktorů, mezi kterými jsou zmiňovány stav imunitního systému, nutriční stav, endogenní a exogenní hormonální vlivy, kouření, současná infekce jinými sexuálně přenosnými agens a také typ HPV a infekční dávka. Průběh onemocnění může být ovlivněn i extra-efogéálním refluxem.

Symptomatologie. RRP se u dětí projevuje chrapotem, stridorem, neprospíváním, kašlem, dysfagií, dušností až akutním respiračním selháním. V úvodu může být onemocnění chybně diagnostikováno jako astma, laryngitida, hlasivkové uzlíky či bronchitida. U dospělých je nejčastějším symptomem chrapot. Laryngoskopický obraz papilomatózy je poměrně typický, diagnózu potvrdí histologické vyšetření vzorku odebraného v celkové anestezii.

Léčba. Současné možnosti terapie recidivující papilomatózy hrtanu jsou stále neuspokojivé. Standardem je chirurgické snesení papilomů s cílem zachování průchozích dýchacích cest a zlepšení kvality hlasu. Na našem pracovišti je prováděno v souladu se současnými doporučeními CO₂ laserem, který umožňuje přesnou vaporizaci lézí s minimálním krvácením. Ke komplikacím chirurgické léčby, zvláště opakované, patří jizvení sliznic hlasivek, vznik synechií, zhoršení hybnosti hlasivek a vznik subglotické či glotické stenózy. I když jsou veškeré evidentní papilomy odstraněny, latentní virus v okolních tkáních zůstává. Pacienti s papilomatózou proto běžně podstupují za život i několik desítek operačních výkonů. U pacientů s obtížně kontrolovatelným onemocněním je indikována adjuvantní léčba, která však bývá spojena s rizikem závažných nežádoucích účinků (interferony, cidofovir), popř. není dostatečně prokázána její účinnost (indol-3-karbinol, inhibitory cyklooxygenázy – 2, H2 blokátory, inhibitory protonové pumpy).

Prevence. Největším budoucím příslibem nechirurgické léčby recidivující papilomatózy hrtanu se zdá být vakcinace proti lidským papilomavirům. V současné době je k dispozici profylaktická kvadrivalentní vakcína proti HPV 6, 11, 16 a 18, jejíž použití by v budoucnu mohlo vést k dramatickému poklesu incidence RRP. Zkoumán je také možný vliv vakcinace na snížení četnosti recidiv při již probíhající onemoci a vyvíjeny jsou vakcíny terapeutické.

IX. valtické kurzy abdominální a gastrointestinální radiologie

Valtice, 1. až 4. září 2011

Od 1. do 4. září 2011 se konaly ve Valticích pod záštitou Sekce abdominální a gastrointestinální radiologie RS ČLS JEP, RDK Lékařské fakulty Masarykovy Univerzity v Brně a FN Brno, RDK FN Olomouc a LF UP a Radiologického oddělení nemocnice v Břeclavi již IX. valtické kurzy abdominální a gastrointestinální radiologie.

Více než polovina programu byla sestavena jako přehledné 45 minutové přednášky zakončené testem. Kurz byl součástí specializačního vzdělávání. Zúčastnilo se ho 120 lékařů a 80 radiologických asistentů z České republiky a Slovenska. Bylo zde předneseno celkem 21 sdělení pro lékaře a 9 v samostatné sekci radiologických asistentů.

Tato tradiční akce je v České republice jediná svého druhu, je zaměřená na problematiku abdominální a gastrointestinální radiologie a Radiologická klinika LF MU ji pořádá každý rok. V příštím roce to bude jubilejní desátý ročník.

Jitka Halouzková
Radiologická klinika FN Brno a LF MU
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: jhalouzкова@fnbrno.cz

Co nového ve výzkumu nikotinu a tabáku

Antalya, 8. až 11. září 2011

XIII. konference SRNT Europe (Society for Research on Nicotine and Tobacco) se konala v Antalyi (Turecko) 8. až 11. září 2011. SRNT je mezinárodní společnost, která se věnuje výzkumu nikotinu a tabáku, jak praví název. Kromě každoroční konference „matky“ SRNT se koná každý rok i setkání její evropské části, kterou tvoří zhruba pětina všech členů SRNT. Toto setkání mělo podtitul „Budování mostů mezi odborníky, obory a zeměmi“.

Řekne-li se Turecko, asi nás nenapadne, že by mohlo být v kontrole tabáku před námi. Ale je to tak. Mezi 31 evropskými zeměmi bylo Turecko 4., Česká republika až na 25. místě. Například proto, že od 29. července 2009 se v Turecku nekouří v žádných uzavřených veřejných prostorách, v pohostinství proběhlo 1,5 milionu inspekcí, plně funguje linka pro odvykání kouření, která v posledních 6 měsících přijala přes milion hovorů, počet center pro závislé na tabáku vzrostl z 62 v roce 2009 a 232 v roce 2011, jejich pacientům jsou hrazeny léky závislosti na tabáku, od roku 2008 přestalo kouřit 2 200 000 Turků (tedy prakticky přesně tolik, kolik dnes kouří Čechů), mezi roky 2008 a 2010 klesla spotřeba tabáku o 15 % (v roce 2010 to bylo 1286 cigaret/obyvatele/rok, v České republice kolem 2000 cigaret/obyvatele/rok), ve stejné době kleslo o 35 % i kouření v domácnostech, které zakázané není, počet pohostinských zařízení včetně kaváren a restaurací vzrostl z 931 531 v roce 2008 na 974 429 v roce 2010, ve stejné době vzrostl také počet jejich zaměstnanců, naopak počet hospitalizací pro astma se snížil o 20 %, což ušetřilo 100 milionů TL.

Velký počet příspěvků na konferenci se věnoval nebo alespoň odvolával na FCTC (Framework Convention on Tobacco Control, Rámcová úmluva o kontrole tabáku). Byl to například výzkum, který je a bude potřebný v rámci jednotlivých hlavních témat FCTC – hlavně články 6 a 15 (cenová a daňová opatření a kontrola pašování), článek 8 (ochrana před tabákovým kouřem), články 11 a 12 (zdravotní varování, jednotná balení a vzdělávání veřejnosti), článek 13 (reklama a marketing), článek 14 (léčba) a články 20, 21 a 22 (epidemiologie, surveillance, výměna informací a vytváření kapacit kontroly tabáku).

Léčbě bylo věnováno několik sekcí včetně standardů a doporučení. V souladu s doporučením WHO by každá země měla nejprve zmapovat situaci, mít vlastní doporučené postupy, léčbu závislosti na tabáku propagovat, implementovat ji, vzdělávat v ní zdravotníky a sledovat efekt, podporovat také široké populaci dostupnější formy léčby jako linky pro odvykání kouření nebo podporu přes mobilní telefony, neopominout léčbu užívání různých forem tabáku, snažit se o nízkou cenu léků (hrazení ze zdravotního pojištění), podporovat i nefarmakologickou léčbu. Jen samotné doporučení zdravotníka (lékaře, sestry, jiného) „pro vaše zdraví je nutné přestat kouřit“ má efekt – NNT (number of needed to treat) je 40. Snad můžeme připomenout, že v České republice existují doporučení léčby pro lékaře, lékárníky i sestry, vše dostupné na www.slz.cz, kde jsou také informace o kurzech.

Známý profesor psychologie (UK) Robert West mluvil o tom, že začít i přestat kouřit znamená v zásadě změnu chování. A každá změna chování probíhá podle modelu COM-B: Capability (schopnost „to“ udělat), Opportunity (příležitost „to“ udělat) a Motivation (motivace „to“ udělat). Všechny tyto tři podmínky musí být přítomné, abychom změnili chování (Behaviour).

Léčba závislosti na tabáku sestává klasicky z behaviorální podpory a farmakoterapie, ideálně v kombinaci. Bylo zdůrazněno, že intervence jako taková zdvojnásobuje účinek farmakoterapie. Tedy, čím intenzivnější psychobehaviorální podpora (až do cca 3 hodin), tím lepší jak efekt farmakoterapie, tak efekt celkový. Pokud jde o farmakoterapii, měl aby podpurná intervence zahrnovat popis dostupné medikace, způsob jejího užívání, vysvětlení mechanismu účinku, možné nežádoucí účinky, odpovědi na dotazy týkající se bezpečnosti. Měli bychom jasně stanovit dávku a zdůraznit potřebu dostatečné dávky i délky užívání včetně následných kontrolních návštěv.

Mnohokrát byla zdůrazněna potřeba nabízet intenzivní léčbu závislosti na tabáku kuřákům s psychiatrickou diagnózou, téma se objevilo v samostatné sekci i řadě jiných.

Další přednesené příspěvky potvrdily výsledky dosavadních studií u depresivních pacientů, kteří přestávají kouřit – a to zlepšení jejich psychického stavu a snížení spotřeby antidepressiv.

V USA je zajímavý přístup jedné z velkých zdravotních pojišťoven, Kaiser Permanente, která má téměř 9 milionů pojištěnců a klade důraz na prevenci včetně podpory léčby závislosti na tabáku. Kéž by si ekonomického efektu povšimly i naše zdravotní pojišťovny!

Webová stránka o léčbě závislosti na tabáku, kterou SRNT podporuje, je dostupná na www.treatobacco.net v 11 jazykových variantách včetně češtiny. Má přes 10 000 návštěvníků měsíčně. Nejstahovanějšími dokumenty byla poněkud překvapivě polská (přes 8000) a slovenská (přes 3000) doporučení léčby. Oproti 15 000 stránek v angličtině bylo staženo 300 stránek v češtině.

Dalším zajímavým projektem je Global Bridges, podporovaný American Cancer Society, Mayo Clinic a The University of Arizona. Cílem je mezinárodní spolupráce v léčbě závislosti na tabáku a vedoucí úloha Mayo Clinic slibuje dobrý výsledek.

Velká část konference se věnovala genetickým faktorům spojeným s kouřením. Je to bouřlivě se rozvíjející odvětví. Zacíleno je zejména na chromozom 15 ($\alpha 5$ acetylcholin-nikotinové receptory) a chromozom 8 ($\beta 3$ receptory). V červenci byla publikována pilotní studie, která nastínila nový úhel pohledu na nikotin jako anorektikum. Nikotin totiž stimuluje centrálně i $\alpha 3\beta 4$ nikotin-acetylcholinové receptory, konkrétněji $\beta 4$ podjednotku, která následně aktivuje POMC (proopiomelanokortinové) neurony. Výsledkem této kaskády je uvolnění peptidu α -MSH, který snižuje příjem potravy. Novou nadějí našich pacientů v prevenci přírůstku na váze při odvykání by se tedy mohl stát agonista $\beta 4$ podjednotky – buď selektivní, nebo nastane renesance již dávno známého cytisinu. Receptory $\beta 2$ se ukázaly být odpovědnými za poruchy nálad u odvykajících kuřáků – připomeňme, že současně nejúčinnější lék závislosti na tabáku, vareniklin, je agonistou právě tohoto receptoru.

Zajímavý je přístup k e-cigaretám, elektronickým cigaretám. Objevily se na trhu v roce 2006 a nezbyvá, než je vzít na vědomí. Jsou určeny těm, kdo chtějí přestat kouřit, redukovat své kouření, pokračovat v kouření tam, kde je to zakázané nebo těm, kdo hledají méně nebezpečnou alternativu k cigaretám. Byla již také publikována řádka studií (kolem 10), které se shodují v tom, že e-cigarety opravdu mohou pomoci přestat kouřit nebo redukovat počet kouřených cigaret. Přesto stále není jasná jejich bezpečnost, toxicita, návykový potenciál, lékové interakce a další. Je fakt, že určité toxické látky mohou obsahovat například etylen glykol), riziko kancerogeneze je ale zjevně nesrovnatelně menší než u kouření, množství vstřebaného nikotinu může být stejné. Zvyšují množství pevných

částic (PM 2,5) v ovzduší uzavřených prostor, ovšem mnohem méně než cigarety, stejně tak obsah nikotinu v tomto ovzduší je jimi sice zvýšen, ale cca 10× méně v porovnání s klasickými cigaretami. Není jasný vliv dlouhodobé expozice. Bylo také popsáno úmrtí jednoho uživatele (lipoidní pneumonie?). Padlo ale i přirovnání, že tyto obavy připomínají, jako bychom dělali pokusy se zeleninou jako alternativní potravinou místo hamburgerů a říkali, že není jasná její bezpečnost, protože se v ní našly stopy toxických látek. Bylo jasně konstatováno, že elektronické cigarety nejsou tabákovými výrobky (náš zákon 379/2009 je tak označuje) a že bychom namísto jednoznačného odmítání měli asistovat s kontrolou kvality.

Stejně tak se asi budeme muset zabývat porcovaným (bez dýmým) tabákem, který je nyní v EU zakázán direktivou z roku 1992. Výjimkou je Švédsko, kde se masivně užívá (kolem 15 % populace), ovšem kde je také nejnižší evropská prevalence kouření (kolem 15 % populace).

Konference roku 2012 se koná v Helsinkách 30. srpna až 2. září, informace na adrese www.srnteuropa.org/2012.

Internetové stránky:

WWW.STOPKOURENI.CZ – petice za nekuřácké veřejné prostory, informace o pasivním kouření

WWW.STOP-KOURENI.CZ – stránka určená kuřákům, různé informace i internetová poradna

WWW.ODVYKANIKOURENI.CZ – informace pro kuřáky i zdravotníky, internetová poradna

WWW.SRNT.ORG – Society for Research on Nicotine and Tobacco, Společnost pro výzkum nikotinu a tabáku. Má i evropskou sekci.

WWW.TREATOBACCO.NET – stránka podporovaná SRNT (Society for Research on Nicotine and Tobacco), věnovaná léčbě závislosti na tabáku, ale i dalším souvislostem jako ekonomika, bezpečnost léčby či demografie. Hlavní texty (celkem cca 100 stránek) jsou přeloženy do 11 jazyků včetně češtiny.

WWW.FCTC.ORG – Framework Convention on Tobacco Control, Rámcová úmluva o kontrole tabáku WHO – informace jak o FCTC, například stav její ratifikace ve světě, tak i další vysvětlující texty k jednotlivým tématům a aktuální stav jednávání COP (Conference of Parties) – každoroční setkání zástupců těch zemí, které FCTC ratifikovaly, schválené prováděcí vyhlášky.

*MUDr. Eva Králíková, CSc., MUDr. Alexandra Kmeťová
Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN a Centrum
pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN
Studničkova 7, 128 00 Praha 2
e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz*

Krajský dermatovenerologický seminář Rytířsko u Jihlavy, 9. září 2011

Dne 9. září 2011 se v penzionu Rytířsko nedaleko Jihlavy uskutečnilo setkání dermatovenerologů kraje Vysočina a přizvaných hostů.

Setkání bylo zorganizováno lékařkou kožního oddělení Nemocnice Jihlava, MUDr. Zuzanou Nevoralovou, Ph.D., ve spolupráci s ČLK ČR při příležitosti 12. výročí založení Akné poradny v Jihlavě. Hlavním tématem byly obličejové dermatózy.

Akce byla zařazena do akcí garantovaných ČLK a ČDS a byla hodnocena kreditními body. Zúčastnilo se jí téměř 50 lékařů nejen z celého kraje Vysočina, ale i z Prahy, Benešova, Hradce Králové, Pardubic, Litomyšle, Svitav, Českých Bu-

dějovic, Brna a Znojma. Seminář zahájil náměstek pro vědu a výzkum a předseda Vědecké rady Nemocnice Jihlava prof. MUDr. Aleš Roztočil, CSc. Vyzdvihl podíl kožního oddělení Nemocnice Jihlava na vzdělávání lékařů celého kraje. Na programu setkání bylo deset zajímavých přednášek renomovaných odborníků z celé České republiky. Hosty byli mimo jiné i předsedkyně Pracovní skupiny pro akné doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., předseda České dermatovenerologické společnosti prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA a místopředseda České dermatovenerologické společnosti doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

Odborný program byl rozdělen do dvou částí. Doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc. v úvodním slově vyzdvihla význam obličejových dermatóz v každodenní praxi kožního lékaře. Postižení obličeje je velmi stresující pro všechny pacienty, a proto je nutné věnovat chorobám v této lokalizaci obzvláštní pozornost. Primař MUDr. Jiří Horažďovský, Ph.D. z Českých Budějovic následně prezentoval klinický případ pacientky s masivním otokem dolního rtu, u které byla potvrzena diagnóza získané syfilis druhého stadia. Stav byl komplikován těhotenstvím pacientky. Byl uveden klinický obraz i léčba. Primař MUDr. Josef Leichter z Litomyšle přednesl přednášku s názvem Lichen ... Přehledně v ní uvedl celou řadu kožních chorob, které mají v názvu slovo lichen. Přednášku dokumentoval klinickými obrazy jednotlivých chorobných jednotek. Doc. MUDr. Karel Ettler, CSc. z kožní kliniky v Hradci Králové se věnoval možným nežádoucím projevům slunce na obličeji. Slunce je nejenom příčinou stárnutí kůže, ale může být i kofaktorem při řadě kožních chorob. Byl uveden podrobný přehled fotodermatóz včetně uvedení léků způsobujících fotoalergické a fototoxické reakce. Domácí přednášející MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D. přednesla shrnutí své doktorské práce s názvem Sledování pacientů s těžkými formami akné léčených perorálním izotretinoinem. Uvedla výsledky sledování 100 pacientů a jejich srovnání s obdobnými sledováními ve světě. Ve svém výzkumu potvrdila vysokou účinnost a bezpečnost perorálního izotretinoinu, je-li užíván dle doporučených pravidel. Pro vysokou účinnost je potřebné zejména dodržování denní dávky léku a celkové kumulativní dávky. Pro zajištění bezpečnosti terapie je nutné podrobné poučení pacienta (případně jeho rodičů) před léčbou, pečlivé monitorování obtíží včetně laboratorních kontrol během léčby a přísná kontrola dodržování preventivního programu pro ženy.

Po přestávce profesor MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA z kožní kliniky v Praze přednesl velmi zajímavou kazuistiku Arteriitis temporalis. Závažná diagnóza u referované pacientky vedla nejen ke kožním defektům, ale následně i ke slepotě. Asistentka MUDr. Monika Arenbergerová, PhD. z téže kliniky uvedla své zkušenosti s léčbou acne inversa adalimumabem. Acne inversa je závažná kožní choroba vedoucí k těžkému dyskomfortu pacientů. Žádná léčebná metoda kromě často mutilující kompletní excize postižených žláz nevede k definitivnímu zhojení, a tak se hledají stále nové možnosti léčby. Moderní biologické léčba patří k nejnovějším metodám. III. kožní klinika 3. LF UK a FNKV patří k pracovištím s největšími zkušenostmi s touto léčbou na světě. Do třetice z téže kožní kliniky vystoupila MUDr. Michaela Havlíčková s kazuistikou velmi zajímavého případu panikulitidy. Jednalo se o pacienta s diabetem a pankreatitidou, projevy na kůži byly velmi závažné a při terapii docházelo jen pomalu k regresi kožního nálezu. Pacient byl v celkově velmi závažném stavu. MUDr. Petr Třeštíř z kožní ambulance ze Svitav ukázal, že i na kožní ambulanci je možné diagnostikovat a lé-



MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D. a předseda České dermatovenerologické společnosti prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA

čit řadu vzácných i závažných kožních chorob. Řadu z nich prezentoval ve své velmi pěkné přednášce Svitavské obličeje. Nejvzácnější prezentovanou chorobou bylo xeroderma pigmentosum. Obrázky postižené pacientky z dob jejího mládí jsou uvedeny i v českých učebnicích. V závěrečné přednášce MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D. uvedla sedm zajímavých kazuistik z Akné poradny v Jihlavě*: bazaliom s pigmentem u pacientky s vaskulitidou, léčbu bazaliomu na obličeji imiquimodem u 101leté pacientky, demodikózu léčenou metronidazolem, závažný případ jizvící akné léčený perorálním izotretinoinem, lupus tumidus léčený hydroxichlorochinem, konfluentní a retikulární papilomatózu (Gougerot-Carteaud syndrom) výrazně zlepšenou po deoxymykoinu a lokální léčbě LHA peelingy a těžkou formu růžovky léčenou perorálním izotretinoinem.

MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D.
Kožní oddělení Nemocnice Jihlava
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava
e-mail: znevoralova@atlas.cz

*Akné poradna v Jihlavě byla založena 1. září 1999 při kožním oddělení Nemocnice Jihlava za účelem ošetření pacientů s nejtěžšími formami akné. Spolu s brněnskou akné poradnou je jihlavská poradna jedinou takto vysoce specializovanou ambulancí v České republice. Zakladatelkou a vedoucí lékařkou akné poradny je MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D. která je místopředsedkyní Pracovní skupiny pro akné České dermatologické společnosti a členkou Vědecké rady nemocnice v Jihlavě. Akné se MUDr. Nevoralová věnovala i v rámci svého doktorského studia, které úspěšně dokončila letos v květnu.

Biologická léčba IBD v roce 2011

Praha, 9. září 2011

Dne 9. září 2011 se uskutečnil 4. ročník monotematického symposia zaměřeného na biologickou léčbu Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy. Akce se již tradičně konala v Praze v paláci Lighthouse a odborně byla organizována pracovní skupinou pro IBD ve spolupráci s Klinickým a výzkumným centrem pro střevní záněty, ISCARE a 1. LF UK v Praze. O bezchybný průběh akce se postarala firma Congressprague.

Letošní ročník byl uspořádán podobně jako tomu bylo v minulých letech. Jádro programu spočívalo v komunikaci s předním světovým expertem na střevní záněty, který akci otevřel svoji „State of the art lecture“. Na ni navazovaly rozbory kazuistických sdělení komplikovaných IBD pacientů. Polovina případů byla auditoriu prezentována v podobě živých endoskopických přenosů, zbylé případy byly připraveny kolegy z jiných pracovišť a prezentovány jako samotné kazuistiky. Je



Panelová diskuze při rozboru kazuistiky (zprava): R. Sequens, Z. Šerclová, D. Ďuricová, G. D'Haens a M. Lukáš

třeba zdůraznit, že se vždy jednalo o případy nevyřešené, u kterých bylo nutné rozhodnout o dalším terapeutickém a/nebo diagnostickém postupu. Tradičními účastníky těchto symposií jsou naši přední chirurgové. V letošním ročníku přijali účast v panelu MUDr. Richard Sequens, Ph.D. a MUDr. Zuzana Šerclová. V oblasti chirurgické léčby střevních zánětů představují oba naši absolutní špičku, což potvrdili svými glosami a komentáři k prezentovaným případům. Spolu se zahraničním hostem byli nepochybně ozdobou celé akce, které se spolu s asi 60 českými gastroenterology zúčastnilo také 25 odborníků ze Slovenska.

Hlavním hostem a spikrem symposia byl jeden z nejzkušenějších světových odborníků na střevní záněty prof. Geert DęHaens, jenž je v současné době přednostou IBD kliniky amsterdamského Academic Medical Centre (AMC). Původem Belgičan, žák prof. Paula Rutgeertse z věhlasné Katolické univerzity v Lovani (Leuven) a později též spolupracovník prof. Hanauera z Chicaga, vstoupil na světovou IBD scénu již velmi mlád a od té doby se stal autorem mnoha originálních publikací v renomovaných časopisech. Věnuje se v nich pře-

devším imunosupresivní a biologické léčbě IBD. Mezi jeho nejznámější práce patří koncept terapie Crohnovy nemoci označovaný jako „top-down“. Profesor DęHaens je navíc znám jako spoluzakladatel Evropské společnosti pro Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu (ECCO). Byl jejím prvním sekretářem a bez nadsázky lze říci, že jeho podíl na vzniku a rozmachu této organizace byl zcela klíčový.

Ve svém sdělení prof. DęHaens zdůraznil, že biologická léčba se stala základem léčby pro 15–30 % nemocných s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Dlouhodobou efektivitu biologické léčby zásadním způsobem ovlivňuje správný výběr pacientů. K minimalizaci rizika vedlejších a nežádoucích účinků biologické léčby je nesmírně důležitá pečlivá příprava všech nemocných před zahájením terapie, spočívající nejen ve screeningu latentní tuberkulózy, ale také v očkovacích schématech (hepatitida B, chřipka, varicella, Pneumokok apod.). Týmová spolupráce a především pečlivé monitorování po celou dobu podávání biologické léčby považuje Geert DęHaens za naprosto nezbytné. V holandských centrech je standardem současné používání biologik a thiopurinů; kombinace těchto dvou druhů léčiv je mnohem efektivnější než monoterapie. U nemocných, kteří dosáhli dlouhodobé remise, je na místě zvážit vysazení léčby.

Po skončení přednášky měli účastníci symposia možnost diskutovat s prof. DęHaensem a přítomnými chirurgy další postupy a léčbu celkem u 11 nemocných s IBD.

Závěr symposia obstaraly rovněž tradiční krátké kazuistiky s kvízem o ceny. Jsme přesvědčeni, že i letošní symposium Biologická terapie IBD splnilo svůj účel; jednak obohatilo účastníky o nové teoretické znalosti, současně ale umožnilo stanovit další léčebný postup u vesměs velmi komplikovaných pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou.

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, ISCAR a 1. LF UK Praha

e-mail: milan.lukas@email.cz

MUDr. Martin Bortlík

Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha

8. kongres radiační onkologie

Nový Jičín, 16. až 17. září 2011

V Novém Jičíně se konal již 8. ročník kongresu věnovaného převážně radiační onkologii. Kongres se konal pod záštitou Společnosti pro radiační onkologii, biologii a fyziku (SROBF) ČL JEP.

Úvodní přednáška prof. MUDr. Jindřicha Macháčka, CSc. z FN Olomouc byla věnovaná Curriculu vitae české radiační onkologie. V současnosti je radiační onkologie v České republice samostatný medicínský obor, který se zabývá prevencí, diagnostikou a terapií zhoubných nádorů a je zaměřena na teorii a praktické léčebné aplikace především ionizujícího záření. Vychází při tom z vědeckých poznatků biologie nádorů, radiobiologie, radiofyziky a farmakologie. Hlavní náplní oboru je léčba zhoubných nádorů i některých nenádorových onemocnění ionizujícím zářením a rovněž systémová léčba, jakou je chemoterapie, biologická a hormonální terapie. Nedílnou součástí oboru je rovněž suportivní léčba, doléčování a následná péče – dispenzarizace. Současné úkoly a nejbližší perspektivy oboru spočívají předně v rychlém zapojení sofistikované techniky do široké praxe. Spolu se zdatným vzdělaným personálem, dobrou organizací a potřebným ekonomickým zázemím bude zcela jistě do-

sahováno stále lepších léčebných výsledků v celé oblasti onkologie. Mezi další zásadní sdělení patřila přednáška prof. MUDr. Karla Odrážky, PhD. o personální a technické vybavenosti pracovišť radiační onkologie. Určitě je povzbuzující stále se zvyšující technická vybavenost a úroveň v tomto oboru, nicméně stále je nutné mnohé udělat, a to i v indikacích a využívání metody léčby zářením.

V bloku věnovaném klinickým aplikacím radioterapie zazněly přednášky s vlastními výsledky. Zásadní léčebnou modalitou karcinomu anu je konkomitantní chemoradioterapie s následným dozářením tumoru. V přednášce prim. MUDr. Hany Stankušové z FN Motol bylo zdůrazněno nedostatečné pochopení důležitosti a absolutní nezbytnosti důkladného digitálního rektálního vyšetření před zahájením jakékoliv léčby. Nesprávné zhodnocení stenózy a rozsahu postižení obvodu análního kanálu může znesnadňovat individuální posuzování vhodnosti aplikace boost pomocí brachyterapie nebo teleterapie, případně naplánování včasného derivačního výkonu. Komplexní onkologické centrum v Novém Jičíně prezentovalo výsledky s intraoperační radioterapií u karcinomu rekta, kterou provádí jako jediné pra-

coviště v České republice. Intraoperační RT je zde součástí multimodální léčby lokálně pokročilého onemocnění. Klinika onkologie a radioterapie z FN Hradec Králové prezentovala vlastní protokol pro zařazení rutinního testování lidských papilomavirů u nádorů hlavy a krku. Zatím nejsou k dispozici dostatečná data ke změně strategie léčby u jednotlivých nádorů hlavy a krku. Informace o HPV-statusu je však významnou informací pro stanovení prognózy pacienta. Z těchto důvodů je shoda v zájmu o zavedení diagnostiky HPV u nádorů hlavy krku.

Celý jeden blok přednášek byl věnován použití radiochirurgických metod. MUDr. Gabriela Šimonová z oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce prezentovala význam PET vyšetření mozku pro plánování léčby zářením na Gama noži. Zobrazovací metody s využitím PET přinášející více informací o biologických vlastnostech představují „biologické zobrazení“. Stejně je v radioterapii určení nádorového objemu (GTV) a právě biologické zobrazení umožňuje definovat odlišné pod-objemy ve vlastním objemu nádorovém. Kromě výše zmíněné diagnostiky a stagingu se zatím nejčastěji užívá PET vyšetření k odlišení lokální recidivy od postradiačních změn. PET vyšetření je s výhodou využíváno i při plánování radioterapie u nemalobuněčného karcinomu plic, což potvrdila práce autorů ze Slovenského národního ústavu v Bratislavě. Karcinom prostaty má stále vzrůstající incidenci, a je proto výzvou pro onkology i urology. Zkoumají se hypofrakcionační režimy radioterapie (FN Na Bulovce) a u části pacientů kombinace s hormonální léčbou. Zde již existují data prokazující zlepšené přežití proti samostatné radioterapii. Update kombinace hormonální léčby a radioterapie prezentovala MUDr. Hana Perková z Nového Jičína. Radiochirurgii s použitím přístroje CyberKnife byly věnované další sdělení z oddělení radioterapie FN Ostrava. CyberKnife, je využíván mimo jiné i k léčbě pacientů s karcinomem prostaty nízkého rizika rekurence, kde je využívána hypofrakcionovaná léčba s vyšší jednotlivou dávkou a malým počtem frakcí. Jak obtížná může být správná definice cí-



lových objemů v léčbě maligních gliomů popsal prim. MUDr. Luboš Slavíček z onkologického oddělení v Jihlavě. Důležitou součástí léčby maligních gliomů je radioterapie, především pooperační. Ta prodělala v posledních 20 letech výrazný posun, nicméně to nejdůležitější, totiž rozsah ozařované tkáně po operaci, stále není jasně definován.

Prezentace zaměřené na fyzikální aspekty léčby zářením byly převážně věnované zkušenostem jednotlivých pracovišť s ověřováním dávky záření. Část přednášek se zabývala brachyterapií, neboli vnitřním ozařováním, především karcinomem prostaty. Byly zde hlavně prodiskutovány možné problémy, se kterými se při aplikaci brachyterapie můžeme v praxi setkat.

*doc. MUDr. Renata Soumarová, PhD., MBA
lékařská ředitelka,
vedoucí Komplexního onkologického centra Nový Jičín
Radioterapie, a.s.
Purkyňova 2138/16, 741 01 Nový Jičín
email: renata.soumarova@radioterapie.cz*

XIX. výroční sjezd České oftalmologické společnosti ČLS JEP Ostrava, 22. až 24. září 2011

Ve dnech 22. až 24. září 2011 se do Ostravy po 7 letech vrátila jedna z nejvýznamnějších národních lékařských odborných konferencí – XIX. výroční sjezd České oftalmologické společnosti.

Kongres, který pořádala Oční klinika Fakultní nemocnice v Ostravě pod záštitou ředitele FN MUDr. Svatopluka Němečka a ČLS JEP, se konal v moderních prostorách přednáškového centra Vysoké školy báňské – Technické univerzity Ostrava.

Po celé tři dny byl bohatý odborný program probíhající paralelně ve dvou sálech sledován téměř 700 oftalmology a 150 odbornými očními sestrami nejen z České republiky, ale také ze zahraničí. Největší počet zahraničních účastníků byl tradičně ze Slovenska, ale zúčastnili se také lékaři z Malty či Kanady.

Na slavnostním zahájení kromě představitelů České oftalmologické společnosti promluvil k lékařům i MUDr. Václav Procházka, PhD., náměstek pro vědu a výzkum z Fakultní nemocnice Ostrava. Ten vyzdvihl zejména dynamiku, s jakou se obor oftalmologie vyvíjí, a také aktivní spolupráci oftalmologie s jinými obory medicíny.

Přednáškový maratón téměř sta odborných sdělení byl doplněn o moderní formáty Live surgery – on line přenosy nit-

ročních operací z operačních sálů Oční kliniky FN Ostrava a kulaté stoly, které se věnovaly aktuálním novinkám v oftalmologii.

Live surgery byla přenášena k účastníkům do posluchárny, kde tyto operace komentoval jeden z našich nejvýznamnějších oftalmologů – profesor MUDr. Pavel Rozsívál, CSc., FEBO.

Přednosta Oční kliniky MUDr. Petr Mašek, CSc., FEBO operoval pacienta s glaukomem, kterému během zavedl drenážní implantát Ex-press. Tento implantát se užívá u pokročilých forem glaukomu a je po schválení hrazen zdravotní pojišťovnou.

Zástupce přednosta MUDr. Dalibor Cholevík prováděl operace šedého zákalu s implantací klasických i prémiových nitroočních čoček. Zatímco klasické čočky jsou hrazeny zdravotní pojišťovnou, čočky prémiové pojišťovny nehradí. Tyto prémiové nitrooční čočky umožňují pacientům vidění do dálky i do blízka, a zbaví je tak závislosti na brýlích až v 90 % běžných činností.

Operace s použitím těchto prémiových čoček byla jako první v České republice provedena v přímém přenosu na obou očích, což označil profesor Rozsívál za průlomové. Celý pře-



Zahájení kongresu (zleva) doc. MUDr. Šárka Pitrová, CSc., FEBO – předsedkyně České oftalmologické společnosti, prof. MUDr. Anton Gerinec, CSc. – předseda Slovenské oftalmologické společnosti, MUDr. Václav Procházka, PhD. – náměstek FN Ostrava pro VaV a MUDr. Petr Mašek, CSc., FEBO – prezident kongresu



MUDr. Dalibor Cholevík při Live surgery operuje prémiovou nitrooční čočku

nos byl sponzorován firmou Alcon, díky které také bylo možné použít uvedené implantáty.

Prémiovým čočkám byl věnován i jeden z kulatých stolů. O problematice, výhodách a nevýhodách diskutovali přední odborníci – prof. E. Vlková, prof. P. Rozsival, doc. D. Baráková, prim. K. Marešová a celou diskuzi vedla předsedkyně České oftalmologické společnosti doc. Š. Pitrová.

Dalším z témat kulatých stolů, které vedl profesor M. Filippec, bylo řešení keratokonu – odborníci se shodli na individualizovaném přístupu k pacientům s použitím moderních diagnostických postupů a využitím celého spektra řešení – tvrdých kontaktních čoček, cross-linkingu i transplantace rohovek.

Jeden z kulatých stolů vedl dr. P. Šmehlík, a to na téma, které dnes v nějaké formě obtěžuje téměř všechny věkové skupiny – syndrom suchého oka.

Velmi inspirativní byl také blok o refrakčních operacích, které jsou nejviditelnějším segmentem oftalmologie pro laiky. Ukazuje se, že oftalmologie – jako již mnohokrát v minulosti – je průkopníkem v oblasti nových technologií – nejnověji v oblasti tzv. femtosekundových laserů, které dnes začínají být standardem nejen u refrakčních operací, ale prosazují se také u nejčastějšího operačního zákroku vůbec – operace katarakty. Zde se ukazuje prolínání refrakčních operací se standardními operacemi šedého zákalu. Tyto nebude ve velmi blízké budoucnosti možné provozovat bez podpory plně vybaveného refrakčního centra.

O vysoké odborné úrovni svědčí také prezentace o novinkách v oblasti rohovkové chirurgie – včetně nových typů keratoprotéz – mj. práce profesorky N. Jiráskové.

Mezioborová spolupráce oftalmologie a jiných oborů byla nedílnou součástí mnoha přednášek. Zejména neurologie a neurochirurgie jsou obory, které spolupracují s oftalmologií velmi úzce. Na mnoha sděleních se podíleli i odborníci z patologie, biochemie a molekulární medicíny, hematologie, stomatochirurgie, ORL a plastické chirurgie. Jednou z nejzajímavějších přednášek z tohoto bloku bylo sdělení autorů J. Cvek, P. Mašek, D. Feltl (Onkologická a oční klinika FN) o stereotaktické radiochirurgii uveálních melanomů přístrojem CyberKnife. Fakultní nemocnice v Ostravě má jako jediná ve střední a východní Evropě k dispozici tento nejmodernější přístroj k ozařování nádorů a Oční klinika soustřeďuje pacienty s očními melanomy z celé České republiky.

Celkově byl XIX. výroční sjezd ČOS velmi úspěšný, v mnoha ohledech inovativní a byl kladně hodnocen jak organizátory, tak účastníky kongresu. Ti také ocenili vstřícnost a prezentaci prostředí, ve kterém se kongres odehrával, i prezentaci regionu a samotného města Ostravy. Kongres tak nastavil vysoko laťku pro příští největší setkání oftalmologů, které se uskuteční v září 2012 v Plzni.

*MUDr. Dalibor Cholevík, MUDr. Jan Nemčanský,
MUDr. Petr Mašek, CSc., FEBO
přednosta Oční kliniky FN Ostrava
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava
e-mail: petr.masek@fno.cz*

Ludovít M. Jurga a kol.
KLINICKÁ A RADIČNÁ
ONKOLÓGIA

Martin: Osveta 2010, 1568 s. ISBN 9788080633028.

Vydavatelství Osveta vydalo v Martine v roce 2010 úctyhodnou monografii *Klinická a radiční onkologie*, kterou z valné části napsal a redakčně uspořádal prof. MUDr. Ludovít M. Jurga DrSc. Vzhledem k rozsahu a obsažnosti díla přizval dalších 163 spolupracovníků ze slovenských a českých pracovišť.

Dílo je dvousvazkové a má 1568 stran. Je rozděleno do pěti oddílů: I. Principy klinické a radiční onkologie. II. Hematologické zhoubné nádory. III. Solidní nádory. IV. Možnosti léčby metastatické choroby a V. Klinická praxe v onkologii.

Je nad síly recenzenta, aby odborně mohl posoudit všechny pasáže včetně úzce specializovaných současných výzkumných přínosů pro praktickou aplikaci.

Souhlasím s hlavním autorem a poradatelem díla, že pro čtenáře „je podstatné držet krok s vědomostní bází, která v onkologii roste rychleji než v jiných lékařských disciplínách. Tato kniha je pokusem o encyklopedický souhrn lavinovitě se množících informací.“ A to se skutečně podařilo. Monografie by měla být dostupná každému lékaři, fyzikovi, biologovi nebo inženýrovi, který v klinické onkologii nebo participujících disciplínách pracuje. Najde v ní odpověď na otázky, kterého zajímají, a nejasnosti, které ho napadnou v průběhu pracovního procesu. Jako záruka spolehlivosti údajů svědčí i to, že mnohé statě zpracoval vícečlenný kolektiv autorů, což nesporně přispívá jejich věrohodnosti.

Současná generace lékařů si neuvědomuje, jak těžce se v minulém století probojovávala samostatnost nových oborů. Ještě moji učitelé velkých oborů (interny nebo chirurgie) hájili stanovisko, že disciplíny jako např. rentgenologie, ale i onkologie musejí být výukovou součástí těchto oborů. Byli i proti organizačnímu osamostatňování nových lékařských disciplín. Teprve samostatná pracoviště umožnila růst nových kvalitních specialistů a s tím související prudký rozmach nových medicínských poznatků a nových metodických přístupů. Onkologie jako samostatný obor vzniká až v sedmdesátých letech 20. století.

Ministerstvo zdravotnictví rozhodlo o koncentraci výzkumných prostředků na společensky nejzávažnější zdravotní oblasti a byl založen VÚKEO (Výzkumný ústav klinické a experimentální onkologie), IKEM (Institut klinické a experimentální medicíny), IHE (Institut hygieny a epidemiologie) a další instituce.

Ministr se opíral o síť hlavních odborníků a o vědeckou radu, kde za rozvoj a za úroveň práce u vytypovaných oborů mu odpovídali jednotliví členové užšího předsednictva. Znamenalo to i finanční zvýhodnění těchto disciplín a vedoucích pracovišť.

Na fakultách vznikaly z iniciativy lokálních představitelů nové ústavy a katedry v souladu s těmito trendy.

Kromě výzkumných pracovišť přímo řízených MZd existovaly hlavní problémové komise, které podchycovaly všechny státem podporované výzkumné úkoly.

Omlouvám se čtenářům za toto odbočení v recenzním posudku, ale kapitola o historii české klasické experimentální a radiční onkologie je psaná chaoticky, s minimální znalostí historie minulého století, jejíž pamětníci ještě žijí. Navíc je neúplná, např. zcela opomenuti jsou čeští onkohematologové prof. MUDr. M. Netoušek, DrSc., prof. MUDr. F. Heřmanský, DrSc., prof. MUDr. L. Donner, DrSc., prof. MUDr. B. Wiedermann, DrSc. a jejich pracoviště, chybí zmínka o ÚHK (Ústav hematologie a krevní transfuze). Čeští a slovenští radiobiologové byli 30 let organizováni v radiobiologické sekci Společnosti nukleární medicíny a radiční hygieny ČS JEP, která vznikla na bázi biofyzikální společnosti založené prof. F. Herčíkem. Československá radiobiologie měla mezinárodní jméno a organizovala v republice dva evropské kongresy, její prezident byl dva roky prezidentem Evropské společnosti radiční biologie atd.

O občanských iniciativách se sice autorka statí okrajově zmiňuje, ale skutečnost je naprosto jiná než je její interpretace.

Musel jsem komentovat kapitolu doc. PhDr. Věry Linhartové, CSc., neboť na rozdíl od ní jsem byl od roku 1950 „přítom“ a je škoda, že kapitola nebyla svěřena nestorovi české onkologie doc. MUDr. V. Bekovi, DrSc., který má kompletní dobovou dokumentaci.

Historie ve Slovenské republice je psána přehledně a poskytuje i objektivní informaci o vývoji oboru na celém Slovensku. K prof. MUDr. V. Thurzovi bych doplnil, že byl československým představitelem v RVHP organizaci onkologického výzkumu. Představitelé členských zemí se každoročně setkávali k odborným diskuzím a iniciovali řadu společných výzkumných projektů.

Důležitější v této onkologické encyklopedii jsou odborné statě. Prof. Jurgovi je možné blahopřát k výběru autorů a hlavně k odvaze zařadit i nové často nepopulární, ale o to důležitější kapitoly. Začíná sám věcnou kapitolou o současné onkologii jako součásti medicíny založené na důkazech.

Molekulárně biologické základy i kancerogeneze jsou důležitou informací pro kliniku, stejně jako epidemiologie

nádorů a základy prevence. Nezbytnou součástí týmové práce v onkologii je spolupráce s diagnostikem, se zobrazovacími metodami a jejich příspěvek pro staging a stratifikaci. Onkolog musí znát možnosti, které mu toto vyšetření může poskytnout. Podobné informace musí mít o možnostech chirurgické léčby. Znalost paraneoplastických syndromů pomáhá v klinickém myšlení onkologa. Povědomí o principech radiční onkologie, protinádorová chemoterapie a hormonální léčba jsou pro práci s pacientem samozřejmostí. Transplantace hematopoetických buněk nabývá stále více na významu.

Pozitivně hodnotím zařazení pasáží o etických aspektech klinických studií a o základech biostatistiky. Důležité jsou kapitoly o farmakoterapii a rehabilitaci. Je dobře, že prof. Jurga upozorňuje na potřebu a způsoby komunikace s pacientem a potřebu respektovat pacientovo rozhodnutí. Vítám otevřenost kapitoly prof. V. Mornsteina o alternativní medicíně. Nezbytnou je kapitola o paliativní péči. Se zájmem jsem si přečetl pasáže o lékařské etice, která bohužel mnoha našim lékařům stále chybí.

Následujících 37 kapitol pojednává o jednotlivých systémových nebo organových malignitách. Možnosti léčby metastáz jsou rozděleny podle jejich nejčastější lokalizace.

Kapitoly 72 až 97 jsou zobecněním nejčastějších klinických projevů v průběhu nebo po léčbě, o interakci léků, o léčbě v těhotenství, o nádorové multiplicitě, o kvalitě života po léčbě.

Samostatné kapitoly jsou věnovány chybám a omylům v onkologii a právním aspektům. Zcela závěrečnou stať prof. Jurga nadepsal Advokacie v onkologii a uvádí mottem „Kvalita onkologické péče je víc než způsob léčby“. Pojem advokacie, který se v angličtině často užívá, představuje soubor poznatků ovlivňujících kvalitní onkologickou péči umožňující především přežívání nemocných. Postrádám však ve statí větší důraz na činnost patientských iniciativ, v jakou je např. Liga proti rakovině nebo mammární kluby, kde by byla zapotřebí větší angažovanost lékařů a především onkologů.

Profesorovi MUDr. L. Jurgovi se úspěšně podařilo s širokým okruhem spolupracovníků napsat onkologickou encyklopedii, která bude roky sloužit při výchově mladých, zkvalitňování poznatků aktivních lékařů, a to nejen onkologů. Onkologie jak je v monografii zdůrazněno vyžaduje týmovou spolupráci více odborníků různých specializací.

Především hlavnímu autorovi upřímně blahopřeji a uvědomuji si, jak mnoho času dílu musel věnovat.

prof. MUDr. Zdeněk Dienstbier, DrSc.

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč, 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 ČLS 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](http://www.cls.cz/dokumenty/objednavka_publicace.doc) – 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 redakci posuzovány, ale autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak NTS objednávku neobdrží, bude dedikace v korektuře vyškrtuta.

Na stejné [www stránce](http://www.cls.cz/dokumenty/prohlášení_autoru.doc) (adresa [adresa http://www.cls.cz/dokumenty/prohlášení_autoru.doc](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 *Cas 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 vracíte 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.**

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. **Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel zpracované pro jednobarevný tisk.** 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 původním dopisu při zaslání rukopisu vedoucímu redaktorovi je nutné přesně uvést, **kteřé 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 právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. **Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.**

KLÍČOVÁ SLOVA

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

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. **Citace 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, Žáček P. Chirurgie srdečních chlopní (... nejen pro kardiolo-

chirurgy) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.

2. Jiskra J. Autoimunitní polyorganové syndromy. In: Límanová Z, et al. *Trendy soudobé endokrinologie, štítná žláza*. Praha: Galén 2006; 227–237.

3. Dunovský J. Umluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech. České Budějovice: Zdravotně sociální fakulta JU 2003; 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?no-de=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 ©). Vyzádejte 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.

PRÁVO K UVEŘEJNĚNÝM PŘÍSPĚVKŮM

Česká lékařská společnost má k uveřejněným příspěvkům výlučné nakladatelské právo. Za informování autorů v tomto smyslu zodpovídá vedoucí redaktor.

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 redakci přijímány pouze s anglickým překladem, který dodá autor. Článek v angličtině podléhá stejným požadavkům recenzentů jako článek v češtině a po proběhlém recenzním řízení a 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 VŠECH FOREM RUKOPISŮ

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

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

Redakce nepřijme práce: 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 posílání 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.

1. 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 1969 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu tři američtí zakladatelé molekulární biologie – fyzik Max Delbrück, biochemik Alfred Day Hershey a lékař Salvador Edward Luria.

SALVADOR EDWARD LURIA

(1912–1991)

V Turíně, metropoli severoitalského Piemontu, přišel 13. srpna 1912 v židovské obchodnické rodině na svět druhorozený syn jménem Salvatore. Jeho otec, školný účetní David Luria, vedl malý tiskařský podnik, matkou byla Ester rozená Sacerdoteová. V rodném městě vychodil chlapec všechny své školy a z nich Liceo d'Azeglio – jednu z nejlepších italských středních škol – už v éře fašismu. S průměrným prospěchem a bez velké chuti k učení se po maturitě v roce 1929 zapsal ke studiu na Lékařské fakultě Turínské univerzity, protože si to rodiče přáli. V následujících letech při studiu pracoval u průkopníka výzkumu tkáňových kultur – profesora anatomie Giuseppe Leviho. Nepřilnul však k histologii, nýbrž k matematice a fyzice, z nichž mu spolužák Ugo Fano prostřednictvím astronomie dával večerní lekce. Pod Fanovým vlivem přehodnotil „Salva“ své představy o lékařské kariéře ve prospěch fyziky.

Rozhodl se pro radiologii, v níž viděl můstek mezi medicínou a fyzikou. V roce 1935 byl na turínské lékařské fakultě promován s vyznamenáním. Prací v radiologickém ústavu se nestihl nadchnout, brzy byl povolán k vojenské zdravotní službě. V roce 1937 odešel do Říma doškolit se v radiologii a zároveň studovat fyziku. Po roce ve Fyzikálním ústavu Římské univerzity dospěl k závěru, že na tomto poli už zůstane amatérem, stihl však poznat nový obor radiální biologie a kvantový model genové mutace německého fyzika Maxe Delbrücka s pojetím dosud abstraktního genu jako molekuly. Luriovi se Delbrückova myšlenka zdála „*otvírat cestu ke svatému Grálu biofyziky*“. Začal přemýšlet o způsobech ověření této hypotézy. V genetickém výzkumu byly tehdy pokusy prováděny převážně na octomilkách, Luria však tušil, že k přesnému měření účinků ozáření potřebuje organismy menší, jednodušší a dostupné ve velkém množství. Když ho mikrobiolog Geo Rita pozval do své laboratoře, kde při zjišťování bakteriální kontaminace vody v Tibeře pracoval s bakteriofágy, Luria hned vyušil, že obsahují geny, a pochopil, že právě našel ideální pokusné organismy.

V červenci 1938 získal stipendium italské vlády k jednoročnímu pobytu ve Spojených státech. Doufal v setkání s Delbrückem, už od loňska v Pasadeně také pracujícím s bakteriofágy. Vzápětí však byl na zákon povýšen Mussoliniho antisemitský „Manifesto della

razza“ uznávající za pravé Italy pouze árijce a Luriovo stipendium bylo zrušeno. Salvatore odešel do Francie, dosáhl tam stipendia Národního výzkumného fondu a v laboratoři Fernanda Holwecka v pařížském Radiologickém ústavu se po boku vedoucího laboratoře a Elieho Wollmana zapojil do pokusů srovnávajících účinky paprsků X různé energie s účinky paprsků alfa na fága C16 bakterie *Escherichia coli* (Effect of Radiations on Bacteriophage C16. Nature 1940; 145: 935–936; s Wollmanem a Holweckem).

Když se v červnu 1940 blížila německá armáda k Paříži, ujel Salvatore na kole do Marseille, opatřil si americké vízum a přes Španělsko se dostal do Lisabonu, odkud v září odplul do Spojených států amerických (Holweck byl okupanty zatčen a zemřel ve vězení v roce 1941, Wollman s manželkou byl v roce 1943 poslán na smrt do Osvětimi). Luria přistál 12. září v New Yorku, tam s pomocí rovněž uprchlého Enrica Fermiho dostal stipendium Rockefellerovy nadace a místo výzkumného asistenta na Lékařsko-chirurgické koleji Kolumbijské univerzity. Pro Nový svět si změnil italské jméno Salvatore ve španělské Salvador, k němuž připojil anglické Edward. S fyzikem Frankem M. Exnerem ozařoval fágy v různých prostředích a zjistil, že makromolekuly bílkovin do jisté míry fágy chrání před paprsky X (The Inactivation of Bacteriophages by X-Rays: Influence of the Medium. Proc Natl Acad Sci USA 1941; 27: 370–375; s Exnerem).

Dne 30. prosince 1940 zajel do Filadelfie na výroční kongres Americké fyzikální společnosti, jehož se účastnil také Max Delbrück, pracující tehdy na nashvillské Vanderbiltově univerzitě. Hned na Nový rok 1941 se oba sešli v Luriově laboratoři a naplánovali si experimenty pro příští setkání v létě 1941 v Biologické laboratoři Kolumbijské univerzity v Cold Spring Harboru na Long Islandu. V prvních společných pokusech pak přidávali k bakteriálnímu kmeni jeden pomaleji a jeden rychleji působící typ fága v neúspěšné snaze zastihnout intermediární stadium růstu. Biofyziku Thomasi Foxenu Andersonovi na konci roku 1941 Luria **pomáhal pořizovat první elektronmikroskopické snímky bakteriofágů a přesně měřit jejich velikost** (The Identification and Characterization of Bacteriophages with the Electron Microscope. Proc Natl Acad Sci USA 1942; 28: 127–130; s Andersonem). První americký výzkumník bakteriofágů Jacques Jacob Bronfenbrenner byl nadšen: „*Mein Gott! Oni mají oči!*“ Salvador pak získal Guggenheimovo stipendium a užil je k pobytu na Princetonské univerzitě a pak v Delbrückově nashvillské laboratoři.

V roce 1943 se stal instruktorem v Ústavu bakteriologie Indické univerzity v Bloomingtonu. Tam v přípravě

pokusů s interferencí mezi fágy T1 a T2 napadnuvšími tutéž buňku *E. coli* izoloval T1-rezistentní varianty bakterie expozicí přirozené T1-senzitivní *E. coli* nadbytku fága T1 a chtěl vědět, zda jsou tyto varianty indukované stykem přirozené *E. coli* s fágem (pak by relativní frekvence rezistentních variant byla konstantní), nebo zda vznikají spontánně a fágem jsou pouze selektovány (pak by jejich relativní frekvence stoupala). Nálezy od kultury ke kultuře značně kolísaly. Při fakultním večírku v únoru 1943 mu pohled na jackpot hracího automatu vnukl myšlenku, že frekvence rezistentních variant podléhá týmž pravidlům. Svou domněnku o spontánních mutacích poslal Delbrückovi a ten vypracoval „fluktuální test“ hypotéz o původu mutací, jímž statisticky potvrdil spontánní původ T1-rezistentních variant. Luria s Delbrückem tak **prokázal, že rezistenci vůči fágu získává bakterie nikoli adaptací, nýbrž mutací**, a rovněž **prokázal, že mutace mohou vznikat náhodně a nezávisle na vnějším prostředí** (Mutations of Bacteria from Virus Sensitivity to Virus Resistance. Genetics 1943; 28: 491–511; s Delbrückem). Touto studií Luria s Delbrückem **položil základ bakteriální genetiky a vytvořil standard pro analýzu a prezentaci experimentálních výsledků v genetickém výzkumu**.

Delbrück se tehdy spřátelil se saint-louisským biochemikem Alfredem Dayem Hersheyem zkoumajícím bakteriofágy na Washingtonové univerzitě. Hershey tam Delbrücka pozval a Max vyjednal i Luriovu spoluúčast. Tak se v dubnu 1943 v Saint Louisu uskutečnila „první fágová schůzka“ a zrodila se „fágová skupina“, která ve „fágové smlouvě“ vyzvala všechny badatele, aby v zájmu srovnatelnosti experimentálních výsledků z různých laboratoří soustředili výzkum na sedm bakteriofágů infikujících kmen B bakterie *E. coli*. Čtvrtým členem skupiny se stal Thomas Foxen Anderson, autor první sady elektronmikroskopických snímků bakteriofágů.

Delbrück pak upřel pozornost k fágové replikaci, kdežto Luria pokračoval ve výzkumu mutací a v roce 1944 **objevil, že i fágy mutují**, často ve formy napadající rezistentní bakterie (Mutations of Bacterial Viruses Affecting Their Host Range. Genetics 1945; 30: 84–99). V roce 1945 byl jmenován „assistant professor“ a uzavřel sňatek se studentkou psychologie Zellou Hurwitzovou. První společný rok strávili v Cold Spring Harboru, kde Salvador ve službách Úřadu vědeckého výzkumu a vývoje washingtonského Carnegieova ústavu vedl výzkum rezistence bakterií vůči antibiotikům. Po návratu na Indickou univerzitu studoval ve fágových kulturách usmrcených ultrafialovými paprsky odchylky množství usmrcených fágů od předpokládané přímé úměrnosti intenzitě ozáření a zjistil,

že vstoupí-li dva či více „mrtvých“ fágů do téže bakterie, často opět ožijí a tvoří normální živé potomstvo. Tak **objevil první příklad reaktivace organismů poškozených zářením a vyložil jej jako výsledek rekombinace**, kterou v roce 1946 objevili Delbrück a Hershey (Reactivation of Irradiated Bacteriophage by Transfer of Self-Reproducing Units. Proc Natl Acad Sci USA 1947; 33: 253–264). Na první oficiální schůzce „fágové skupiny“ v březnu 1947 se sešlo osm členů v čele s Delbrückem k formulaci základních úkolů. Téhož roku Luria získal americké občanství a hodnost „associate professor“ bakteriologie. Rok nato se mu narodil syn Daniel, budoucí politický ekonom. Turínský kolega od Leviho Renato Dulbecco byl spoluautorem další práce o rekombinaci (Genetic Recombinations Leading to Production of Active Bacteriophage from Ultraviolet Inactivated Bacteriophage Particles. Genetics 1949; 34: 93–125; s Dulbeckem).

V roce 1950 byl Salvador Luria jmenován řádným profesorem bakteriologie na Illinoiské univerzitě v Urbaně. Pokračoval ve studiu fágové genetiky a na jaře 1952 dospěl se studentkou Mary Humanovou k významnému objevu díky laboratorní nehodě, po níž rozbitou zkumavku s kulturou *E. coli* senzitivní vůči fágům nahradil kulturou bakterie *Shigella dysenteriae* a fágy po expozici této bakterii pak v kultuře *E. coli* nerostly. V sérii pokusů vystřídal různé druhy fágů i kmenů *Escherichii* a *Shigell*. Některé fágy zmizely, o jednu generaci později nebo v kultuře jiné bakterie se pak opět objevily. Luria tak **objevil genetickou variaci navozenou hostitelem**, později známou jako **jev restriktce a modifikace** (A Nonhereditary, Host-Induced Variation of Bacterial Viruses. J Bacteriol 1952; 64: 557–569; s Humanovou). V roce 1953 vyšla jeho učebnice obecné virologie (General Virology. New York: Wiley & Sons 1953; London: Chapman & Hall 1953) a získala si brzy velkou oblibu. Téhož roku měl Luria vystoupit na výročním sjezdu Společnosti pro obecnou mikrobiologii v Oxfordu, ale přičiněním McCarthyova výboru nedostal vízum. V roce 1955 se stal dlouholetým editorem nového časopisu Virology.

Akademický rok 1958/1959 strávil na Massachusettském technologickém institutu (MIT) v Cambridge u Bostonu ja-

ko poradce pro zamýšlenou reorganizaci tamního biologického oddělení a pro rozvoj mikrobiologického programu. Když mu pak v roce 1959 bylo nabídnuto přednostství mikrobiologického oddělení MIT, rád opustil tehdy už houstnoucí tlačeničky kolem výzkumu fágů a nabídku přijal, aby se v následujících letech soustředil na studium kolicinů, ve vodě rozpustných proteinů s antibiotickým účinkem, produkovaných mikroby čeledi *Enterobacteriaceae*. Kvůli kolicinům poškozujícím buněčnou membránu, jejichž jediná molekula stačí k usmrcení buňky, se Luria v roce 1953 vypravil k Jacquesu Monodovi do pařížského Pasteurova ústavu. K zodpovězení otázky, jak procházejí koliciny lipidovou vrstvou membrány, potřeboval však po návratu víc než 10 let, než **objevil, že kolicin zastavuje tok energie umožňující transport živin do buňky, neboť ruší rozdíl elektrických potenciálů vně a uvnitř buňky tím, že vytváří v membráně kanálky průchodné pro ionty a malé molekuly**. V roce 1964 byl v MIT jmenován „Sedgwick Professor“ biologie. V letech 1968–1969 byl prezidentem Americké společnosti pro mikrobiologii.

V roce 1969 dostal spolu s Delbrückem cenu Louisy Gross Horwitzové za základní výzkum v biologii nebo biochemii. Celá trojice zakladatelů „fágové skupiny“ pak „za své objevy týkající se mechanismu replikace a genetické struktury virů“ obdržela Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu. Na slavnosti ve Stockholmu 10. prosince 1969 řekl profesor Karolinského ústavu Sven Gard v prezentační řeči, že pocta náleží na prvním místě Delbrückovi, který proměnil výzkum bakteriofágů z mlhavého empirismu v exaktní vědu, analyzoval a definoval podmínky pro přesné měření biologických jevů a spolu s Luriou vypracoval kvantitativní metody a stanovil statistická měřítka pro vyhodnocování, což umožnilo následující pronikavé studie. Gard řekl, že silnou stránkou těch dvou je teoretická analýza, kdežto Hershey je především nesmírně zručný experimentátor, a všechny tři prohlásil za skutečné zakladatele molekulární biologie. Dne 10. prosince 1969 měl Luria nobelovskou přednášku (Phage, Colicins, and Macroregulatory Phenomena. Science 1970; 168: 1166–1170).

V roce 1970 byl v MIT jmenován „Institute Professor“ biologie a dva roky nato ředitelem v rámci MIT plánovaného

Střediska pro výzkum rakoviny. Zbudoval je za rok z místní čokoládovny a rychle mu dobyt pověst vrcholného vědeckého pracoviště. Těžiště vlastní činnosti přesunul od výzkumné k učitelské práci na univerzitě. Jako společensky angažovaný člověk se účastnil rozprav o mezích rozvíjející se technologie rekombinací DNA (Ethical and Institutional Aspects of Recombinant DNA Technology. In: Hanson ED. (ed.) Recombinant DNA Research and the Human Prospect. Washington, DC: American Chemical Society 1983). Vyhověl výzvě Nadace Alfreda P. Sloana přispět do série vědeckých autobiografií (A Slot Machine, a Broken Test Tube. New York: Harper & Row 1984). V roce 1985 složil funkci ředitele Střediska pro výzkum rakoviny MIT. Jako emeritní profesor však zůstal v MIT do konce života. Zemřel na rakovinu 6. února 1991 ve svém domě v massachusettském Lexingtonu.

LITERATURA

1. Bertani G. Salvador Edward Luria (1912–1991). Genetics 1992; 131(1): 1–4.
2. Garraty JA, Carnes MC. (eds.) American National Biography. New York – Oxford: Oxford University Press 1999; 14: 144–145.
3. Judson HF. Salvador Edward Luria. Lancet 1991; 337: 606.
4. Luria SE. Genetics of Bacteriophage. Ann Rev Microbiol 1962; 26: 205–240.
5. Luria SE. A Slot Machine, a Broken Test Tube: An Autobiography. Harper & Row 1984.
6. Magill FN. (ed.) The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 3: 1065–1072.
7. McMurray EJ. (ed.) Notable Twentieth-Century Scientists. New York: Gale Research Inc. 1995; 3: 1281–1284.
8. Siddiqi O. In Memoriam Salvador Edward Luria. Current Science 1991; 60: 393–394.
9. Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark. Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 336.
10. Wasson T. (ed.) Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987; 648–649.

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